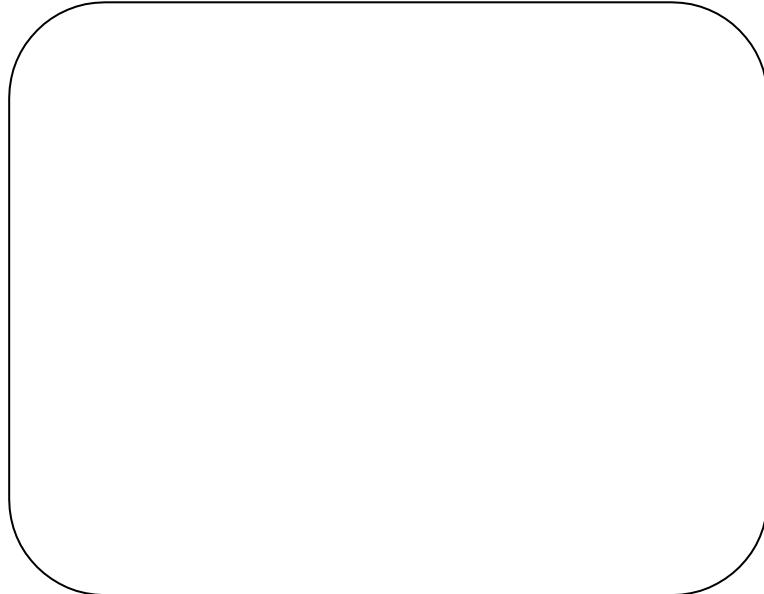




**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**





**PREDİYABETİK HASTALARDA MİKROALBÜMİNÜRİ
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Arş. Grv. Dr. Yusuf ÖZEKE

**DANIŞMAN
Doktor Öğretim Üyesi: Dr. Elif DİZEN KAZAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

AFYONKARAHİSAR 2021

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREDİYABETİK HASTALARDA
MİKROALBÜMİNÜRİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Yusuf ÖZEKE

DANIŞMAN
Doktor Öğretim Üyesi Dr. Elif DİZEN KAZAN

AFYONKARAHİSAR 2021

KABUL ONAY SAYFASI

Tez Başlığı : Prediyabetik Hastalarda Mikroalbüminüri Sıklığının
Araştırılması

Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Yusuf ÖZEKE

Tez Danışmanı : Doktor Öğretim Üyesi Dr. Elif DİZEN KAZAN

Tez Savunma Tarihi: 04.06.2021

İşbu alışma jürimiz tarafından İ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAşKAN: Prof. Dr. Meltem BAYKARA

ÜYE: Dr. Öğr. Üyesi Elif DİZEN KAZAN

ÜYE: Doç. Dr. Murat ARAZ

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necib BECİT

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimim boyunca bana bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren başta değerli hocamız Prof. Dr. Meltem BAYKARA' ya ve diğer tüm hocalarıma, emeğinden ve bilgisinden yararlandığım değerli tez danışmanım Doktor Öğretim Üyesi Dr. Elif Dizen KAZAN' a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, benim bu günlere gelmemde hiç şüphesiz en büyük desteği veren çok kıymetli yol arkadaşım eşim Dr. Ecenur ÖZEKE' ye, babam Bekir Hulusi ÖZEKE' ye annem Ayşegül ÖZEKE' ye kardeşim Esra DEMİR' e ve babaannem Süheyla ÖZEKE' ye;

