



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

PREDİYABETİK HASTALARDA AORT TOPUZU GENİŞLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ÖMER FARUK TACAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

PREDİYABETİK HASTALARDA AORT TOPUZU GENİŞLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ÖMER FARUK TACAR

AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. TURGUT KARABAĞ

İSTANBUL 2023

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan tüm hocalarıma,

Tezimle ilgili benden bilgi, ilgi ve desteğini hiç esirgemeyen çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Turgut KARABAĞ, Prof. Dr. Zuhal Aydan SAĞLAM, Uzm. Dr. Yılmaz SEZGİN, Uzm. Dr. İsmail Gökhan KALAYCI ve Uzm. Dr. Seher Yıldız TACAR'a,

Tanışmadığım ve tanışma fırsatı bulamadığım fakat bana bundan sonraki mesleki hayatıma farklı bakış açısı sunan ve kendisi ile aynı yolda yürüyeceğime inandığım, mesleki ve ahlaki olarak örnek aldığım Dr. Murat BAŞ ve Dr. Hasan DOĞAN'a,

Hayatımın her anında bana destek olan sevgili babama, anneme ve kardeşlerime,

Varlığıyla bana güç veren canım oğluma,

Sevgi, sabır ve anlayışıyla her zaman yanımda olan sevgili eşim Psikolog Tuba TACAR'a sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömer Faruk TACAR 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **vi**

KISALTMALAR DİZİNİ ..... **viii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **x**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2.GENEL BİLGİLER **3**

2.1.Diyabetes Mellitusun Tarihçesi 3

2.2. Diyabetes Mellitusun Tanımı Ve Etiyolojik Sınıflandırılması 4

2.3.Tip1 Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi ve Fizyopatolojisi 5

2.4.Tip 2 Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi Ve Patofizyolojisi 6

2.5.Spesifik Diyabet Tipleri 7

2.6.Gestasyonel Diyabetes Mellitusun 8

2.7.Tanı Kriterleri Ve Tarama Endikasyonları 8

2.8.Prediyabet 10

2.8.1.Tanısı 10

2.8.2. Prediyabet Epidemiyolojisi Ve Patofizyolojisi 10

2.8.3.Prediyabet Taramaları Ve Risk Faktörleri 13

2.8.4.Prediyabet Ve Komplikasyonları 16

2.9.Kardiyovasküler Hastalık Epidemiyolojisi, Tanımı ve Risk Faktörleri 17

2.10.Prediyabet'in Kardiyovasküler Hastalıkla Olan ilişkisi 19

3. GEREÇ VE YÖNTEM **23**

3.1. Araştırmanın Şekli 23

3.2. Araştırmanın Evreni ve Grupların Tanımlanması 23
3.3.Örneklem Büyüklüğü 25
3.4.Etik Onayı 25
3.5. İstatistik Analiz 25
4.BULGULAR 26
5.TARTIŞMA 32
6.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI 34
7. SONUÇ VE ÖNERİLER 35
8.KAYNAKLAR 36

ÖZET

Giriş: Aort topuz genişliğinin artması kardiyovasküler hastalık tanısını güçlendiren parametrelerden biridir ve bu genişlik PA-AC grafisi ile aort topuzunun en geniş sol yan duvarından trakea başladığı sol yan duvarına doğru uzanan düz hayali çizginin ölçümü ile bulunur. Aort topuzunu genişleten nedenler arasında tip2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), uyku apne sendromu (OSA), metabolik sendrom gibi birçok hastalığın var olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı sonuçların ortaya konulduğu birçok araştırma mevcuttur.

Metod: Biz de retrospektif olgu kontrol çalışması olarak prediyabetik hastalarda aort topuzu genişliği arasında anlamlı ilişki olup olmadığını araştırdık.

Bulgular: Çalışmamızda 100 kişilik kontrol grubu ve 100 kişilik prediyabet olduğu düşünülen hasta grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu. Prediyabetik bireylerin yaş ortalamasının (46,6±10,3 yıl) sağlıklı bireylerin yaş ortalamasına kıyasla (44,3±9,6 yıl) istatistiksel olarak birbiri ile uyumlu olduğu görülmüştür (p=0,109). Kadın ve erkek dağılımının her iki grupta benzer oranda olduğu gözlenmiştir (p=0,133). Her iki grup karşılaştırıldığında AKŞ, Hba1c, üre, kreatinin, AST, total kolesterol, trigliserit, LDL, insülin, Homa-IR değerleri prediyabetik grupta kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Sırası ile p değerleri (p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,008; p=0,010; p=0,008; p<0,001; p=0,009; p=0,018; p=0,013). HDL değeri de prediyabetik grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görülmüştür (p=0,043). Prediyabetik bireylerin aort topuz genişliği ortalamasının (34,7±3,90 mm) sağlıklı bireylerin aort topuz genişliği ortalamasına kıyasla (29,6±3,33 mm) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (p=0,001). Modele göre aort topuz genişliği değişime en fazla katkının Hba1c değişkeninin yaptığı gözlenmiştir (β=5,201). Aort topuz genişliği değişime ikinci en yüksek katkının ise Dummy değişkenle modele alınan cinsiyet değişkeni (β=2,363) olduğu gözlendi. Erkek cinsiyetteki bireylerin aort topuz genişliğinin daha yüksek seviyelerde olacağı tahmin edilmiştir.Kadın olmanın ise aort topuz genişliği konusunda koruyucu bir faktör olduğu öngörülmektedir. Yaş değişkenin de aort topuz genişliği değişime neden olan diğer bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (β=0,181). Bu bağımsız değişkenlerin baz alındığı modelimizde öngörülen bu formülle de [Aort Topuz Genişliği= sabit (-7,473) + (Yaş*0,181) + (Cinsiyet*2,363) + (HbA1c*5,201)] aort topuz genişliğini tahmin edilebilmektedir (R^2=0.614).

Sonuç: Çalışmamızda prediyabetli bireylerde aort topuz genişliği sağlıklı bireylerden daha yüksek bulunmuştur. Daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalar ile bulgularımızın desteklenmesine ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Introduction: An increase in the width of the aortic knob is one of the parameters that strengthens the diagnosis of Cardiovascular Disease, and this width is found by the measurement of the straight imaginary line extending from the widest left lateral wall of the aortic knob to the left lateral wall where the trachea begins. There are many studies showing that there are many diseases such as type 2 diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease (CAD), sleep apnea syndrome (OSA), metabolic syndrome among the causes of enlarging the aortic knob and statistically significant results.

Method: As a retrospective case-control study, we investigated whether there is a significant relationship between aortic knob width in prediabetic patients.

Results: In our study, two groups were formed, a control group of 100 people and a patient group of 100 people thought to have prediabetes. The mean age of prediabetic individuals (46.6±10.3 years) was found to be statistically compatible with each other compared to the mean age of healthy individuals (44.3±9.6 years) (p=0,109). It was observed that the distribution of men and women was similar in both groups (p=0.133). When both groups were compared, it was seen that FPS, Hba1c, Urea, Creatinine, AST, Total cholesterol, Triglyceride, LDL, insulin, Homa-IR values were statistically significantly higher in the prediabetic group than in the control group. P values (p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,008; p=0,010; p=0,008; p<0,001; p=0,009; p=0,018; p=0,013) respectively. HDL value was also found to be statistically significantly lower in the prediabetic group (p<0.043). It was observed that the mean aortic knob width of prediabetic individuals (34.7±3.90 mm) was statistically significantly higher than the mean of aortic knob width of healthy individuals (29.6±3.33 mm) (p=0.001). According to the model, it was observed that the variable Hba1c made the greatest contribution to the change in aortic knob width (β=5,201). It was observed that the second highest contribution to the change in aortic knob width was the gender variable (β=2.363), which was modeled with the Dummy variable. It has been estimated that the aortic ball width of individuals in the male gender will be at higher levels. It is predicted that being a woman is a protective factor for the width of the aortic knob. Aortic knob width is another factor that causes a change in the age variable (β=0,181). With this formula predicted in our model, [Aortic Knob Width= constant (-7.473) + (Age*0.181) + (Gender*2.363) + (HbA1c*5.201)] aortic knob width can be estimated (R^2=0.614).

Conclusion: In our study, aortic knob width was found to be higher in individuals with prediabetes than in healthy individuals. There is a need to support our findings with studies involving larger numbers of patients.

KISALTMALAR DİZİNİ

DM : Diyabetes Mellitus

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

ADA : Amerikan Diyabet Birliği

APG : Açlık Plazma Glukozu

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

KVH : Kardiyovasküler hastalıklar

NGT : Normal Glikoz Toleranslı

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

EKG: Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

TTE: Transtorasik Ekokardiografi

TEE : Transözefageal Ekokardiyografi

PA-AC : Posterioanterior Akciğer Grafisi

KAH : Koroner Arter Hastalığı

OSA : Uyku Apne Sendromu

M.Ö. : Milattan Önce

M.S. : Milattan Sonra

LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adults

HLA : Human Leucocyte Antigen (insan lökosit antijeni)

COVİD-19: Korona Virüs Hastalığı-2019

ACE-2 : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2

IL-1β : İnterlökin- 1β

TNF-α : Tümör Nekroz Faktörü α

IFN- γ : İnterferon- γ

NO : Nitrik Oksit

IDF : International Diabetes Federation

TURDEP:Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

TEKHARF : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması

PURE : The Prospective 6 Urban Rural Epidemiology

GLUT : Glukoz transport

ETZ : Elektron transport zinciri

MODY : Maturity onset diabetes of the young

GDM : Gestasyonel diyabet

YRG : Yüksek Riskli Grup

CDC : Centers for Diseases Control and Prevention(Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi)

PG : Plazma Glukozu

FINDRISC : Finnish Diabetes Risk Score

AUSDRISC : Australian Diabetes Risk Score

CANDRISC: Canada Diabetes Risk Score

DRS : German Diabetes Risk Score

VKİ : Vücut Kitle İndexi

SVO : Serebrovasküler Olay

HT : Hipertansiyon

KB : Kan Basıncı

HDL :Hıgh Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler)

LDL : Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler)

DSÖ :Dünya Sağlık Örgütü

CRP :C-reaktif proteini

DKMP : Diyabetik kardiyomiyopati

HOMA-IR : İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi

ATP: Adenozin Tri Fosfat

TEMD:Türkiye Endokrin Ve Metabolizma Derneği

KV: Kardiyo Vasküler

ABD: Amerika Birleşik Devleti

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

VİF: Variance inflation factor

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Erişkinlerde diyabet taraması ve tanılama şeması

Şekil 2: Aort topuzu genişliğinin ölçüm metodu

Şekil 3: Aort topuz genişliği cinsiyet ve gruplarda Hata-Çubuk (Eror Bar) Grafiği

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Glukoz Tolerans Kategorileri Tanı Kriterleri

Tablo 2: Prediyabet ile ilişkili klinik durumlar

Tablo 3: Prediyabet ve kontrol grubunda sosyo-demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4: Prediyabet ve kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 5: Prediyabet grubu ile kontrol grubunun aort topuz genişliği ve karşılaştırması

Tablo 6: Aort topuz genişliğinin cinsiyet bakımından karşılaştırılması

Tablo 7: Aort topuz genişliği ile biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyonu

Tablo 8: Aort topuz genişliğinin çok değişkenli lineer regresyon analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülinin bozulmuş sekresyonu ya da insülin etkisine bağlı ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize heterojen metabolik bir bozukluktur. DM, uzun dönemde mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler (kardiyovasküler, periferik arter ve serebrovasküler) çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır.

Prediyabet, tip 2 DM için riskin yüksek olduğu ara hiperglisemi halidir. Glukoz metabolizmasının normal durumu ile kesin tanılı diyabet arasındaki süreç 'prediyabetik evre' olarak isimlendirilir (1). Prediyabetli hastaların her yıl yaklaşık %5-10'u tip 2 DM halini almakta ve yaklaşık %5-10'u da normo-glisemiye dönmektedir. 1997 senesine kadar kan şekerinin normal olduğu durumdan tip 2 DM'ye gidişte yalnızca bozulmuş glukoz toleransı (BGT) evresi bilinmekteydi. 1997'den itibaren Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından tip 2 DM tanısı almayıp açlık plazma glukozu (APG) 100-125 mg/dl sınırları içerisinde olanlar için ayrı bir terminoloji ortaya atıldı (2). Bu durum bozulmuş açlık glukozu (BAG) olarak isimlendirildi. Böylece tip 2 diyabetten önce BGT 'den sonra BAG da otoritede kabul gördü. Prediyabet tanımı izole BAG, izole BGT ve BAG + BGT'nin beraber görüldüğü 3 evreye ayrılmıştır. BAG ve BGT'nin beraber görüldüğü evrede olanlarda BAG veya BGT'nin tek başına görüldüğü evreye kıyasla diyabet riski 2 kat daha fazla olduğu görülmüştür (3). 2003'te ADA tarafından yapılan yeniden inceleme ile APG 100-125 mg/dl arası (BAG) ve 75 gr oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2. saatindeki plazma glukozu 140-199 mg/dl arası (BGT) prediyabet olarak tanımlanmıştır. Prediyabet, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkili olmasının yanı sıra, DM ve kardiyovasküler hastalık açısından da risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), günümüzde tüm dünyada yoğun morbidite ve yüksek mortaliteye neden olmaktadır. KVH'da 300'den fazla risk faktörü mevcuttur (4). Cinsiyet, yaş ve birinci derece akrabalarda erken yaşta KVH öyküsü değiştirilemeyen risk faktörleri arasında sayılırken aşırı kilo, tütün kullanımı, hareketsiz yaşam, dislipidemi, hipertansiyon ve diyabet ise değiştirilebilen risk faktörleri arasında yer almaktadır (5). Bu risk faktörlerine erken dönemde müdahale edilmemesi durumunda kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Bu yüzden erken tanı ve tedavi önemini bir kez daha göstermektedir. KVH tanısında; elektrokardiyografi (EKG), transtorasik ekokardiyografi (TTE), transözefageal ekokardiyografi (TEE), ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu, 24 Saat Ritim Holter, egzersiz stress testi, koroner anjiyografi, bacak damar anjiyografisi, karotis

anjiyografisi gibi birçok invaziv ve non-invaziv yöntem mevcuttur. KVH'ın tanı ve tedavisine yön vermede, ayrıca girişimsel yöntemlere karar vermede önemli metodlar olmasına rağmen pahalı yöntemler olması, her kurumda bulunmamaları, yeterli kalifiye personel eksikliği sebebi ile bu tetkikler toplumun her kesimine her zaman uygulanamayabilmektedir.

Posterio-anterior akciğer (PA-AC) grafisinde kolayca noninvaziv yöntemle ölçülebilen aort topuz genişliği son yıllarda dikkat çeken bir metod olup hemen her yerde kullanabilmesi sebebi ile yaygınlığı giderek artmaktadır. Aort topuz genişliği ile çeşitli hastalıkların tanısı ve prognozu ile ilişkilerin gösterildiği çok sayıda çalışmalar mevcuttur.

