T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

PREDİYABETİ OLAN VE OLMAYAN BİREYLERDE RETİNOPATİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ECEM ALTUNTAŞ

AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2022



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

PREDİYABETİ OLAN VE OLMAYAN BİREYLERDE RETİNOPATİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ECEM ALTUNTAŞ

AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi ABDULKADİR KAYA

DÜZCE-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve sevgilerini esirgemeyen değerli hocalarıma başta tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir KAYA'ya, asistanlığa başladığımız andan itibaren her zaman anne sevgisiyle, merhameti ve desteğiyle yanımda olan Doç. Dr. Zerrin GAMSIZKAN'a, değerli Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Nejat KÜÇÜKDAĞ'a

Tüm tez hastalarımın göz muayenelerini yapan, bu süreçte hiçbir yardımı ve desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Dr.Öğr.Üyesi Taha SEZER'E,

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, tez sürecinde de desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, uyum içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hastanemiz içerisinde her zaman özveriyle, gayretle çalışan; tez sürecinde de bana yardımlarını esirgemeyen bütün hemşire, sekreter, personel ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Düzce'de olduğum süre boyunca her zaman yanımda olup, bana destek olan arkadaşlarım Dr. Mümine ÖZTÜRK'e, Dr. Alpin Derya ÇINAR'a, Dr. Eda KAYABAŞI'na, aramıza sonradan katılsa da bizi tamamlayan, kısa sürede güzel zamanlar geçirdiğimiz Dr. Büşra Nur UYANIK'a

Bugünlere kadar gelmemi sağlayan, maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyen, ne kadar uzak olsak da her zaman sevgi ve merhametlerini yanımda hissettiğim sevgili ailem; başta babam Tayyip ALTUNTAŞ, annem Meryem ALTUNTAŞ'a ve gözümde her zaman minik kalacak kız kardeşim Ceren ALTUNTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

EKİM 2022 Dr. Ecem ALTUNTAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR iv

İÇİNDEKİLER v

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ viii

EKLER DİZİNİ ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

TABLOLAR DİZİNİ xii

ŞEKİLLER DİZİNİ xiii

ÖZET xiv

ABSTRACT xvi

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Diyabetes Mellitus 3

2.1.1. Diyabetes mellitus tanımı 3

2.1.2. Diyabetes mellitus epidemiyolojisi 3

2.1.3. Diyabetes mellitus maliyeti 4

2.1.4. Diyabetes mellitus tanısı 5

2.1.5. Diyabetes mellitus sınıflaması 5

2.1.6. Diyabetes mellitus komplikasyonları 6

2.1.7 Diyabetin tedavisi 17

2.2. Prediyabet 21

2.2.1. Prediyabet tanımı 21

2.2.2. Prediyabet epidemiyolojisi 22

2.2.3. Prediyabet tanısı 23

2.2.4. Prediyabet taraması ve risk faktörleri 24
2.2.5. Prediyabet tedavisi 29
2.3. Prediyabetin Diyabetes Mellitusa İlerlemesi 31
2.4. Prediyabet ve komplikasyonlar 33
2.4.1. Prediyabet ve makrovasküler komplikasyonlar 33
2.4.2. Prediyabet ve mikrovasküler komplikasyonlar 34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 36
3.1. Araştırmanın Amacı ve Şekli 36
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer 36
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi 36
3.4. Hipotezler 37
3.5. Etik Kurul ve İzin 37
3.6. Verilerin Toplanması 38
3.7. Güç Analizi 38
3.8. İstatistiksel Analiz 38
4. BULGULAR 40
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇLAR 54
7. KAYNAKLAR 55

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

TİP 1 DM:	Tip 1 Diyabetes mellitus
TİP 2 DM:	Tip 2 Diyabetes mellitus
TDV:	Türkiye Diyabet Vakfı
TEMD:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TURDEP:	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
ASM:	Aile Sağlığı Merkezi
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ADA:	Amerika Diyabet Cemiyeti
APG:	Açlık Plazma Glukozu
ASKVH:	Aterosklerotik kardiyo vasküler hastalık
BAG:	Bozulmuş açlık glukozu
BGT:	Bozulmuş glukoz toleransı
CFT:	Santral fovea kalınlığı
DKA:	Diyabetik Ketoasidoz
DPP:	Diyabet önleme programı
DRP:	Diyabetik Retinopati
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FFA:	Flörosan Fundus Anjiografi
FINDRISK:	Fin diyabet risk skoru
GDM:	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GIP:	Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit
MFT:	Ortalama fovea kalınlığı
MODY:	Gençerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi

DR:	Diyabetik Retinopati
NPDR:	Non Proliferatif Diyabetik Retinopati
PDR:	Proliferatif Diyabetik Retinopati
PG:	Plazma glukozu
PPG:	Postprandiyal plazma glukozu
RANKES:	T hücre kaynaklı bir kemokin
SD-OCT:	Spektral alan optik koherens tomografi
SS:	Standart sapma
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
GLP-1:	Glukagon-benzeri peptid-1
GLUT:	Glukoz Taşıyıcı Protein
HBA1C:	Hemoglobin a1c
OAD:	Oral Antidiyabetik
YTD:	Yaşam Tarzı Değişikliği
VEGF:	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
HHD:	Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
HT:	Hipertansiyon
IDF:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
İRMA:	İntraretinal mikrovasküler anomaliler
AGİ:	Alfa Glukozidaz İnhibitörü Grubu İlaçlar
GLP-1RA:	Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptör Agonistleri
PP4-İ D:	Dipeptil Peptidaz 4 İnhibitörleri
SGLT-2 inh.:	Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 inhibitörleri
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri

OKT: Optik Koherans Tomografi

OKTA: Optik Koherans Tomografi Anjiyografisi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

ARIC: Atherosclerosis Risk In Communities

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LALES: Los Angeles Eye Study

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetes mellitus tanı kriterleri 5

Tablo 2. Diyabetik retinopati sınıflaması 12

Tablo 3. Tip 2 DM tedavi planı 21

Tablo 4. Prediyabet tanı kriterleri 24

Tablo 5. Prediyabet yüksek riskli gruplar 25

Tablo 6. Farmakolojik ajan tercihi 31

Tablo 7:Hastaların cinsiyetleri ve sigara kullanım durumları 40

Tablo 8: Çalışmaya katılan hastaların yaş, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı verilerine ait minumum, maksimum, ortalma ve standart sapma değerleri 41

Tablo 9: Çalışmaya katılan hastalarda retinopati ile ilişkili faktörler 42

Tablo 10. Hastaların laboratuvar değerleri 43

Tablo 11. Prediyabet olan ve olmayan hastaların risk faktörü karşılaştırması 45

Tablo 12. Prediyabetik olan ve olmayan bireylerde yaş, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncına göre karşılaştırılması 46

Tablo 13. Prediyabet olan ve olmayan gruptaki hastaların laboratuvar parametreleri 47

Tablo 14. Retinopati olan ve olmayan gruptaki hastaların yaş, VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncına göre karşılaştırılması 47

Tablo 15. Retinopati olan ve olmayan grupta laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması 48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yüksek riskli grupta prediyabet tanı kriterlerinin kullanımı 26

Şekil 2. Düşük riskli grupta prediyabet tarama ve tanısına yaklaşım 26

Şekil 3. Prediyabet olan ve olmayanların sayıları 40

Şekil 4. Retinopati olan ve olmayan hastaların sayıları 42

Şekil 5: Hastaların retinopati çeşidine göre sınıflandırılması 43

Şekil 6. Hastaların açlık kan şekerine göre dağılımı 44

Şekil 7. Hastaların HbA1c değerlerine göre dağılımı 44

ÖZET

Giriş: Prediyabet, diyabetes mellitus (DM) tanı sınırlarına ulaşmayan ara bir hiperglisemi durumudur. Prediyabet, yapılan çalışmalarla da kanıtlandığı gibi DM'ye ilerlemesi açısından önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda prediyabet olan bir kişide DM'ye ilerleme oranının %70 kadar olduğu belirtilmektedir. DM'ye ilerlemesi ve sonucunda da komplikasyonların gelişmesi yönünden prediyabetin DM'ye ilerlemesini önlemek erken dönemde gelişebilecek komplikasyonların önüne geçilmesi açısından önemlidir.

Retinopati, DM'nin kronik mikrovasküler komplikasyonlardan birisidir ve 20-65 yaş arasında görülen önlenebilir körlüğün en sık nedenidir. Retinopatinin erken tanı koyulması hem tedavi açısıdan hem de ilerlemesinin önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle çalışmamızda prediyabet tanısı olan ve prediyabet tanısı olmayan bireylere retinopati değerlendirmesi yapılarak retinopati varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya Nisan 2022– Eylül 2022 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesi'nde Aile Hekimliği Poliklinikleri'ne ayaktan başvuran, açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl arasında olan ve HbA1c'si %5-7-6,4 arasında saptanan 56 hasta ve herhangi bir prediyabet ya da diyabet tanısı almamış olan, ek kronik hastalığının ne olduğu gözetilmeksizin 47 kişi dahil edilmiştir. Hastaların laboratuvar ölçümleri ile beraber kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve sistolik-diyastolik kan basınçları ölçülerek not edilmiştir. Her hasta için retinopati değerlendirmesinde görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü, ön segment ve fundus muayeneleri, santral fovea kalınlığı (CFT), ortalama fovea kalınlığı (MFT) ölçümleri içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. CFT ve MFT ölçümleri Spektral alan optik koherens tomografi (SD-OCT) ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 47 prediyabet tanısı olmayan ve 56 prediyabet tanısı olan bireyler retinopati açısından değerlendirildi. Prediyabet olan 56 hastadan 1'inde diyabetik retinopati saptanırken 2'sinde hipertansif retinopati saptandı. Prediyabet olmayan grupta ise diyabetik retinopati hiç saptanmazken 2'sinde hipertansif retinopati saptandı. Prediyabet olan ve olmayan grupta retinopati açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,796).

Sonuç: Çalışmamızda diyabetin kronik mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik retinopati prediyabet aşamasında henüz görülmediği bulunmuştur. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında retinopati açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna rağmen prediyabet tanısı olan hastaların tansiyon regülasyonun sağlanması, lipid panelinin takip edilmesi, kilo kontrolünün sağlanması DM'ye ilerlemeyi önleme açısından önemlidir. Hastalara retinopati tanısı koyamasak bile prediyabet tanısı alan bireylerin taranması gelişebilecek komplikasyonları geciktirme açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prediyabet, Tip 2 Diyabetes Mellitus, Retinopati

ABSTRACT

Purpose: Prediabetes is an intermediate state of hyperglycemia that does not reach the diagnostic limits of diabetes mellitus (DM). Prediabetes is important in terms of progression to DM, as evidenced by studies. Studies have shown that the rate of progression to DM in a person with prediabetes is up to 70%. It is important to prevent the progression of prediabetes to DM in terms of progression to DM and the development of complications as a result, in terms of preventing complications that may develop in the early period.

Retinopathy is one of the chronic microvascular complications of DM and is the most common cause of preventable blindness between the ages of 20-65 years. Early diagnosis of retinopathy is important in terms of both treatment and prevention of progression. Therefore, in our study, it was aimed to investigate the presence of retinopathy by evaluating retinopathy in individuals with and without a diagnosis of prediabetes.

Materials and Methods: 56 patients with fasting plasma glucose between 100-125 mg/dl and HbA1c between 5-7-6.4%, who applied to the Family Medicine Polyclinics of Düzce University Medical Faculty Hospital between April 2022 and September 2022, were included in the study. and 47 people who were not diagnosed with any prediabetes or diabetes, regardless of their additional chronic disease, were included. Along with the laboratory measurements of the patients, weight, BMI, waist circumference, hip circumference and systolic-diastolic blood pressure were measured and noted. A complete ophthalmologic examination including visual acuity, intraocular pressure measurement, anterior segment and fundus examinations, central foveal thickness (CFT), and mean foveal thickness (MFT) measurements was performed for each patient in the evaluation of retinopathy. CFT and MFT measurements were made with Spectral field optical coherence tomography (SD-OCT).

Conclusion: Included in the study, 47 individuals without prediabetes diagnosis and 56 individuals with prediabetes diagnosis were evaluated in terms of retinopathy. Diabetic retinopathy was found in 1 of 56 patients with prediabetes, and hypertensive retinopathy was found in 2 patients. In the non-prediabetes group,

diabetic retinopathy was not detected at all, while hypertensive retinopathy was found in 2 of them. There was no significant difference in terms of retinopathy in the group with and without prediabetes (p=0.796).

Results: In our study, it was found that diabetic retinopathy, which is a chronic microvascular complication of diabetes, has not yet been seen in the prediabetes stage. There was no significant difference in terms of retinopathy compared to the normal population. Despite this, providing blood pressure regulation, monitoring the lipid panel, and maintaining weight control in patients with prediabetes are important in terms of preventing progression to DM. Even if we cannot diagnose patients with retinopathy, screening individuals diagnosed with prediabetes is important in terms of delaying possible complications.

Keywords: Prediabetes, Type 2 Diabetes Mellitus, Retinopathy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), relatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutuluma neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Günümüzde diyabet, sıklığı ve oluşturduğu ilerleyici komplikasyonlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ortaya çıkardığı sağlık sorunlarıyla birlikte gelen mali problemler de diyabet gelişiminin önlenmesinde önemli bir yer tutmaktadır (1).

Prediyabet; plazma glukoz düzeyinin normalden yüksek olduğu, ancak diyabet tanı sınırlarına ulaşmadığı durumlar için kullanılan klinik bir terimdir. Prediyabet; bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve kombine (BAG ve BGT) glukoz toleransı olmak üzere 3 alt gruptan oluşmaktadır (1). Prediyabet günümüzde giderek daha önemli bir metabolik problem olarak kabul edilmektedir. Gelecekte diyabete ilerleme riski olan bu bireyler aynı zamanda diyabetin makro ve mikrokomplikasyonları gelişme riski ile de karşı karşıya kalmaktadırlar (2).

DM'nin mikrovasküler komplikasyonları; retinopati, nöropati ve nefropati iken; makrovasküler komplikasyonları koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığıdır. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan retinopati, önlenebilir görme kaybının en sık sebebidir (1). Sanayileşmiş ülkelerde 20 yılı aşkın bir süredir diyabetik retinopati insidansı yetişkinlerde görme bozukluğu ve körlüğün en önde gelen nedenlerinden biri haline gelecek şekilde artmıştır (3). Diyabetik retinopati (DR) gelişimi için risk faktörleri; hastalık süresi, zayıf glisemik kontrol (yüksek HbA1c seviyeleri) ve hipertansiyon varlığıdır. DR için diğer risk faktörleri arasında yüksek vücut kitle indeksi, ergenlik ve hamilelik ile katarakt ameliyatı yer alır (4). DETECT-2 çalışması, DR'nin 6,5 mmol/l'lik bir açlık plazma glukozu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Veriler ayrıca end organ komplikasyonlarının tip 2 diyabetin başlangıcından önce meydana geldiğini göstermektedir (5).

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının prediyabet evresinde tanınıp tedavi edilmesiyle, gelecekte gelişebilecek körlük gibi komplikasyonların

önlenmesinin sağlanacağı öngörülmektedir. Bu da ülkemizdeki sağlık giderlerinin azalmasına katkıda bulunacaktır. Bu sebeple öncelikle prediyabetik popülasyonda retinopati sıklığını bilmek önemli olacaktır.

Bu konuda yapılmış çok sayıda gözlemsel çalışma ve meta analiz olmasına rağmen literatürde prospektif randomize kontrollü çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada hastanemiz aile hekimliği polikliniğine başvuran prediyabetik hastalarda retinopati varlığının prediyabetik olmayan kişilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Diyabetes mellitus tanımı

Diyabet, relatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutuluma neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (1).

2.1.2. Diyabetes mellitus epidemiyolojisi

DM, tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan bir halk sağlığı sorunu olması sebebiyle, 21. yüzyılın epidemisi olarak kabul edilmektedir. Hayatın kolaylaşması sonucu bedensel iş yükünün alınan kaloriye nispeten azalması ve bununla ilişkili sedanter yaşam tarzı değişiklikleri, artmış yaşam beklentisi, özellikle kadınlarda giderek artan obezite sıklığı, ülkemizde de DM'nin önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmesine yol açmıştır (6).

Birçok ülke ve bölgede diyabet prevalansındaki değişimin hızı, hızlı kentleşme ve yerleşik yaşam tarzına yönelik çarpıcı değişikliklerle hızlanmıştır. 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabetli yaşayan 108 milyon insan olduğunu tahmin etmiş ve bu sayı 2014 tahminlerinde dört kat artmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), küresel prevalansın 2000 yılında 151 milyon, 2003 yılında 194 milyon, 2006 yılında 246 milyon, 2009 yılında 285 milyon, 2011 yılında 366 milyon, 2013 yılında 382 milyon ve 2015 yılında 415 milyon olarak tahmin edilmiştir (7).

IDF, 2017'de 20-79 yaş arasındaki yetişkinler arasında tahmini 425 milyon diyabet vakası olduğunu açıkladı. Yaş aralığı 18-99'a çıkarıldığında bu sayının 451 milyon diyabet vakasına yükseldiği saptandı. 2045 için ise bu rakamların artması bekleniyor. 2045 yılında 20-79 yaş grubu için, nüfusun %9,9'una denk gelen 629 milyon kişinin diyabetli olacağı tahmin edilmektedir. Bu sayı, yaş aralığı 18-99'a çıkarıldığında, diyabetle yaşayan tahmini 693 milyon kişiye yükselebileceği öngörülmektedir (7).

Ülkemizde 90'lı yıllardan itibaren DM sıklığına dair kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır. Bu konuda zamana bağlı değişimi yansıtması bakımından, 2002

yılında yayımlanan TURDEP-I ve 2013 yılında yayımlanan TURDEP- II çalışmaları, aynı merkezlerde, aynı yaş aralıklarında ve aynı örneklem seçimi ile gerçekleştirildikleri için önemli bir örnek sergilemektedir. 1997-1998 yılları arası örneklemin değerlendirildiği TURDEP-I'e göre, 12 yıl sonrasında DM sıklığında %90'lık çarpıcı bir artışa işaret etmektedir. Bu büyük artış, ilerleyen yaşam beklentisi ve hem kırsal hem de kentsel bölgelerde DM açısından olumsuz yönde değişim gösteren yaşam tarzına, kısmen de DM tanı kriterlerinde yapılan değişikliğe bağlanmaktadır. Ancak, başka çalışmalarda örneklem seçimi açısından farklı yöntemlerin izlenmiş olması, farklı yaş aralıklarının örnekleme alınması ve tanı kriterlerinin zaman içinde değişmesi gibi sebeplerle DM sıklığı çok geniş bir aralıkta (%4 ile %17 arasında) bildirilmektedir (6).