Asistanlık hayatımdan uzmanlığıma dek desteğini hep hissettiğim sevgili Dr. Sinan KAZAN' a; asistanlığım süresince her türlü mutluluk ve hüznümü paylaşan, birlikte bu mesleği yapmaktan gurur duyduğum değerli arkadaşım Dr. Mehmet SEZEN' e ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR ÇİZELGESİ	III
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	IV
KISALTMALAR LİSTESİ.....	V
I-GİRİŞ.....	1
II- GENEL BİLGİLER	2
2. 1. DİYABETES MELLİTUS.....	2
2. 1. 1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI, EPİDEMİYOLOJİSİ, TANISI, SINIFLAMASI	2
2. 1. 2. DİYABETES MELLİTUS PATOGENEZİ VE EVRELERİ.....	7
2. 1. 3. DİYABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI	9
2. 1. 3. 1. DİYABETES MELLİTUSUN AKUT KOMPLİKASYONLARI	9
2. 1. 3. 2. DİYABETES MELLİTUSUN KRONİK KOMPLİKASYONLARI.....	10
2.2.PREDİYABET	15
2. 2. 1. PREDİYABET TANIMI, PREVELANSI, EPİDEMİYOLOJİSİ	15
2. 2. 2. PREDİYABET PATOGENEZİ	16
2. 2. 3. PREDİYABET İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	17
2. 2. 3. 1. GENETİK FAKTÖRLER.....	18
2. 2. 3. 2. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS... ..	18
2. 2. 3. 3. YAŞ.....	18
2. 2. 3. 4. OBEZİTE	18
2. 2. 3. 5. FİZİKSEL AKTİVİTE.....	19
2. 2. 3. 6. BESLENME.....	19
2. 2. 4. PREDİYABET TANISI	19
2. 2. 5. PREDİYABET ÖNEMİ	20
2. 2. 6. PREDİYABET ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ.....	21
III. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3. 1. ARAŞTIRMANIN ETİK ONAMI.....	23
3. 2. VERİLERİN ANALİZİ.....	24
IV. BULGULAR.....	25
V. TARTIŞMA	30
VI. SONUÇLAR.....	37
VII. ÖZET	39
VIII. SUMMARY	41
IX.KAYNAKLAR	43
X.EKLER.....	54

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo I: DM Sınıflaması	5
Tablo II: Prediyabet Risk Faktörleri	19
Tablo III: Mikroalbuminüri Gruplarına Göre Hastaların Karşılaştırılması	29



ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil I: Hastalarımızın Prediyabet Tanısı Alma Şekline Göre Dağılımı	25
Şekil II: Hastalarımızın Mikroalbuminüri Sıklığı	27
Şekil III: Mikroalbuminüri Varlığına Göre Prediyabet Tipleri.....	28



KISALTMALAR LİSTESİ

DM	: Diyabetes Mellitus
PG	: Plazma Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
HbA1c	: Glukolize Hemoglobin
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
HCT	: Hematokrit
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
MODY	: Monogenetik Diyabet Formları
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
LADA	: Latent Otoimmün Diyabet
TKŞ	: Tokluk Kan Şekeri
HHD	: Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
LA	: Laktik Asidoz
Mİ	: Myokard İnfarktüsü
AKS	: Akut Koroner Sendrom
DN	: Diyabetik Nefropati
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
HT	: Hipertansiyon
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HOMA-IR	: İnsülin Direnci
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptit 1
GIP	: Glukozidine Bağlı İnsülotropik Peptit
HsCRP	: Yüksek Hassasiyetli Crp
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
CRP	:C-reaktif protein

I-GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülinin periferik dokulardaki etkisindeki defektler nedeniyle vücudun karbonhidrat ,protein ve yağdan yeterince yararlanamadığı, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (1). DM, sıklığı hızla artan tüm dünyayı tehdit eden, evrensel bir sağlık sorunudur (2). DM’ deki kronik hiperglisemi durumu; böbrek, sinir sistemi, kalp ve damarlar gibi çeşitli organlarda uzun süreli fonksiyon bozukluğuna neden olarak nefropati, nöropati, retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlara ve koroner arter hastalığı, kardiyomyopati, serebrovasküler olay gibi makrovasküler komplikasyonlara neden olur (3).

DM' nin komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut komplikasyonlar arasında; laktik asidoz, hipoglisemi, ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma bulunur. Kronik komplikasyonlar ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlardan oluşur (4). DM’ nin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan diyabetik nefropati; bu hastalardaki en önemli mortalite nedenidir. Ayrıca son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni diyabetik nefropatidir (5). DM’ li hastalarda nefropati idrarda bakılan mikroalbumin değeriyle değerlendirilmektedir (6).

Prediyabet, plazma glukozu (PG) ‘ nin normalden yüksek olup; DM tanısı koyacak seviyede olmadığı durumları ifade eder. Günümüzde prediyabet; bozulmuş glukoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve glukolize hemoglobin (HbA1c) değerinin % 5.7 ile % 6.4 arasında olduğu durumları içermektedir (7). Prediyabetik hastaların her sene yaklaşık olarak % 5-10’ u tip 2 DM tanısı almaktadır(8). Prediyabet de DM gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (9).