PA-AC grafisinden aort topuzu genişliği ölçülmesi aort topuzun en geniş sol yan duvarından trakea başladığı sol yan duvarına doğru uzanan düz hayali çizgi baz alınarak ölçülmektedir.

Önceki çalışmalar aort topuzu genişliği ile tip2 DM, hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), uyku apne sendromu (OSA), metabolik sendrom gibi hastalıklar ile aort topuzu genişliği arasında anlamlı sonuçlar ortaya konulmuştur (6-8). Ancak bildiğimiz kadarıyla, geçmişte prediyabet hastalarında aort topuzu genişliğinin incelendiği başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın temel amacı; bütün bu bilgiler ışığında prediyabet hastalarda aort topuzu genişliğinin normal popülasyon ile kıyaslayarak incelemek ve glisemik parametreler ile ilişkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetes Mellitusun Tarihçesi

Diyabetis Mellitüs antik çağda milattan önce (M.Ö.) 1500 yıllarına ait Mısır el yazmalarında 'Çok fazla idrar boşaltma' ile karakterize bir hastalık olarak tanımlaması ile yerini bulmuştur (9). Hintli doktorlar, karıncaları cezbettiği için ona *madhumeha* (bal idrarı) adını *vermişler*. Eski Hintli doktor Sushruta ve cerrah Charaka milattan Sonra (MS) 400-500), daha sonra Tip I ve Tip II diyabet olarak adlandırılacak olan iki türü tanımlamışlar (10-11). 22 yaşında olan Paul Langerhans, 1869'da, 'Langerhans adacıkları' olarak bilinen pankreas hücrelerini tanımlamıştır (12). Ayrıca bu adacıkların salgıları ile kan şekerini düşürebilen madde olan *insülin* adı (Latince, *insula* = ada) kelimesini ilk kullanandır ve sırasıyla da Mayer ve Schaefer tarafından da ayrı ayrı 1909 ve 1910'da türetilmiştir (13). 1889 yılında von Mering ve Minkowski cerrahi operasyon ile köpeklerin pankreasını almışlar ve diyabet olduklarını görmüşlerdir (14). 1921'de Macleod'un laboratuvarında çalışan Banting, Best ve Collip, pankreas kanalını bağlayarak, adacıkları sağlam bırakırken ekzokrin pankreasın tahrip olmasına neden oldu. Ayrıca yapılan hayvan deneylerinde, indüklenen diyabeti tersine çevirmek için köpek insülin özlerini kullanarak, insülin eksikliğinin diyabetin nedeni olduğunu kesin olarak belirlediler ve 1923'te Banting ve Macleod'a Nobel Fizyoloji ve Tıp ödülünü kazandırmıştır (15). 1922'de Toronto Genel Hastanesi'nde 14 yaşındaki Leonard Thompson adlı bir çocuğa sığır insülin özütü infüzyonu yaparak diyabet tedavisinde bir çığır açmıştır (15). Bununla birlikte, ilk oral antidiyabetik ilaçlar (sülfonilüreler) tedavi teçhizatına eklenmiştir (16). 1980 yılında ilk insan insülini Graham Bell tarafından üretilmiştir (17). 1982'de ilk biyosentetik insülin (humulin) geliştirildi. Şırıngalar 1961'de ortaya çıktı. Sadece 15 yıl sonra, 1979'da Derata tarafından ilk iğnesiz insülin dağıtım sisteminin piyasaya sürülmesi, nispeten ağrısız, ölçülü dozlar sağladı. Son zamanlarda insülin pompaları, inhale insülin ve oral spreyler uygulama kolaylığı açısından yol gösterici olmuştur (18).

2.2. Diyabetes Mellitusun Tanımı Ve Etiyolojik Sınıflandırılması

DM, insülinin bozulmuş sekresyonu ya da insülin etkisine bağlı ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize heterojen metabolik bir bozukluktur. Hiperglisemi, uzun süreçte mikrovasküler (retinopati, nöropati ve nefropati) ve makrovasküler (kardiyovasküler, periferik arter ve serebrovasküler) komplikasyonlara neden olur.

Diyabet sıklıkla susuzluk hissi, poliüri, kilo kaybı ve görme bulanıklığı gibi klasik semptomları ile başlayacağı gibi genital enfeksiyonlar veya daha ciddi olarak ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum şeklinde kendini gösterebilir.

Diyabet tüm dünyada prevelansı gittikçe artan, sosyo-ekonomiye önemli küresel zayiat oluşturan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Coğrafi bölgelere ve ülkelere göre değişmekle birlikte tüm dünyada genel yıllık artış ortalaması %3'tür (19).

Diyabetin Sınıflaması

Diyabet, etyolojiye göre dört gruba ayrılır (20).

1. Tip 1 diyabetes mellitus: insülinin mutlak eksikliğine neden olan pankreatik beta hücre hasarı mevcut olan tiptir. Ketoasidoz tablosu sık görülür. İmmün ve idiyopatik olarak iki gruba ayrılır.

Ayrıca Erişkinin latent otoimmün diyabet (LADA) diye bilinen yavaş ilerleyen ve immün beta-hücre hasarı sonucu insülin yetersizliği ile sonuçlanan yeni bir form tanımlanmıştır. Fakat otoimmün beta-hücre hasarına neden olduğu için tip 1 diyabet başlığı altında gruplandırılmaktadır. LADA' yı tip 2 DM' den ayırmada C-peptid ölçümü kullanılabilir.

2. Tip 2 diyabetes mellitus: İnsulin direnci ile beraber göreceli insulin salınım defekti ile ortaya çıkan formdur.

3. Diğer spesifik tipleri: Daha nadir görülen beta hücresinde ve insülin etkisi ile ilişkili pankreasın ekzokrin hastalıkları, genetik defektler, endokrinopatiler, ilaç kullanımı, infeksiyonlar ve genetik sendromları gibi durumları kapsar.

4. Gestasyonel diyabet: Daha önce aşikar diyabeti olmayıp gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde tanı konan diyabet formudur.

2.3.Tip1 Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi ve Fizyopatolojisi

İlk zamanlarda Tip 1 DM insülin üreten beta (β) hücrelerin T hücre nedenli otoimmün bozukluğu olduğu bilinirken, günümüzde çevresel ve genetik nedenler ile birlikte tetiklenen mikrobiyom, genom, metabolizma ve immün sistemde kişisel değişiklikler ile kendini gösteren otoimmün hastalık olarak kabul görmektedir (21). 2013 yılında tüm dünyada 15 yaş altı Tip 1 DM tanısı almış yaklaşık 500.000 hasta mevcut iken her sene buna yaklaşık 79.000 yeni tanı almış hasta eklendiği bildirilmektedir (22). Türkiye'de 2014 yılında yapılan bir çalışmada çocuklarda Tip1 DM epidemiyolojisi değerlendirilmiş, 0-18 yaş arası 22.789.259 kişiden 17.175'inde Tip 1 DM olduğu, her yıl ise bu sayıya 2.465 yeni kişiler ilave edildiği, Tip 1 DM insidansının 10.8/100.000, prevalansının ise 0.75/1000 olduğu kaynaklarda mevcuttur (23).Tip 1 DM'in ortaya çıkış yaşı dışında cinsiyet, ailesel ve genetik faktörler, viral enfeksiyonlar, diyet, sosyoekonomik durum, perinatal öykü, obezite, D vitamini eksikliği, tanı konulan mevsim, coğrafi özellikler ve çevresel faktörler ile ilgili birçok epidemiyolojik çalışma yapılmış ve anlamlı sonuçlar bulunmuştur.

Tip 1 DM'lilerin kardeşlerinde tip 1 DM gelişme riski benzer İnsan Lökosit Antijen (HLA) haplotip sayısı ile ilişkilidir. Tip 1 DM gelişiminde en önemli HLA sınıf-2 moleküllerindeki DQ ve DR en sık haplotipi DR3 ve DR4'tür (24). Koksaki B4, rubella gibi virüslerin moleküler benzerlik nedeniyle otoimmuniteyi tetiklediği gösterilmiştir, Koronavirüs Hastalığı-19 (COVID-19) pandemisinde artan tip 1 DM vakalarının COVID-19 virüsünün anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörleri vasıtasıyla pankreas adacık hücrelerine girip, β hücre hasarına ve geçici hiperglisemiye neden olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (25).

Çevresel, davranışsal ve mikrobiyal risk faktörlerinin birlikte incelendiği bir vaka kontrol çalışmasında kentte yaşayanlarda, stres faktörü yoğun olanlarda, doğumda anne-baba yaşı ileri olanlarda, anne babanın eğitim düzeyi orta düşük olanlarda, toplam karbonhidrat alımı yüksek olanlarda Tip 1 DM olma olasılığı daha yüksek saptanmış (26). Annede preeklempsi olması, neonatal solunum sıkıntısı, ABO uyumsuzluğu nedeni ile sarılık, Tip 1 DM gelişimi için riski artırırken, düşük doğum ağırlığı ve kısa boy ise koruyucu faktörlerden olduğu görülmüştür (27). Hem maternal ve hem de paternal obezite ile çocukluk çağında başlayan Tip 1 diyabet arasında pozitif bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (28). Vitamin D eksikliği insülin sekresyonuna negatif yönde etki etmekte, DAISY çalışmasında gebelik esnasında D vitamini desteği alan annelerin çocuklarında adacık otoantikoru sıklığının da azaldığı,

EURODIAB çalışmasında ise erken çocukluk döneminde D Vitamin replasmanının Tip 1 DM olma olasılığını azalttığı gösterilmiştir (29).

İnsülitis Tip 1 DM için patognomoniktir. İnsülitis adacık hücrelerinin tüm dokusunu homojen biçimde etkilemeyip, sadece küçük bir bölümünü etkiler. Bu tablo β hücre kaybı, lenfosit ve mononükleer hücrelerin pankreas adacıklarına infiltrasyonu ile açıklanır. Pankreas β hücre hasarından esas sorumlu CD8+T hücreleri ve makrofajlar olup, CD4+T hücreleri de süreçte rol oynadığı bilinmektedir (30). Ayrıca makrofajlar, dendritik hücreler ve β hücreler tarafından salınan interlökin- 1β (IL-1β), tümör nekroz faktörü α (TNF-α) ve interferon- γ (IFN- γ) gibi pro-inflamutar sitokinler ile nitrik oksit (NO) gibi reaktif oksijen ürünleri de pankreas β hücre harabiyetine neden olduğu görülmüştür (31).

2.4.Tip 2 Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi Ve Patofizyolojisi

Tip 2 DM bir metabolizma hastalığıdır ve tüm dünyada oldukça fazla görülmektedir. 2017 International Diabetes Federation (IDF) verilerine baktığımızda; 1985 senesinde, tüm dünyada, 20-79 yaşlarında 30 milyona varan DM tanılı hasta, 2000 senesinde 151 milyona, 2006 senesinde 246 milyona, 2011 senesinde 366 milyona, 2017 senesinde ise 425 milyona ulaştığı bildirilmiştir. Sağlık otoritelerinin 2030 yılı için 438 milyona, 2045 yılında 628,6 milyon insanın DM olacağı tahmin etmektedir (30). 2017 senesinde yapılan bir araştırma sonucunda bütün dünya ülkeleri DM açısından araştırılmış ve sırasıyla Çin, Hindistan ve Amerika Birleşik Devletleri ilk üç sırayı almıştır. 2045 yılında ise diyabet sıklığı sıralamasının yine aynı olacağı ve ayrıca Türkiye'de DM'li kişi sayısının 11,2 milyona varacağı ve ülkemizin ön sıralarda olacağı bildirilmiştir (30).

Ülkemizde ilk defa 1997-1998 yılları arasında 29.050 bireyin katılımıyla meydana gelen Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması'nda (TURDEP-I) çalışmasında DM prevalansı %7,2 iken, 2006 yılında TEKHARF çalışmasında DM prevalansı %11 (32), 2010 yılında ise 26.499 kişilik katılımcı ile gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında 90 oranında yükselerek %13,7'ye çıktığı bildirilmiştir (33-34). TURDEP-II araştırmasına göre bu süre içerisinde tip 2 DM'nin en önemli risk faktörleri olan BGT %106, santral obezite %35, obezite ise %40 kadar arttığı bildirilmiştir. Diyabetliler kadar prediyabetli bireylerin oranındaki artış da düşünüldüğünde ülkemizde DM'den etkilenen bireylerin sayısının önemli boyutlara ulaştığı söylenebilir. TURDEP-II'nin alt grup analizlerine baktığımızda erkek ve kadınlar arasında çok anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Yine 40-44 yaş aralığındaki kişilerin minimum %10'nun DM'li olduğu, diyabet yaşının 1998 yılındaki TURDEP-I'e kıyasla yaklaşık olarak 5 yaş daha erken

başladığı tespit edilmiştir (34). 2017 yılı IDF bilgilerine göre Türkiye'de DM görülme sıklığı %12,8 olduğu kayıtlara geçmiştir. Bu sıklıkla Türkiye, Avrupa'da DM'li sayısı en yüksek 3. Ülke olarak yerini almıştır (30). 2018 yılında The Prospective 6 Urban Rural Epidemiology (PURE) -Türkiye Çalışması'nda ise 2015 yılı için ülkemizde DM prevalansının %21'e kadar arttığı belirtilmiştir (35).

Tip 2 DM için risk faktörleri; değiştirilebilir (obezite, düşük fiziksel aktivite ve sağlıksız diyet) ve değiştirilemez (aile öyküsü ve etnik farklılık) olmak üzere iki grupta sınıflandırılır (36). Tip 2 DM Patofizyolojisi ayrıntılı olarak 8. Bölüm'de anlatılmaktadır.

2.5.Spesifik Diyabet Tipleri

DM'nin daha nadir görülen tiplerinde; beta hücresinde ve insülin etkisi ile ilişkili genetik defektler, endokrinopatiler, pankreasın ekzokrin hastalıkları, ilaç kullanımı, İnfeksiyonlar ve genetik sendromları kapsar. Sıralayacak olursak;

A. Beta hücrelerinin genetik defekti: Maturity onset diabetes of the young; MODY, otozomal dominant geçişli, genellikle 25 yaş altı gençlerde tanı alan, hafif hipergliseminin mevcut olduğu bir durumdur.

B.İnsülin etkisindeki genetik defektler (tip A insülin rezistansı, lipoatrofik diyabet) Ciddi insülin direncinin eşlik ettiği nadir görülen durumlardır.

C.Pankreasın ekzokrin hastalıkları: Pankreasın yapısal ve fonksiyonel işlev bozukluğudur. Klinikte tip 2 diyabet olarak yanlış tanı alırlar.

D.Endokrinopatiler: Akromegali, Cushing sendromu, hipertiroidizm gibi durumlarda hiperglisemik durum oluşabilir.

E.İlaç veya kimyasal ajanlar: Glukokortikoidler, Anti-psikotikler, tiyazid grubu diüretikler gibi birçok ilaç kullanımına bağlı hiperglisemi ve diyabet ortaya çıkabilir.