2.1.3. Diyabetes mellitus maliyeti

Doğrudan maliyetler, harcamaların diyabetli kişiler tarafından veya hükümetler de dahil olmak üzere özel veya kamu ödemeleri tarafından cepten karşılanıp karşılanmadığına bakılmaksızın diyabet nedeniyle oluşan sağlık harcamalarıdır. 20-79 yaş arası yetişkinlerde diyabete bağlı küresel sağlık harcamalarındaki artış, 2007'de 232 milyar ABD (Amerika Birleşik Devletleri) dolarından 2021'de 966 milyar ABD dolarına yükselmiştir. Bu, 15 yılda %316'lık bir artışı temsil ediyor. Diyabet için harcanan maliyetlerin artmaya devam etmesi bekleniyor. IDF, diyabetle ilgili toplam sağlık harcamasının 2030 yılına kadar 1,03 trilyon ABD dolarına ve 2045 yılına kadar 1,05 trilyon ABD dolarına ulaşacağını tahmin etmektedir. Bunlar sırasıyla 2021 tahminine göre %66,4 ve %9,1'lik artışlardır (8).

Türkiye'de Tip 2 DM, önemli bir hastalık sorunu olmakla beraber aynı zamanda önemli bir ekonomik yüktür. Hastalığın sebep olduğu komplikasyonlarına harcanan maliyetin yüksekliği, hastalığın kontrolüne harcanan miktardan çok daha fazladır. Komplikasyonları önlemek için alınacak önlemler kaynakların etkisiz kullanılmasının önüne geçecek olup, yaşam kalitesinin de korunmasında önemli rol alacaktır (9). Tanı koyulan hastaların Tip 2 DM maliyeti Gayri Safi Yurt İçi Hasılatın yüzde birine karşılık gelen, 11,4 ile 12,9 milyar TL olarak hesaplanmıştır. Toplam tıbbi maliyetin en büyük kısmını kardiyovasküler komplikasyonlar oluştururken

(%24,3 ila %32,6 aralığında), bunu böbrekle ilgili komplikasyon maliyeti (%25 ila %28,3 aralığında) ve eş zamanlı kardiyovasküler ve antihipertansif ilaç maliyeti (%14,2 ila %16, aralığında) izlemektedir. Antihiperglisemik ilaç ve tarama maliyeti, toplam maliyetin sırasıyla %10,9 ila %12,3 aralığında ve %4,4 ila %5,0 aralığında seyretmektedir (9).

2.1.4. Diyabetes mellitus tanısı

2022 yılında güncellenen TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) kılavuzunda diyabet tanı kriterleri Tablo 1'de gösterildiği gibi şu şekildedir (1):

Tablo 1. Diyabetes mellitus tanı kriterleri

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile ´mg/dl´ olarak ölçülür. ´Aşikar DM´ tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken ´İzole BAG´, ´İzole BGT´ ve ´BAG + BGT´ için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

2.1.5. Diyabetes mellitus sınıflaması

2022 yılında güncellenen Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kılavuzuna göre DM 4 ana grupla sınıflandırılabilir (10);

1. Tip 1 Diyabetes Mellitus (Beta-hücre yıkımı ile giden otoimmün seyreden, insülinin yokluğu ile karakterize olan diyabetes mellitus)

2. Tip 2 Diyabetes Mellitus (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım yetersizliği ile karakterizedir),

3. Gestasyonel Diyabetes mellitus (GDM) (İlk olarak gebelikte tanı konan ve gebelik süresince devam eden hiperglisemi durumudur)

4. Diğer spesifik diyabet formları;

-Ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis ve pankreatit gibi),

-Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (yenidoğan diyabeti ve MODY türleri),

-Kimyasal veya ilaç kaynaklı diyabet (glukokortikoide sekonder veya tiazid grubu diüretik ilişkili vb.),

- Enfeksiyonlara sekonder (CMV, koksakiB gibi),

-Genetik sendromlar (Down sendromu, Turner sendromu vb),

-Diğer endokrinopatiler (Akromegali, Cushing sendromu gibi

2.1.6. Diyabetes mellitus komplikasyonları

Diyabetin ilerleyici komplikasyonlarını açıklamak gerekirse; akut ve kronik olarak 2 ana başlık altında incelenmektedir.

A. Akut komplikasyonlar:

1-Diyabetik ketoasidoz (DKA)

2-Hiperosmolar hiperglisemik durum

3-Laktik asidoz

4-Hipoglisemi

B. Kronik komlikasyonlar:

1-Mikrovasküler komplikasyonlar:

a-Nöropati

-simetrik periferik nöropati

-mononöropati

-otonomik nöropati

b-Nefropati

c-Retinopati

2-Makrovasküler komplikasyonlar:

a-Koroner arter hastalığı

b-Serebrovasküler hastalık (SVO)

c-Periferik damar hastalığı

2.1.6.1. Diyabetin akut komplikasyonları

1-Diyabetik ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan metabolik bozukluktur. Ön plandaki sorun insülin eksikliğidir. Mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaması sonucu ketonemi ve ketonüri oluşur. Etyolojileri arasında; enfeksiyon, yeni başlangıçlı tip 1 DM, insülin tedavisi alan hastaların ilacı uygulamadaki hataları, yaşam tarzı değişiklikleri (YTD) yaparken yapılan hatalar, yanlış beslenme şekilleri, serebrovasküler olay, yabancı madde kullanımı, ek olarak karbonhidrat metabolizmasını bozan farklı bir hastalığın olması, karbonhidrat metabolizmasını bozan ilaçların kullanımı (kortikosteroidler, tiazid diüretikleri, antipsikotikler, antikonvülzanlar) bulunur. Tanıda ise hem klinik hem de laboratuvardan faydalanır. Hastalardaki klinik bulgular; hafif dalgınlık, derin komaya kadar görülebilen bilinç bozukluğu, karın ağrısı, iştahsızlık, kusma, asidotik solunum, nefeste aseton kokusu, deri turgorunda azalma, hipotansiyon ve taşikardidir. Laboratuvar bulguları ise; kandaki plazma glukozunun>250 mg/dl, Ketonemi≥3 mmol/l, idrarda keton ≥2+, Kan pH ≤7.30, Serum bikarbonat (HCO_3^-) düzeyi ≤15 mEq/l şeklindedir (1, 11). Oluşan hiperosmolarite de polidipsiye neden olur. Hastaneye başvuran bireylerde ağız kuruluğu, sık su içme ve sık idrara çıkma genel başvuru sebepleri arasındadır. Bulanık görme, hiperosmolar sıvının lensi etkilemesine ve retinanın fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Parestezi ise hiperglisemiye bağlı nörotoksisite ile duyu sinirlerinin geçici iş görmezliği ile oluşur ve kan glukoz değerlerinin regüle edilmesiyle düzelebilir. Hastalığın başlangıcında uzun süre tedavisiz kalınması ya da kan şekeri regülasyonunun etkili yapılamadığı durumlarda vücutta dehidratasyon ve hipovolemi gelişir. Dehidratasyon ve hipovolemi de ortostatik hipotansiyon ve taşikardiye neden olabilir. Hastalığın ilerlemiş evrelerinde ise bu durumlar otonomik nöropatiye bağlı olarak da gelişebilir. Hastalarda başvuru anında genel şikayetlerin arasında olan halsizlik hipotansiyon ve hipopotasemi nedeniyledir (12).

2- Hiperosmolar hiperglisemik durum

Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), aynı DKA gibi insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkar. Fakat burada farklı olarak DKA'daki gibi asıl sorun mutlak insülin eksikliği değil; dehidratasyondur. Çünkü HHD'de de az miktarda insülin bulunmaktadır ve bu nedenle lipoliz baskılanabilir bu sayede keton cisimleri oluşmaz. Etyolojileri arasında özellikle yaşlı hastalarda akut myokard enfarktüsü, SVO gibi akut insülin ihtiyacının arttığı durumlar; karbonhidrat metabolizmasında değişikliğe neden olan ilaçlar (antidepresanlar, antipsikotikler, diüretikler, propranolol, fenitoin, kortikosteroidler), akut organ yetmezlikleri, enfeksiyonlar, yanık, travma, majör cerrahiler vardır. Hastalar poliüri, polidipsi, hipotansiyon, konfüzyonla gelebilirken aynı zamanda fokal veya jeneralize motor nöbet, hemiparezi gibi nörolojik semptomlarla da başvurabilirler. Laboratuvar bulguları ise şu şekildedir; hiperglisemi>500 mg/dl, hiperosmolarite>320 mOsm/kg, pH>7.3, HCO3>18 mEq/L, ciddi dehidratasyon, ketonüri yok ya da eser miktarda olabilir. HHD, ketoasidoza göre daha ileri yaşlarda ve komorbiditesi fazla olan hastalarda gözlenir. Bu nedenle kliniği daha ağır seyreder ve mortalite riski de daha yüksektir (1, 11, 13).

3-Laktik asidoz

Laktik asidoz kanda laktat seviyesinin arttığı durumda görülen anyon açıklıklı asidoz durumudur. Daha sıklıkla altta yatan ciddi hastalık varlığında görülür. Dokulara oksijen dağılımı ve kullanımı; laktat yapımı ile kullanımı arasındaki denge bozulmuştur. Laktat>5 mmol/L olarak görülmesi laktik asidoz tanısını koydurur. Biguanid kullanımı olanlarda nadir görülen metformin kullananlarda da laktik asidoz görülme insidansı çok düşüktür fakat tanı koyulduktan sonra mortalitesi %50'ye yakındır (1).

4-Hipoglisemi

Hipoglisemi, genel olarak kan glukoz düzeyinin regüle olmasını sağlamak için diyabet hastalarına verilen tedavilere sekonder olarak gelişen bir durumdur. Fakat sağlıklı bireylerde de uzun süren açlık ya da yemek sonrasında da görülebilmektedir. Tanıda faydalandığımız, whipple triadı olarak da adlandırılan

durumlar; kan glukozunun düşük olması (diyabeti olanlarda kan glukoz<70, diyabeti olmayanlarda<50), kan glukoz düşüklüğüne bağlı gelişen semptomlar, yapılan müdahaleler sonrasında semptomların hızla düzemesidir. Hipoglisemi semptomları adrenerjik ve nöroglikopenik semptomlar olarak ikiye ayrılır. Adrenerjik semptomlar; soğuk, nemli cilt, solukluk, halsizlik, tremor, çarpıntı, terleme iken; nöroglikopenik semptomlar; baş ağrısı, halsizlik, ruhsal değişiklikler, irritabilite, uyku hali, dikkatte azalma, davranış değişiklikleri, konvülsiyon, komadır (14).

2.1.6.2. Diyabetin kronik komplikasyonları

A) Mikrovasküler komplikasyonlar;

1- Nöropati;

Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, DM seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur. Diyabete spresifik bir polinöropati yoktur. DM tanı anında hastaların yaklaşık %10'unda halihazırda nöropati mevcuttur. Fakat bu oran DM süresine ve kan şekeri regülasyonun ne kadar iyi olduğuna bağlı olarak değişebilir. Diyabetik nöropati tanısı için hastanın mevcut şikayetleri, semptomları, fizik muayene bulguları, öykü değerlendirilmesinin yanı sıra elektrofizyolojik incelemeler, kantitatif sensoriyal testlerin yapılması önem taşır. Bu değerlendirmelerden hastanın klinik yakınması, fizik muayene bulgusu, elektrofizyolojik inceleme ve kantitatif duyu testlerinden en az ikisi mevcutsa diyabetik nöropati mevcuttur denebilir. Diyabetik nöropatide sinir iletim anormalliği mevcuttur. Aşil refleksinin azalması ve baş parmakta vibrasyon duyusunun kaybı sinir iletim anormalliğinin klinikte karşımıza çıkış şekilleridir. Diğer sık gördüğümüz semptomlar ve hastaların da genellikle başvuru nedenleri arasında olanlar karıncalanma, sıkıca bastırılma duyusu, parmak ve ayakların altında pamuk varmış hissi veya ağrıdır (15).

2- Nefropati ;

Diyabetik nefropati, farklı bir böbrek hastalığı olmadan, DM tanısı almış bireyde idrarda albümin çubuğunun sürekli pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albumin atılımıdır. Nefropati, DM'nin geç dönem bulgusu gibi algılanabilir fakat diyabetik nefropati tanısı konulmadan önce hastalarda belirli fizyolojik,

patolojik ve klinik belirtiler mevcuttur. Diyabetik nefropati genel olarak primer glomerül hastalığı olarak kabul edilse de son dönemde fonksiyonun bozulma nedeninin tübülointerstisyel fibrozis ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Glomerullere düşen mezenşimal hücre hacminin artması sonucunda glomerüler kapiller yüzey alanı azalır ve bu nedenle de glomerüler filtrasyon hızı azalır (16).

3-Retinopati;

Diyabetik retinopati; sistemik hastalığa bağlı olarak gelişen, DM'nin ilerleyici bir komplikasyonudur. Erişkindeki en önemli önlenebilir körlük nedenidir. Dünyada ise orta ve ciddi dereceli körlüğün ilk nedenleri arasında yer almaktadır. Tüm dünyada 20-65 yaş arasında öngörülebilir ve tedavi edilebilir en önemli körlük nedenidir. Sağlıklı popülasyona göre körlük riski 25 kat daha fazladır. Tüm dünyada diyabetli nüfusun yaklaşık %25'inde herhangi bir seviyede diyabetik retinopati mevcuttur. Körlük nedenleri genellikle vitre içi kanaması, traksiyonel retina dekolmanı ve maküla ödemidir. Hem tip 1 hem tip 2 DM olan hastalarda tarama yapılarak izlenmesi gerekir. Tip 1 DM'da tanı anından 5 yıl sonra taranmaya başlarken, tip 2 DM'de ise tanı anında yapılmaya başlanır. DM süresi uzadıkça komplikasyon gelişme riski artar. 10 yıldır DM olan bireylerde RP gelişme riski %20 iken 25 yıldır DM olanlarda bu oran %85'e kadar çıkar. Fakat kan şekeri regülasyonu, kan basıncı regülasyonu ve kan lipid düzeyi kontrolü sağlanarak süre geçse bile bu komplikasyonların erken dönemde oluşmasının önüne geçilebilir.

Diyabetik retinopati proliferatif ve non proliferatif olarak 2 ana sınıfa ayrılır. Eğer retinopatiye bağlı değişimler retina ile sınırlıysa nonproliferatif diyabetik retinopati (NPRD); retina dışına çıkıp vitre içerisine uzanıyorsa proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olarak adlandırılır.

Retinopatinin diğer önemli bir klinik bulgusu ise makula ödemidir. Maküladа diffüz veya fokal vasküler sızma görülmesi ile maküla ödemi oluşur. Bu sızmanın sebebi ise kan-retina bariyerinin bozulmasıdır. Maküla ödemi; diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde gözlenebilir ve görme keskinliğinde azalmaya yol açar (1, 17, 18).

Diyabetik retinopati patofizyolojisi;

Diyabetik makula ödemi patofizyolojisi ile alakalı yapılan çalışmalar, hastalığın gelişmesinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve inflamatuvar sitokinlerin önemli rolleri olduğunu düşündürtmektedir (19-21). Diyabetik makula ödemi (DMÖ) patogenezinde iç veya dış retina kan bariyeri bozulması ile intravasküler içeriğin dışarı sızması erken olaylardır. Proinflamatuvar sitokinler ve VEGF'ler kan-retinal bariyerinin bozulmasına katkı sağlamaktadır (22). DR patofizyolojisinde; yüksek kan glukozu seviyeleri ile poliol heksozamin yolakları aktive olması, diaçilgliserol-protein kinaz C yolağının aktive olması ve ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi yer alır. Ayrıca retinadaki kan akımındaki otoregülasyon değişiklikleri, inflamasyon, hemoreolojik faktörler DR patofizyolojisinde önemli rol alırlar. DR'nin erken dönemlerinde perisit kaybı, bazal membran kalınlaşması ve interendotelyal bağların bozulması karakteristik mekanizmalardır. Oluşan sert eksüdalar ve retinal kalınlaşmalar ise mikroanevrizmaların oluşumu, dokulardan interstisyel bölgeye sıvı kaçışı sonucu gerçekleşmektedir (23). Kapiller endotelinin kaybı, tromboz oluşumu, retinal lökostaz ve kapiller lümenin tam tıkanması hastalığın sonraki evrelerinde görülmektedir. İnfarktüs bölgelerini ve intraretinal mikrosirkülasyon değişikliklerini yansıtan pamuk yünü lekeleri veya yumuşak eksudalar preproliferatif DR'nin belirgin özellikleridir (24). Retinal nörodejenarasyon gelişiminin de DR patogenezinde erken olaylardan olduğunu düşündüren kanıtlar mevcuttur (25). Retinal nörodejenerasyon, renk ayrımı kaybı ve kontrast duyarlılığı azalması gibi değişikliklere neden olmaktadır. Nörodejenerasyonu saptamada en hassas yöntem elektrofizyolojik değerlendirmedir. Elektrofizyolojik anormallikler, fundoskopik muayenede bulgu vermeden önce bile ortaya çıkabilmektedir (26).

Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması;

DR, aslında retina kapiller damarlarını, venüllerini ve arteriyollerinin tutulduğu bir anjiyopatidir. Yaptığı retinopati nonspresifik olup tüm retinopatilerin özeti gibidir. İlerleyici bir klinik gösteren bu retinopati tablosu her zaman aynı hızla ilerlemez, zaman zaman remisyon gösterebilir. Retinanın bazı bölgelerinde düzelme

olurken bazı bölgelerinde bozulma ortaya çıkabilir. Spontan bir gerileme görülse bile oranı %10'u geçmez (17). DR'nin sınıflandırılması erken tanı ve tedavi endikasyonlarının belirlenmesi açısından büyük bir önem taşır. Günümüzde ETDRS (early treatment diabetic retinopathy study) grubunun oluşturduğu Airlier-House sınıflandırılması kullanılmaktadır. Bu sınıflamada diyabetik retinopatideki 19 lezyon standart fundus fotoğraflarına göre ayrı ayrı derecelendirilerek oluşturulmuştur. En uygun sınıflama olarak kabul görmektedir (27). DR, NPDR ve PDR olmak üzere iki ana grupta değerlendirilir. NPDR evresinde lezyonlar sadece retina içinde sınırlıyken PDR evresinde buna ek olarak vitreus içine doğru ilerleme söz konusudur (17).