Bu çalışmada prediyabetik hastalarda mikroalbuminüri sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

II- GENEL BİLGİLER

2. 1. DİYABETES MELLİTUS

2. 1. 1. Diyabetes Mellitus Tanımı, Epidemiyolojisi, Tanısı, Sınıflaması

DM; Pankreas' ın otoimmün veya non-otoimmün nedenlerle insülin hormon rezervinin azalması, insülinin pankreastan sekresyonun azalması, periferik dokularda hücrelerin insüline olan duyarlılığında azalma sonrasında meydana gelen hiperglisemi ile kendini belli eden karbonhidrat, yağ, protein metabolizma bozukluklarıyla karakterize kronik bir hastalıktır (10).

Sık görülen bir kronik hastalık olan DM en önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (11). DM asemptomatik başlayabildiğinden tanı konulmamış vaka sayısı da oldukça fazladır. Dünya Sağlık Örgütü(WHO)' nun yaptığı çalışmalar doğrultusunda 120 milyon civarındaki diyabetli hasta sayısının önümüzdeki on yılın sonunda 200 milyona, 21.yüzyılın ilk çeyreğinde de 300 milyona ulaşması beklenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri(ABD) 'de yapılan çalışmalarda 20 - 74 yaş grubunda toplumda diyabet prevalansı % 6,6 bulunmuş ve bilinmeyen diyabet olgularının % 50 civarında olduğu bildirilmiştir (12). DM ; 21. yüzyılın epidemisi olarak kabul edilmektedir (13). Sedanter yaşam tarzı, artan dengesiz beslenme, artan obezite sıklığı, artmış yaşam beklentisi ülkemizde de DM' nin önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmesine yol açmıştır (14). Ülkemizde DM sıklığıyla ilgili kapsamlı çalışmalardan biri olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması(TURDEP-I) ' in 2010 yılında 20 yaş ve üzeri kişilerde yaptığı bir çalışmaya göre DM prevalansı % 13,7 olarak bulunmuştur ve 12 yıl sonrasında DM sıklığında % 90' lık artış beklenmektedir (15).

DM semptomları arasında ağız kuruluğu, poliüri, polifaji, polidipsi, halsizlik, çabuk yorulma, noktüri, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, bulanık görme, kaşıntı bulunur. Ancak DM ' li hastalar yaşamı tehdit eden

diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz, nonketotik hiperosmolar durum gibi akut tablolar ile de karşımıza çıkabilir (16).

DM; en az 8 saatlik açlık sonrası bakılan Açlık kan şekeri (AKŞ) ‘ nin 126 mg / dl ve üzeri, 75 gramlık oral glikoz tolerans testi (OGTT) ‘ nin 2 . saatinde bakılan plazma glukozunun 200 mg / dl ve üzeri, rastgele bakılan plazma glukozunun DM semptomlarının eşliğinde 200 mg / dl ve üzeri, standardize edilmiş metodlarla ölçülen HbA1c değerinin % 6,5 ve üzeri değerlerinden birinin olması ile tanısı konur (17). DM tanısını koymada AKŞ , 75 gramlık OGTT , HbA1c değerleri eşit hassasiyete sahiptir (18). Çok ağır DM semptomlarının bulunduğu durumlar haricinde tanının daha sonraki bir gün tercihen aynı yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde diyagnostik ise DM tanısı konulmalıdır. Örneğin, Hastanın HbA1c değeri % 7,0 ve tekrar sonucu % 6.8 ise veya hastanın aynı gün içerisindeki HbA1c değeri ve APG değerlerinden her ikisi de eşik değerden yüksekse hastaya DM tanısı konur. Eğer hastanın test sonuçları sınır değerlere yakınsa 3 ile 6 ay sonra kontrole çağırılmalıdır (19). Tanı kriterleri arasında bulunan AKŞ ‘ i venöz plazmada glukoz değerlerine göre yapılır. Hastaların evde glisemi takiplerinde kullandıkları kapiller kan, tam kan ve serum glisemi değerleri biraz daha düşüktür. Örneğin venöz plazmada 126 mg/dl olarak ölçülen glukoz düzeyi tam kanda % 11 (112 mg / dl), kapiller kanda % 7 (118 mg / dl), serumda ise % 5 (120 mg / dl) daha düşük ölçülür. WHO ‘ ya göre açlıkta kapiller tam kanın glukoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir. Fakat tokluk kapiller kan glukoz düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %11 daha düşük kabul edilmektedir. Hematokrite (HCT) bağlı olarak bu fark değişir. Örneğin Hct %55 olan bir kişide fark %15’e yükselir, buna karşılık Hct %30 olan bir kişide fark %8’e iner (20).