F.İnfeksiyonlar: Konjenital rubella, sitomegalovirus infeksiyonları

G.Nadir görülen immun aracılıklı formlar: Anti insülin reseptör antikorları, Stiff-man sendromu

H.Diğer genetik sendromlar: Down, Prader-Willi sendromu gibi

2.6.Gestasyonel Diyabetes Mellitusun

Gestasyonel diyabet (GDM) terimi, hamilelik esnasında başlayan ya da tanı konulan anormal glukoz toleransıdır. Ancak bu tanımın bazı kısıtlılıkları vardır. Bu hastaların çoğunu 2. veya 3. trimesterda ortaya çıkan gebelik ilişkili insülin direncinden farklı olarak ilk kez gebelikte saptanan daha önce tanı almamış hiperglisemiler oluşturur. Gestasyonel diyabet altta yatan β-hücre disfonksiyonunun bir göstergesidir ve doğum sonrası diyabet gelişimi riskini işaret eder (37). Ayrıca annede meydana gelen plazma glukoz (PG) yüksekliği anında ortaya konur ve hipergliseminin fetus üzerindeki yıkıcı etkilerini engellemek adına önem arz eder. Bu yüzden gestasyonel diyabet tanısı alan kadınlar diyabet riskini azaltmak ve erken tedavi almak için yaşam boyu en az 3 yılda bir postpartum 4-12 hf sonra 75 gr oral glukoz toerans testi (OGTT) ile takip edilmesi önerilmektedir.

2.7.Tanı Kriterleri Ve Tarama Endikasyonları

Diyabette tanı kriterleri

Diyabet tanısı esas olarak APG ya da 75 gr OGTT 2. Saat PG veya glikozillenmiş hemoglobin A1c (Hba1c) değerlerine bakılarak tanı konulur (38).

1. APG ≥126 mg/dl. En az 8 saatlik aç kalma süreci olmalı ve kalori alınmamalı veya;

2.75g OGTT'de 2.st PG ≥200 mg/dl veya;

3. HBA1C ≥%6.5 veya;

4. Rastgele PG ≥200 mg/dl. Gün içinde herhangi bir anda alınan PG ve eşlik eden klasik hiperglisemi belirtileri (nefeste meyvemsi bir aseton kokusu, ağız kuruluğu, sık idrara çıkma, çok su içme, karın ağrısı, halsizlik, güçsüzlük gibi) veya hiperglisemik kriz varlığında geçerlidir.

Rastgele bir anda bakılan PG yüksek ise ve semp yokluğunda sadece bir test sonucu DM sınırında ise, başka herhangi bir günde 75 gr OGTT'de 2. st PG, Hba1c ya da APG'dan biri ile doğrulama testi yapılması gerekmektedir. DM tanısı ya aynı testin iki anormal sonucu ya da iki farklı testin DM eşiğinde saptanması ile de konulabilir. Fakat testler arasında bir uyumsuzluk söz konusu olduğunda, örneğin APG <126 mg/dl olup Hba1c ≥%6.5 değerlerinde ise tanı için diyabet aralığındaki test tekrar yapılmalıdır. Özellikle A1c'de birbirini desteklemeyen durumlar söz konusu olduğundan kontrolü de yine ≥%6.5 olur ise diyabet tanısı konur. Semptomatik hiperglisemide tek bir testin diyabet eşiğinde olması DM tanısı için yeterlidir ve doğrulama testine de gerek yoktur.

Hba1c, eritrositteki glikolize olmuş hemoglobin düzeyini ölçer. Hba1c, APG ve OGTT ile karşılaştırıldığında açlık gerektirmediği, stres, diyet ve hastalık durumlarından etkilenmediğinden daha avantajlıdır. Bununla birlikte, daha maliyetli oluşu, sınırlı kullanımı ve bazı bireylerde ortalama glukoz değerleri ile korelasyon göstermemesi dezavantajları arasında sayılabilir. Bazı klinik araştırmalarda HbA1c'nin prediyabet tanısında sensitivitesinin %16,7 ile %59 oranlarında olduğunu, altın standart olarak bilinen OGTT ile mukayese edildiğinde ise %92 oranında bir spesifiteye sahip olduğunu görmekteyiz. Bu araştırmalarda aynı zamanda sensitiviteyi arttırabilmek için HbA1c sınırının alt seviyelere indirilmesi ile yanlış pozitiflik hallerinin de aynı biçimde yükseldiği gösterilmiştir (39). Türkiye'de yapılan TURDEP II çalışmasında APG ile OGTT beraber değerlendirildiğinde prediyabet prevalansının %30,4 olarak bildirilmişken Hba1c öncü alındığında %26,4 seviyelerine inmesi alt düzey sensitivitenin bir diğer kanıtı olarak gösterilmektedir (40).

Fakat genel olarak, 75 g OGTT'nin 2.st PG, APG ve Hba1c diyabet tanısında eşit derecede uygun olduğu kabul edilir. APG >126 mg/dl ile OGTT'de 2.st PG ≥200 mg/dl yakın korelasyon gösterir ve retinopati gelişimini öngörür (41). Hba1c ile retinopati arasında da APG ve 2.st PG gibi benzer bir korelasyon vardır ve eşik değer % 6,5 civarıdır (42). Her testin avantaj ve dezavantajı olduğundan hangi testin seçileceği klinik değerlendirmeye göre karar vermek gerekir. APG, aynı bireyde günden güne değişkenliği yüksek ve sadece tek bir zamana ait glukoz ölçümünü yansıtmasına rağmen kolay, çabuk ve ucuz olduğu için tercih edilebilir. 75 g glukoz ile yapılan OGTT ise hasta için uygulaması daha zordur. Aynı bireyde bile varyasyon gösterebilir ama diyabetik ve prediyabetiklerde daha fazla bireylerin tanı almasını sağlayabilir (43).

2.8.Prediyabet

2.8.1.Tanısı

Kan glukoz düzeyinin normalin üstünde olduğu, fakat diyabet tanı değerlerine ulaşmadığı durumlar prediyabet olarak bilinmektedir. Tablo 1'de görüldüğü gibi, 'İzole BAG' için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık 'İzole BGT' için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl şekilde kabul görmektedir.'BAG + BGT' kombine durum ise APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG 140-199 mg/dl'nin beraber görülmesidir.

Uluslararası Diyabet Birliği (International Diabetes Federation-IDF)'nin ve Dünya Sağlık Örgütü'nün 2006 senesi uzlaşı raporunda, normal APG'nin üst sınırın 110 mg/dl ve BAG tanımının 110-125 mg/dl olması gerektiğini savunmuştur. Fakat ADA 2021 yılında yayınlamış olduğu kılavuzda da 100-125 aralığında olması gerektiğini bildirmektedir.

Tablo 1: Glukoz Tolerans Kategorileri Tanı Kriterleri

Glukoz Tolerans Kategorileri Tanı Kriterleri

	Normal	Prediyabet	Diabetes mellitus
APG	<100 mg/dL	BAG: 100 - 125 mg/dL*	≥126 mg/dL
OGTT-2.stPG	<140 mg/dL	BGT: 140 - 199 mg/dL	≥200 mg/dL
HbA1c	<%5.7	YRG: %5.7 - 6.4	≥%6.5
Random glukoz	-	-	≥200 mg/dL + DM semptomları

APG: Açlık plazma glukoz, OGTT-2.stPG: Oral glukoz tolerans testi 2. saat plazma glukoz, HbA1c: Glikolize hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu, DM: Diabetes mellitus. *Dünya Sağlık Örgütüne göre BAG: 110-125 mg/dL.

TEMD Diyabet ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020; ADA. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl. 1):S15-S33; Handelsman YH, et al. *Endocr Pract.* 2015;21(suppl 1):1-87.

2.8.2. Prediyabet Epidemiyolojisi Ve Patofizyolojisi

BAG, BGT, bunların birlikteliği (BAG+BGT) veya Yüksek Riskli Grup (YRG) diyabete yatkınlıkta önemli faktörlerdir ve bunların her biri 'prediyabet' olarak isimlendirilir. IDF'e göre 2019 yılında 20–79 yaş arası 374 milyon kişide BGT bulunduğu bildirilmiştir (44). Bir çalışmada BAG tanısı ile takip edilenler arasında 5 yıl sonra tip 2 DM olma ihtimalinin %50

olduğu görülmüştür (45). Prediyabetik kişilerin her yıl tip 2 DM'ye ilerleme oranları %5–10 arasında olduğu bildirilmiştir (46).

Prediyabet tanılı bireylerin, hayatlarının ilerleyen dönemlerinde diyabet olma ihtimalinin yüksek olduğu ve ayrıca kardiyovasküler hastalıkların gibi birçok kronik hastalık silsilesine gireceği anlamı taşımaktadır. Normal kan glukozuna sahip kişiler ile karşılaştırıldığında prediyabetik kişilerde DM riski belirgin olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (47). Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) raporlarında 2020 yılında >88 milyon fazla Amerikalının prediyabet tanısı aldığı bildirilmiştir. Bu veri şu anlama geliyor; her üç Amerikalıdan birinin prediyabet diyebiliriz. Bundan daha önemlisi her on kişiden sekizi prediyabetli olduğunu bile bilmemektedir (48).

TURDEP-II-2010 prediyabet sıklığını %28,7 olarak bildirmiştir (49). TURDEP-I ile mukayese edildiğinde, ülkemizde 12 yıllık bir sürede prediyabet olma sıklığında %106 oranında bir yükselme görülmüştür (50).

Normal insanların glukoz metabolizmasından sorumlu insülin sentezi için PDX1, MAFA VE NEUROD1 olmak üzere 3 önemli transkripsiyon faktörü mevcuttur. Glukoz bu transkripsiyon faktörlerin fosforilasyonunu artırarak, insülin sentezini başlatır. İnsülin sentezlendikten sonra pankreas β hücrelerinde granüllerde depolanır (51). İnsülin pankreas β hücrelerinden salınır. Glukoz, yağ ve aminoasitler insülin sekresyonunu uyarırlar. Glukoz GLUT-2 taşıyıcılar ile hücre içine alındıktan sonra, glikoliz, sitrik asit siklüs, elektron transport zinciri (ETZ) ve oksidatif fosforilasyon mekanizmaları ile ATP üretilir. ATP hücre içi K kanallarını kapatarak, hücre içine kalsiyum girişini artırıp, ekzositoz ile insülin salımına neden olur (52). Tip 1 DM'den farklı olarak Tip 2 DM ve prediyabet patogenezinde insülin sekresyonunun azalması ile birlikte insülinin etkisindeki bozukluk veya yetersizlik sebebiyle insülin direnci de sorumlu tutulmuştur. Çoğu vakada tip 2 DM klinik tanısı konulmadan (prediyabet evresi) yıllarca önce hastalık başlamış ve β hücre kapasitesi önemli ölçüde azalmıştır (52). İnsülin direnci insüline karşı metabolik cevabın düşmesi olarak tanımlanır. İnsülin direnci;

1. Beta hücreler tarafından insülin sekresyonun azalması
2. İnsülin karşıtı hormonların insülin reseptör veya sinyalini bozması
3. Hedef dokuya karşı insülin cevabının bozulması ile olur.

İnsülin glukagon arasındaki oran insülin direncinin belirlenmesinden sorumludur. Bunun dışında katekolamin, büyüme hormonu ve glukokortikoidlerin fazla salgılanması da insülin direncine sebep olur (53). İnsülin direncine pankreas dışında neden olan üç önemli organ daha vardır. Bunlardan en önemlisi iskelet kası, pankreastan sonra insülin direnci ile ilişkin en

önemli organdır ve fizyolojik durumlarda insülin glukoz alımını artırıp, kasta glikojen sentezini artırır, bir diğeri yağ dokusu, insülin adipoz doku üzerinde insülin reseptörlerine bağlanarak, glukoz ve serbest yağ asit alımını artırır ve böylece triaçil gliserol sentezini artırır ve diğeri ise karaciğerdir ki bu da insülin glukozun üretimi ve yararlılığını düzenler ve ayrıca lipid metabolizmasını da düzenler.

BAG ve BGT çoğunlukla beraber değerlendirilseler de her ikisinin patofizyolojik etyolojileri tamamen birbirlerinden ayrıdır. İzole BGT'de kas dokusunda insülin direnci ve gecikmiş insülin salınım kusuru ile ortaya çıkar ve Beta hücrelerinde %80 işlev kaybı söz konusudur. İzole BAG ise karaciğer dokusunda insülin direnci, gecikmiş insülin salınımı kusuru ile kendini gösterir ve BAG'de kas dokusunda insülin hassasiyeti normal ya da normale yakındır. Beta hücre hacimlerinde ise %50 azalma gözlemlenmiştir (54).

Prediyabet, sanılanın aksine diyabetin sessiz bir evresinden ziyade diyabetin taşıdığı sağlık risklerini barındırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Tip 2 DM tanısı konulduğu anda hastaların %10-40'ında komplikasyonların gelişmiş olması, mevcut komplikasyonların prediyabet safhasında oluşmaya başladığının kanıtıdır. Prediyabet hem mikrovasküler hem de makrovasküler hastalıkların gelişimi ve ayrıca bunların dışında Tablo 2'da belirtildiği gibi başka klinik durumlar ile de ilişkilidir

Tablo 2: Prediyabet ile ilişkili klinik durumlar

Diyabete progresyon
Metabolik sendrom
Kardiyovasküler hastalık risk artışı
Hipertansiyon
Obstriktif uyku apne sendromu Mikrovasküler hastalıklar
Erektil disfonksiyon
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve steatohepatit
Bilişsel disfonksiyon
Periodontal bozukluklar
Kanser

TEMD Diyabet ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2020; ADA. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl. 1):S15-S33; Handelsman YH, et al. *Endocr Pract.* 2015;21(suppl 1):1-87.

Prediyabetik hastalarda Tablo 2'de belirtilen klinik durumlara gidişte insülin direnci önemli bir yol göstericisidir. Çok fazla salgılanan insülin açlık hissine, atıştırmaya ve daha

fazla yemeye neden olan kısır bir döngü haline dönüşür. Bu ise insülin rezervini azalmasına sebep olur ve kanda bulunan fazla miktardaki insülin hipertansiyon, obezite ve ateroskleroz gibi hastalıkların meydana gelmesine olanak sağlar. Bu sebeple, kişide insülin direnci olup olmadığının anlaşılması önemlidir. İnsülin direnci olduğu saptanır ise bunun kırılması için bilinçli bir program uygulanmak gerekir (55).

İnsülin direncinin artmasının önemli nedenleri arasında genetik yatkınlık, sedanter hayat, sağlıksız ve yanlış beslenme sayılabilir. Bunu kırmak için, genetik faktörlere yapılacaklar malesef sınırlıdır. Fakat sedanter hayat tarzına ve yanlış beslenmeye alınacak önlemler sayesinde insülin direncini azaltmak mümkündür.