Klinik bulgular tablo 2'de gösterilmiştir;

Tablo 2. Diyabetik retinopati sınıflaması

Nonproliferatif DR	Proliferatif DR	Diabetik Makulopati
"Background" DR • Hafif NPDR • Orta NPDR **Preproliferatif DR** • Ağır NPDR • Şiddetli NPDR	• Erken PDR • Yüksek Riskli PDR	• Fokal • Diffüz • İskemik • Mikst

DR: Diabetik retinopati, NPDR: Nonproliferatif diabetik retinopati, PDR: Proliferatif diabetik retinopati.

Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

Lezyonların ciddiyetine göre hafif, orta, ağır ve şiddetli olmak üzere klinik olarak dört alt grup içinde değerlendirilir;

1-Hafif NPRD

Retinopatinin başlangıç evresidir. Mikroanevrizmalar ve az sayıda ufak retinal hemorajiler gözükür. Bu evreden sonra bir yıl içerisinde PDR gelişme riski %5; beş yıl içinde yüksek riskli PDR gelişme riski ise %15'tir (17).

2- Orta NPRD

Mikroanevrizmalar ve/veya retinal hemoraji sayısı artmış, dört retinal kadranın en az birinde yaygın şekilde mevcuttur. Yumuşak eksudalar, venöz boğumlanmalar ve intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) görülmeye başlamıştır. Bu evreden sonra bir yıl içerisinde PDR gelişme riski %12-27 iken beş yıl içinde yüksek riskli PDR gelişme riski %33' dür.

3-Ağır NPDR

Mikroanevrizmalar, hemorajiler, venöz değişiklikler, İRMA bu evrenin tablosuna hakimdir. Yumuşak eksudalar da saptanır. Hemorajiler ve mikroanevrizmalar tüm retinal kadranlarda, venöz kalibrasyon değişiklikleri en az iki retinal kadranda, İRMA en az bir retinal kadranda saptanabilir düzeydedir. Bu evreden sonra bir yıl içinde PDR gelişme riski %52 iken beş yıl içinde yüksek riskli PDR gelişme riski ise %60' tır.

4- Şiddetli NPDR

Ağır NPDR'nin daha yaygın ve daha yoğun şeklidir. Yaygın arteriyoler tıkanıklıklar, yumuşak eksudalar, venöz değişiklikler ve özellikle İRMA yoğunluğu ve genişliğinde artış görülür. Bir yıl içinde PDR gelişme riski %75' tir

Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

Retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde neovaskülarizasyon ve beraberinde fibröz doku proliferasyonu görülmesi ile karakterizedir. Esas bulgu olan neovaskülarizasyonlar retina yüzeyinde özellikle temporal kadranda ve optik disk üzerinde yerleşirler. Büzüşme yeteneği olan fibröz doku ile çevrili olması, DR'deki neovaskülarizasyonların önemli özelliğidir. PDR tanısı koyabilmek için retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumunun ve birlikte fibröz doku proliferasyonunun olması şarttır (28). PDR diyabetik bireylerin yaklaşık %5-10 unda görülür. Otuz yıldır diyabeti olan bireylerin yaklaşık %60'ında PDR mevcuttur. Ağır NPDR' si olan olgular PDR gelişme riski en yüksek olgulardır (29). Klinik olarak iki dönemde incelenir;

1-Erken PDR: Retinal neovaskülarizasyonlar ve minimal fibröz doku proliferasyonu ile karakterizedir.

2- Yüksek Riskli PDR: Neovaskülarizasyonlar vitreusa doğru ilerlemiş ve beraberindeki fibröz doku belirginleşmiştir. Bunlara preretinal ve vitre içi hemorajiler eşlik eder (17).

Diyabetik retinopatinin klinik bulgularını özetlemek gerekirse;

NPDR Klinik bulguları;

-Mikroanevrizma

-Hemoraji

-İRMA

-Sert eksuda

-Yumuşak eksuda

-Venöz değişiklik

-Dilatasyon

-Boğumlanma

-Arteryel tıkanma

PDR Klinik bulguları;

-Neovaskülarizasyon

-Disk (NVD)

-Retina (NVE)

-Fibröz proliferasyon

-Disk (FPD)

-Retina (FPE)

-Hemoraji

-Preretinal

-Vitreus içi

İleri dönem diyabetik göz bulguları;

-Retina dekolmanı

-Rubeozis iridis

-Neovasküler Glokom

Maküla Ödemi

DMÖ prevalansı %10'dur. Diyabetin süresiyle ilişkilidir ve 20 yıl içinde prevalans %25'e yükselmektedir. DR'nin şiddetiyle doğru orantılı olarak ilişkilidir. DR ilerledikçe makula ödemi insidansı artar (29). Erken evre NPDR olgularında en önemli görme kaybı nedeni makula ödemidir. Maküla ödemi, NPDR evresindeki görme kaybının %80'inden sorumludur. Yaşlı diyabetik bireylerde maküla ödemi daha erken görülür ve daha fazla görme kaybına yol açar. Genç diyabetik bireylerde ise tanı anından sonraki 9 yıl içerisinde nadir olarak karşımıza çıkar. DMÖ muayenede yok veya mevcut olarak tanımlanmaktadır. Görme keskinliğinin DMÖ tanımına dahil olmadığını unutmamak önemlidir.

Klinik açıdan anlamlı DMÖ, aşağıdaki üç kriter varlığında mevcuttur:

1) Maküla merkezinin altında veya 500 μm içerisinde retina kalınlaşması;

2) Bitişik retinanın kalınlaşması ile bağlantılıysa, makülanın merkezinden 500 μm içinde sert eksüdalar;

3) Ve/veya en azından bir kısmı merkezin bir disk çapı içerisinde kalan bir disk alanı retinal kalınlaşmanın bir bölgesi (veya bölgeleri) (30).

Optik Koherans Tomografi (OKT) üzerinde makula morfolojisine göre DMÖ;

1) spongiform (süngerimsi),

2) kistoid ve

3) nöroepitelyal retina dekolmanı olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (31).

Fundus floresan anjiyografi (FFA)'ya göre ise DMÖ;

1) fokal (veya multifokal),

2) diffüz,

3) iskemik ve karışık olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (31).

Diyabetik Retinopati Tanı ve Tedavi Yöntemleri

DR'nin tanısının erken koyulması, oluşabilecek görme kaybını önleme veya geciktirme açısından çok önemlidir. Retina lezyonlarının erken tanı ve tedavisi için taramalarda düzenli fundus muayenesi yaygın olarak önerilmektedir. Fakat farklı çalışmalar diyabetik hastaların sadece küçük bir kısmının kendilerine önerilen fundus muayenesini yaptırdığını göstermektedir (32). Direkt oftalmoskopi, pupil dilatasyonu ile muayene beceri ve tecrübe gerektirmektedir. Bununla birlikte, pratisyen hekimler, dilatasyon olmadan retinografi kullanarak DR için yüksek düzeyde doğru tanı koyabilirler. Bu düşük maliyetli tanı aracı, bilgisayarda depolanabilen ve aile hekimi tarafından değerlendirilmek üzere göz doktoruna gönderilebilen retina dijital fotoğraflarını (retinografiler) elde etmek için kullanılır. Farklı çalışmalar, iki yılda bir tarama yapmanın, DR geliştirmemiş kişiler için güvenli ve uygun maliyetli olduğunu göstermiştir (33, 34).

Diyabetik retinopati taraması başlanması gereken dönemler;

-Tip 1 DM'de tanı anından sonra 5 yıl içinde veya 15 yaşından sonra,

-Tip 2 DM'de tanı anından itibaren

-Diyabetik gebede ise gebeliğin ilk trimesterı bitmeden

Diyabetik retinopati için tarama periyodu ise şu şekildedir;

-Tip 1 DM için yılda bir kez

-Tip 2 DM'de ise ilk muayene anında DRP yok, glisemik kontrol iyi, hastalık süresi kısa ise 2 yılda bir;

-Tip 2 DR yok, glisemik kontrol kötü, 10 yılı aşan tanı süresi varsa her yıl;

-Tip 2 diyabet, ilk muayenede hafif NPDR varsa her yıl göz muaeyenesi yapılmalıdır (35).

Fundus muayenesi tarama için standart prosedür olup, arka kutupta mikroanevrizmaların saptanması en erken klinik bulgudur (36). FFA invaziv, masraflı ve zaman alan bir tekniktir ancak oturmuş bir DR'de vasküler değişiklikleri saptamak için hassas bir yöntemdir (37). Retinografi veya FFA'nın aksine OKT, retina tabakalarının, koroidin, vitreusun ve vitreoretinal ara yüzün yüksek

çözünürlüklü görüntüsünü sağlar. OKT; DMÖ'de tanı, tedavi yaklaşımı, prognoz, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve kontrolü için altın standart haline gelmiştir. Diğer incelemelere kıyasla hızlı olması ve kolaylık avantajı nedeniyle çok sık kullanılmaktadır (38). OKT anjiyografi (OKTA), yüksek çözünürlüklü volumetrik kan akımı hareket kontrast görüntüsü uygulayan, birkaç saniye içinde anjiyografik görüntülere benzeyen görüntüler üreten yeni bir noninvaziv görüntüleme tekniğidir (39, 40). Görünür mikroanevrizmaların varlığından önce diyabetik gözlerde mikrovasküler değişikliklerin saptanmasında önemli etkiye sahip olabilir. OKTA hızlı ve noninvaziv olduğundan, DR'deki erken değişiklikleri saptamak için hassas bir yöntem olabilir ve DR hastalarında erken tanı ve tedavi kontrolü için çok umut verici bir tekniktir (41-43).

B) Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları; kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığıdır. DM'li bireylerde kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. DM'li bireylerde KVH riski diyabetik olmayanlarda göre 2-4 kat daha yüksektir. DM'li bireylerde ateroskleroz daha erken ortaya çıktığı için genelde bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeniyle kaybedilir. Akut koroner sendrom (AKS), miyokard infarktüsü (Mİ) öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir. ASKVH diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu nedenle zamanında tarama yapma ve önleme açısından çok önemlidir. Bu hastalara yaşam tarzı değişikliği önerilmeli ve kan lipid düzeyine göre gerekirse statin tedavisi başlanmalıdır (1).

2.1.7 Diyabetin tedavisi

DM'li bireylerin tedavilerinde öncelikle diyabet eğitimi verilmesi tedaviye uyum ve hedeflenen glisemik kontrolün sağlanması, böylece gelişebilecek komplikasyonların önüne geçilmesi açısından önem taşımaktadır. Hastalara medikal tedavinin yanı sıra izlem programı sağlanmalıdır. Bu şekilde hem bireyin kendisi için hem de ailesi için bakım ve izlem kolaylaşacaktır. Eğitimin esas amacı medikal

tedaviye uyumu sağlamak ve beraberinde yaşam tarzı değişikliklerini kalıcı hale getirmektir. Hastaların bu eğitimde öncelikle diyabet hastalığını tanımaları, tedavi seçeneklerinin ne olduğu, yaşam tarzı değişikliğini ne şekilde gerçekleştirecekleri, kan glukoz düzeyi ve diğer parametreleri nasıl kendi kendine takip edeceği, bu süreçte karşılaşabileceği sorunları öğrenmesi sağlanır. Tüm bunlar medikal tedaviye uyumu kolaylaştıracağı gibi komplikasyonların gelişimini de geciktirecektir (44). Eğitim sonrası hastaya en uygun olan tedavi tercih edilir. Bu tedavi tercihi de glisemik hedeflere göre belirlenir. Erişkin diyabetiklerde HbA1c hedefi <%7 olmalıdır fakat hedefin düşük tutulması ile sağlanacak yarar, özellikle kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalarda hipoglisemi ve mortaliteyi artırmamalıdır. Bu hastalarda glisemik hedefler daha esnek tutulmalıdır. 65 yaş üzeri diyabetiklerde hedef ek hastalıklar da göz önünde bulundurularak %7,5-8,5 arasında olabilir.

DM tedavisinde oral antidiyabetikler (OAD) ve insülin kullanılmaktadır. Ülkemizde insülin dışı antihiperglisemik ilaçlar; biguanidler, insülin sekretogoglar, tiazolidindionlar, insülinomimetikler (inkretin bazlı ilaçlar), alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT-2 inh.)dir.

Biguanid grubu ilaçlar; metformin ve fenformin;

Bu grupta günümüzde kullanılan metformin tip 2 DM tedavisinde tercih edilen ilk ajandır. Hepatik glukoz üretimini baskılayarak periferik dokulardaki insülin direncinin azalmasını sağlar ve iskelet kasında glukoz kullanımını artırır. Sıklıkla görülen yan etkileri; gastrointestinal irritasyon, şişkinlik, diyare, kramp, ağızda metalik tat, vitamin B12 eksikliği ve laktik asidozdur. Laktik asidoz nadiren görülmesine rağmen en ciddi ve en fatal seyirli yan etkisidir (45).

İnsülin sekretogoglar; sülfonilüre grubu ve glinid grubu olarak 2 ana grup vardır;

-Sülfonilüre grubu; glipizid, gliklazid, glibenklamid, glimepirid, glibornurid, glikuidondur.

Sülfonilüreler insülin sekresyonunu uyarır ve insülin salınımını artırır, artan insülin hepatik glukoz üretimini baskılarken, glukozun periferik dokularda

kullanımını artırır. Bu grup, beta hücre rezervinin yeterli olduğu düşünülen bireylerde tercih edilmelidir çünkü etki mekanizması beta hücreleri üzerindedir. Sık görülen yan etkileri; hipoglisemi, allerji, kilo artışı ve hepatotoksisitedir.

-Glinid grubu; repaglinid ve nategliniddir.

Glinidler de sülfonilüreler gibi insülin sekresyonunu uyararak, hepatik glukoz çıkışını azaltıp glukozun periferde kullanımını artırarak etki gösterir. Reseptörlere daha hızlı bağlanıp daha hızlı ayrılırlar, bu şekilde kısa ve hızlı bir insülin uyarımını sağlamış olur. Daha çok postprandiyel hiperglisemiyi kontrol etmede etkilidirler. Sık yan etkileri hipoglisemi ve kilo artışıdır.

Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar; pioglitazon ve rosiglitazondur.

Periferik dokularda insülin duyarlılığını artırarak etki gösterir. Bu grupta en güvenilir ve kullanımda olan tek üye pioglitazondur. Rosiglitazon kardiyovasküler riski artırdığı düşünüldüğü için çok tercih edilmemektedir. Pioglitazon aynı zamanda lipid profilinde de iyileşme sağlar. Fakat HDL düzeyine etki eder, LDL ve total kolesterol üzerinde kalıcı bir iyileşme sağlamaz. Sık yan etkiler; ödem, anemi, osteoporozdur.

Alfa glukozidaz inhibitörü grubu ilaçlar (AGİ); akarboz ve miglitoldür.

Alfa glukozidaz enzimi, ince barsakta oligosakkaritlerin ve disakkaritlerin monosakkaritlere parçalanmasını sağlayan enzimdir. Bu grupta ülkemizde kullanılan tek ilaç akarbozdur. Bu grup kilo artışı ve hipoglisemi yapmama açısından güzel bir tercihtir. Hastalarda sıklıkla gastrointestinal yan etkiler görülmektedir. Genellikle gaz, şişkinlik yapar. Fakat bu dezavantaj gibi görülmesine rağmen hastanın bu rahatsız hislerden kurtulmak için karbonhidrattan fakir diyete uyum konusunda avantaja dönüştürülebilir.

İnkretin bazlı ilaçlar; glukagon benzeri peptit-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA) ve dipeptil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP4-İ) olarak 2 ana gruba ayrılır;

-GLP-1RA; eksenatid, liraglutid, liksisenatid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid.

GLP-1 analogları glukozla uyarılmış insülin sekresyonunu stimüle eder. Gastrik boşalmanın yavaşlamasını sağlar. Kilo vermeyi sağlar. Bu ilaç subkutan

kullanılır, monoterapi veya diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir. En sık yan etkisi bulantıdır fakat zaman geçtikçe azalır. Ülkemizde özellikle obezite tedavisinde yaşam tarzı değişikliğiyle birlikte kullanılan hastalarda efektif bir kilo kaybı olmasını sağlamıştır. DM tedavisi yanı sıra obezite tedavisinde de ülkemizde kullanımı mevcuttur.

-DPP4-İ; sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptindir.

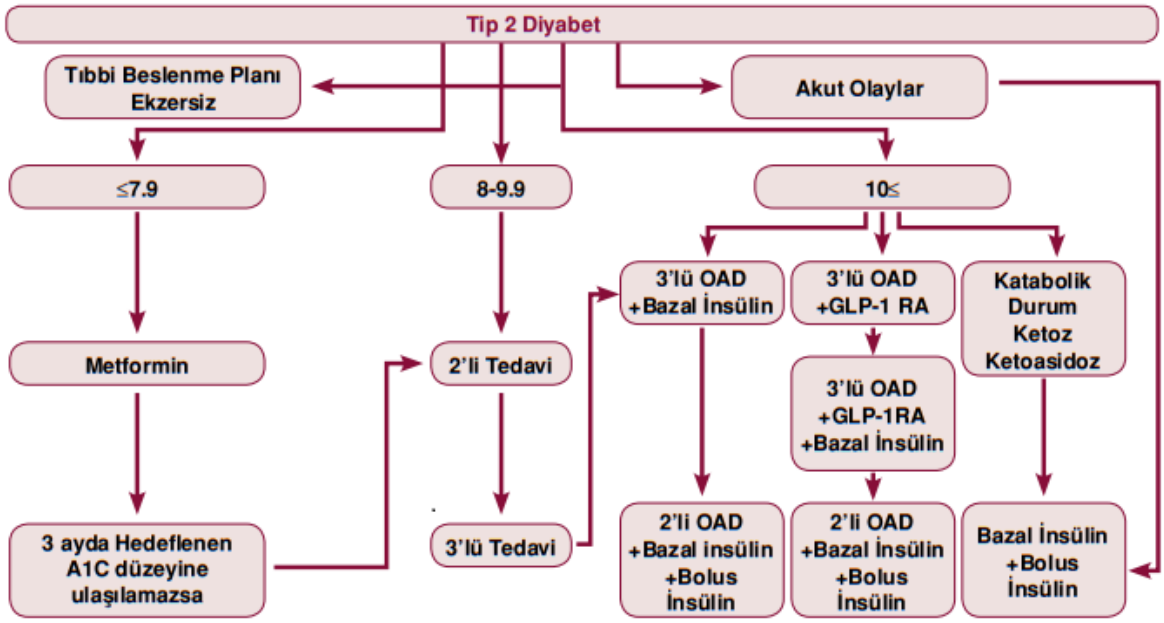
DPP-4 enzimi birçok biyoaktif peptidi yıkan bir enzimdir. DPP-4 inhibitörleri bu peptitlerin yıkımını önler ve hipoglisemi olmaksızın insülin salgılanmasını artırır. Apopitozu azaltır, beta hücrelerinin yenilenmesini sağlar. Glukoza bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemi yan etkisi yoktur fakat diğer preparatlarla kombine kullanıldığında hipoglisemi görülebilir, ilaç dozuna kombine ilaçlarda dikkat edilmelidir. Ülkemizde sülfonilüre ve metformin ile glisemik kontrol sağlanamayanlarda ikinci veya seçenek tedavi olarak tercih edilmektedir. Bilinen sık yan etkisi olmamakla birlikte nadir de olsa ilaca bağlı akut pankreatit vakaları mevcuttur (45).