DM; Tip 1 DM , TİP 2 DM , Gestasyonel DM (GDM) ve Diğer spesifik tip DM olmak üzere katagorize edilir. Tip 1 DM pankreas beta hücre defektine sekonder insülin azlığına , Tip 2 DM periferik hücrelerin insülin direncine veya pankreastan insülin sekresyon defektine bağlı olarak ortaya çıkar. GDM gebelikle

ortaya çıkan ve doğumla birlikte düzelen diyabet formudur. Diğer spesifik tip DM arasında ; Monogenik diyabet formları (MODY) , insülin etkisindeki genetik defektler , pankreas ekzokrin doku hastalıkları , endokrinopatiler , ilaçlar ve kimyasal ajanlar , enfeksiyonlar bulunur (21). Tip 1 DM ; diyabetli hastaların % 5 ila % 10 ‘ unu oluşturur. Çocuklar ve ergenlerde diabetik ketoasidoz (DKA) bulguları ile tanı alabilir. Yetişkin Tip 1 DM ‘ lu hastalarda beta hücre fonksiyonu çocuk ve ergenlere göre daha iyi olduğundan DKA daha az görülür. Tip 1 DM ; çölyak hastalığı , hashimoto hastalığı , otoimmün hepatit , vitiligo , pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. Hastalar genelde zayıf veya normal kilodadır. Ancak nadir de olsa daha kilolu kişilerde görülebilen ‘ hibrid ,dual , duble veya tip 3 DM ‘ olarak isimlendirilen alt tipi de mevcuttur. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Fakat ileri yaşlarda ortaya çıkabilen ‘Latent otoimmün diyabet’ (LADA) tipi de mevcuttur (22). Tip 2 DM, tüm diyabet olgularının %87’ den fazlasını oluşturur. Tip 2 DM daha çok normalden fazla kilolu ve 30 yaşından büyük olan kişilerde görülür. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Birçok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur (23). GDM ; gebelik esnasında görülen, gebeliğe bağlı insülin direnci veya genetik yatkınlık sonucu oluşan, gebelikten sonra sıklıkla düzelen; ancak sonraki gebeliklerde tekrarlama riski olan bir diğer DM tipidir (24). GDM araştırılmasında ; 50 gramlık ve sonrasında 100 gramlık OGTT testi olmak üzere iki aşamalı test ve 75 gramlık OGTT olmak üzere tek aşamalı test bulunmaktadır. Gebeliğin 24.-28. haftalarında bakılan 50 gramlık OGTT ‘ de 1 saat sonra PG ‘ si 140 mg / dl altındaysa kişi GDM değildir; 180 mg / dl üzeriyse hasta GDM ‘ dir 100 gramlık OGTT ‘ ye gerek yoktur ; 140 – 180 mg / dl arasındaysa 100 gramlık OGTT ‘ ye geçilir. 100 gramlık OGTT sonrasında APG ; 95 mg / dl ve üzeri, 1. saat PG ‘ nin 180 mg / dl ve üzeri, 2. saat PG ‘ nin 155 mg / dl ve üzeri olması , 3. saat PG ‘ nin 140 mg / dl ve üzeri kriterlerinden ikisinin sağlanması durumunda GDM tanısı konur. 75 gramlık OGTT ile yapılan tek aşamalı testte ise AKŞ ; 92 mg / dl ve üzeri, 1.saat PG ‘ nin 180 mg / dl ve üzeri, 2. saat 153 mg / dl ve üzeri kriterlerinden birinin sağlanması durumunda GDM tanısı konur (25).