2.8.3.Prediyabet Taramaları Ve Risk Faktörleri

Prediyabet taramaları çeşitli sağlık kuruluşlarında hekim, hemşire gibi kişilerin organizatörlüğünde multidisipliner yaklaşımlarla işlenmelidir. Bu bağlamda sağlık kayıtları, riskli kişileri analiz eder ve bu kişiler sağlık kuruluşlarına başvuru esnasında diyabet taraması yapılması gerektiği uyarısı ile karşılaşmalı ve taramaları sağlık profesyonelleri tarafından yapılmalıdır. Prediyabet taramalarında belirlenmiş standart protokoller ile yapılmalıdır ve sonuç doğru ve güvenilir olmalıdır. Prediyabet taramalarında kişilere bütüncül ve geniş kapsamlı yaklaşılmalıdır (56).

Bütün yetişkin bireyler demografik ve klinik özellikler göz önüne alınarak diyabet risk faktörleri açısından araştırılmalıdır. Diyabet riski yüksek bireyler aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir (55).

**Diyabet riski yüksek bireyler (55)

1- 35 yaş sonrasında vücut ağırlığına bakılmaksızın, 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

2-Semptomu olmayan ve vücut kitle indeksi (VKİ) ≥25 kg/m2 olan bireylerin, aşağıdaki risk gruplarından herhangi birinin mevcut olmaları durumunda, daha erken yaşlardan başlanarak ve yılda bir kez DM açısından araştırılmalıdır.

¥ Birinci ve ikinci derece akrabalarda diyabet bulunan kişiler

¥ Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara sahip kişiler

¥ Daha önce GDM tanısı almış ya da makrozomik bebek doğuran anneler

¥ Hipertansif kişiler (Kan Basıncı(KB) ≥140/90 mmHg)

¥ Dislipidemikler (trigliserit >250 mg/dl ya da HDL-kolesterol <35 mg/dl)

¥ Akantozis nigrikans gibi insülin direncini gösteren bulguların varlığı

¥ Polikistik over sendromu olan kadınlar

¥ Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı mevcut olanlar

¥ Düşük doğum ağırlığında doğan kişiler

¥Hareketsiz yaşam tarzında olanlar veya fiziksel aktivitelerini minimum düzeyde yapan kişiler

¥ Doymuş yağlardan zengin ve posa içeriği-miktarı az besinler ile beslenenler

¥ Şizofreni tanısı alanlar ve atipik antipsikotik kullananlar

¥ Özellikle renal transplant yapılmış solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar

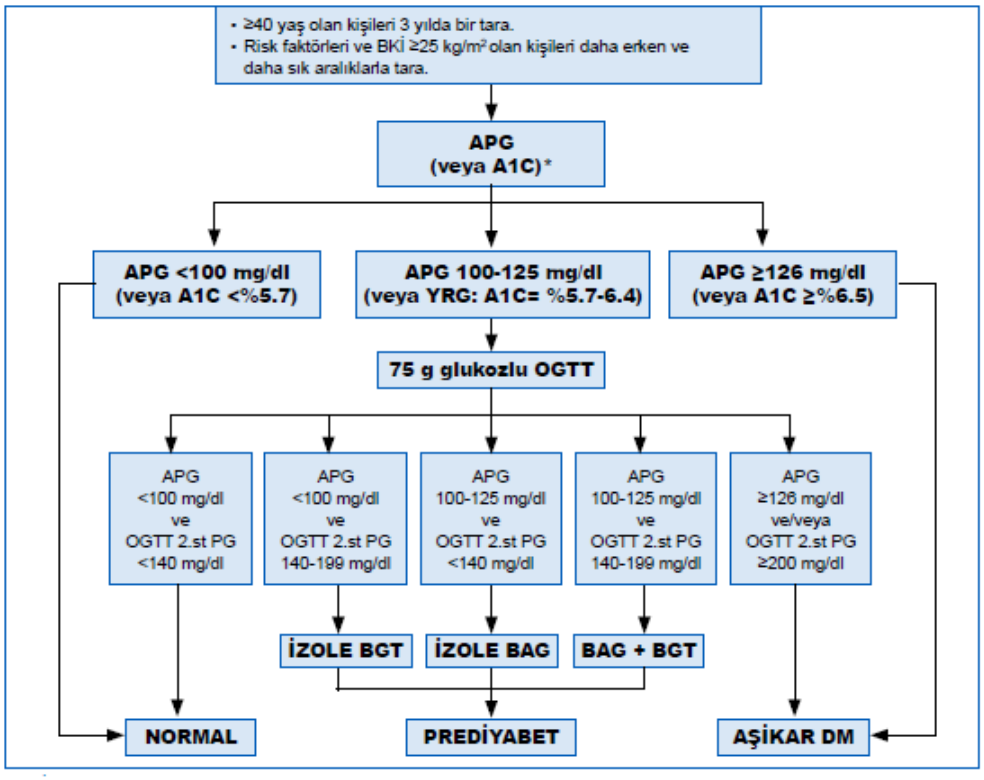
¥ Uzun süreli steroid veya antiretroviral ilaç kullanan hastalar

3-Daha önce prediyabet tanısı alan kişilerde yılda en az bir kez diyabet taraması yaptırması gerekmektedir.

4-GDM tanısı almış kadınlarda doğum sonrası yapılan değerlendirmede diyabet tanısı almasa da kesinlikle üç yılda bir diyabet taraması yaptırmalıdır.

Tip 2 DM riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşında başlamak üzere iki yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

Erişkin bireylerde diyabet taraması ve tanılama şeması (Şekil 1)'de görülmektedir (55).



Şekil 1: Erişkinlerde diyabet taraması ve tanılama şeması

IDF'e göre 2019 yılında 20–79 yaş arası 374 milyon yetişkin bireyde BGT (44) olduğu bildirmektedir. Fakat bu bireylerin %85'inin hastalığının farkında olmadığı bildirmektedir. Bu olayın engellenmesi ve prediyabetik bireylerin mevcut olan en erken zamanda tanı amacıyla ilgili yerlere yönlendirilme, bilinç ve farkındalık seviyelerinin artırılması nedeniyle birçok ülke farklı risk skoru tanımlanmaktadır. Risk skorları hakkında detaylı olarak yanlarında numaraları ile belirtilen kaynaklardan öğrenebilirsiniz. Bu Skorlar:

1. ADA Diabetes Risk Test/CDC Prediabetes Test (57)
2. Danimarka Diyabet Risk Skoru (Danish Diabetes Risk Score) (58)
3. Fin Diyabet Risk Skoru (Finnish Diabetes Risk Score-FINDRISC) (59): Ülkemizde mevcut olan TEMD(Türkite Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) ise prediyabet ve diyabete yönelik riskli bireylerin taranmasında FINDRISK Risk Sistemi'ni benimsemektedir (55)
4. Hint Diyabet Risk Skoru (Indian Diabetes Risk Score) (60)
5. Kanada Diyabet Risk Değerlendirme Sistemi (Canadian Diabetes Risk Assessment Questionnaire (CANRISK) (61)
6. Avusturalya Diyabet Risk Skoru (the Australian Type 2 Diabetes Risk Assessement Tool-AUSDRISK) (62)
7. Almanya Diyabet Risk Skoru (German Diabetes Risk Score-DRS) (63)

FINDRISK; 1987 yılında ortaya atılmış, 1992 yılında geçerlilik ve güvenirliği test edilmiştir. Bu sistem vücut kitle indexi, yaş, bel çevresi, fiziksel aktivite, önceki kan şekeri ölçümlerinin yüksek ya da sınırda olması, sağlıklı beslenme adına sebze-meyve tüketme, ailede mevcut olan diyabet öyküsü durumu ile hipertansiyonu içeren sekiz sorudan meydana gelen bir testir (59). Kişiler bu skor tablosunda 0–26 arası puan alabilmektedir. FINDRISK ölçeğinin en güzel tarafı laboratuvar testleri olmaksızın DM riskinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Teste göre 10 yıllık risk skorlama aralıkları;

• Düşük riskli <7 puan,

• Hafif riskli=7–11 puan,

• Orta riskli=12–14 puan,

• Yüksek riskli=15–20 puan,

• Çok yüksek riskli ≥20 puan şeklindedir (59)

Ülkemizde ise (özellikle TEMD) anamnez ile prediyabet ve diyabete yönelik riskli kişilerin ya da toplulukların taranmasında FINDRISK Risk Skoru'nu kullanmakta ve önermektedir. Çeşitli ulusal ve uluslararası araştırma sonuçlarına bakıldığında FINDRISK'in DM ve prediyabet riskinin belirlenmesinde güvenilir, geçerli ve yararlı olduğu bildirilmiştir (55).

2.8.4.Prediyabet Ve Komplikasyonları

Prediyabet ve Nefropati

Diyabetik nefropati mikrovasküler komplikasyonlar arasında önemli bir yere sahiptir. Kronik renal yetmezliği (KBY) sebepleri arasında diyabetik nefropati en başta bulunmaktadır. ABD'de KBY nedenli diyaliz tedavisi alan hastaların neredeyse %40'ını diyabete nedenli son dönem böbrek yetmezliğinden kaynaklandığı bilinmektedir. Türk Nefroloji Derneğinin 2009 yılı analiz raporlarına bakıldığında ülkemizde diyaliz hastaları arasında DM %35 ile ilk sırada bulunmaktadır (64).

Prediyabet, diyabet nedenli KBY için major bir risk faktörüdür. Prediyabet, diyabetin neredeyse iki katı oranında görülmektir. Kesitsel araştırmalar prediyabetin KBY ile bağlantılı olduğunu bildirmektedir ancak diyabete ilerlemeyen bireylerde KBY'ye neden olup olmayacağı tam olarak bilinmemektedir. Prediyabet KBY gelişimi için önemli nedenler arasında sayılabileceği söylenmektedir (65).

Bir meta-analizde (Echouffo-Tcheugui ve arkadaşları) toplam 185.452 hastanın bulunduğu 9 kohort araştırması analiz edilmiş, prediyabetiklerde KBY meydana gelmesi için rölatif risk 1.11 (CI%95 1.02-1.21) olarak belirtilmiştir (66). Aynı şekilde 9 binin üzerinde kişide yapılan kohort araştırmasında prediyabetin glomerüler hiperfiltrasyon ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur (67).

2018'de bir gözlemsel araşturmada prediyabetin hem BAG hem de BGT durumlarında albuminüride artış ve renal fonkiyonlarda gerilemenin var olduğu gösterilmiştir (68).

Prediyabet ve Beyin

Prediyabet ile demans arasında ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur (69). Prediyabetiklerde bilişsel açıdan birçok fonksiyonda bozulmanın varlığı görülmüş nedeninin ise beyin damarlarındaki dolaşım bozukluğuna bağlı olabileceği öngörülmüştür ve bu beyin atrofisi magnetik rezonans ile desteklenmiştir (70).

Prediyabet ve Retinopati

Diyabetik %25'inde diyabetik retinopati olduğu bilinmektedir (71). Taş ve arkadaşlarının ülkemizde 2362 hastanın analizinde bu oranı %30.5 olarak belirlemiş (72). Prediyabetik ve retinopati ilişkisini anlamlandıracak fazla çalışma bulunmamakla birlikte 68 BGT olan pima yerlisinde yapılan araştırmada %12 oranında non-proliferatif evrede retinopati görülmüştür (73). 2012 senesinde Çin'de 110 prediyabetik kişide yapılan bir araştırma sonucunda %20,91 oranında non-proliferatif evrede diyabetik retinopati gözlendiği sonucuna varılmış (74). ABD'deki bir araştırmada yeni tanılı 70 prediyabetik tanılı kişilerin 24'ünde diyabetik retinopatinin tipik bulgularının izlendiği görülmüştür (75). Araştırmalar gösteriyor ki prediyabet ile non proliferatif retinopatinin ilişkisi olduğu bildirilmiş fakat bunu desteklemek için daha çok araştırma yapmak gerekmektedir.

Prediyabet ve Nöropati

Diyabetik nöropatiler, diyabetin önemli komplikasyonlarındandır. Görülme sıklığı tanı için kullanılan metoda göre değişmektedir.

Prediyabetlilerde, periferal nöropati oranı %11-25 olarak bildirilmiştir ve ayrıca idiopatik periferal nöropatili kişilerde ise prediyabet olma oranı %25-%62 olduğu bildirilmiştir (76). Ayrıca idiopatik nöropati belirlenen bireylerde sıklık olarak BGT'ın 3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (77). Başka bir çalışma sonucunda otonomik fonksiyonların BGT olan kişilerde ve kontrol grubunda mukayese edildiği bir araştırmada BGT'lı kişilerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek otonom fonksiyon bozukluğu görülmüştür (78).

Prediyabet ve Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik hastalarda hiperglisemi nedeniyle makrovasküler komplikasyonlar bildirilmektedir fakat prediyabetik evredeki hiperglisemi ve makrovasküler hastalık oluşma riskini içeren veriler maalesef yeterli değildir. Yapılan birçok araştırma sonucunda kronik plazma glukoz yüksekliği ateroskleroz ya da klinik kardiyovasküler hastalık nedeni olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden prediyabetin de makrovasküler hastalık için bir risk faktörü olabileceği öngörülülebilir. (Bölüm 2.10.'da daha ayrıntılı anlatılmaktadır).

2.9.Kardiyovasküler Hastalık Epidemiyolojisi, Tanımı ve Risk Faktörleri

Kalp damar hastalıkları, bünyesinde koroner arter hastalıkları, hipertansif hastalıklar, periferik damar hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, konjestif kalp yetersizliği, romatizmal kalp hastalıkları ve aritmiler gibi birçok hastalığı barındırır. Günümüzde kronik hastalıklarda

artış yaşanmasının en büyük nedenlerinden bir tanesi de ortalama yaşam süresinin uzaması olduğu söylenmektedir. Kalp damar hastalıkları gelişmiş ülkeler de başta olmak üzere tüm dünyada ölümler arasında en önde bulunmaktadır. DSÖ raporuna göre bütün Dünya'daki ölümlerin yılda toplam 17,9 milyon olduğu bilinmekte, %31'ini KVH grubundaki hastalıklar yer almaktadır (79). Türkiye'de ise bu oran 2019 yılında yapılan araştırmada ölümlerin %36.8'ini oluşturmaktadır (80). Wong da kendi yaptığı araştırma sonucunda KVH'lar nedeni ile olan ölümler tüm ölümlerin 3'te 1'ini oluşturduğunu belirtmektedir (81). 2016 yılında yapılan bir araştırmada tüm dünyada meydana gelen ölümlerin başını bilindiği gibi SVO ve iskemik kalp hastalıkları almaktadır. Bu hastalıklar 15,2 milyon bireyin vefatına sebebiyet vermiştir (82). DSÖ'nün araştırmasına göre 2030 yılına gelindiğinde 22 milyondan fazla ölümün KVH nedeniyle meydana geleceği ileri sürülmektedir (83). Dolaşım sistemi kaynaklı hastalıklara bağlı ölümlerin sebepleri araştırıldığında: ölümlerin iskemik kalp hastalıkları %39,7'sini, Serebro Vasküler Olay (SVO) %22,4'ünü, diğer kalp hastalıkları %24,4'ünü oluşturduğu gösterilmiştir (84). Gu ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada KVH'ın epidemiyolojisi araştırılmış; Çin'de yapılan bir araştırma ile 35-74 yaş aralığındaki kişilere bakıldığında hipertansiyon tanılı hastaların %26,1'inin, diyabet tanılı hastaların %5,2'sinin, tütün kullanan hastaların %34,4'ünün, VKİ'si yüksek kişilerin ise %28,2'sinin KVH görüldüğü bildirilmiştir (85). Thomas ve arkadaşları 2000-2016 yılları arasında farklı ülkelerde yaptığı bir araştırmada KVH'lar ile ilişkili ölüm oranları araştırmış ve Avrupa'da yaşayan her 100bin insandan birinin ölümünün KVH'lara bağlı olduğunu görmüşlerdir (86).

Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri iki grupra incelenir. Biri değiştirilebilir risk faktörleri diğeri ise değiştirilemez rist faktörleridir. Değiştirilemez risk faktörleri arasında; yaş, cinsiyet ve aile öyküsü yer alırken değiştirilebilir risk faktörleri arasında; DM (prediyabet), tütün kullanımı, hipertansiyon, yüksek lipit profili, viseral yağlanma, psikososyal faktörler, hareketsiz yaşam, fiziksel aktivite yoksunluğu, meyve ve sebze gibi yüksek lifli gıda tüketiminin yetersiz oluşu ve alkol kullanımı yer almaktadır (87). Son zamanlarda bu risk faktörleri dışında mevcut olan yeni risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunların başında C-reaktif proteini (CRP) olmak üzere fibrinojen, bozulmuş glikoz intoleransı, lipoprotein, homositein ve Apolipoprotein B sayılabilir (88).

2.10.Prediyabet'in Kardiyovasküler Hastalıkla Olan ilişkisi

Kronik hiperglisemi birçok araştırmada da gösterildiği gibi kardiyovasküler risk faktörlerinden birisidir. Bu hastalarda düşük düzeyde, kronik, sistemik inflamasyon ve proinflamatuar sitokin artışı görülmektedir.

Prediyabetik olsa dahi hiperglisemi vasküler adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin ekspresyonunu uyararak inflamasyon artışı, ekstraselüler matriks kalınlaşması, endotelyal nitrik oksit aktivitesinin bozulması, endotel hasarı, aterosklerozu, perisit kaybı, kapiller mikroanevrizmalar, vasküler proliferasyonu ve vasküler komplikasyonları artırabilir (89).

Avrupa ülkelerindeki bireyleri içeren DECODE çalışmasında, Kardiyo-Vasküler (KV) risk faktörleri açısından yapılan karşılaştırmada tip 2 diyabetli kişilerin normal bireylere kıyasla KVH riskinin 2 kat daha arttığı görülmüştür. DECODE araştırmasında hem APG, hem de OGTT sonrası görülen plazma glikoz değerleri ile KV risk arasında anlamlı bir ilişki saptandığı raporlanmıştır (90). Ayrıca OGTT+APG beraber olduğu kişilerde KV riskte ilave bir artış olmadığının görülmesi de çalışma için önemli bilgiler arasına girmiştir. Framingham Offspring ve Hoorn araştırma bulguları da bu bulguların doğruluğunu desteklemektedir (91-92). DECODE araştırmasında, uzun dönem izlem (DM olmayan, APG <6.1 mmol/L ve OGTT 2.saat <7.8 mmol/L olan 9 yıllık izlem sonucunda ve 23440 kişilik bir katılımlı çalışma) sonuçlarının analiz edildiği bir araştırmada ise OGTT (2. saat) plazma glukoz değerleri, APG'dan yüksek olan prediyabetiklerin, yüksek olmayan gruba göre artmış KV riskin mevcut olduğu bildirilmiştir (93).Ülkemizde gerçekleştirilen Onat ve arkadaşları tarafından yaklaşık 7 yıl süren ve 2619 yetişkinin dahil olduğu bir araştırma incelenmiş ve BAG ve BGT erkeklerde KAH riski ile ilişkili olmadığı görülürken, BGT'nin kadınlarda KAH'nın bağımsız bir öngördürücüsü olduğu ortaya çıkmıştır. Bu araştırma sonucuna ek olarak HDL'nin kusurlu işlevinin özellikle kadınlarda BGT aracılı DM gelişiminde önemli olduğu irdelenmiştir (94). Onat ve arkadaşlarının bulunduğu diğer bir araştırmada ise 8 yıl izlenmiş 2261 DM olmayan yetişkin yaş, cinsiyet, aile öyküsü(DM), APG, bel çevresi, Non-HDL kolesterol, serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi ve sedanter yaşam yeni diyabet oluşmasında bağımsız öngördürücüleri olduğu ortaya çıkmıştır. Aynı araştırmada inflamasyonun yeni DM'nin ortaya çıkışında çok önemli bir belirleyici faktör olduğu ve serum CRP düzeyinin önemli öngördürücü olabileceği vurgulanmıştır (95).

Funagata araştırmasında BAG ile mukayese edildiğinde BGT'li kişilerde yüksek KV ölüm oranları gözlemlenmiştir (96). Asya ülkelerini içeren DECODE araştırması bilgileri de

bu veriyi onaylar tarzda olmuştur (97). Tespit edilen veya şüphelenilen KAH sebebiyle koroner anjiyografi yapılmış 1040 hastanın olduğu ve ortalama 3.8 yıl takip edilen Austrian araştırmasında BGT ve yeni tanı DM'li hastalarda KV olaysız sağkalım oranlarının aynı olduğu gözlemlenmiştir ve aynı araştırmada her iki grubun makrovasküler olay oranı normal hastalara göre belirgin bir şekilde daha da arttığı görülmüştür (98). KAH tanılı olan ve prediyabet veya tip 2 DM tanısı da alan 5000 hastanın yer aldığı Euro Heart Survey araştırmasında ise hastaların KV prognozunun kötü olduğu belirtilmiş ve hastaların 1 yıllık takipleri sonucunda bütün nedenlere bağlı mortalite normal glukoz değerlerine sahip kişilerde %2.2, BAG veya BGT'lı kişilerde %2.7, yeni tanı tip 2 DM'li hastalarda %5.5 ve DM'si önceden bilinen hastalarda %7.7 olduğu görülmüştür (99). Japonya'da NGT'li hastalar ile BGT'li hastalar KVH'lara bağlı mortaliteleri karşılaştırılmış ve BGT'lilerin belirgin olarak arttığı gözlemlenmiş fakat her nedense BAG'li hastalarda bu ilişki belirgin olarak gözlemlenmemiştir (100). Prediyabetiklerin KVH'lara bağlı morbiditenin sebeplerinden biri bu hastalarda, DM'lerde olduğu gibi koroner kollateral gelişiminin bozulması olabilir. Yapılan bir diğer araştırmada da aynı şekilde KAH'lı vakalarda sağkalımın önemli bir belirleyicisi olan koroner kollateral dolaşım gelişiminin prediyabetik hastalarda DM'li hastalarla benzer şekilde bozuk olduğunu gösterilmiş (101). KVH tanısı almayan 4025 hastanın 7.5 yıl boyunca takip edildiği başka bir araştırmada BGT ve BAG'ın KVH riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, bu araştırmada BAG ya da BGT'nin kadınlarda KVH riskini %56 kadar yükseldiği raporlanmıştır (102). DECODE araştırmasında ise BGT'nin, kadın ve erkekte KVH riskini eşit oranda yükseldiği raporlanmıştır (103).

Ford ve arkadaşlarının bulunduğu bir çalışmada prediyabet ve KVH risk faktörleri arasındaki ilişki gözlemlenmiş. Bu meta-analizde BAG bazında araştırılmış ve BAG 110 mg/dl baz alındığında görülen risk artışı, BAG 100 mg/dl alındığında görülen risk artışından daha yüksek saptanmıştır. Ayrı bir meta-analizde BGT açısından değerlendirilen kardiyovasküler hastalık ortalama risk artışı 1.2 olarak saptanmıştır. Hem BAG hem de BGT olan hastaların analiz edildiği meta-analizde ise KVH risk artışı 1.1 olarak raporlanmıştır (104).

Jing Liu ve arkadaşlarının bulunduğu bir araştırmada ise BAG'lı hastalarda APG'nun normal düzeyde olanlara göre KVH riski 1.29, KAH riski 1.42, SVO riski ise 1.39 kat artmış olduğu görülmüştür (105). Bununla beraber yapılan farklı araştırmalarda BGT olan hastalarda makrovasküler hastalık riskinin 2 kat fazla olduğu da görülmüştür (106).

BGT'li kişilerde BAG'li kişilere oranla artmış KVH oranı birkaç sebeple belirtilebilir. Otoriteler tarafından en çok kabul edilen, prediyabetiklerin gün boyunca artmış kan

glukozuna maruz kalması, prediyabetli hastalarda metabolik sendrom sıklığının fazla olması ve bu bireylerin kan glukozu seviyelerindeki diürnal değişim ve dalgalanmaların sebep olduğu vasküler hasar olarak bildirilmiştir (107-109).

Ayrıca BGT' li ve BAG'lı hastalarda insülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür. Glukoz toleransı veya açlık glukoz seviyeleri bozulduğu zaman, kayda değer β-hücre yıkımının zaten gerçekleşmiş olabileceği gerçeğini destekleyen artan kanıtlar vardır (110). Bu nedenle, kan şekeri seviyeleri hala normal aralıktayken müdahaleye başlanırsa, tip 2 diyabeti önleme girişimlerinin daha başarılı olması muhtemel görünmektedir.

Onat ve arkadaşları tarafından yapılmış olan kesitsel toplum bazlı bir araştırma sonucunda insülin düzeyinin açken ki seviyesi KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir (111). Diyabetik ya da prediyabetik hastaların KVH yanında diğer normal kan şekeri düzeyi gösteren hastalara kıyasla kanserden ölüm riski çok daha fazla olduğu görülmüştür (112).

Yapılan araştırmalar prediyabet sınırları içerisindeki kan şekeri yüksekliği KVH direk etkilemediği, prediyabet ile birlikte görülen metabolik sendrom bileşenleri olan obezite, dislipidemi, hipertansiyon, proinflamatuar ve protrombotik gibi durumların KVH risk artışına katkıda bulunabileceği öngörülmektedir (105).

Metabolik sendrom bileşenleri olarak bildiğimiz durumlar diyabet tanısı almadan yıllar önce mevcut olan ve yıllarca da süren prediyabet evresinde ortaya çıkmaktadır. Bu süre içerisinde sistemlerde vasküler değişikliklere, endotel bağımlı vazodilatasyon, düz kas disfonksiyonu ve artmış arteryel katılık gibi değişikliklere neden olmaktadır. Ayrıca prediyabetik hastalarda flow-mediated dilatasyon bozukluğu ve karotis intima media kalınlığının da arttığı görülmüştür (103).

Ancak bazı çalışmalar da göstermiştir ki AKŞ, TKŞ veya Hba1c yüksekliğinin bile vasküler mortaliteyi arttırdığı görülmüştür (105). Bu durum prediyabetlerde var olan hem insülin direnci hem de hiperinsülinemi bağlanmaktadır. Herhangi birisinin varlığı da ateroskleroza yol açmakta ve bunun sonucunda KVH riskinin artmasına neden olduğu söylenmektedir.

DM'in tek başına bile kalp yetersizlik sorununa sebep olduğu araştırmalar sonucu ispatlanmıştır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsız diyabet nedenli kardiyomiyopati olarak belirtilmiştir (113). Yakın zamanda yapılan bir kesitsel araştırmada diyabet aşamasına gelmeyen prediyabetik bireylerde de sol ventrikül sistolik ve diyastol fonksiyon

bozukluğunun var olduğu ve bu durumun glikoz metabolizma bozukluğunun şiddeti ile doğru orantılı olduğu görülmüştür (114). Ancak bu çalışmayı kısıtlı hale getiren sistolik ve/veya diyastolik kalp yetersizliği, hipertansiyon (HT), KAH olan bireylerde de bulunmaktaydı. Ceylan ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladığı bir araştırmada ise sol ventrikül işlev bozukluğuna sebep olan diğer etkenlere sahip olmayan diyabetik ve prediyabetik hastalarda sol ventrikül işlevleri doku Doppler parametreleri ile araştırıldı. Sonuçta DM'li hastalar yanında hipertansiyonlu olmayan ve KAH yönünden düşük riskli kabul edilen prediyabetiklerde de sol ventrikül fonksiyonlarında konvansiyonel eko-Doppler yöntemleriyle saptanamayan sistolik ve diyastolik işlev bozukluklar saptanmıştır. Araştırmanın sonucu DKMP'ye ilerleyen sürecin prediyabetik dönemde başladığı ve bu erken işlev bozukluklarının doğrudan glikoz metabolizma bozukluğu ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir. (115).

1988-2014 yılları arasında yapılmış başka bir araştırmada 27971 bireyin 25 yıllık ileri dönük analizleri incelenmiş ve prediyabet ile KVH risk ve renal kötüleşmeye bakılmış ve her iki parametrenin de artışa yol açtığı görülmüştür (106).

2016 senesinde yayınlanan 53 prospektif kohort gruptan 1.611.339 vakanın 9.5 yıl izlem raporları incelendiği bir meta-analizde hem BAG'ın ve hem de BGT'nin tüm kardiyovasküler olaylar ile tüm sebeplere bağlı ölüm riskini anlamlı derecede arttırdığı görülmüştür (116).