SGLT-2 İnhibitörleri; canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozindir.

SGLT-2 inhibitörleri, nefronlardan glukoz geri emiliminden sorumlu olan SGLT-2'yi inhibe ederek etki gösterir. Nefronlardan glukoz geri emilimi azalarak idrarla atılımını sağlar. Bu şekilde kanda glukoz seviyesinin yükselmesini engeller. Fakat yan etki olarak idrarla glukoz atılımının bir sonucu olarak genitoüriner enfeksiyonlar, poliüri görülebilir (13).

Aşağıda gösterilen tablo 3'te glisemik hedef ve buna göre tercih edilebilecek tedaviler gösterilmiştir (1, 13).

Tablo 3. Tip 2 DM tedavi planı (13)



3 ay uygun tedaviye rağmen istenilen hedefe ulaşılamaz ise bir sonraki basamağa geçilir. Hipoglisemi saptanırsa bir önceki basamağa geri dönülür.

- Klinik ve laboratuvar olarak insülin direnci olan hastalarda insülin duyarlılığını artıran oral antidiyabetik (OAD) eklenmelidir.
- GLP-1 RA kullanıyorsa DPP4 kesilmelidir.

2.2. Prediyabet

2.2.1. Prediyabet tanımı

Hem Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hem de Amerika Diyabet Birliği (ADA) bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) seviyelerinin değerlendirilmesine dayalı olarak prediyabet taraması ve tanı koyulması konusunda rehberlik sağlamaktadır. BGT için tanımlanan eşikler her iki kılavuzda da ortak olmakla birlikte; ADA, WHO kılavuzlarına göre BAG için daha düşük bir eşik önermektedir (2). Bu, WHO eşik değerleri kullanılarak tanımlandığında birbirinden önemli ölçüde farklılık gösterebilen BAG ve BGT arasındaki yaygınlık tahminlerinin uyumunu iyileştirme amaçlıydı. DSÖ tarafından kullanılan kriterler genel prevalansa

göre değil, tip 2 DM'ye ilerleme olasılığını yansıtmak için türetilmiştir. Hepatik insülin direncini yansıtan BAG, diyabet riskinin BGT tarafından tanımlanan iskelet kası insülin direncinden daha önemli bir belirleyici olarak kabul edilir (46). BAG açlık plazma glukoz seviyesine göre; BGT ise 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2.saat tokluk plazma glukoz seviyesine göre belirlenir. ADA ayrıca prediyabet taraması için glikolize hemoglobinin (HbA1c) değerlendirilmesini tavsiye etmiştir, ancak bu görüş WHO tarafından desteklenmemektedir (47, 48). ADA rehberliğine göre herhangi bir testten anormal sonuç alınması prediyabet tanısı için yeterlidir. HbA1C, birkaç aylık bir süre boyunca sabit durumdaki kan glukoz seviyelerini yansıttığı için, birçok kişi tarafından bozulmuş glukoz homeostazının daha güvenilir bir testi olarak kabul edilir, bu nedenle BGT veya BAG değerlendirmesini karıştırabilecek günlük değişkenliklere eğilimli değildir (47). Ayrıca HbA1C seviyesinin ölçümüyle prediyabet tanısı koymak uzun süreli açlık ve OGTT uygulaması gerektirmediği için daha pratik bir yol olarak kullanılmaktadır. Fakat gelişmekte olan ülkelerde bu kitin kullanımı sınırlıdır (10).

Prediyabetli kişileri belirlemek için hangi tanı kriterlerinin en uygun olduğu belirsizdir, ancak ADA önerileri, en son bilimsel verilerle düzenli olarak güncellenir ve diğer kılavuzlardan daha küresel olarak kabul edilebilir. Prediyabet tanımlanması için belirli kriterler mevcutken, her bir farklı yöntemle tanımlanan prediyabetli popülasyonların geniş çapta değişmesi ve bazılarında tanı açısından tam bir örtüşme olmaması şaşırtıcı değildir. Prediyabet için tarama kriterlerindeki bu farklılıklar, bazı kişilerin gereksiz yere tedavi edilmesine neden olurken; bazılarının ise prediyabet tanısını geç alıp tip 2 DM'ye ilerlemesinin önlenmesinde geç kalmaya neden olabilir. Bu nedenle, prediyabetin küresel yükünü değerlendirmek zordur (49).

2.2.2. Prediyabet epidemiyolojisi

Literatürde bildirilen prediyabet prevalans tahminleri, kullanılan tanı kriterleri, test seçimi ve çalışılan popülasyonlar nedeniyle büyük ölçüde değişmektedir. ADA yönergeleri tarafından tanımlanan daha düşük eşikte olan tanı kriterleri, WHO yönergeleri tarafından tanımlananlara kıyasla çok daha yüksek prevalans oranlarına yol açar.

Dünya diyabet federasyonun 2021'de yayınladığı verilere göre; 541 milyon yetişkinin veya dünya çapındaki yetişkinlerin %10,6'sının BGT'ye sahip olduğu tahmin ediliyor. 2045 yılına kadar, bu rakamın 730 milyon yetişkine veya tüm yetişkinlerin %11,4'üne çıkması bekleniyor. Yine 2021'de 319 milyon yetişkinin veya dünya çapındaki yetişkinlerin %6,2'sinin BAG'ye sahip olduğu tahmin ediliyor. 2045 yılına kadar ise bu rakamın 441 milyon yetişkine veya tüm yetişkinlerin %6,9'a çıkması bekleniyor (8).

Diyabeti olmayan 1547 Amerikalı yetişkinden oluşan bir kohort çalışmasında, alt BAG eşiğini 110 mg/dL'den 100 mg/dL'ye indirmek, prediyabet prevalansında %19,8'den %34,6'ya bir artışla sonuçlandı. Kafkas ve Asyalı topluluklarda prevalansı bildiren çalışmaların büyük bir meta-analizi ise, WHO kılavuzlarını kullanarak BAG prevalansını %36,0; ADA kılavuzlarını kullanarak ise %53,1 olarak tahmin etmiştir. Buna karşılık, aynı meta-analiz hem BAG hem de BGT'si olan hastalar için prevalans oranlarını WHO kılavuzuna göre %15,8 ve ADA kılavuzuna göre %20,2 olarak tanımlandı. Yani bu çalışmada kombine glukoz tolerans bozukluğu olan bireylerde eşik değerlerinden bağımsız olarak prevalansları benzer bulunmuştur (50).

Ülkemizde ise diyabet ve prediyabet epidemiyolojisini en kapsamlı yansıtan çalışmalardan birisi ise Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP)dır. Bu çalışmalardan ilki TURDEP-1 2002 yılında yapılmış olup 2002'de Türkiye'de prediyabet sıklığını %6,7 olarak belirlemiştir. 10 yıl sonra tekrarlanan TURDEP-2 çalışmasında ise bu oranın %30,4'e yükseldiği görülmüştür. Prediyabet alt grupları olarak sınıflandırmak gerektiğinde ayrı ayrı izole BAG %14,7 oranında, izole BGT %7,9 oranında ve kombine (BAG+BGT) bozukluk ise %8,2 oranında bulunmuştur (51, 52). Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki; yıllar ilerledikçe erişkinlerde prediyabet gelişimi ve diyabet gelişim riski artmaktadır.

2.2.3. Prediyabet tanısı

Prediyabet, tip 2 DM için yüksek risk içeren bir ara hiperglisemi durumudur. Prediyabetiklerin her sene %5-10'u aşikâr tip 2 diyabete dönüşmekte ve aynı oranda da normoglisemiye dönmektedir. Normal glukoz metabolizması ile aşikâr diyabet arasındaki süreç prediyabetik dönem olarak adlandırılır (53). 1997 yılına kadar

normal glukoz toleransından tip 2 diyabete geçişte sadece BGT aşaması tarif edilmekteydi. 1997'den sonra ADA tarafından tip 2 diyabetik olmayıp APG 100-125 mg/dl arasında olanlar için yeni bir prediyabetik terminoloji getirildi. Bu durum BAG olarak adlandırıldı. Böylelikle tip 2 diyabet öncesinde BGT'den sonra BAG de yerini almaya başladı.

Prediyabet dediğimizde izole BAG, izole BGT ve kombine BAG ve BGT olmak üzere 3 durum söz konusudur. Kombine BAG ve BGT olanlarda diyabet riski sadece BAG veya BGT olanlara göre 2 kat daha fazladır. 2003 yılında ADA tarafından yapılan revizyon ile APG 100-125 mg/dl arası (BAG) ve 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arası (BGT) prediyabet olarak kabul edilmektedir (54). Ülkemizde de ADA tanı kriterlerini baz alan Türkiye Diyabet Vakfı (TDV) verilerine göre bu değerler Tablo 4'de özetlenmiştir (13).

Tablo 4. Prediyabet tanı kriterleri

Plazma Glukozu (PG)		
Riskli Grup	Açlık (mg/dl)	Tokluk (OGTT 2.st PG (mg/dl)
Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)	100-125	
Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)		140-199
HbA1c	%5.7 - 6.4	

2.2.4. Prediyabet taraması ve risk faktörleri

ADA ve ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü (United States Preventive Services Task Force-USPSTF) prediyabete ilişkin yüksek riskli ve asemptomatik bireylerde prediyabet ve tip 2 DM'ye yönelik tarama yapılmasını önermektedir. Prediyabet taramaları sağlık kuruluşlarında hekim, hemşire, diyabet hemşiresi ile birlikte multidisipliner bir şekilde yürütülmelidir. Bu kapsamda sağlık kayıtları, riskli bireyleri seçerek bu bireyler sağlık kuruluşlarına başvurduklarında diyabet taraması yapılması gerektiğine dair sağlık çalışanlarına yardımcı olabilir. Prediyabete yönelik

yapılacak taramalarda da diğer taramalarda olduğu gibi belirlenmiş olan standart protokollere uyulması, sonucun doğru ve güvenilir olması ile paraleldir. Prediyabet taramalarında bireyler bütüncül değerlendirilerek hastalığa neden olabilecek faktörler geniş kapsamlı ele alınmalıdır (55).

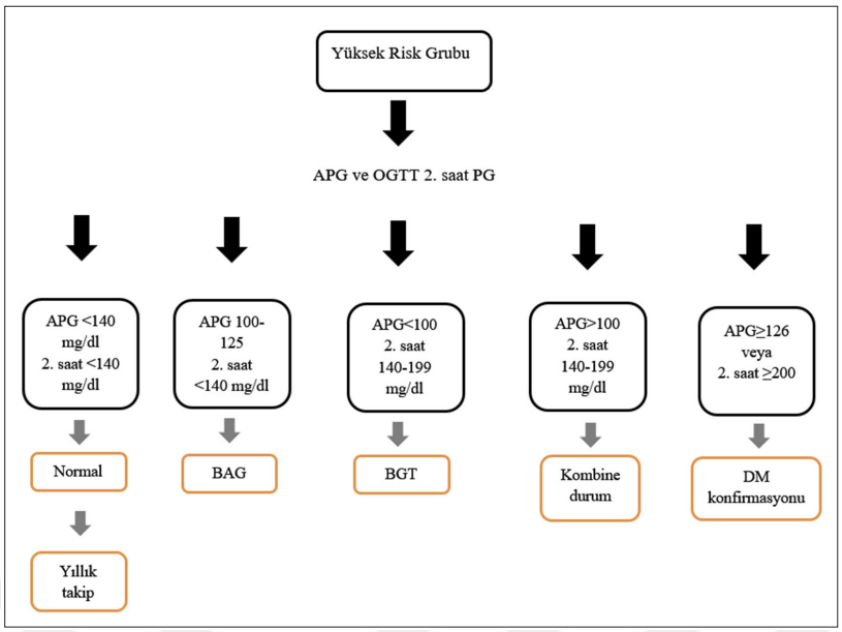
Türk Diyabet Vakfı (TDV) öncülüğünde 29–30 Ekim 2016 tarihleri arasında gerçekleştirilen prediyabet çalıştayında; prediyabet tanısında yararlanılacak olan tanı kriterleri ile testler belirlenmiş, bu testlerin maliyet kriterleri ve tanı koyma gücü esas alınarak hangi bireylere ne durumda uygulanması gerektiği belirlenmiştir. Söz konusu çalıştayda prediyabet taramasında minimum tarama maliyeti, maksimum prediyabetik bireye ulaşabilme ve en iyi risk tahmini esas alınmıştır. Bu çalıştay raporuna göre prediyabet taramasında birincil olarak vakaların Tablo 5'te belirtilen kriterlere göre yüksek risk grubuna girip girmediği belirlenmeli, yüksek riskli olan ve olmayan kişilerde prediyabet taramasında farklı yaklaşımlar uygulanmalıdır (18).

Tablo 5. Prediyabet yüksek riskli gruplar

45 yaşından itibaren
Obez/kilolu (BKİ ≥25 kg/m²), özellikle santral obez kişiler –bel çevresi kadında ≥80 cm, erkekte ≥94 cm
Yaştan bağımsız olarak BKİ ≥25 kg/m² olan ve aşağıdaki risk gruplarından birine mensup kişiler
1. dereceden bir veya 2. dereceden iki veya daha fazla yakınında diyabet bulunan kişiler
İri bebek doğuran (>4000 gr) veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
Hipertansif bireyler (KB >140/90 mmHg)
Dislipidemisi olan bireyler (HDL-kolesterol <35 mg/dL veya trigliserit >150 mg/dL)
Polikistik over sendromu olan kadınlar
İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları [akantozis nigrikans veya skin tags (et beni)] bulunan kişiler
Koroner, periferik veya serebrovasküler hastalığı bulunanlar
Düşük doğum ağırlığı ile doğan kişiler (2500 gram ve altı)
Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
Majör depresyon tanısı almış kişiler
Solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar
Nonalkolik steatohepatit
Ürik asit yüksekliği
Uyku apne sendromu
Diyabet gelişim riski taşıyan ilaç (kortikosteroidler, beta blokerler, antipsikotikler, tiyazid diüretikler, immunsupresifler) kullanan kişiler

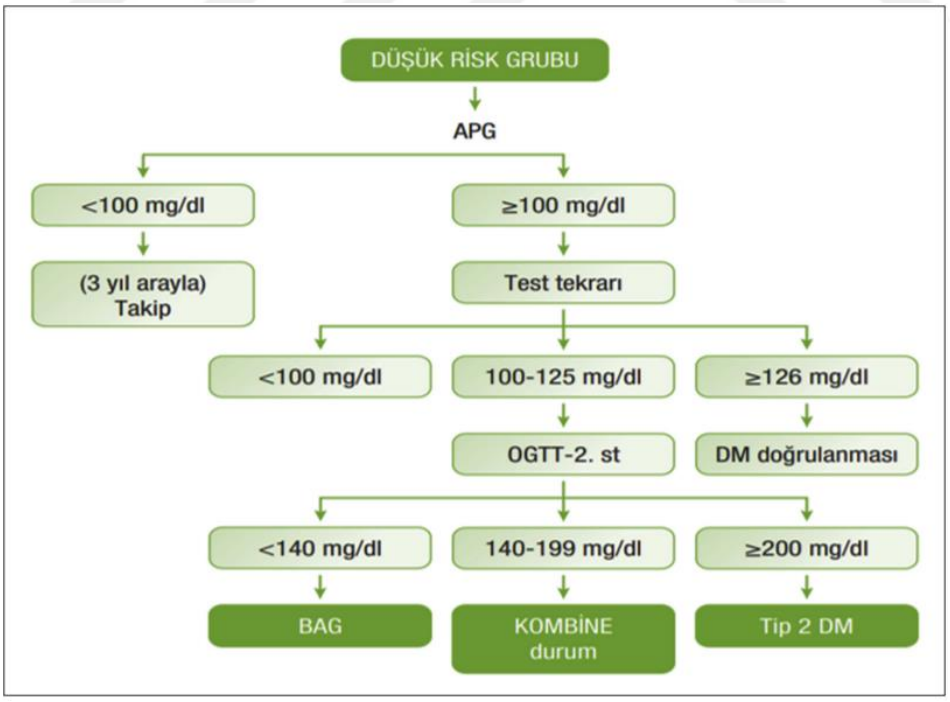
BKİ, beden kitle indeksi; GDM, gestasyonel diabetes mellitus; KB, kan basıncı; HDL, high density lipoprotein.

Şekil 1 ve Şekil 2'de yüksek ve düşük risk grupları için nasıl bir tarama yöntemi izleneceği belirtilmiştir;



Şekil 1. Yüksek riskli grupta prediyabet tanı kriterlerinin kullanımı

(APG, açlık plazma glikozu; OGTT, oral glikoz tolerans testi; PG, plazma glikozu; BAG, bozulmuş açlık glikozu; BGT, bozulmuş glikoz toleransı; DM, diabetes mellitus) (18).



Şekil 2. Düşük riskli grupta prediyabet tarama ve tanısına yaklaşım

(APG, açlık plazma glikozu; OGTT, oral glikoz tolerans testi; BAG, bozulmuş açlık glikozu; DM, diabetes mellitus) (18).