Tablo I DM Sınıflaması (26)

✓ 1. Tip 1 DM	
✓ 2. Tip 2 DM	
✓ 3. Gestastasyonel DM	
✓ 4. Diğer Spesifik DM Tipleri	
❖ A. Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) ➤ 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) ➤ 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) ➤ 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) ➤ 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) ➤ 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) ➤ 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) ➤ 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) ➤ 9.Kromozom, CEL (MODY8) ➤ 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) ➤ 11. Kromozom, INS (MODY10) ➤ 8. Kromozom, BLK (MODY11) Mitokondriyal DNA	❖ E. İlaç veya kimyasal ajanlar ➤ Atipik anti-psikotikler ➤ Anti-viral ilaçlar ➤ Beta adrenerjik agonistler ➤ Diazoksid ➤ Fenitoin ➤ Glukokortikoidler ➤ α -İnterferon ➤ Nikotinik asit ➤ Pentamidin ➤ Proteaz inhibitörleri ➤ Tiyazid grubu diüretikler - Tiroid hormonu ➤ Vacor ➤ Statinler ➤ Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

➤ 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) ➤ 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) ➤ 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)	
❖ B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler ➤ Leprechaunism ➤ Lipoatrofik diyabet ➤ Rabson-Mendenhall sendromu ➤ Tip A insülin direnci	❖ F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları ➤ Anti insülin-reseptör antikorları ➤ Stiff-man sendromu
❖ C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları ➤ Fibrokalkülöz pankreatopati ➤ Hemokromatoz ➤ Kistik fibroz ➤ Neoplazi ➤ Pankreatit, Travma	❖ G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar ➤ Alström sendromu ➤ Down sendromu ➤ Friedreich tipi ataksi ➤ Huntington korea ➤ Klinefelter sendromu ➤ Laurence-Moon-Biedl sendromu ➤ Miyotonik distrofi ➤ Porfiria

	➤ Prader-Willi sendromu ➤ Turner sendromu ➤ Wolfram (DIDMOAD) sendromu
❖ D. Endokrinopatiler ➤ Akromegali ➤ Aldosteronoma ➤ Cushing sendromu ➤ Feokromositoma ➤ Glukagonoma ➤ Hipertiroidi ➤ Somatostatinoma	❖ H. İnfeksiyonlar ➤ Konjenital rubella ➤ Sitomegalovirus ➤ Koksaki B ➤ Adenovirus, Kabakulak

2. 1. 2. Diyabetes Mellitus Patogenezi, Evreleri

DM ‘ nin etyolojisinde çevresel ve genetik etmenler vardır. Çevresel etmenler arasında aşırı alkol tüketimi, sedanter yaşam, dengesiz beslenme gibi faktörler vardır. Tip 1 DM patogenezinde mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların büyük kısmı otoimmün kaynaklıdır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde toksin, virüs, stres gibi etkenlerle otoimmünite tetiklenir ve beta hücre rezervi azalır. Beta hücre rezervi %80-90 oranında azaldığında DM semptomları oluşur. Tip 2 DM patogenezinde insülin direnci ve insülin sekresyon bozukluğu bulunur. İnsülin direncinde hücrenin reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine alınamaz. Beta hücreleri bu direnci kırabilmek için insülin salgısını arttırmaya

çalışır. Bu süreçte beta hücresinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücre fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalır ve DM oluşur. İnsülin sekresyonun bozukluğunda pankreas kan glukoz seviyesine yanıt olarak yeterince insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Bunda insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin hormonları sorumludur (27).