Sonuç olarak prediyabetin masum bir durum olmadığı hem diyabete hem de morbidite ve mortalitenin çok yüksek olduğu birçok hastalığın öncüsü olduğu birçok araştırmada kendini göstermiştir. Bu yüzden prediyabet açısından mevcut olan klavuzlar öncülüğünde riskli olan tüm bireyler tek tek ayrıntılı bir şekilde taranmalı ve erken önlemler alınması konusunda bireylere gerekli tüm bilgiler ve eğitimler verilmelidir. Amaç bireylerde ileri dönem sağlık sorunlarının önlenmesi ve bu önlemler sayesinde ülke ekonomisine katkıda bulunmaktır (57).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Bu araştırma İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye ve aile hekimliği polikliniklerine başvuran 18-65 yaş arası ve ADA kriterlerine göre prediyabet sınırları içerisinde olan hastalarda aort topuzu genişliğinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmış retrospektif, olgu-kontrol çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Grupların Tanımlanması

01.01.2019-01.10.2021 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine dahiliye ve aile hekimliği polikliniklerine başvuran 18-65 yaş arası, aort topuz genişliğini etkileyecek kronik hastalığı olmayan (son 5 yıla ait sistemde kayıtlı ICD kodları, anamnez geçmişleri, kayıtlı laboratuvar parametreleri ve kullandığı ilaçlara bakılarak seçildi), başvuru esnasında PA-AC grafisi çektirmiş ve kan glukoz düzeyleri ADA Diabetes Care-2021'in belirlediği (AKŞ 100-125 mg/dl (BAG), 75gr OGTT'de 2. Saat kan şeker düzeyi 140-199 mg/dl (BGT), Hba1c %5.7-6.4) kriterlerine uyan, aynı tarihler arasında her ayın ilk 3 prediyabet olan hastalar alınarak olgu grubu oluşturuldu. Yaptığımız power analizinde minimum 39 maximum 62 kişi hesaplanmasına rağmen zaman kısıtlılığımızın olmaması ve daha geniş bir zaman dilimini tarama adına 100 hastaya ulaşıp çalışma grubumuzun taramasını sonlandırdık. Kontrol grubu ise genel tıbbi muayene tanısı ile aynı polikliniklere gelen prediyabet dahil aort topuz genişliğini etkileyecek kronik hastalığı olmayan (son 5 yıla ait sistemde kayıtlı ICD kodları, anamnez geçmişleri, kayıtlı laboratuvar parametreleri ve kullandığı ilaçlara bakılarak seçildi) kişilerden oluşturuldu.

Hastaların; yaş, cinsiyet demografik verileri ile açlık kan şekeri, Hba1c, üre, kreatinin, aspartat amino transferraz testi (AST), alanin amino transferaz testi (ALT), total kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), serum açlık insülin ve Homa-IR düzeyi kaydedildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerin daha önce çekilmiş PA-AC grafilerine bakılarak aort topuzu genişliği 3 ayrı ölçüm alınarak ortalaması yazıldı ve ölçümler arasında gözlemsel fark olmaması için aynı görüntüleyici tarafından kaydedildi.

Dahil etme kriterleri

1. 01.01.2019-01.10.2021 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi dahiliye ve aile hekimliği polikliniklerine gelen her ayın ilk 3 prediyabet tanılı hastalar,

2. 18-65 yaş arasında olan,
3. ADA'nın belirlediği prediyabet kriterlerine uyan hastalar,
4. 01.01.2019-01.10.2021 tarihleri arasında PA-AC grafisi mevcut olanlar dahil edildi.

Dışlama kriterleri

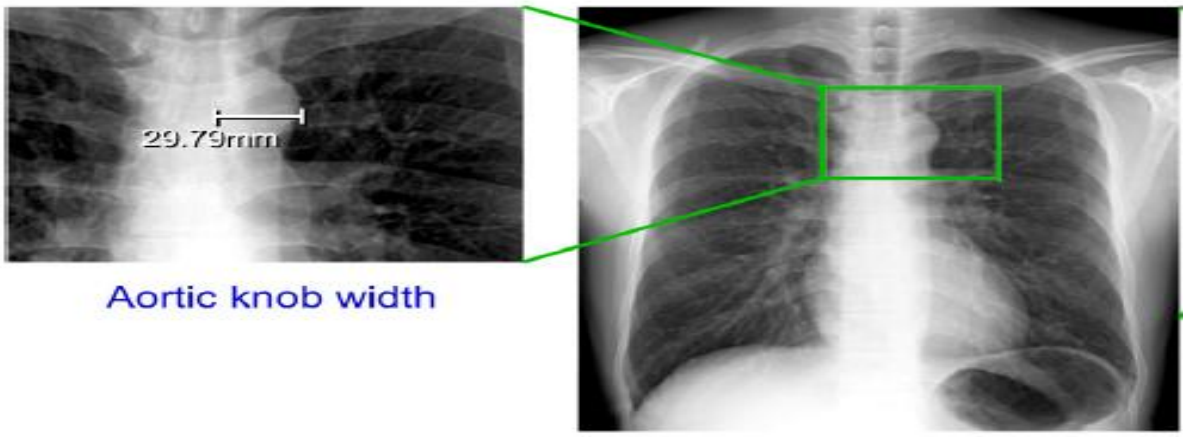
1. Aort topuzu genişliğini etkileyen başka hastalıkların varlığı (diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), uyku apne sendromu, metabolik sendrom gibi)
2. 01.01.2019-01.10.2021 tarihleri arasında PA-AC grafisi mevcut olmayanlar,
3. Yanlış çekilmiş PA-AC grafisi olanlar dışlandı.

Prediyabetik hastalar tablo 1'de belirtildiği gibi TEMD Diyabet ve komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Klavuzu-2022 ve ADA Diabetes Care-2021 baz alınarak toplanmıştır.

Aort topuz genişliği ölçümü

PA-AC grafisinden aort topuzu genişliği ölçülmesi şekil 2'de görüldüğü gibi aort topuzun en geniş sol yan duvarından trakea başladığı sol yan duvarına doğru uzanan düz hayali çizgi baz alınarak ölçüldü. 3 ayrı ölçüm alınarak ortalaması kaydedildi. Ölçümler arasında gözlemsel fark olmaması için aynı görüntüleyici tarafından ölçümler yapıldı.

Şekil 2: Aort topuzu genişliğinin ölçüm metodu



3.3.Örneklem Büyüklüğü

Örneklem büyüklüğü; Ki-Kare testi için yüksek etki büyüklüğü değeri olan 0,50 (Cohen' in tablosundan alınmıştır) hesaba katılarak, hata payı 0,05 ve istatistiksel güç 0,95 öngörülerek G-power programında toplamda minimum 39, maksimum 62 olarak hesaplanmıştır.

3.4.Etik Onayı

Bu tez çalışması; Helsinki Deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uyulacak ve denek araştırma etik kurallarına uyulacak şekilde hazırlanmış ve SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı Akademik Kurulu tarafından 13.01.2022 tarihi ve 31 sayılı akademik kurul kararına istinaden onaylanmıştır. (Etik Karar No:77 Tarih: 25.02.2022)

3.5. İstatistik Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi, dağılım basıklık ve çarpılık değerleri incelenerek değerlendirilmiştir. Normal dağılıma sahip özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Nicel değişkenler arasındaki ilişki Spearman veya Pearson korelasyon katsayıları ile incelenmiş, cinsiyet ile aort topuz genişliği arasındaki ilişki ise Nokta Çift Serili Korelasyon Katsayısı (Point- biserial) $r_{nçs}$ korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Bağımlı değişken ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi tespit edilen bağımsız değişkenler, çoklu lineer regresyon analizi ile modellenmiştir. Tahmin ediciler çoklu lineer regresyon modellerinden geri besleme (backward lineer regression) ile regresyon modeline dahil edilmiştir. Çok değişkenli doğrusal regresyon modelinde Multicollinearity problemi VIF (Variance inflation factor) katsayıları ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi α=0,05 olarak alınmıştır. Hipotezler iki yönlü olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows paket programı versiyon 25.0 kullanılarak analiz edilmiştir (IBM Corp; Armonk, NY, USA). Ayrıca araştırmanın örneklemini belirlemek için güç analizi kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamız prediyabet olduğu düşünülen 28 erkek, 72 kadından oluşan toplam 100 kişilik vaka grubu ile prediyabet dahil kronik hiçbir hastalığı olmayan 38 erkek, 62 kadından oluşan toplam 100 kişilik kontrol grubundan oluşmaktadır.

Tablo 3: Prediyabet ve kontrol grubunda sosyo-demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Prediyabet Ortalama±SS	Kontrol Ortalama±SS	Toplam Ortalama±SS	p
Sayı(n)	100(%50)	100(%50)	200	
Yaş(yıl)*	46,6±10,3	44,3±9,6	45,5±10,04	0,109
Erkek/Kadın**	28/72	38/62	66/134	0,133

*SS: Standart Sapma; * Student t-testi analizinde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. **Ki-kare analizinde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.*

Olguların sosyo-demografik özellikleri Tablo 3'te de gösterildiği gibi erkek popülasyon her iki grupta daha az olmakla birlikte cinsiyet açısından hasta ve kontrol grubunun istatistiksel olarak birbiriyle uyumlu olduğu görülmüştür (p=0,133). Ayrıca hastaların yaş ortalaması 46,6±10,3 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 44,3±9,6 yıl olup grupların yaş açısından da benzer olduğu görülmüştür (p=0,109).

Tablo 4: Prediyabet ve kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Prediyabet Ortalama±SS	Kontrol Ortalama±SS	Toplam Ortalama±SS	p
AKŞ(mg/dl)	103,5±9,6	93,0±7,0	98,2±9,9	**0,001***
Hba1c(%)	5,91±0,23	5,23±0,24	5,57±0,41	**0,001***
Üre(mg/dl)	27,7±7,40	23,2±6,06	25,5±7,10	**0,001***
Kreatinin(mg/dl)	0,79±0,44	0,66±0,15	0,72±0,33	**0,008***
AST (IU/L)	19,5±6,78	17,3±4,93	18,4±6,00	**0,010***
ALT (IU/L)	21,8±13,18	19,6±17,62	20,7±15,58	0,321
Total kolesterol (gr/ml)	208,3±38,7	189,5±51,1	199,7±45,6	**0,008***
Trigliserit (gr/ml)	149,6±72,0	111,5±60,1	132,0±69,2	**0,001***
LDL(gr/ml)	130,2±34,3	113,9±43,8	122,5±39,8	**0,009***
HDL(gr/ml)	49,7±11,4	53,9±15,2	51,6±13,4	**0,043***
İnsülin(mU/L)	14,3±12,28	9,2±4,43	11,9±9,65	**0,018***
Homa-IR	3,83±3,04	2,40±1,70	3,14±2,57	**0,013***

SS: Standart Sapma; * *Student t-testi analizinde* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi*; AKŞ: Açlık kan şekeri, AST: Aspartat Aminotranferaz, ALT: Alanin Amino transferaz, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein*

Prediyabet ve kontrol gruplarında parametre ortalamalarının farkları incelenmiştir (Tablo 4). Prediyabetik grupta AKŞ, Hba1c, üre, kreatinin, AST, total kolesterol, trigliserit, LDL, insülin, Homa-IR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001 p=0,008, p=0,010, p=0,008, p<0,001, p=0,009, p=0,018, p=0,013).HDL değeri de prediyabetik grupta anlamlı olarak düşük çıkmıştır (p=0,043) (Tablo4).

Tablo 5: Prediyabet grubu ile kontrol grubunun aort topuz genişliği ve karşılaştırması

	Prediyabet Ort±SS	Kontrol Ort±SS	Toplam Ort±SS	p
Aort-topuz genişliği(mm)	34,76±3,90	29,61±3,33	32,18±4,45	**0,001***

*SS: Standart Sapma; *Student t-testi analizinde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi*

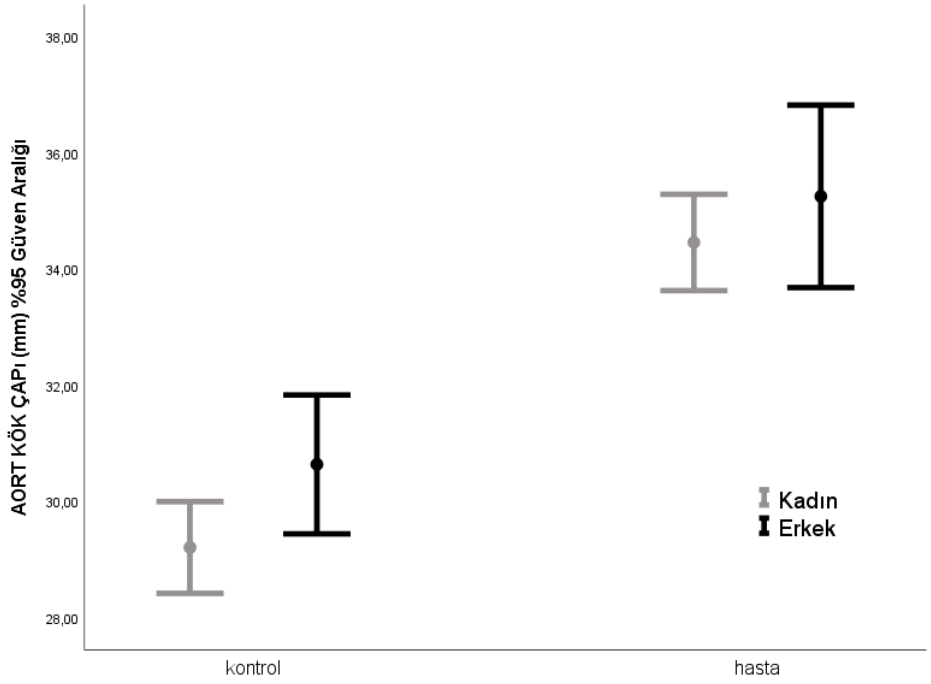
Prediyabet bireylerin aort topuz genişliği ortalamasının (34,76±3,90 mm) sağlıklı bireylerin aort topuz genişliği ortalamasından (29,61±3,33mm) istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0,001). (Tablo 5)

Tablo 6: Aort topuz genişliğinin cinsiyet bakımından karşılaştırılması

Parametre	Erkek ortalaması±SS(n:66)	Kadın ortalaması±SS(n:134)	p
Aort topuz genişliği	33,2±4,71	31,8±4,50	0,034

*SS: Standart Sapma; *Student t-testi analizinde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi*

Erkekler ile kadınların aort topuz genişliği ortalamaları karşılaştırıldığında erkeklerin aort topuz genişliği istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (p=0,034) (Tablo 6). Bu da erkek olmanın KVH açısından daha riskli olduğunu göstermektedir.



Şekil 3: Aort topuz genişliği cinsiyet ve gruplarda Hata-Çubuk (Error Bar) Grafiği

Tablo 7: Aort topuz genişliği ile biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyonu

Özellik		Aort-topuz genişliği
Yaş(yıl)	r	0,274
	p	0,001*
AKŞ(mg/dl)	r	0,380
	p	0,001*
Hba1c(%)	r	0,550
	p	0,001*
Üre(mg/dl)	r	0,263
	p	0,001*
Kreatinin(mg/dl)	r	0,217
	p	0,002*
AST(IU/L)	r	0,180
	p	0,011*
ALT(IU/L)	r	0,134
	p	0,061
Total Kolesterol(gr/ml)	r	0,140
	p	0,073
Trigliserit(gr/ml)	r	0,278
	p	0,001*
LDL(gr/ml)	r	0,126
	p	0,113
HDL(gr/ml)	r	-0,156
	p	0,045*
İnsülin (mU/L)	r	0,092
	p	0,418
Homa-IR	r	0,230
	p	0,043*

*r:Pearson korelasyon katsayısı. *Korelasyon analizinde* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi*; AKŞ: Açlık kan şekeri, AST: Aspartat Aminotranferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein)*

Aort topuz genişliği ile bağımsız değişkenlerin ilişkileri Tablo 7'de incelenmiştir. Aort topuz genişliği ile yaş, üre, HbA1c ve trigliserit arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı. Sırası ile r ve p değerleri (r=0,274; p=0,001), (r=0,263; p= 0,001), (r=0,550; p=0,007), (r=0,278; p=0,001) (Tablo 7).