Tarama sonucu anormal kan şekerine sahip bireylere sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteyi artırmaya yönelik danışmanlık verilebilir. Anormal glukoz metabolizması risk faktörleri; aşırı kiloluluk, obezite, abdominal yağlanma, fiziksel inaktivite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve sigara kullanımıdır. Tarama testi olarak kullanılan HbA1c, açlık plazma glukozu ve OGTT sonucuna göre BAG, BGT, kombine GTB (glukoz tolerans bozukluğu) tanıları koyulabilir. Tarama müdahalesinin her üç yılda bir yapılması önerilmektedir ancak ilk kez glukoz testi yaptıracak bireylerde tarama aralığına yönelik kanıtlar sınırlıdır. Tedavi riski azaltma ve tedavide davranışsal müdahalelerin ilaçlar kadar yararlı olduğuna yönelik kanıtlar yetersizdir. Özellikle sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin artırılmasına yönelik müdahaleler riski azaltma ve progresyonun iyileştirilmesinde etkilidir. USPSTF ek olarak kardiyovasküler hastalıklara yönelik değiştirilebilir risk faktörlerine (aşırı kiloluluk, obezite, fiziksel inaktivite, hiperlipidemi, yüksek kan basıncı ve sigara gibi) yönelik tarama yapılmasını önermektedir (56). Risk belirlemede kullanılan birçok farklı test mevcuttur. Öncelikle bazı testlerden bahsetmek gerekirse dünya genelinde daha sıklıkla kullanılmakta olan testler şu şekildedir; ADA Diabetes Risk Test/CDC Prediabetes Test, Danimarka Diyabet Risk Skoru (Danish Diabetes Risk Score), Fin Diyabet Risk Skoru (Finnish Diabetes Risk Score-FINDRISC), Hint Diyabet Risk Skoru (Indian Diabetes Risk Score, Kanada Diyabet Risk Değerlendirme Sistemi (Canadian Diabetes Risk Assessment Questionnaire (CANRISK), Avusturalya Diyabet Risk Skoru (the Australian Type 2 Diabetes Risk Assessement Tool-AUSDRISK, Almanya Diyabet Risk Skoru (German Diabetes Risk Score-DRS). Bu testlerin ortak noktası invaziv girişim gerektirmemesi ve hem toplumda hem de klinikte kolaylıkla uygulanabilir olmasıdır. Literatürde bunlara ek olarak Cambridge, DPoRT, QDScore ve Tayland başta olmak üzere çok çeşitli prediyabet ile diyabet risk değerlendirme sistemi de bulunmaktadır (57). Bu risk skorlamalarında hep aynı risk parametrelerinin kullanıldığı dikkati çekmektedir. Risk skorlamasının güvenilir ve doğru sonuç verebilmesi için yaşanılan ülke, coğrafi bölge ve topluma uygun olması göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak bu şekilde bu

risklere yönelik olarak gerek birinci basamak gerekse ikinci basamak sağlık kurum ve kuruluşlarında uygulanacak önlemlerin daha etkili ve kalıcı olması sağlanabilir. TEMD bu bilgiler doğrultusunda prediyabet ve diyabete yönelik riskli bireylerin veya toplulukların taranmasında FINDRISK (Fin diyabet risk skoru) Risk Sistemi'ni önermektedir. Aile hekimliğinde kullanılan yazılımlar ile hekimler ve aile sağlığı merkezi (ASM) çalışanları kendilerine kayıtlı bireylerin bilgilerinden invaziv olmayan risk değerlendirmesini otomatik olarak seçip riskli bireyler için invaziv risk değerlendirmeyi önerebilmelidir. Taramada önerilen invaziv yöntem testleri ASM'lerde kolaylıkla yapılabilmektedir. Bu nedenle prediyabet taramalarının var olan alt yapı ile ASM'lerde çalışan hekim ve hemşireler tarafından kolaylıkla yapılabileceği ve diyabeti önlemek için sağlıklı yaşam biçimi davranışlarını teşvik etmede etkin olabilecekleri düşünülmektedir (55).

Risk belirlemede ve taramada kullanılan invaziv girişimler de mevcuttur. Bunlar birinci basamak sağlık kuruluşlarında da uygulanabilen yöntemlerdir. Kandan ölçülen Hba1c, açlık plazma glukozu ve tokluk plazma glukozuyla tanı koyulabilir.

Hba1c üç aylık şeker ölçümü olarak bilinmekle beraber prediyabet tanısında temel parametrelerden biri olarak kullanılmaktadır. Açlık-tokluk durumu önemsenmeksizin alınan numunelerin laboratuvar ortamında gerçekleştirilen analizi sonucu %5,7-%6,4 olan birey prediyabetli olarak tanımlanmaktadır. Kimi klinik araştırmalar HbA1c'nin prediyabet tanısında sensitivitesinin %16,7 ile %59 arasında yer aldığını, altın standart olarak kabul edilen OGTT ile karşılaştırıldığında ise %92 seviyelerine ulaşan bir spesifiteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu araştırmalarda aynı zamanda sensitiviteyi yükseltebilmek amacıyla HbA1c eşiğinin alt seviyelere çekilmesiyle yanlış pozitiflik durumlarının da aynı şekilde arttığı bildirilmiştir. Ülkemizde gerçekleştirilen TURDEP II araştırmasında APG ile OGTT birlikte değerlendirildiğinde prediyabet prevalansının %30,4 iken HbA1c esas alındığında %26,4'e gerilemesi alt düzey sensitivitenin bir diğer kanıtıdır (55).

Açlık plazma glukozunda ise bireylerin en az 8 saat aç kalmaları sonucunda kan glukozu ölçülmektedir. Bu kan glukoz değerinin 100–125 mg/dL arasında olması BAG'yi göstermekte ve prediyabet tanısı olarak belirlenmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü ve IDF, BAG ve BGT'nin tanımlanmasında 2. saat OGTT kullanımını

tavsiye etmektedir. Ancak güncel kanıtlar 1.saat OGTT'nin hipergliseminin saptanmasında daha duyarlı olduğuna işaret etmektedir (8).

Tokluk plazma glukozu ise bireylerin 8–12 saat aç kalmalarının ardından 75 gram glukoz alınmasının 2.saatinde ölçülen kan glukoz değeridir. Bu kan glukoz değeri 140–199 mg/dL olarak sonuçlanması BGT olarak tanımlanmakta ve prediyabet tanısını ortaya koymaktadır. OGTT tokluk plazma glukozunun belirlenmesinde güvenilir bir yöntem olmasının yanı sıra gestasyonel DM'de tarama amaçlı kullanılmaktadır. Bu tarama gebeliğin 24-28. haftalarında 75 gr OGTT ile yapılmaktadır. Ancak diyabetes mellitus ve prediyabet açısından yüksek riskli kadınlarda gebelik haftası gözetilmeksizin tarama gerçekleştirilmelidir (58).

Gerek invaziv yöntemlerle gerekse non invaziv yöntemlerle konulan prediyabet tanısı toplum için diyabet ve komplikasyonlarının gelişimini önleme açısından önem arz etmektedir.

2.2.5. Prediyabet tedavisi

Prediyabet tedavisinin toplum için asıl önemli olan kısmı diyabete ilerleyişi durdurmak ve bu sayede diyabetin geliştirebileceği komplikasyonların önüne geçmektir. Prediyabet tedavisi medikal tedavinin yanı sıra bir takım beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerini de içermektedir. Finlandiya Diyabeti Önleme Çalışması (Finnish Diabetes Prevention Study- DPS) (59), Amerikan Diyabeti Önleme Programı (Diabetes Prevention Program-DPP) (60), Da Qinq Diyabet Önleme Çalışması (61) ve Avrupa Diyabeti Önleme Çalışması (European Diabetes Prevention Study-EDIPS) (62) diyabetin önlenmesinde beslenme değişikliğinin etkinliğini gösteren önemli çalışmalardır. Günlük kalori alımının azaltılması ve günlük fiziksel aktivitenin artırılmasını içeren yaşam tarzı değişikliği ve bunların kontrolünü sağlayan sık aralıklı izlem ve takipleri sonucunda hem tip 2 DM riskinin azaldığı hem de kan basıncı, lipid profili, inflamasyon gibi kardiyometabolik göstergelerin iyileştiği, tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili mortalite oranının azaldığı gösterilmiştir (63).

Sağlıklı beslenme önerileri kapsamında; vücut ağırlığında %5-7 azalma sağlayacak enerji alımı kısıtlaması, toplam yağ tüketiminin azaltılması (Günlük

enerji alımının <%30-35'i), toplam doymuş yağ oranını azaltmak (günlük enerji alımının <%10), posa tüketimini artırmak (>15 gr/1000kkal/gün) önerileri yer alır (64-66) Diyabeti önleme çalışmalarında kullanılan bu beslenme değişiklikleri olumlu sonuçlar alınmasını sağlamış ve genel kabul görmesinde etkili olmuştur. Akdeniz beslenme modeli, düşük yağlı, düşük kalorili beslenme modeli gibi beslenme yaklaşımları prediyabetli bireylerde vücut ağırlığının yönetiminde etkilidir (67). Toplam yağ alımı ile birlikte diyetin yağ örüntüsünün önemli olduğu, tekli doymamış yağ içeriği yüksek Akdeniz beslenme modeline uyumun, hipertansiyonu durduran besinsel yaklaşımlar (Dietary Approach to Stop Hypertansion-DASH) ve sağlıklı beslenme indeksine uyumun yüksek olduğu sağlıklı beslenme modellerinin diyabet riskinin azalmasında etkili olduğu bildirilmiştir (68).

Yaşam tarzı değişiklikleriyle 3-6 ayda sonuç alınamayan veya yaşam tarzı değişikliği uygulayamayacak kişilere farmakolojik tedavi uygulanmalıdır. BAG+BGT birlikteliği, gestasyonel diyabet mellitus (GDM) öyküsü, BKI ≥35 kg/m2, HbA1C ≥%6 olan prediyabetli kişilerin diyabete ilerleme olasılığı daha yüksek olduğu için YTD'ye farmakolojik tedavi eklenebilir. Prediyabetli hasta gruplarında metformin, tiyazolidindionlar, akarboz, orlistat ve GLP 1 reseptör agonistlerinin farklı oranlarda diyabet gelişme riskini veya prediyabet prevalansını azalttığı gösterilmiştir. Hangi bireylerde hangi farmakolojik ajanın seçileceği tablo 6'da özetlenmiştir (18);

Tablo 6. Farmakolojik ajan tercihi

Hasta Özelliği	Farmakolojik Ajan Tercihi
60 yaş altı	Metformin
VKİ> 35 kg/m^2	Metformin (1. Seçenek) Liraglutid Orlistat
Gestasyonel dm öyküsü olan	Metformin
PCOS öyküsü olan	Metformin Pioglitazon
Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı	Pioglitazon
Ciddi insülin direnci klinik bulguları	Pioglitazon
Kardiyovasküler hastalık veya riski	Pioglitazon
İnme öyküsü	Pioglitazon
Metformine rağmen ilerleme olan	Pioglitazon
60 yaş üzeri	Akarboz
Zayıf veya normal VKİ olan	Akarboz

2.3. Prediyabetin Diyabetes Mellitusa İlerlemesi

BAG ve BGT'de insülinin direncinin yanı sıra beta hücre defekti de bulunmaktadır. Fakat bu iki durumda insülin direncinin yerleri farklıdır. BAG'li kişilerde karaciğerde ciddi hepatik insülin yetmezliği ve iskelet kasında normal veya normale yakın insülin duyarlılığı bulunur. BGT'li kişilerde ise orta derecede hepatik insülin yetmezliği ve iskelet kasında ciddi insülin direnci bulunur (69-73). Yapılan çalışmalarda BGT'de birinci ve ikinci faz insülinin bariz olarak azaldığı gösterilmişken; son yapılan bir çalışmada birinci faz insülin salgısının hem BAG hem de BGT'de belirgin azalmış olduğu, ikinci faz insülin salgısının ise sadece BGT'de azalmış olduğu gösterilmiştir. Obez disglisemik gençlerde yapılan bir çalışmada glukoz duyarlılığı azaldıkça, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) veya glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) düzeylerinde herhangi bir azalma olmaksızın inkretin etkide bozulma gösterilmiştir. Buna karşın yapılan başka bir çalışmada prediyabetiklerde oral glukoza GLP-1 cevabında azalma gösterilmiştir. Bu sonuç tip 2 DM'nin erken döneminde GLP-1 agonistlerinin kullanılabilecek bir ajan olduğunu göstermektedir (54).

Tip 2 DM'nin patofizyolojisinde bulunan 4 evreden preklinik olan ilk 2 evresi prediyabetik döneme aittir. Bu 4 evre şunlardır; Preklinik Dönem (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem), BGT Dönemi (Postprandial hiperglisemik

hiperinsülinemik dönem), Erken Klinik Dönem (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem), Klinik Diyabet Dönemi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem).

1-Preklinik Dönem (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem): Bu dönemde beta hücre fonksiyonları normaldir. Fakat periferde insülin direnci mevcut olduğu için fazla miktarda insülin salınımı mevcuttur. Herhangi bir klinik bulgu yoktur, OGTT sonucu bakılan kan glukoz seviyeleri ve APG normaldir (54).

2-BGT Dönemi (Postprandial hiperglisemik hiperinsülinemik dönem): Bu dönemde ise artık beta hücreleri fazla çalıştığı için yorgunluk ve insülin salınım yetersizliği oluşur. APG normaldir fakat 2.saat OGTT sonucu kan glukozu 140 mg/dl'nin üzerindedir. Hiperinsülinemi olmasına rağmen periferdeki direnç yenilemez. Bu dönemde kişilerde genetik olmayan risk faktörleri azaltılabilirse eğer tip 2 DM'ye ilerleyiş geciktirilebilir. Kompanse dönem ile tip 2 DM gelişimi arasında 10-20 yıl olduğu tahmin edilmektedir (54).

3-Erken Klinik Dönem (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem): Birinci ve ikinci dönemde var olan kompanse durum bu dönemde bozulmaya başlar. Karaciğerdeki glukoz üretimi artar ve bu da APG'nin artmasına neden olur. Fakat APG'nin 140 mg/dl'yi aşması beklenmez. Kısacası bu dönemin en belirgin özelliği tokluk plazma glukozunun yüksek olmasının yanında APG'nin de yükselmeye başlamasıdır (12).

4-Klinik Dönemi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem): Aşikâr DM döneminin başlangıcında hali hazırda insülin salınımı yeterli olduğu için OAD ve diyet tedavide etkili olmaktadır. Bu dönem uzun bir zaman sürer. İnsülin salınımı zamanla azaldığı için ileriki aşamalarda insülin tedavisine ihtiyaç vardır (12). Bu klinik dönemi daha da ayrıntılı ele almak gerekirse; Hastaların çoğunluğunda herhangi bir belirti yoktur ve sinsi başlangıçlıdır. Bu yüzden hastalar genelde kan şekeri belli bir seviyeyi geçtikten ve bazı komplikasyonlar ortaya çıktığında başvururlar (74). Başvuru anında hastaların çoğunda komplikasyonlar mevcuttur. Büyük kısmında aile öyküsü olması göze çarpar. Hastalığın ortaya çıkışı genelde >40 yaştır. Başvuru yapan hastaların %80-90 gibi büyük bir kısmında aynı zamanda obezite de mevcuttur. Halk arasında sık idrara çıkma olarak bilinen poliüri, kan glukoz değerinin eşiği aşması sonucu oluşan osmotik diüreze bağlı olarak ortaya

çıkar. Bu poliüri ve hiperglisemi sonucu oluşan hiperosmolarite de polidipsiye neden olur. Hastaneye başvuran bireylerde ağız kuruluğu, sık su içme ve sık idrara çıkma genel başvuru sebepleri arasındadır. Bulanık görme, hiperosmolar sıvının lensi etkilemesine ve retinanın fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Parestezi ise hiperglisemiye bağlı nörotoksisite ile duyu sinirlerinin geçici iş görmezliği ile oluşur ve kan glukoz değerlerinin regüle edilmesiyle düzelebilir. Hastalığın başlangıcında uzun süre tedavisiz kalınması ya da kan şekeri regülasyonunun etkili yapılamadığı durumlarda vücutta dehidratasyon ve hipovolemi gelişir. Dehidratasyon ve hipovolemi de ortostatik hipotansiyon ve taşikardiye neden olabilir. Hastalığın ilerlemiş evrelerinde ise bu durumlar otonomik nöropatiye bağlı olarak da gelişebilir. Hastalarda başvuru anında genel şikayetlerin arasında olan halsizlik hipotansiyon ve hipopotasemi nedeniyledir (12).

2.4. Prediyabet ve komplikasyonlar

2.4.1. Prediyabet ve makrovasküler komplikasyonlar

DM'li hastalarda kanda yüksek seyreden glukoz seviyelerine bağlı olarak hem makrovasküler hem mikrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Fakat prediyabette komplikasyon gelişme riski ile ilgili kısıtlı veriler bulunmaktadır. Fakat yüksek kan glukoz düzeyi doğrudan ya da dolaylı olarak kardiyovasküler hastalık nedeni olarak tanımlandığına göre prediyabet de makrovasküler komplikasyonlar için hazırlayıcı bir risk faktörü olabilir (75). Yapılan kesitsel bir çalışmada hafif veya orta düzeyde hipergliseminin koroner arter hastalığı sıklığını artırdığı gösterilmiştir (76). Yapılan diğer bir sistematik değerlendirmede ise prediyabet ile makrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu araştırmada bozulmuş açlık glukozu olanlarla yapılan 18 çalışma incelenmiş olup kardiyovasküler hastalık için risk artışı 0,87-1,40 arasında olup ortalama risk artışı 1,18 bulunmuştur. Fakat bu 18 çalışmada BAG için bazal değer 110 mg/dl olarak alınmıştır. Bu değer 100 mg/dl olarak kabul edildiğinde bu risk artışı azalmış olarak bulunmuştur (77).

Diğer bir sistematik araştırmada ise; bozulmuş glukoz toleransı baz alınarak yapılan 8 çalışma incelendiğinde kardiyovasküler hastalık için risk artışı 0,83-1,34 arasında olup ortalama risk artışı ise 1,2 olarak bulunmuştur. Kombine bozulmuş

glukoz toleransı baz alınarak incelenen 5 çalışmada ise KVH için risk 1,1 bulunmuştur (78).