DM ‘ nin preklinik dönem, glukoz intoleransı dönemi, erken klinik diyabet dönemi ve klinik diyabet dönemi olmak üzere dört evresi vardır. Preklinik dönem; normoglisemik hiperinsülinemik dönem olarak da isimlendirilir. Açlık ve tokluk kan şekerleri (TKŞ) normal, açlık ve tokluk insülinleri yüksek bulunur. Glukoz intoleransı dönemi ; postprandiyal hiperglisemik ve hiperinsülinemik dönem olarak da isimlendirilir. Bu dönemde AKŞ normal olduğu halde TKŞ yüksektir. Hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferdeki direnci tolere edebilecek düzeyde insülin salgılanamamaktadır. Erken klinik diyabet dönemi hiperglisemik hiperinsülinemik dönem olarak da isimlendirilir. Preklinik dönem ve glukoz intoleransı dönemindeki kompensasyon bozulmaya başlar ve karaciğerde glukoz yapımı artarak açlık plazma glisemisine yol açar. Tokluk hiperglisemisi yanında açlık glisemisinin henüz 140 mg/dl’yi aşmadığı bu dönemde insülin salgısı daha fazla artmamaktadır. Klinik diyabet dönemi hiperglisemik hipoinsülinemik dönem olarak da isimlendirilir. AKŞ ‘ i 140 mg / dl ’ yi geçtiğinde insülin salgısı azalmaya başlar. İnsülin direncinin en çok olduğu bu dönemde hiperglisemi insülin artışı ile kompanse edilemez ve glukoz toksitesi nedeniyle beta hücrelerinde insülin salgısı daha da azalmaya başlar. Bu dönemde insülin direncinin ağırlaşmasında yağ asitleri artışının da katkısı vardır. İnsülin direnci endojen sekrete edilen veya egzojen verilen insüline karşı ortaya çıkan bozuk biyolojik yanıttır. İnsülin direnci kas ve yağ dokusunda insüline uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalma ve hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanamamasıyla karakterizedir. İnsülin direnci glikoz intoleransı ve diyabetin gelişiminde belirleyici rol oynar. İnsülin aracılığı ile glukoz kullanımında defekt iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu olmak üzere başlıca 3 dokuda meydana gelir. Tip 2 DM ‘ de insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla iskelet kasında olduğu gösterilmiştir. Kastaki insülin direnci sonucu insülinin glikojen

sentetazı aktive etmesi ve glukoz oksidasyonu bozulur. Karaciğer ise açlık durumunda insülin direncinin primer bölgesidir. Hepatik glukoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Ağır hiperglisemili olgularda hepatik glukoz çıkışında orta derecedeki artışlar kandaki glukozun yükselmesine katkıda bulunacaktır, çünkü üretilen glukoz özellikle periferik dokular tarafından kullanılamamaktadır. Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz trigliseritleri esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalar ve bu işlem insülin tarafından inhibe edilir. Bu nedenle yağ dokusundaki lipolizis insüline duyarlıdır. İnsülin direnci ile hormon sensitif lipaz aktivitesi artışı esterleşmemiş yağ asidi salınmasını artırır. Esterleşmemiş yağ asitleri diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına neden olur (11).

2. 1. 3. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

2. 1. 3. 1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları bulunmaktadır. Akut komplikasyonları arasında Diyabetik ketoasidoz (DKA), Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), Laktik asidoz (LA) ve hipoglisemi bulunur. DKA ve HHD; mutlak veya göreceli insülin eksikliği ve kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler gibi hormonların fazlalığı sonucunda oluşan, mortalite ve morbiditesi yüksek diyabetin akut komplikasyonlarından (28). DKA ve HHD olan hastada İnsülin tedavisine uyumsuzluk, enfeksiyon hastalıkları, diyet sırasında yapılan hatalar, serebrovasküler olaylar, alkol, pankreatit, akut myokard enfarktüsü, travma, yanık gibi sebepler düşünülmelidir. DKA; AKŞ ‘nin 300 mg / dl ve üzeri, ph 7,3 ve altı, serum bikarbonatın 15 mEq / litre ve altı ve idrar ketonunun 2 + ve üzeri olmasıyla tanısı konur (29). DKA ‘da poliüri, polidipsi, bulantı, kusma, karın ağrısı görülür. Sonunda stupor ve koma gelişir. Fizik muayenede bilinç değişikliği, dehidratasyon, kussmaul solunumu ve soluğunda aseton kokması gibi bulgular görülür (30). DKA ‘da daha çok insülin eksikliği; HHD ‘de ağır dehidratasyon ve hipovolemi vardır. HHD; AKŞ ‘i 600 mg / dl ve üzeri, plazma osmolaritesi 320 mOsm / kg ve üzeri olmasıyla tanı alır (31). HHD günler ve haftalar içinde gelişir. ilk belirtileri halsizlik, poliüri, polidipsidir. Cilt