Aort topuz genişliği ile kreatinin, AST ve Homa-IR arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı düzeyde bir ilişkiler saptandı (r=0,217; p=0,002), (r=0,180 p=0,011), (r=0,230; p=0,048) (Tablo 7).

Aort topuz genişliği ile HDL arasında negatif yönde zayıf derecede anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı (r=-0,156; p=0,045) (Tablo 7).

Tablo 8: Aort topuz genişliğinin çok değişkenli lineer regresyon analizi

	Beta	**SH**	**t**	**p**	**Tolerans**	**VIF**
Sabit	-7,473	6,027	-1,240	0,220		
Yaş (yıl)	0,181	0,044	4,089	0,001	0,743	1.345
Erkek Cinsiyet	2,363	0,967	-2,443	0,017	0,983	1.017
HbA1c (%)	**5,201**	1,196	4,350	0,001	0,745	1.342

SH: Standard Hata, F=8.60 p<0.001 R^2=0.614

Aort topuz genişliğini tahmin etmek için kullanılan çok değişkenli regresyon modeline maksimize edilmiş Akaike bilgi kriteri baz alınarak geri eleme metodu ile belirlendi. Aort topuz genişliği ile ilişkili olduğu düşünülen bağımsız değişkenlerle (tahmin edicileri) kurulan Multivariate Linear regression modelinin final modelinin istatistiksel olarak anlamlı bir model olduğu görüldü (F=8.60;p<0.001).

Multivariate linear regresyon analizi sonucuna göre aort topuz genişliği değişiminin yaklaşık %61'lik kısmı yaş, cinsiyet ve Hba1c değişkenleri tarafından açıklanabilmektedir (Tablo 8). VIF (Variance inflation factor) katsayıları incelendiğinde değişkenler arasında herhangi bir Multi collinearity problemi (VIF<5) olmadığı görüldü. Modele göre aort topuz genişliği değişime en fazla katkının Hba1c değişkeninin yaptığı gözlenmiştir (β=5,201). Aort topuz genişliği değişime ikinci en yüksek katkının ise Dummy değişkenle modele alınan cinsiyet değişkeni (β=2,363) olduğu gözlendi. Erkek cinsiyetteki bireylerin aort topuz genişliğinin daha yüksek seviyelerde olacağı tahmin edilmiştir. Kadın olmanın ise aort topuz genişliği konusunda koruyucu bir faktör olduğu öngörülmektedir. Yaş değişkenin de aort topuz genişliği değişime neden olan diğer bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (β=0,181).

Modelimizde öngörülen bu formülle **[Aort Topuz Genişliği= sabit (-7,473) + (Yaş*0,181) + (Cinsiyet*2,363) + (Hba1c*5,201)]** aort topuz genişliği tahmin edilebilmektedir (R^2=0.614). Örneğin; 42 yaşında bilinen bir hastalığı olmayan ve Hba1c'si %5,9 olan erkek hastanın modelin öngördüğü formüle göre aort topuz genişliğinin tahmini değeri (-7,473)+(42*0,181)+(1*2,363)+(5,9*5,201)=**33,17mm** olarak öngörülmektedir.

5.TARTIŞMA

Yetişkin insanlarda aort duvarı; üç katmandan oluşur: intima, media ve adventisya (117). Ateroskleroz, intimada meydana gelen aterom olarak adlandırılan yağlı plaklar ile karakterizedir. Bu plaklar arteryel lümene doğru çıkıntı yapar ve kalsifiye olan bu plaklar altta yatan media tabakasının da zayıflamasına yol açmaktadır (118). Aort duvarında akan kan basıncındaki artış ile de aort topuzu genişler ve duvardaki elastik bütünlük bozulmaktadır. Literatürde aort topuz genişliği normal değerleri minimum 25mm maximum 37mm olup üzeri değerler KV risk açısından önemli bir parametredir ve genişliğinin artması mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır(119).

Son kılavuzlarda aort hastalıklarını değerlendirmek için; bilgisayarlı tomografi, ekokardiyografi, angiografi veya manyetik rezonans görüntüleme kullanılmaktadır. Akciğer grafisi, radyasyon maruziyeti ve maliyeti en aza indirme sebebi ile aort topuzu genişliğini ölçmek için sıklıkla tercih edilmektedir (120).

Diyabetin komplikasyonlarından bir tanesinin de KVH olduğunu bilmekteyiz. Bunu da analiz etmenin bir yöntemi de AC grafisi ile aort topuz genişliğini ölçmekten geçer. Aort topuz genişliğini Tip2 DM, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, uyku apne sendromu, metabolik sendrom gibi birçok hastalıkta arttığı gösterilmiştir.

Biz de bütün bu bilgiler ışığında bu artışın DM hastalığının daha öncesi olan prediyabet evrede de artıp artmadığını kendimize sorduk ve literatür taraması sonrasında kendimiz araştırmaya karar verdik.

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla prediyabet hastalarında aort topuzu genişliği ile çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerinin değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızın temel sonucu prediyabetli bireylerde aort topuz genişliği normal popülasyona göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu prediyabet grubunda, aort topuzu genişliği ile AKŞ, Hba1c, üre, kreatinin, AST, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, insülin, Homa-IR ile arasında anlamlı ilişki görülmüştür.

Yaş, cinsiyet, vücut kitle indexi, sigara kullanımı gibi bir dizi faktörler aort topuz genişliğini etkiler. Erkek bireylerde daha geniştir ve yaş ilerledikçe de artar (erkeklerde 0,9 mm ve kadınlarda 0,7 mm her 10 yılda bir artmaktadır) (120). Yapılan bir çalışmada erkeklerde ortalama aort topuz genişliği ortalama 3,16±0,60 cm ve kadınlarda 2,75±0,35 cm olarak saptanmıştır (121). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak, erkek

cinsiyette aort topuzu genişliği kadınlardan fazla bulunmuştur ve ayrıca yaş arttıkça aort topuzu genişliğinin de arttığı görülmüştür.

Lee ve arkadaşları da metabolik sendrom ile aort topuz genişliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Çalışmada aort topuz genişliği ile yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, AKŞ, Hba1c, insülin, ürik asit, açlık insülin değerleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir. Ayrıca Metabolik sendrom komponentlerinin sayısı arttıkça da anlamlı olarak aort topuz genişliğinin de arttığı görülmüştür (8). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde aort topuz genişliği ile total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, AKŞ, insülin, Hba1c arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir.

Higaki ve arkadaşlarının beraber yaptıkları ve 2015 te yayınladığı bir çalışmada hipertansiyon tanılı koroner arter hastalığı olan veya şüphesi olan hasta grubunda santral sistolik kan basıncı için aort topuzu genişliğinin bağımsız bir öngörücü faktör olduğu görülmüştür (122). Rayner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aorttaki dilatasyonun kan basıncına bağlı olduğu gösterilmiştir (123). Erkan ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladığı ve 126 hipertansif hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada aort topuz genişliği ile sistolik kan basıncı arasında istatistiksel anlamlı sonuçlar ortaya koymuştur (124). Bizim çalışmamızda ölçüm için hastalara ulaşamıyor olmamız ve sistemde ölçülmüş kayıtlı tansiyon değerlerinin olmaması çalışmamızı kısıtlı hale getirmiştir.

6.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup hastane veri tabanı kullanılarak veri taraması yapılmıştır. Hastaların genel bilgilerine ulaşılmak istenmekle beraber çoğuna telefon ile aranarak ulaşılamadı, ulaşılanların birçoğunun covid-19 salgını nedeni ile sağlık kuruluşlarına gelemeyeceklerini belirtmesi üzerine hastane sisteminde mevcut olan bilgiler ışığında çalışmamızı retrospektif olarak dizayn ettik. Bu nedenle birçok kısıtlılığımız oluşturdu.

Bunlar;-Sigara kullanımının sorgulanması,

-Vücut kitle indeksi-bel çevresi sorgulanması,

-Anlık sistolik ve diastolik tansiyonları,

-Aile öyküsü sorgulayamadık.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Aort topuz genişliği prediyabet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazladır. Bu hasta grubunda aort topuz genişliği ile lipid paneli gibi kardiyovasküler risk faktörleri arasında anlamlı ilişki olması yanı sıra glisemik parametreler ile de yakın ilişki vardır. Çalışmamız prediyabetik hastalarda aşikar diyabet gelişmeden önce kardiyovasküler değişiklikler gelişebileceğini göstermektedir. Bunu AC Grafisi gibi kolay, noninvaziv ve ucuz yöntem sayesinde ölçebileceğimizi göstermekteyiz. Hatta sadece hba1c değerlerine bile bakarak basit bir formilizasyon ile tahmini aort topuz genişliğini hesaplayabilmekteyiz.

Bu sayede prediyabetik bireylerde ilerde oluşabilecek KVH gelişimini önceden tahmin edebilecek, belki sadece yaşam tarzı değişikliği ile bu durumu daha ileri yaşlara öteleyebilecek hatta oluşmasını dahi engelleyebileceğiz.

.

8.KAYNAKLAR

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

2-The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-97.

3-Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. Diabetes Res Clin Pract 2007; 78: 305-12.

4-Poulter N. Global Risk of Cardiovascular Disease. Heart. 2003;89 (Suppl 2):ii2-5.

5-Chrysant SG. A New Paradigm in The Treatment of The Cardiovascular Disease Continuum: Focus On Prevention. Hippokratia. 2011;15:7-11

6-Tomita Y, Kasai T, Ishiwata S, Daida H, Narui K. Aortic Knob Width as a Novel Indicator ofAtherosclerosis andObstructive Sleep Apnea. J Atheroscler Thromb, 2020; 27: 501-508

7-Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, Chikamori T. Aortic Knob Width: A Possible Marker of Vascular Remodeling in Obstructive Sleep Apnea. J Atheroscler Thromb. 2020 Jun 1;27(6):499-500. doi: 10.5551/jat.ED123. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31969523; PMCID: PMC7355104.

8-Lee EJ, Han JH, Kwon KY, Kim JH, Han KH, Sung SY, Hong SR. The Relationship between Aortic Knob Width and Metabolic Syndrome. Korean J Fam Med. 2018 Jul;39(4):253-259. doi: 10.4082/kjfm.17.0038. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30025428; PMCID: PMC6056406.

9-MacCracken J, Hoel D. Karıncalardan analoglara: Diyabet yönetiminde bulmacalar ve vaatler. Postgrad Med. 1997; 101 :138–40. 143–5, 149–50. [PubMed] [Google Akademik]

10-Tipton MC. Susruta of India, egzersiz fizyolojisi tarihine tanınmayan bir katkı. *J Appl Physiol.* 2008; 108 :1553–6. [PubMed] [Google Akademik]

11-Frank LL.M. Eski Hindu tıbbının metinlerinde diyabet (Charaka, Susruta, Vagbhata) *Am J Gastroenterol.* 1957; 27 :76-95. [PubMed] [Google Akademik]

12-Sakula A. Paul Langerhans (1847-1888): Yüzüncü yıl anısına. JR Soc Med. 1988; 81 :414–5. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]

13-Schafer E. *Endokrin bezleri ve iç salgıların çalışmasına giriş.* Palo Alto, Kaliforniya: Stanford Üniversitesi; 1914. s. 84.p. 86. [Google Akademik]

14-Von Mehring J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Arch Exp Pathol Pharmakol. 1890; 26 :371–87. doi: 10.1007/BF01831214. [CrossRef] [Google Akademik]

15-Banting FG, En İyi CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Diabetes mellitus tedavisinde pankreas özleri: ön rapor. CMAJ. 1922; 12 :141–6. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]

16-Barnett DM, Krall LP. İçinde: *Diyabetin Tarihi.* 14. baskı. Joslin's Diabetes Mellitus, editör. Boston, Massachusetts: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. [Google Akademik]

17-Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM. Sequence of the human insulin gene. *Nature.* 1980;284:26–32. [PubMed] [Google Scholar]

18-Generex Biotechnology Oral-Lyn – Oral insulin for types 1 and 2 diabetes. Industry project. From: http://www.drugdevelopmenttechnology.com/projects/oral-lyn/2007 Accessed: May 2013.

19-Lin X, Xu Y, pan X, Xu j, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. Sci Rep. 2020;10(1):14790. Ve Forouzanfar MH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990– 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016; 388:1659-724.

20-American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37(Suppl. 1):S81-S90.

21- DiMeglio LA, Evans-Molina C, oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018;391(10138):2449-62.

22- Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, ogle G, Silink M. Diabetes in the young - a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin pract. 2014;103:161-75.

23-Yeşilkaya E, Cinaz p, Andıran N, et al. First re-port on the nationwide incidence and preva-lence of Type 1 diabetes among children in Turkey. Diabet Med. 2016, doi: 10.1111/ dme.13063.

24- Yeşilkaya E, Cinaz p, Andıran N, et al. First re-port on the nationwide incidence and preva-lence of Type 1 diabetes among children in Turkey. Diabet Med. 2016, doi: 10.1111/ dme.13063.

25- Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and CovID-19. Diabetes Metab Syndr. 2020; 14(6):2211-7.

26- Traversi D, Rabbone I, Scaioli G, vallini C, Carletto G, Racca I, et al. Risk factors for type 1 diabetes, including environmental, behav-ioural and gut microbial factors: a case-con-trol study. Sci Rep. 2020;10(1):17566.

27- Stene LC, Magnus p, Lie RT, Søvik o, jonerG. Norwegian childhood Diabetes Study Group. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. BMj. 2001;322(7291):889-92.

28- Magnus MC, olsen SF, Granstrom C, Lund-Blix NA, Svensson j, johannesen j, et al. pa-ternal and maternal obesity but not gestational weight gain is associated with type 1 diabetes. Int j Epidemiol. 2018;47(2):417-26.

29- Frederiksen BN, Kroehl M, Fingerlin TE, Wong R, Steck AK, Rewers M, et al. Association be-tween vitamin D metabolism gene polymor-phisms and risk of islet autoimmunity and progression to type 1 diabetes: the diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). j Clin Endocrinol Metab. 2013;98(11):E1845-51.

30- Federation ID. IDF Diabetes Atlas Eight edi-tion 2017. 2017.

31- pierre p, Alessandra K, Decio L. Eizirik. Archives of Endocrinology and Metabolism vol.52 no.2 Mar. 2008.Mediators and mecha-nisms of pancreatic betacell death in type 1 di-abetes.

32- onat A, Hergenç G, Uyarel H, Can G, ozhan H. prevalence, incidence, predictors and out-come of type 2 diabetes in Turkey. Anadolu Kardiyol Derg. 2006;6(4):314-21.

33- Satman I, et al. population-based study of dia-betes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEp). Diabetes care. 2002;25(9): 1551-6.

34-Satman I, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European jour-nal of epidemiology. 2013;28(2):169-180. 64.