Yapılan çalışmalara göre prediyabetik hastalarda görülen orta dereceli KVH risk artışı sadece kan glukoz yüksekliğinin direkt etkisiyle açıklanamayacağı, bunun yanında prediyabetle sık birliktelik gösteren obezite, dislipidemi, metabolik sendrom, hipertansiyon gibi durumların da KVH risk artışına katkısı olabileceği öne sürülmektedir (79). Bu nedenle prediyabet ve makrovasküler hastalık ilişkisi araştırılırken bu risk faktörlerini de hesaba katmak daha doğru bir sonuç verecektir. Çalışmaların çoğunluğunda BGT makrovasküler komplikasyonlar için BAG'ye daha kuvvetli bir prediktördür (75).

2.4.2. Prediyabet ve mikrovasküler komplikasyonlar

2.4.2.1. Prediyabet ve nefropati

Diyabetik nefropati, kronik böbrek yetmezliği nedenleri arasında ilk sırada yer alan ve DM'nin önemli mikrovasküler komplikasyonlarından birisidir. Ülkemizde 2009 verilerine göre diyaliz hastalarında diyalize girme nedeni olarak %35 ile diyabet birinci sırada yer almaktadır. ABD'de ise düzenli diyaliz alan hastaların yaklaşık %40'ını DM'ye bağlı son dönem böbrek yetmezliği oluşturmaktadır (75). Prediyabet tanısı olan bireylerin %45-50'sinde 10 yıl içinde diyabete ilerlediği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda prediyabetin KBY ile ilişkili olduğu gösterilmekte fakat prediyabetin diyabete ilerlemediği bireylerde KBY'ye neden olup olmayacağı bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda prediyabetin KBY ve albuminüri sıklığı için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilememiştir. Fakat KBY gelişimi için nedensel bir faktör olabileceği düşünülmektedir (80).

2.4.2.2. Prediyabet ve nöropati

Tanısı yeni koyulmuş DM hastalarında nöropati, %7-20 oranında görülmektedir (81). Bu oranın yeni tanı olmasına rağmen yüksek olmasının nedeni, tanının geç konulması ve nöropatinin aslında prediyabet evresinden itibaren görülmesidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla birlikte nöropatinin özellikle BGT ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Prediyabetli bireylerde periferik nöropati %11-25 olarak bulunmuştur. Diğer bir yandan ise idiyopatik periferik nöropatili bireylerde

prediyabet oranı %25-62 oranında bulunmuştur (82). Yapılan bu çalışmalarla sonuç olarak, benzer yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında, idiyopatik nöropati tanısı alan kişilerde BGT sıklığının 3 kat fazla olduğu saptanmıştır (83). Nöropatik ağrı, BGT'nin en sık görülen semptomlarından birisidir. Yapılan farklı çalışmalarda da nöropatik ağrısı olan hastalarda BGT yüksek oranlarda izlenmiştir. BGT'li olgularda ise nöropatik ağrı %13-21 oranında olduğu saptanmıştır (84). Sonuç olarak yapılan çalışmalarla ve elde edilen epidemiyolojik verilerle beraber; prediyabetin özellikle BGT ile nöropati arasında ilişki olduğu desteklenmektedir.

2.4.2.3. Prediyabet ve retinopati

İnsülinin 1922 yılında keşfedilmesi ve diğer antidiyabetik ilaçların da tedavide kullanılmaya başlamasıyla beraber DM hastalarının yaşam süresi uzamıştır. Uzayan yaşam süreleriyle birlikte DM komplikasyonlarının da görülme sıklığı artmıştır. Diyabetik retinopati de DM'nin ana komplikasyonlarından biridir ve bunun da sıklığında belirgin bir artış görülmüştür. Tüm dünya nüfusunun %1,5-2,5'inin DM olduğu bildirilmektedir. Bunların ise %25'inde herhangi bir derecede DR mevcuttur (85). DR, sistemik hastalığın neden olduğu, retinada hem fonksiyonel hem yapısal değişikliğe neden olan, ilerleyici nörovasküler bir hastalıktır. DM'li hasta sayısı arttıkça DR görülme sıklığı da yıllar içerisinde artmaktadır. Önlenebilir körlüğün en önemli nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Görülme sıklığını ve progresyonunu çeşitli faktörler etkiler. Bunların bazıları değiştirilebilir, bazıları değiştirilemeyen faktörleri içerir. Değiştirilemeyen risk faktörü DM süresidir. Değiştirilebilir olanlar; kan glukoz kontrolü önde olmak üzere, kan basıncı ve lipid seviyeleridir (13). Tüm DM'si olan hastaların %80'inden fazlasında hayatlarının herhangi bir döneminde retinopati gelişmektedir. DM'si olan bireylerin olmayanlara göre 25 kat daha fazla körlük riskine sahip olduğu saptanmıştır (86). Prediyabeti olanlarda ise retinopati adına yapılan geniş çalışmalar olmamakla beraber pima yerlileriyle yapılmış olan bir çalışmada 68 BGT'li birey incelenmiş ve %12 oranında non-proliferatif retinopati bulunmuştur (87).

2012 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada, 750 hastaya OGTT yapılmış ve yeni tanı alan 110 prediyabetik hastanın gözleri flörosan fundus anjiyografi (FFA) ile muayene edilerek diyabetik retinopati taranmış ve %20,91 oranında hafif non-

proliferatif diyabetik retinopati saptanmıştır. Bu çalışmada önceki çalışmalardan daha yüksek oranda retinopati saptanmasının nedeni olarak ise daha sensitif bir yöntem olan FFA'nın kullanılmış olması ve hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha fazla olmasına bağlamışlardır. Yine bu çalışmada DM'li bireylerde DR ile ilişkilendirilen kandaki yüksek kolesterol düzeyleri, vücut kitle indeksi (VKİ), cinsiyet, yaş gibi parametrelerin prediyabetik hastalarda retinopati gelişimi açısından herhangi bir fark yaratmadığı saptanmıştır (88).

Knowler ve arkadaşlarının prediyabetik olan ve retinopatisi mevcut olan hastalarla yaptıkları bir çalışmada kan glukoz düzeyi ve retinopati arasında korelasyon saptanmamıştır. Retinopati, diyabetik hastalarda hastalığın süresiyle yakın ilişki içerisindeyken; prediyabetli hastalar için böyle bir durum saptanmamıştır (89).

Prediyabetik hastalarla yapılan çalışmaların tamamına yakınında saptanan retinopati non-proliferatif DR olarak bildirilmiştir. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) çalışması bunu desteklemektedir. Yapılan bu ve aynı ekibin yaptığı farklı bir çalışmada mikroanevrizmalara ek olarak retinal venül çapının da DR açısından erken bir belirti olabileceği bildirilmiştir (81, 90).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Amacı ve Şekli

Bu çalışmada aile hekimliği polikliniklerine başvuran hastalardan prediyabet tanısı olan ve olmayan hastaların retinopati açısından değerlendirilmesi amaçlandı. Araştırma prospektif randomize kontrollü çalışma olarak planlandı.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer

Araştırma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi

Çalışmaya Nisan 2022- Eylül 2022 tarihleri arasında aile hekimliği polikliniklerine başvuran, açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl arasında ve HbA1C

değeri %5,7-6,4 arasında saptanan 47 hasta; aynı zamanda prediyabeti veya diyabeti olmayan kişide mevcut olan ek hastalığın ne olduğu gözetilmeden 56 hasta dahil edilmiştir.

3.3.1. Dâhil edilme kriterleri

-Düzce üniversitesi tıp fakültesi hastanesi aile hekimliği polikliniğine başvuran prediyabetik tanı alan hasta olmak

-Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak

3.3.2. Dâhil edilmeme kriterleri

-Konjenital göz hastalığı olanlar

-Glokom hastalığı olanlar

-Herhangi bir nedenle sürekli gözyaşı damlası kullananlar

-Daha önce retinal vasküler hastalık geçirme öyküsü olanlar

-Daha önce herhangi bir nedenle göz cerrahi geçirme öyküsü olanlar.

-Bilinen diyabetik retinopati öyküsü olup bu nedenle intravitreal enjeksiyon yapılan hastalar.

-Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar

3.4. Hipotezler

H0 hipotezi; prediyabeti olan ve olmayan bireylerde retinopati görülme açısından aralarında bir fark bulunmamaktadır.

H1 hipotezi; prediyabeti olan bireylerde prediyabeti olmayan bireylere göre retinopati görülmesi açısından aralarında anlamlı fark bulunmaktadır.

3.5. Etik Kurul ve İzin

Bu çalışma için Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan izin alındı (Karar No:2022/48- Tarih: 25.04.2022) (Ek 1).

3.6.Verilerin Toplanması

3.6.1.Laboratuvar Değerlendirmesi

Çalışmanın laboratuvar işlemleri, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Venöz kan 12 saatlik açlık sonrası antekübital venden alınmıştır. Hastaların poliklinik başvurularında cinsiyet, yaş, ek hastalık varlığı, sigara içip içmedikleri öğrenilerek kaydedildi. TANITA, bel çevresi, kalça çevresi ve sistolik-diyastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Başvuru anında hastalardan istenen açlık plazma glukozu, HbA1C, üre, kreatinin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid değerleri hastane otomasyon sisteminden kaydedildi.

3.6.2.Retinopati Değerlendirilmesi

Her hasta için görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü (Goldmann aplanasyon), ön segment ve fundus muayeneleri, santral fovea kalınlığı (CFT), ortalama fovea kalınlığı (MFT) ölçümleri içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. CFT ve MFT ölçümleri spektral alan optik koherens tomografi (SD-OCT) (Optovue Inc., Fremont, CA, ABD) ile yapıldı. SD-OCT ölçümleri (Optovue Inc., Fremont, CA, ABD), tropikamid midriazisinden sonra %0,5 damla ile loş bir odada gerçekleştirildi. Tüm SD-OCT değerlendirmeleri tek göz hastalıkları uzmanı tarafından yapıldı. Ortalama sonuç ölçütleri, merkezi foveal kalınlık (CFT), ortalama fovea kalınlığı (MFT) SD-OCT tarafından otomatik olarak hesaplandı.

3.7. Güç Analizi

Çalışmanın temel sonuçlarından biri olan diyabetik retinopati oranı, HbA1c ve AKŞ sonuçları dikkate alınarak bir güç analizi yapılmıştır. Çalışmada Tip I hata 0,05 olarak alındığında grup I için 56 ve grup II için 47 hasta ile hesaplanan güç %85 olarak bulundu.

3.8. İstatistiksel Analiz

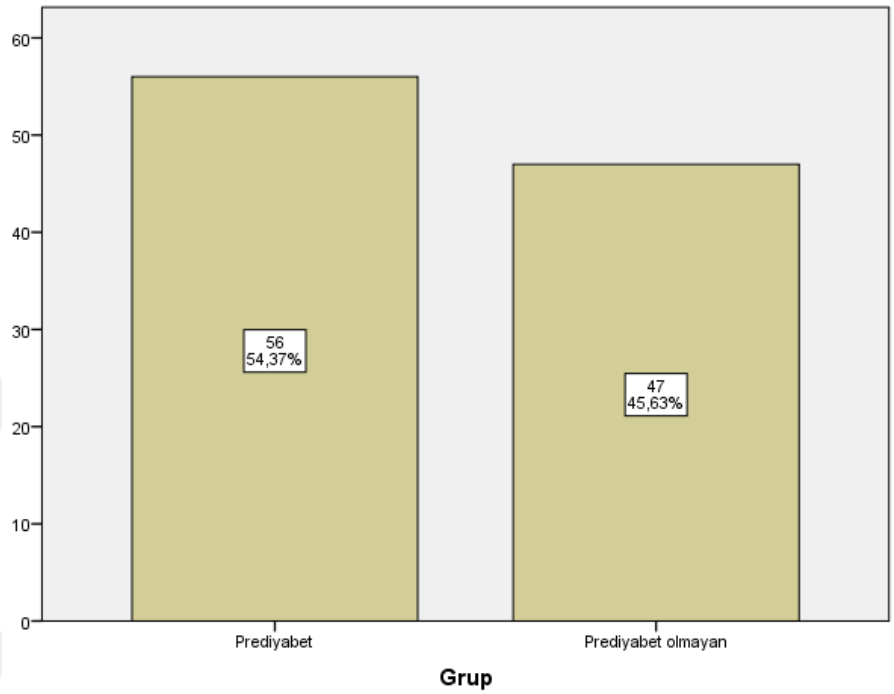
Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik veriler için sayı ve yüzde; numerik veriler ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak sunuldu. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Histogram grafikleri ile incelendi. Hipotez testleri olarak Student t testi, Mann-Whitney U testi ve Ki-Kare

testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0,05$ anlamlı kabul edildi. Analizlerde SPSS 23 paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Tanımlayıcı istatistikler

Çalışmamıza toplamda 103 kişi dahil edildi. Katılımcıların %54,37'si (n=56) prediyabet grubunda iken, %45,53'ü (n=47) ise kontrol grubundaydı (Şekil 3).



Şekil 3. Prediyabet olan ve olmayanların sayıları

Çalışmaya katılan hastaların %65,05'i kadın, %34,95'i ise erkekti. Hastaların %25,24'ünde sigara kullanımı mevcutken, %8,74'ü sigarayı bırakmış, %66,02'si ise aktif sigara içimi mevcut değildi. (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların cinsiyetleri ve sigara kullanım durumları

		n	%
Cinsiyet	Kadın	67	65,05
	Erkek	36	34,95
Sigara kullanımı	Var	26	25,24
	Yok	68	66,02
	Bırakmış	9	8,74

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 50,71±11,65 olarak bulundu. Ortalama VKİ değeri 29,88±5,87 kg/m2; ortalama bel çevresi 98±14,61 cm; ortalama kalça çevresi 109,41±10,60 cm; ortalama sistolik kan basıncı 133,35±21,78 mmHg; ortalama diyastolik kan basıncı 85,30±13,52 mmHg olarak bulundu. (Tablo 8).

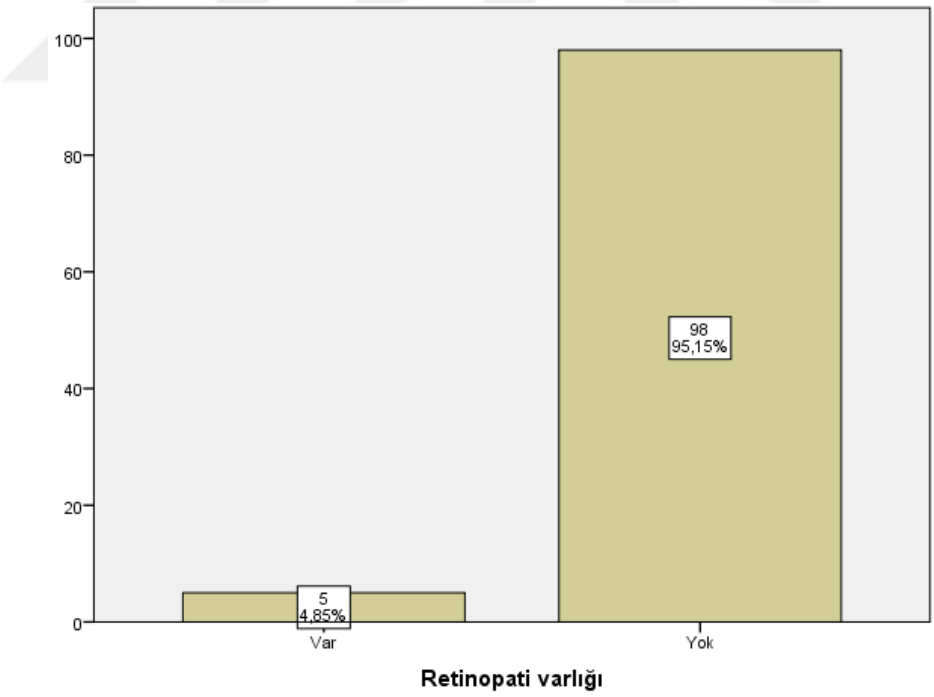
Tablo 8: Çalışmaya katılan hastaların yaş, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı verilerine ait minumum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Yaş	103	18	81	50,71	11,65
VKİ	103	17,50	43,40	29,88	5,87
Bel çevresi	103	64	132	98,00	14,61
Kalça çevresi	103	87	133	109,41	10,60
Sistolik kan basıncı	103	99	212	133,35	21,78
Diyastolik kan basıncı	103	54	140	85,30	13,52

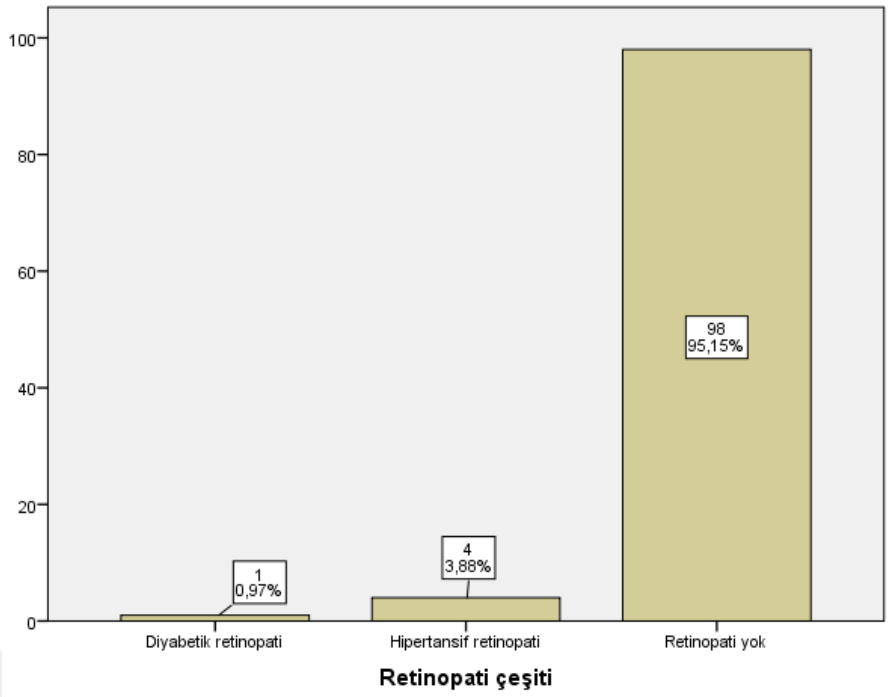
Hastalarımızın %28,16'sında hipertansiyon tanısı varken, %71,84'ünde hipertansiyon tanısı yoktu. Hastaların %4,85'inde izole bozulmuş açlık glukozu mevcuttu. %17,48'inde HbA1c %5,7-6,4 arasındaydı. %51,46'sında ek hastalık varken %48,54'ünde herhangi bir ek hastalık yoktu. Hastaların %90,29'unda KAH (Koroner arter hastalığı) varken, %9,71'inde KAH yoktu (Tablo 9). Çalışmaya katılan 103 hastanın içinde retinopati çeşidi gözetmeksizin toplamda 5 bireyde (%4,85) retinopati saptanırken 98 bireyde (95,15) retinopati saptanmadı. Bu 5 hastanın 4'ünde (%3,88) hipertansif retinopati mevcutken, 1'inde (0,97) hafif düzeyde non proliferatif diyabetik retinopati saptandı (Şekil 4).