ve mukozaların kuruluğu , turgorun azalması , göz kürelerinin yumuşak ve çökük olması, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, ağır olgularda şok ve hipotermi gibi ağır dehidratasyon bulguları vardır. DKA'da görülen Kussmaul solunumu yoktur. Santral sinir sisteminde, konfuzyondan komaya kadar değışen nörolojik bulgular olabilir. Kan viskozitesi yüksek olduğundan trombotik komplikasyonlar meydana gelebilir (32). LA; kan laktat düzeyi 5 mEq / L ve üzeri, ph 7.35 altıysa tanısı konur. Açıklanamayan anyon açıklı asidoz varsa laktat seviyesi ölçülmelidir. Kussmaul solunumu, değışik derecelerde şuur bulanıklığı, kusma, nonspesifik karın ağrısı vardır (33). Hipoglisemi; plazma glukoz düzeyinin düşmesine bağı olarak beyin fonksiyonlarının bozulması sempatik sinir sisteminin uyarılması sonucu oluşan belirti ve bulgularla ortaya çıkan klinik durumdur. Kısa sürede tedavi edilmeyen hipoglisemi beyin fonksiyonlarının akut olarak bozulmasına, bilinç kaybına ve ölüme yol açabilir (34). Hipoglisemi tanısı; AKŞ ‘ nin 50 mg / dl ve altı, hipoglisemi semptomları ve bu semptomların hipoglisemi semptomlarını önleyici tedaviyle geçmesinden oluşan Whipple triadı ile konur. Hipoglisemi konsantrasyon bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesi, konvulziyonlar, koma gibi nöroglikopenik semptomlar ve soğuk terleme, ellerde titreme, çarpıntı, açlık hissi gibi adrenerjik semptomlarla seyreder (35).

2. 1. 3. 2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin kronik komplikasyonları arasında makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar yer alır. Makrovasküler en önemli komplikasyon kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabetik hastalarda gelişen endotel disfonksiyonu ve hızlanmış ateroskleroz kardivasküler komplikasyonların gelişiminde önemli bir faktördür. Miyokard infarktüsü (Mİ) , Akut koroner sendrom (AKS), stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğeri arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak, periferik arteriyel hastalık gibi hastalıklar kardiyovasküler hastalık olarak kabul edilmektedir (36).

Nöropati

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında nöropati, retinopati ve nefropati bulunur. Diyabetik nöropati; sinir sisteminin birçok bölümünü etkileyebilen bir komplikasyondur. DM tanısı konulduğunda hastaların %10 ' unda görülürken, 20 yıl sonunda bu oran %50 olmaktadır. Diyabetik nöropati tanısı için öykü ve fizik muayene bulgularının ve hastanın klasik klinik değerlendirmesinin yanısıra; morfolojik ve elektrofizyolojik incelemeler, kantitatif sensoryal testlerin yapılması büyük önem taşır. Hastada taktıl ve diğer mekanoreseptör duyularda kayıp, duyusal ataksi, termal ve ağrı duyularının kaybı, erkeklerde empotans, gastroparezi, sudomotor kayıp gibi otonomik bozukluklar, atrofi, karıncalanma, parmak ve ayakların altında pamuk varmış hissi gibi klinik yakınmalar vardır (37). Diabetik nöropati; periferik distal polinöropati, mononöropati ve otonom nöropati olarak sınıflandırılabilir (38). En sık görülen nöropati tipi distal duyusal ve otonomik polinöropatidir. Mononöropatilerden ise en çok karpal tünel sendromu görülür (39).

Retinopati

Diyabetik retinopati; tüm dünyada görülen önlenebilir ve tedavi edilebilir en önemli körlük nedenidir. Retina kapiller damarları, venülleri ve arteriollerinin tutulduğu özel bir anjiopatidir (40). Genel popülasyona göre körlük riski 25 kat daha fazladır. DM tanılı hastaların % 25 ' inde diyabetik retinopati bulunur (41). Diyabete ait tüm komplikasyonların gelişiminde diyabetin süresi en önemli risk faktörüdür. Tip 2 DM ' li hastalarda, diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda nadiren diyabetik retinopati saptanır. 5 - 10 yıl arasında % 27, 10 yıldan fazla diyabetiklerde % 71- 90 oranında diabetik retinopati görülür (42). Bulanık görme, gece iyi görememe ve parlak ya da loş ışığa uyum sağlamakta güçlük çekme gibi semptomları vardır. Dilate pupiller direkt ve indirekt oftalmoskop ile değerlendirilir. Diyabetik retinopati; non-proliferatif ve proliferatif olarak ikiye ayrılır. Non-proliferatif lezyonlar sadece retina içinde sınırlı iken, proliferatif evrede retinal lezyonlara ek olarak vitreus içine doğru ilerleme söz konusudur (43).