35- oğuz A, Telci ÖÇ, Tümerdem BÇ. The prospective Urban Rural Epidemiology (pURE) study: pURE Turkey. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir. 2018;46(7):613-23.

36- Schellenberg ES, Dryden DM, vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Ann. In-tern. Med. 2013;159:543-51.

37- Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? Diabetes Care. 2007;30(Suppl. 2):S105-S111.

38-Classification and Diagnosis of Diabetes: Stan-dards of Medical Care in Diabetes-2020. Ameri-can Diabetes Association. Diabetes Care. 2020;43 (Supplement 1):S14-S31.

39- Türkiye Diyabet Vakfı (TURKDİAB). Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2017. In: Kaya A, Şahin İ, Yılmaz T, editors 1. Baskı. İstanbul: AdrH; 2017.

40-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. Eur J Epidemiol 2013;28(2):169–80.

41- Nakagami T, Takahashi K, Suto C, et al. Diabetes diagnostic thresholds of the glycated hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels consider-ing the 5-year incidence of retinopathy. Diabetes Res Clin Pract. 2017;124:20-9.

42- Kowall B, Rathmann W. HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. ıs there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cutoff perform? Diabetes Metab Syndr Obes. 2013;6:477-91.

43- Meijnikman AS, De Block CEM, Dirinck E, et al. Not performing an OGTT results in significant un-derdiagnosis of (pre)diabetes in a high risk adult Caucasian population. ınt J Obes. 2017;41:1615-20.

44- International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas 9th Edition, https://www. diabetesatlas. org/upload/resources/ material/20200224_151105_IDFATLAS9e-final-web. pdf/;2019(20 06 2020).

45- Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. Cochrane Database Syst Rev 2018;10(10): CD012661.

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

47- Festa A, D'Agostino R, Jr, 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;53:1549–55.

48- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA. Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services, https://www. cdc. gov/diabetes/pdfs/data/ statistics/national-diabetes-statistics-report. pdf/;2020(20 06 2020).

49- T. C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı, 2015–2020. Sağlık Bakanlığı Yayın No:816. Ankara: Kuban. ISBN:978–975–590–346–0.

50-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. Eur J Epidemiol 2013;28(2):169–80.

51- Guo S, Dai C, Guo M, Taylor B, Harmon jS, Sander M, Robertson Rp, powers AC, Stein R. Inactivation of specific β cell transcription factors in type 2 diabetes. j Clin Invest. 2013; 123(8):3305-16.

52-Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. Curr Diabetes Rev. 2013;9(1):25-53.

53- Wilcox G. Insulin and insulin resistance. Clin Biochem Rev. 2005;26(2):19-39.

54- Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insülin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care 2006;29:1130-9.

55- Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD). Diabetes Mellitus Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022, 15. Baskı (Güncellenmiş Versiyon). Ankara: Bayt; 2022.

56- United States Preventive Services Task Force (USPSTF). (2015). Abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus: Screening. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/ uspstf/recommendation/screening-for-abnormal-blood-glucose-and-type-2-diabetes/; 2015 (Son erişim:18.06.2020).

57- American Diabetes Association (ADA). Our 60 second type 2 diabetes risk test, https://www. diabetes. org/risk-test/;2020(Son erişim:16 06 2020)

58-Glümer C, Carstensen B, Sandbaek A, Lauritzen T, Jørgensen T, Borch-Johnsen K. A Danish diabetes risk score for targeted screening. Diabetes Care 2004;27(3):727–33.

59-Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2003;26:725– 31.

60- Adhikari P, Pathak R, Kotian S. Validation of the MDRF-Indian diabetes risk score (IDRS) in another south Indian population through the boloor diabetes study (BDS). J Assoc Physicians India 2010;58:434–6.

61-Robinson CA, Agarwal G, Nerenberg K. Validating the CANRISK prognostic model for assessing diabetes risk in Canada's multi-ethnic population. Chronic Dis Inj Can 2011;32(1):19–31.

62-Avusturalya Sağlık Bakanlığı (Australian Government Department of Health). Australian type 2 diabetes risk assessment tool (AUSDRISK). https://www.health.gov.au/ resources/apps-and-tools/the-australian-type-2-diabetes-risk-assessment-tool-ausdrisk?utm_source=health.gov.au&utm_ medium=callout-auto-custom&utm_campaign=digital_ transformation; 2020(Son erişim:16 06 2020).

63-Paprott R, Mühlenbruch K, Mensink GB, Thiele S, Schulze MB, Scheidt-Nave C et al. Validation of the German Diabetes Risk Score among the general adult population: findings from the German Health Interview and Examination Surveys. BMJ Open Diabetes Res Care 2016;4(1): e000280

64-Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001; 344 (18): 1343.

65- Süleymanlar G, Seyahi N, Altıparmak MR, Serdengeçti K. 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.

66- Melsom T, Schei J, Stefansson VTN, Solbu MD, Jenssen TG, Mathisen UD et al. Prediabetes and risk of glomerular hyperfiltration and albuminuria in the general nondiabetic population: a prospective cohort study. Am J Kidney Dis.2016; 67 (6): 841-850

67- Antonio Rodriguez-Poncelas · Gabriel Coll-de-Tuero· Jordi Blanch · Marc Comas-Cufí · Marc Saez ·Maria Antònia Barceló. Prediabetes is associated with glomerular hyperfiltration in a European Mediterranean cohort study. Journal of Nephrology. https://doi.org/10.1007/s40620-018-0524-0

68- M.R.P. Markus, T. Ittermann, S.E. Baumeister, C. Huth, B. Thorand C. Herder et all. Prediabetes is associated with microalbuminuria, reduced kidney function and chronic kidney disease in the general population The KORA (Cooperative Health Research in the Augsburg Region) F4-Study. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2018) 28, 234e242

69- Biessels GJ, Strachan MWJ, Visseren FLJ, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabeticstages: towards targeted interventions. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:246–55.

70- Marseglia A, Dahl Aslan AK, Fratiglioni L, Santoni G, Pedersen NL, XuW. Cognitive trajectories in prediabetes and diabetes: a population based cohort study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2018;73:400–6.

71-Lightart S, van Herpt TT, Leening MJ et al. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospec- tive cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4(1): 44-51.

72. Zhang X et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. JAMA, 2010. 304 (6): p. 649-56.

73. Kahn, H.A. and R. Hiller, Blindness caused by diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol, 1974. 78 (1): p. 58-67.

74. Nagi, D.K., et al., Diabetic retinopathy assessed by fundus photography in Pima Indians with impaired glucose tolerance and NIDDM. Diabet Med, 1997. 14 (6): p. 449-56.

75. Chen X et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopa- thy in Chongqing pre-diabetes patients. Eye (Lond), 2012. 26 (6): p. 816-20.

76- . Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diab Care 2008; 31: 464-9 21.

77. 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. Arch Neurol 2006; 63: 1075-9.

78- Isak B, Oflazoglu B, Tanridag T, Yitmen I, Us O. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24: 563-9.

79- WHO, Cardiovascular Diseases, 2019, https://www.who.int/health-topics/cardiovascular diseases/#tab=tab_1 et:20.11.2020 (Erişim Tarihi: 20.11.2020)

80- [Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), 2020]
81- Wong ND, Epidemiological Studies of Coronary Heart Disease and the Evolution of Preventive Cardiology Net. Rev Cardiol 2014;11(5):276-289.

82- WHO, The Top 10 Causes of Death, 2018, https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death, (Erişim tarihi:20.04.2020.)

83- WHO, Global Status Report on Noncommunicable Diseaces, 2014, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf=1, (Erişim tarihi:12.03.2020.)

84 Türkiye İstatistik Kurumu, (TÜİK), Ölüm Nedeni İstatistikleri 2018, http://www.tuik.gov.tr/, (Erişim tarihi: 01.11.2020.)

85- Gu D, Gupta A, Muntner P, Hu S, Duan X, Chen J, He J. Prevalence of cardiovascular disease risk factor clustering among the adult population of China: results from the International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterAsia). Circulation 2005; 112(5): 658-665.

86- Thomas H, Diamond J, Vieco A, Chaudhuri S, Shinnar E, Cromer S, Roth GA. Global atlas of cardiovascular disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. GLOBAL HEART 2018; 14(1): 97-97.

87- Türkmen E, Badır A, Ergün A. Koroner arter hastalıkları risk faktörleri: Primer ve sekonder korumada hemşirelerin rolü. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2012; 3(4): 223- 231.

88-Gülel O. Kardiyovasküler risk faktörleri. Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi 2012; 29(3): 107-116

89-Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of predi- abetes. Med Clin North Am. 2011; 95 (2): 327-39

90-Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999;354:617-21.

91- Meigs JB, Nathan DM, D'Agostina RB, S., Wilson PW.Fasting and postchallenge glycemia and cardiovasculer disease risk: the Framingham Offspring Study. Diabetes Care 2002;25:1845-50

92-de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. Diabetologia 1999;42:926-31.

93- Ning F, Tuomilehto J,Pyorala K, Onat A, Soderberg S, Qiano Q. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting anf 2-h plasma glucose levels within a n94ormoglycemic range. Diabetes Care 2010;33:2211-6.

94-Onat A, Can G, Cicek G,Ayhan E, Doğan Y, Kaya H. Fasting, non-fasting glucose and HDL dysfunction in risk of pre-diabetes, diabetes, and coronary disease in non-diabetic adults. Acta Diabetol 2011 Jul 16.

95- Onat A, Can G, Yuksel H, Ayhan E, Dogan Y, Hergenc G. An algorithm to predict risk of type 2 diabetes in Turkish adult: contribution of C-reaktive protein. J Endocrinol Invest 2011;34:580-6

96- Rijkelijkhuizen JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Dekker JM, High risk of cardiovascular mortality in individuals with impaired fasting glucose is explained by conversion to diabetes: the Hoorn study. Diabetes Care 2007;30:332-6

97- Qiao Q, Pyrorala K, Pyorala M, Nissinen A, Lindstrom J, Tilvis R, et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortalitiy than fasting glucose. Eur Heart J 2002;23:1267-75

98- Sourij H, Saely CH, Schmid F, Zweiker R, Marte T, Wascher TC, et al. Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiograohied coronary patients. Eur Heart J 2010;31:1583-90

99- Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1- year outcame in patients with coronary artery disease: a report from the aeauro ahaeart asaurvey on diabetes and the heart.. Eur Heart J 2006;27:2969-74

100-Tominaga M, Eguachi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999;22:920-4

101-Kadi H, Ceylan K, Karayakali M, Celik A, Ozturk A, Koc F, et al. Effects of prediabetes on coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. Coron Artery Dis 2011;22:233-7.

102-Hadaegh F, Khalili D, Fahimfar N, Tohidi M, Eskandari F, Azizi F. Glucose intolerance and risk of cardivascular disease in Iranian men and women: result of tde 7-6 year follow-up of the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). J Endocrinol Invest 2009;32:724-30

103- DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001;161:397-405

104- Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardio- vascular disease: a systematic review of the evidence. J Am Coll Cardiol. 2010; 55 (13): 1310-7.

105- Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. Am Heart J. 2007; 153 (4): 552-8

106- Mohammed K Ali, Kai McKeever Bullard, Sharon Saydah, Giuseppina Imperatore, Edward W GreggCardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA:analysis of data from serial cross-sectional surveys,1988–2014. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 392–403

107- Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insülin resistance toy he pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose.Diabetes Care 2006;29:1130-9.

108- Goldberg RB, Temprosa M, Haffner S, Orchard TJ, Ratner RE, Fowle SE, et al. Effect of progression from impaired glucose tolerance to diabetes on cardiovascular risk faktors and its amelioration by lifestyle and metformin intervention: the adaiabetes aparevention aparogram randomized trial by the Diabetes Preventions Program Research Group. Diabetea Care 2009;32:726-32

109- Ceriello A, Impaired glucose tolerance and cardivascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia. Am Heart J 2004;147:803-7

110- DeFronzo RA, Ferrannini E: İnsülin direnci: NIDDM, obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıktan sorumlu çok yönlü bir sendrom. *Diyabet bakımı* 14:173-194, 1991153-Ferrannini E: İnsülin direnci diyabet yükünün merkezindedir. *Diyabet Metab Rev* 13:81-86, 1997

111- Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Basar O, Erer B, Uysal O, et al. Fasting insülin levels independently associated with coronary heart disease in non-diabetic Turkish man and women. Int J Cardiol 2002;86:61-9.

112-Onat A, Can G, Cicek G,Ayhan E, Doğan Y, Kaya H. Fasting, non-fasting glucose and HDL dysfunction in risk of pre-diabetes, diabetes, and coronary disease in non-diabetic adults. Acta Diabetol 2011 Jul 16.

113- Boudina S, Abel ED, Diabetic cardiomyopathy revisited. Circulation 2007;115:3213-23.

114- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskamper A, Dungen HD, Scherer M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. Diabetologia 2010;53:1331-40

115- Ceylan K, Kadi H, Koc F, Celik A, Ozturk A, Onalan O. Longitudinal left ventricular function in normotensive prediabetics: a tissue adaoppler and strain/strain rate echocardiography study. J Am Soc Echocardiogr 2012;25:349-56.

116- Yuli Huang, Xiaoyan Cai, Weiyi Mai,3 Meijun Li, Yunzhao Hu. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016;355:i5953 | doi: 10.1136/bmj.i5953

117-Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, Lafont AL, Papke CL, Inamoto S, et al. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. Annu Rev Genomics

118-Ray A, Mandal D, Kundu P, Manna S, Mandal S. Aortic knob diameter in chest X-ray and its relation with age, heart diameter and transverse diameter of thorax in a population of Bankura District of West Bengal, India: a cross sectional study. J Evol Med Dent Sci 2014;3:8595-600.

119-Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, et al. 2010 J Am Coll Cardiol 2010;55: e27-e129.

120-Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35:2873-926

121-Shankar N, Veeramani R, Ravindranath R, Philip B. Anatomical variations of the aortic knob in chest radiographs. Eur J Anat 2010;14:25-30.161- Afsar B, Saglam M, Yuceturk C, Agca E. The relationship between aortic knob width and various demographic, clinical, and laboratory parameters in stable hemodialysis patients. Saudi J Kidney Dis Transpl 2014;25:1178-85

122- Higaki T, Kurisu S, Watanabe N, Ikenaga H, Shimonaga T, Iwasaki T, Ishibashi K, Dohi Y, Fukuda Y, Kihara Y. Usefulness of aortic knob width on chest radiography to predict central hemodynamics in patients with known or suspected coronary artery disease. Clin Exp Hypertens. 2015;37(6):440-4. doi: 10.3109/10641963.2015.1057834. PMID: 26395948

123- Rayner BL, Goodman H, Opie LH. The chest radiograph. A useful investigation in the evaluation of hypertensive patients. Am J Hypertens 2004;17:507-10.

124- Erkan H, Korkmaz L, Ağaç MT, et al. Relation between carotid intima-media thickness and aortic knob width in patients with essential hypertension. Blood Press Monit 2011;16:282- 4