Tablo 9: Çalışmaya katılan hastalarda retinopati ile ilişkili faktörler

		n	%
Hipertansiyon varlığı	Var	29	28,16
	Yok	74	71,84
İzole bozulmuş açlık glukozu	Var	5	4,85
	Yok	98	95,15
HbA1c %5,7-6.4	Evet	18	17,48
	Hayır	85	82,52
Ek hastalık varlığı	Var	53	51,46
	Yok	50	48,54
KAH	Yok	93	90,29
	Var	10	9,71
Retinopati varlığı	Var	5	4,85
	Yok	98	95,15
Retinopati çeşidi	Diyabetik retinopati	1	0,97
	Hipertansif retinopati	4	3,88
	Retinopati yok	98	95,15



Şekil 4. Retinopati olan ve olmayan hastaların sayıları

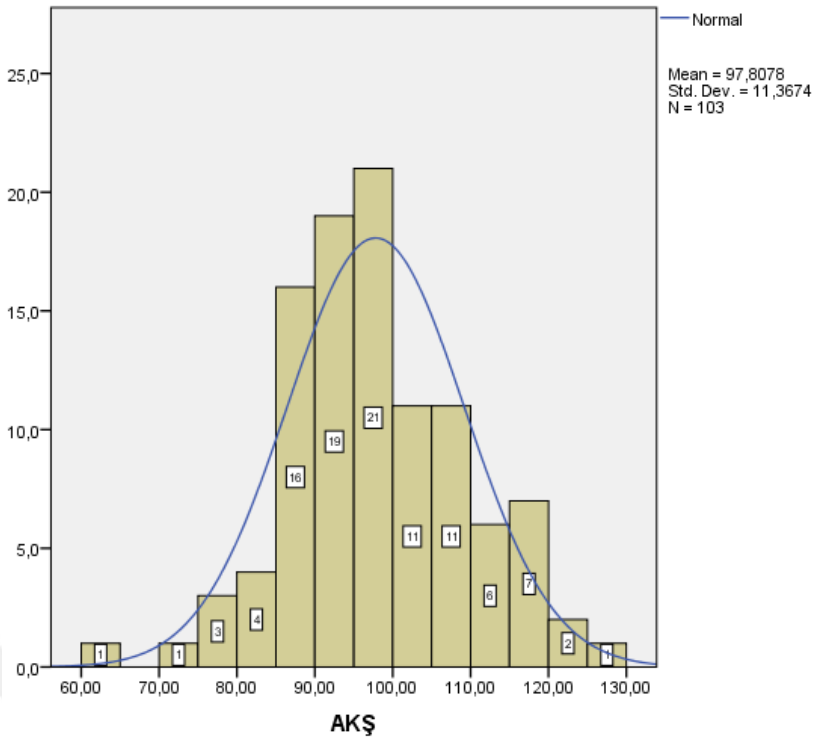


Şekil 5: Hastaların retinopati çeşidine göre sınıflandırılması

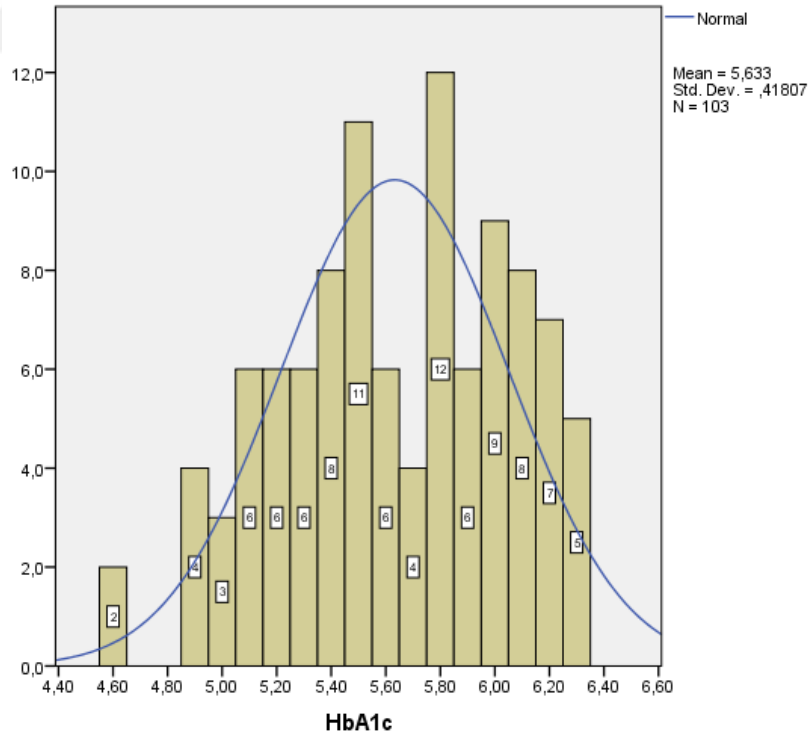
Çalışmaya katılan hastaların AKŞ (açlık kan şekeri) ortalaması 97,80±11,36 mg/dl (Şekil 6); HbA1c ortalaması %6,3±0,41 (Şekil 7). TG ortalaması ise 130,99±56,05 mg/dl olarak bulundu. Diğer bazı laboratuvar değerlerine ait veriler tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10. Hastaların laboratuvar verilerinin minimum, maksimum, ortalama değerleri ve standart sapmaları

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
AKŞ	103	62,60	125,00	97,80	11,36
HbA1c	103	4,60	6,30	5,63	0,41
Total kolesterol	103	115,80	328,20	193,11	42,13
LDL	103	52,20	230,00	118,46	34,45
HDL	103	27,60	80,30	49,14	11,82
TG	103	32,90	360,70	130,99	56,05
Üre	103	14,10	87,30	27,90	9,40
Kreatinin	103	0,55	2,40	0,81	0,23



Şekil 6. Hastaların açlık kan şekerine göre dağılımı



Şekil 7. Hastaların HbA1c değerlerine göre dağılımı

Hipotez testleri

Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyete göre prediyabet olma durumunda farklılık saptanmadı (p=0,066). Yine aynı şekilde sigara kullanımına göre prediyabet olma durumunda farklılık saptanmadı (p=0,068). Prediyabet grubunda hipertansiyon tanısı olan hastaların sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001). Yine prediyabet grubunda ek hastalık (p<0,001) ve KAH (p=0,017) varlığı anlamlı olarak yüksek bulundu. Prediyabet olan ve olmayan bireylerin arasında retinopati varlığı ve çeşidi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,796) (Tablo 11).

Tablo 11. Prediyabet olan ve olmayan hastaların risk faktörü karşılaştırması

		Grup				
		Prediyabet (n=56)		Prediyabet olmayan (n=47)		
		n	%	n	%	p
Cinsiyet	Kadın	32	57,1	35	74,5	0,066
	Erkek	24	42,9	12	25,5	
Sigara kullanımı	Var	15	26,8	11	23,4	0,068
	Yok	33	58,9	35	74,5	
	Bırakmış	8	14,3	1	2,1	
Hipertansiyon varlığı	Var	26	46,4	3	6,4	**<0,001**
	Yok	30	53,6	44	93,6	
Ek hastalık varlığı	Var	40	71,4	13	27,7	**<0,001**
	Yok	16	28,6	34	72,3	
KAH	Yok	47	50,54	46	49,46	**0,017**
	Var	9	90,00	1	10,00	
Retinopati varlığı	Var	3	60,00	2	40,00	0,796
	Yok	53	54,08	45	45,92	
Retinopati çeşidi	Diyabetik retinopati	1	100,00	0	0,00	0,646
	Hipertansif retinopati	2	50,00	2	50,00	
	Retinopati yok	53	54,08	45	45,92	

Prediyabet olan hastaların yaş ortalaması, VKİ, bel çevresi prediyabet olmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu (p<0,001). Prediyabet olan hastaların kalça çevresi prediyabet olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,005). Yine aynı şekilde prediyabet olan hastaların sistolik (p=0,001) ve diyastolik kan basınçları (p=0,031) prediyabetik olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Prediyabetik olan ve olmayan bireylerde yaş, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncına göre karşılaştırılması

	Grup				
	Prediyabet (n=56)		Prediyabet olmayan (n=47)		
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	p
Yaş	55,93	9,515	44,49	10,97	**<0,001**
VKİ	32,15	4,68	27,18	6,05	**<0,001**
Bel çevresi	104,54	11,65	90,21	14,05	**<0,001**
Kalça çevresi	112,09	9,24	106,21	11,31	**0,005**
Sistolik kan basıncı	139,34	21,41	126,21	20,21	**0,001**
Diyastolik kan basıncı	87,79	13,62	82,34	12,93	**0,031**

Prediyabet olan hastaların AKŞ ve HbA1c değerleri prediyabet olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulundu (p<0,001). Yine prediyabet olan grupta LDL (p=0,035), TG (p=0,049) ve üre (p=0,003) değerleri de prediyabet olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulundu. Prediyabet olan ve olmayan hastalar arasında total kolesterol, HDL ve kreatinin açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Prediyabet olan ve olmayan gruptaki hastaların laboratuvar parametreleri

	Grup				
	Prediyabet (n=56)		Prediyabet olmayan (n=47)		
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	p
AKŞ	104,53	9,75	89,79	7,22	**<0,001**
HbA1c	5,94	0,23	5,26	0,25	**<0,001**
Total kolesterol	198,20	37,98	187,05	46,27	0,073
LDL	123,48	29,83	112,48	38,74	**0,035**
HDL	47,73	11,63	50,82	11,95	0,158
TG	140,58	55,83	119,57	54,72	**0,049**
Üre	30,03	10,54	25,37	7,16	**0,003**
Kreatinin	0,83	0,25	0,77	0,19	0,150

Retinopatisi olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında yaş, bel çevresi, kalça çevresi, diyastolik kan basıncı açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmazken, VKİ (p=0,020) ve sistolik kan basıncı (p=0,044) açısından anlamlı fark bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. Retinopatisi olan ve olmayan gruptaki hastaların yaş, VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerlerine göre karşılaştırılması

	Grup				
	Retinopati var (n=5)		Retinopati yok(n=98)		
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	p
Yaş	58,60	5,55	50,31	11,75	0,121
VKİ	35,80	6,02	29,58	5,73	**0,020**
Bel çevresi	110,20	4,91	97,38	14,68	0,055
Kalça çevresi	114,80	15,00	109,13	10,36	0,246
Sistolik kan basıncı	159,80	32,24	132,00	20,45	**0,044**
Diyastolik kan basıncı	96,60	14,84	84,72	13,28	0,075

Retinopati olan ve olmayan gruplar laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (tablo 15).

Tablo 15. Retinopati olan ve olmayan grupta laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup				
	Retinopati var (n=5)		Retinopati yok(n=98)		
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	p
TG	164,02	53,85	129,31	55,90	0,114
Total kolesterol	193,42	43,04	193,09	42,30	0,988
LDL	118,70	41,89	118,45	34,29	0,976
HDL	41,86	8,02	49,51	11,89	0,159
Üre	28,26	6,62	27,89	9,55	0,824
Kreatin	0,72	0,15	0,81	0,23	0,250

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda prediyabet tanısı alan 56 hasta ve prediyabeti ya da diyabeti olmayan 47 kişinin retinopati açısından verileri karşılaştırılmıştır. Prediyabet tanısı açlık plazma glukozu ve HbA1c'ye göre koyulmuş olup OGTT yapılmamıştır. Bu çalışma ülkemizde prediyabet ve retinopati değerlendirilmesi açısından yapılan az sayıda çalışmadan biridir ve literatürde bu şekilde prospektif randomize kontrollü çalışmaya rastlanmamıştır.

Literatürde mevcut çalışmaların bazılarında prediyabet tanısı olan hastalarda diyabetik retinopati saptanırken bazılarında saptanmamıştır. Knowler ve arkadaşlarının prediyabetik olan ve retinopatisi mevcut olan hastalarla yaptıkları bir çalışmada kan glukoz düzeyi ve retinopati arasında korelasyon saptanmamıştır. Retinopati, diyabetik hastalarda hastalığın süresiyle yakın ilişki içerisindeyken; prediyabetli hastalar için böyle bir durum saptanmamıştır (89). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde normal popülasyon ve prediyabet olan grup arasında retinopati gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat bu çalışmadan farklı olarak biz çalışmamızda hipertansif retinopati varlığını da araştırdık, hipertansif retinopati açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

2012 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada 750 hastaya OGTT yapılmış ve yeni tanı alan 110 prediyabetik hastanın gözleri fundus flörosan anjiyografi (FFA) ile muayene edilerek diyabetik retinopati taranmış ve %20,91 oranında hafif non-proliferatif diyabetik retinopati saptanmıştır. Yine bu çalışmada DM'li bireylerde DR ile ilişkilendirilen kandaki yüksek kolesterol düzeyleri, vücut kitle indeksi (VKİ), cinsiyet, yaş gibi parametrelerin prediyabetik hastalarda retinopati gelişimi açısından herhangi bir fark yaratmadığı saptanmıştır (88). Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde retinopati saptanan hastalarda laboratuvar verileri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fakat bizim çalışmamızda Çin'de yapılan çalışmanın aksine retinopati saptanan hastalarda VKİ anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamız ile Çin'de yapılan bu çalışma arasında diyabetik retinopati saptanması açısından farklı sonuç çıkması diyabetik retinopatinin OKT ile değil de daha sensitif bir yöntem olan FFA'nın kullanılmış olmasına bağlanabilir.

Pima yerlileriyle yapılmış olan bir çalışmada fundus fotoğraflama yöntemiyle retinopati taraması yapılmış 68 BGT'li birey incelenmiş ve %12 oranında non-proliferatif retinopati bulunmuştur (87). Burada diyabetik retinopati oranının fazla olması; bizim çalışmamızdan farklı olarak OGTT yapılarak BGT tanısı alan hastaların alınmış olması ve retinopati taranırken farklı bir yöntem olan fundus fotoğraflama yönteminin kullanılmış olmasına bağlanabilir.

24 çalışmanın incelendiği kesitsel bir çalışmada 8759 prediyabetli birey çalışmaya dahil edilmiş. İncelenen çalışmaların çoğunda prediyabetli hastalarda diyabetik retinopati oranı>%5 olarak bulunmuş. Bulunan diyabetik retinopatili hastaların çoğunda non proliferatif diyabetik retinopati saptanmış. Bizim çalışmamızda da saptadığımız 1 hastadaki retinopati non proliferatif diyabetik retinopatiydi. Bu çalışmada diyabetik retinopati tanısının daha fazla kişiye konulması ve oranın yüksek olması bizim çalışmamızın aksine daha fazla katılımcının olmasıyla ilişkili olabilir (91).

Prediyabetik hastalarla yapılan çalışmaların tamamına yakınında saptanan retinopati non-proliferatif DR olarak bildirilmiştir. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) çalışması bunu desteklemektedir (81, 90). Bizim çalışmamızda da prediyabetik grupta 1 hastanın non-proliferatif diyabetik retinopatisi mevcuttu.

Çalışmamızda saptanan non proliferatif diyabetik retinopati saptanan 1 hastanın ek herhangi bir hastalığı olmamakla birlikte prediyabet tanısı yeni koyulmuştu. Bu hastanın dışında prediyabetik grupta 2 hastada evre 1 hipertansif retinopati mevcuttu. Bu hastaların prediyabete ek olarak hipertansiyon tanısı da mevcuttu. Prediyabetik olmayan grupta da 2 hastada evre 1 hipertansif retinopati bulunmakla birlikte bu hastaların da hipertansiyon tanısı mevcuttu. Bizim çalışmamızda hipertansiyon, KAH ve ek kronik hastalığı olan kişi sayısı, prediyabet olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durum kılavuzda belirtildiği gibi hipertansiyonun, KAH ve ek hastalık varlığının prediyabet risk faktörlerinden olduğunu kanıtlar niteliktedir (75).

Prediyabet olan grupta AKŞ, HbA1c değerleri prediyabet olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Prediyabet tanısını bu iki parametreye göre koyduğumuz için bu anlamlılık beklenen bir durumdu.

Yapılan bir çalışmada prediyabet ve normal popülasyon karşılaştırıldığında yaş, VKİ ve bel çevresi arasında anlamlı fark bulunurken kalça çevresi için anlamlı fark bulunmamıştır (92). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde prediyabet olanların yaş ortalaması, VKİ, bel çevresi anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ek olarak kalça çevresi, sistolik kan basıncı ve diyasyolik kan basıncı prediyabet olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bunu da ek hastalık ve risk faktörleri açısından düşündüğümüzde; ilerleyen yaşlarda azalan mobilite ve diyet uyumsuzluğuyla birlikte kilo alımı, buna bağlı artan VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi olarak yorumlayabiliriz. Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncının yüksek olmasını ise prediyabet olan grupta hipertansiyon tanısı mevcut hastaların sayısının daha fazla olmasına bağlayabiliriz. LALES (Los Angeles Eye Study) adı verilen çalışmada her 20 mmHg kan basıncı artışı ile retinopati arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (93). Hoorn çalışmasında ise hipertansif diyabetik bireylerde 10 yıl içinde DR gelişme riski, tansiyonu regüle seyreden diyabetik bireylere göre 2 kattan fazla bulunmuştur (94). Yine kılavuzda (75) belirtildiği gibi hipertansiyonun prediyabetin risk faktörü olması açısından bu grupta sistolik ve diyastolik kan basıncının yüksek olması beklediğimiz bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hafif kilolu ve obez bireylerle yapılan bir çalışmada prediyabet tanısı alan bir grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında LDL, trigliserit, HDL ve total kolesterol anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (92). Bizim çalışmamızda ise prediyabetik grupta yalnızca LDL ve trigliserid düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızla bu çalışma arasında böyle bir fark bulunmasının nedeni olarak bu çalışmanın yalnızca hafif kilolu ve obez bireylerde yapılması gösterilebilir. Prediyabet tanısı koyulan hastaların lipid profili açısından da takip edilmesi önerilmektedir. Çünkü trigliserid yüksekliğinin diyabetik retinopati gelişmesini kolaylaştırdığı, hatta tanı koyulan hastalara oral fenofibrat kullanımı önerilmesini belirten çalışmalar mevcuttur (95). Bizim çalışmamızda da LDL ve trigliserid düzeylerinin anlamlı yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir.

Çalışmamızda prediayabet olan grupta üre seviyesi prediyabet olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bunu prediyabetik grupta yaş ortalamasının

yüksek olmasına, aynı zamanda prediyabetik grupta hipertansiyonu da olan bireylerin sayısının fazlalığına bağlı olarak; renal fonksiyonun hem hipertansiyon hem prediyabetin komplikasyonlarına maruz kalarak azalmasına bağlayabiliriz. Özellikle hiperürisemi ve BAG arasındaki bağlantıyı açıklayan çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Yapılan deneysel çalışmalarda; hiperüriseminin, nitrik oksidin biyoaktivitesini inhibe ederek, insülin direncini uyardığı, inflamatuar faktörler ve adipositokinlerin sekresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (96). Hiperüriseminin glukoz metabolizmasıyla ilişkisi araştırıldığında tip 2 DM gelişimi açısından bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda yapılan bu araştırmaları destekler niteliktedir. Fakat aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (97,98).

Prediyabetik bireylerde retinopati ve nefropati araştırması yapılan bir çalışmada diyabetik retinopatisi olanlarda sistolik ve diyastolik kan basınçları retinopati olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunurken; VKİ açısından anlamlı fark bulunmamıştır (99). Bizim çalışmamız da bu çalışmayla benzer şekilde retinopati olan grupta sistolik kan basıncı anlamlı yüksek bulunurken; farklı olarak retinopati olan grupta retinopati olmayan gruba göre VKİ anlamlı yüksek bulunmuştur.

Türkiye'de yapılan prediyabet çalışması olan; 342 prediyabet tanısı olan hastayla yapılan çalışmada diyabetik retinopati taraması yapılmıştır fakat hiçbir hastaya diyabetik retinopati tanısı konulmıştır (100). Bizim çalışmamızda da retinopati açısıdan anlamlı fark görülmemesi bu çalışmayı desteklemektedir fakat bu çalışmaya göre bizim çalışmamızın üstünlüğü; normal popülasyonla prediyabetik popülasyonu karşılaştırma yapmış olmamızdır.

Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada ise yine prediyabetlilerde retinopati değerlendirmesi yapılmış; kombine BAG+BGT tanısı koyulan 33 hastadan 4'ünde diyabetik retinopati tanısı koyulmuştur. İzole BAG ve İzole BGT olan hastalarda diyabetik retinopatiye rastlanmamıştır (101). Bu çalışmada OGTT sonucu ve HbA1c değerlerine göre prediyabet tanısı koyulup, sadece prediyabetli bireylerde retinopati taraması yapılırken bizim çalışmamızda APG ve HbA1c'ye göre prediyabet tanısı koyulup normal popülasyonla karşılaştırmamız bir fark olarak söylenebilir. Yine

Türkiye'de yapılan bir çalışmada 2. saat OGTT sonucuna göre BGT tanısı alanlarla retinopati arasında hem APG hem de HbA1c ile kıyaslandığında daha yakın bir ilişki olduğu bulunmuş. Aynı zamanda BGT ve BAG'nun birlikte bulunması retinopati sıklığında anlamlı artış ile ilişkili bulunmuş (102).

Yapılan bir çalışmada retinopati olan ve olmayan gruplar arasında laboratuvar değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (99). Bizim çalışmamızda da LDL, HDL, total kolesterol, trigliserit, üre ve kreatinde aynı şekilde anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastanemiz polikliniğine başvuran hastalara OGTT uygulanamadığı için BGT tanısı konulamamış olup bu, çalışmamız için bir kısıtlılık olarak nitelendirilebilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda prediyabetik olan ve olmayan bireyler retinopati açısından değerlendirilmiş olup aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamız, prediyabetik olan ve olmayan bireylerle yapılan randomize kontrollü çalışma olması ve bu konuda yapılmış sınırlı sayıda çalışma olması açısından önem taşımaktadır. Her ne kadar prediyabetik bireylerde diyabetin komplikasyonu olan retinopatiyi saptamamış olsak da prediyabetik bireylerin tanısını erken dönemde koyup buna uygun yaşam tarzı değişiklileri ve gerekirse medikal tedavi vermenin önemini anlamak açısından çalışmamız önem taşımaktadır. Çünkü ilerleyen zamanla birlikte bilinmektedir ki bu hastalar takip ve tedavisiz kaldıkça diyabetes mellitusa ilerleyiş olacak ve DM geliştikten sonra da gelişebilecek komplikasyonları önlemek hem ileri tedavi gerektirecek hem de mali yükü artıracaktır.

Sonuç olarak prediyabet tanısı olan hastaların tansiyon regülasyonun sağlanması, lipid panelinin takip edilmesi, kilo kontrolünün sağlanması ile birlikte DM'ye ilerlemesi önlenerek diyabetik retinopatinin yanı sıra DM'nin diğer mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının da önüne geçilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022; Onbeşinci baskı

2. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes-present and future perspectives. Clinical diabetes and endocrinology. 2019;5(1):1-5.

3. Moreno A, Lozano M, Salinas P. Diabetic retinopathy. Nutricion hospitalaria. 2013;28 Suppl 2:53-6.

4. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. Ophthalmic Research. 2019;62(4):211-7.

5. Kirthi V, Nderitu P, Alam U, Evans JR, Nevitt S, Malik RA, et al. The prevalence of retinopathy in prediabetes: A systematic review. Survey of ophthalmology. 2022;67(5):1332-45.

6. Yılmaz, Mehmet Birhan, et al. "Türkiye'de diabetes mellitus epidemiyolojisinin zamana bağlı değişimi: Bir sistematik derleme ve meta-analiz." *Turk Kardiyol Dern Ars* 46.7 (2018): 546-555.

7. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice. 2018;138:271-81.

8. İnternational Diabetes Federation Diabetes Atlas 2021; tenth edition

9. Malhan S, Öksüz E, Babineaux SM, Ertekin A, Palmer JP. Assessment of the Direct Medical Costs of Type 2 Diabetes Mellitus and its Complications in Turkey. Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism. 2014;18(2).

10. American Diabetes Association Professional Practice Committee, and American Diabetes Association Professional Practice Committee:. "16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2022." Diabetes Care 45.Supplement_1 (2022): S244-S253.

11. Eroğlu, Nermin. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*, 2018, 1.2: 6-12.

12. Özdemir İ, Hocaoğlu Ç. Tip 2 diabetes mellitus ve yaşam kalitesi: Bir gözden geçirme. Göztepe Tıp Dergisi. 2009;24(2):73-8.

13. Türkiye Diyabet Vakfı (TURKDİAB) Diyabet Tani ve Tedavi Rehberi 2021 10.baskı

14. Hipoglisemi, Çocukluk çağı diyabeti tanı ve tedavi rehberi, ed: Prof. Dr. Zehra Aycan, Ankara, 2018

15. Terzi, Murat, et al. Diyabetik nöropati. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2009, 21.1.

16. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. Acta Medica. 2004;35(1):12-7.

17. Sibel İ. Diabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi. Kocatepe tıp dergisi. 2014;15(2):207-17.

18. Türkiye Diyabet Vakfı (TURKDİAB) Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2020. In: Kaya A, Şahin İ, Yılmaz T, editors 1. Baskı. İstanbul: AdrH; 2020.

19. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. Ophthalmology. 2003;110(9):1690-6.

20. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, Noma H, Mimura T, Suzuki M, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. Ophthalmology. 2005;112(5):806-16.

21. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2009;116(1):73-9.

22. Tan GS, Cheung N, Simo R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema. The lancet Diabetes & endocrinology. 2017;5(2):143-55.

23. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. Nature reviews Disease primers. 2016;2(1):1-17.

24. Simo R, Carrasco E, Garcia-Ramirez M, Hernandez C. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. Current diabetes reviews. 2006;2(1):71-98.

25. Simó R, Hernández C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2014;25(1):23-33.

26. Simo R, Hernandez C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. Progress in Retinal and eye Research. 2015;48:160-80.

27. Group ETDRSR. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10. Ophthalmology. 1991;98(5):786-806.

28. Engerman RL. Pathogenesis of diabetic retinopathy. Diabetes. 1989;38(10):1203-6.

29. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Archives of ophthalmology. 1994;112(9):1217-28.

30. Lindsley KB, Hutfless S, Hawkins BS, Blim JF, Roberts D, Olsen TW, et al. Evaluation of clinical questions and patient-important outcomes associated with the treatment of age-related macular degeneration. JAMA ophthalmology. 2018;136(11):1217-25.

31. Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, Hernández C, Ruiz-Moreno JM, Salvador J, et al. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). Journal of Ophthalmology. 2017;2017:8234186.

32. LC RG, de Cádiz Villarreal G, Rivas P, JJ MG, Álvarez G, MT AS. Implementation of diabetic retinopathy screening using digital retinography in primary care. Atencion Primaria. 2012;45(3):149-56.

33. Ólafsdóttir E, Stefánsson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. British journal of ophthalmology. 2007;91(12):1599-601.

34. Chalk D, Pitt M, Vaidya B, Stein K. Can the retinal screening interval be safely increased to 2 years for type 2 diabetic patients without retinopathy? Diabetes care. 2012;35(8):1663-8.

35. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes care. 2017;40(3):412-8.

36. Talisa E, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. Retina. 2015;35(11):2364-70.

37. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography: results of a prospective study. Ophthalmology. 1991;98(7):1139-42.

38. Akkaya S, Açıkalın B, Asılyazıcı E, Yılmaz A, Yamiç M, Kocapınar Y. Diyabetik Retinopatinin Tanı ve Tedavisi. Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous. 2018;27(4).

39. de Carlo T, Bonini Filho MA, Chin AT, Adhi M, Ferrara D, Baumal CR, et al. Spectral Domain Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) of Choroidal Neovascularization. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2015;56(7):3962-.

40. De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). International journal of retina and vitreous. 2015;1(1):1-15.

41. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. American journal of ophthalmology. 2015;160(1):35-44. e1.

42. Sambhav K, Abu-Amero KK, Chalam KV. Deep capillary macular perfusion indices obtained with OCT angiography correlate with degree of nonproliferative diabetic retinopathy. European journal of ophthalmology. 2017;27(6):716-29.

43. de Barros Garcia JMB, Isaac DLC, Avila M. Diabetic retinopathy and OCT angiography: clinical findings and future perspectives. International journal of retina and vitreous. 2017;3(1):1-10.

44. Bayrak G, Çolak R. Diyabet tedavisinde hasta eğitimi. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2012;29(1s):7-11.

45. Turan E, Kulaksızoğlu M. Tip 2 diyabet tedavisinde güncel yaklaşımlar. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2015;31(ek sayı):86-94.

46. Yip WCY, Sequeira IR. Prevalence of Pre-Diabetes across Ethnicities: A Review of Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT) for Classification of Dysglycaemia. 2017;9(11).

47. Sequeira I, Poppitt S. HbA1c as a marker of prediabetes: A reliable screening tool or not. Insights Nutr Metabol. 2017;1(1):3.

48. Yudkin JS, Montori VM. The epidemic of pre-diabetes: the medicine and the politics. Bmj. 2014;349.

49. Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. bmj. 2017;356.

50. Karve A, Hayward RA. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic US adults. Diabetes care. 2010;33(11):2355-9.

51. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes care. 2002;25(9):1551-6.

52. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology. 2013;28(2):169-80.

53. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. The Lancet. 2012;379(9833):2279-90.

54. Altuntaş Y, Öztürk FY. Prediyabetin önemi ve tedavi yaklaşımı. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni. 2015;49(4):238-42.

55. Topuz İ, Gözüm S. Toplumda Prediyabet Riski ve Tanılama Yöntemleri: Güncel Ölçüm Araçlarına İlişkin Derleme. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi. 2021;11(EK-1):214-24.

56. Nguyen T, Barefield A, Nguyen G-T. Social determinants of health associated with the use of screenings for hypertension, hypercholesterolemia, and hyperglycemia among American adults. Medical Sciences. 2021;9(1):19.

57. Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. Bmj. 2011;343.

58. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(10).

59. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabetes care. 2003;26(12):3230-6.

60. Group DPPR. The Diabetes Prevention Program (DPP) description of lifestyle intervention. Diabetes care. 2002;25(12):2165-71.

61. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. The Lancet. 2008;371(9626):1783-9.

62. Penn L, White M, Lindström J, den Boer AT, Blaak E, Eriksson JG, et al. Importance of weight loss maintenance and risk prediction in the prevention of type 2 diabetes: analysis of European Diabetes Prevention Study RCT. PloS one. 2013;8(2):e57143.

63. Parker AR, Byham-Gray L, Denmark R, Winkle PJ. The effect of medical nutrition therapy by a registered dietitian nutritionist in patients with prediabetes participating in a randomized controlled clinical research trial. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2014;114(11):1739-48.

64. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. Diabetes care. 2014;37(Supplement_1):S120-S43.

65. Ivers NM, Jiang M, Alloo J, Singer A, Ngui D, Casey CG, et al. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines: key messages for family physicians caring for patients living with type 2 diabetes. Canadian Family Physician. 2019;65(1):14-24.

66. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic N, Greaves C, McKee M, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. Hormone and Metabolic research. 2010;42(S 01):S3-S36.

67. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes care. 2006;29(9):2102-7.

68. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. BMJ open. 2015;5(8):e008222.

69. Festa A, D'Agostino Jr R, Hanley AJ, Karter AJ, Saad MF, Haffner SM. Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. Diabetes. 2004;53(6):1549-55.

70. Godsland I, Jeffs J, Johnston D. Loss of beta cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range. Diabetologia. 2004;47(7):1157-66.

71. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. Diabetes. 1999;48(11):2197-203.

72. Wasada T, Kuroki H, Katsumori K, Arii H, Sato A, Aoki K, et al. Who are more insulin resistant, people with IFG or people with IGT? Diabetologia. 2004;47(4):759-60.

73. Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, Van Haeften T, Szoke E, Mitrakou A, et al. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. Diabetes care. 2006;29(8):1909-14.

74. Yenigün M, Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus, 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 2001:637-96.

75. Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2020.

76. Hsu W-C, Yen AM-F, Liou H-H, Wang H-C, Chen TH-H. Prevalence and risk factors of somatic and autonomic neuropathy in prediabetic and diabetic patients. Neuroepidemiology. 2009;33(4):344-9.

77. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(7):635-43.

78. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(13):1310-7.

79. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith Jr SC, Vega GL, Wu Z, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. American heart journal. 2007;153(4):552-8.

80. SÜlEYmanlaR G, Rıza altıpaRmak M. Türkiye'de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Rapor Özeti Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of Turkish Society of Nephrology 2009 Annual Registry Report. Turk Neph Dial Transpl. 2011;20(1):1-6.

81. Wong TY, Islam FA, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Castro C, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Investigative ophthalmology & visual science. 2006;47(6):2341-50.

82. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A, Group KS. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diabetes care. 2008;31(3):464-9.

83. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Archives of neurology. 2006;63(8):1075-9.

84. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? Nature Reviews Endocrinology. 2011;7(11):682-90.

85. Taş A, Bayraktar MZ, Üzeyir E, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. 2005.

86. Bai X, Xu X, Lu M, He J, Du X, Zhang B, et al. A cross-sectional study of moderate or severe visual impairment and blindness in residents with type 2 diabetes living in Xinjing Town, Shanghai. [Zhonghua yan ke za Zhi] Chinese Journal of Ophthalmology. 2016;52(11):825-30.

87. Kahn HA, Hiller R. Blindness caused by diabetic retinopathy. American journal of ophthalmology. 1974;78(1):58-67.

88. Chen X, Zhao Y, Zhou Z, Zhang X, Li Q, Bai L, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in Chongqing pre-diabetes patients. Eye. 2012;26(6):816-20.

89. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. 2002.

90. Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. Investigative ophthalmology & visual science. 2004;45(9):2949-54.

91. Kirthi V, Nderitu P, Alam U, Evans JR, Nevitt S, Malik RA, et al. The prevalence of retinopathy in prediabetes: A systematic review. Survey of ophthalmology. 2022.

92. Kilolu HHH, Prediyabet OK, Araştırılması DRG. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme Programı Yüksek Lisans Tezi. İstanbul; 2014.

93. Varma R, Macias GL, Torres M, Klein R, Peña FY, Azen SP, et al. Biologic risk factors associated with diabetic retinopathy: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology. 2007;114(7):1332-40.

94. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. Archives of ophthalmology. 2003;121(2):245-51.

95. Su X-j, Han L, Qi Y-X, Liu H-w. Efficacy of fenofibrate for diabetic retinopathy: a systematic review protocol. Medicine. 2019;98(14).

96. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? Endocrine reviews. 2009;30(1):96-116.

97. Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S, Wada T, Joh T. Elevated serum uric acid predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes only among Japanese women undergoing health checkups. Diabetes & metabolism. 2011;37(3):252-8.

98. Oda E, Kawai R, Sukumaran V, Watanabe K. Uric acid is positively associated with metabolic syndrome but negatively associated with diabetes in Japanese men. Internal medicine. 2009;48(20):1785-91.

99. Güney S. Prediyabetik Hasta Populasyonunda Retinopati ve Nefropati Sıklığının Araştırılması. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, İzmir 2019

100. Şanibaş A. ADA Prediyabet Risk Anketinin Türk Prediyabet Hastalarını Belirlemedeki Etkinliğinin Ve Prediyabet Hastalarında Retinopati Sıklığının Belirlenmesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğt. ve Arş. Hast. İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Erzurum 2018

101. Avıshovı A. Prediyabetli Bireylerde Retinopati Taraması Sağlık Bilimleri Üniversitesi / İstanbul Okmeydanı Eğt. ve Arş. Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, İstanbul 2018

102. Gülcan E, Özcura F, Aydın S, Erbilen E, Koral L. Prediyabetik bireylerde diyabetik retinopati sıklığı ve etkileyen faktörler. Göztepe Tıp Dergisi. 2008;23(4):122-5.