Nefropati

Diyabetik Nefropati (DN); 3-6 aylık periyod içerisinde yapılan 3 tetkikten 2 veya daha fazlasında persistan albüminüri >300 mg / 24 saat veya >20 μ g / dk olması ile karakterize klinik sendromdur (44). Hiperglisemi hem doğrudan etkisiyle, hem de çeşitli sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin atışına neden olarak diyabetik nefropatiye neden olur. Hiperglisemi diyabetik nefropatinin erken evrelerinde patolojik süreci başlatan temel faktör iken ileri evrelerde ise hipertansiyon (HT) bu süreci oldukça hızlandırmaktadır. Hastalık çeşitli evrelerden geçerek sessiz bir seyirle son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebildiğinden, tip 2 diyabetik hastaların tanı anından itibaren, tip 1 diyabetiklerin ise ortalama 5 yıllık bir dönemden itibaren mikroalbuminüri yönünden taranması önerilmektedir (45). DN patogenezinde hemodinamik mekanizma ve glikotoksisite vardır. Hemodinamik mekanizmada; glomeruler bazal membranda, tubuler bazal membranda, bowman kapsülünde kalınlaşma, mezanşimal hücrelerde hipertrofi, afferent ve efferent arteriyollerde hiyalinozis oluşur. Glomerullere düşen mezanşimal hacmin artması sonucunda, glomeruler kapiller yüzey alanı azalır. Bu nedenle glomeruler filtrasyon hızı (GFH) azalır. Bu patolojik değişiklikler olurken, filtrasyon alanında ve nefron kitlesinde azalma, kalan nefronlarda daha yüksek kapiller akıma neden olur (46). Böylece intraglomeruler HT, hiperfiltrasyon ve bazal membrandaki selektif geçirgenlikteki değişiklikler ile hızlanan ilerleyici proteinüri oluşur. Sistemik HT, efferent arteriyollerde vazokonstruksiyona neden olan anjiyotensin 2 düzeyinin artması, renal vazodilatasyona ve glomeruler HT 'nin artmasına neden olan proteinden zengin diyetle bu proteinüri artar. Renal fonksiyon bozuldukça sistemik ve glomeruler HT artar ve kısır döngü oluşur (47). İkinci mekanizmada ise glikotoksisite hücresel fonksiyonu değiştirerek poliol yolunda aldoz reduktaz enziminin aktiflenmesine neden olur. Lens, retina ve glomerül gibi insuline bağlı olmayan dokularda hücre içi glikoz seviyesi hiperglisemiye bağlı olarak yükselir. Poliol yolunun en önemli enzimi olan ve bu yolun aktivitesini sınırlayan aldoz reduktaz enzimi glikozu sorbitole dönüştürürken, diğer bir enzim olan sorbitol dehidrogenaz, sorbitolu fruktoza çevirir. Sorbitol hücre zarını geçemediğinden

hucre içinde birikir. Sorbitol birikimi, ozmotik etkilerle piridin nukleotidlerinin redoks durumunu değiştirerek (NADH/NAD⁺ oranında ve protein kinaz C’de artış) hucre ici miyoinositol seviyelerini azaltır. Bu durum doku hasarına neden olur (48).

DN’nin en erken tanısı idrarda mikroalbuminuri görölmesi ile konur(≥ 30 mg / gün veya ≥ 20 μ g / dakika veya ≥ 30 μ g / mg kreatinin). Mikroalbuminuri prevalansı; DM suresi, yaş, glisemi duzeyi, kardiyovaskuler risk faktorlerinin bulunması , böbrek hastalığı, etnik köken, ailede HT ve Kardiovasküler hastalık varlığı ile ilişkili olarak artar. Mikroalbuminuriden DN’ye ilerleme hızı Tip 2 DM için yılda % 4.7, Tip 1 DM için yılda %4 ‘ tür. Tip 1 DM ‘ de mikroalbuminuriden DN ‘ ye ilerleme suresi ortalama sekiz yıldır (49). Mikroalbuminüri; artmış böbrek endotel geçirgenliğini, endotel disfonksiyonunu, vasküler hastalık yükünü, düşük dereceli enflamatuar durumu yansıtır (50). Diyabet nefropatisinde tarama testi olarak sabah ilk idrar örneğinde albümin / kreatin oranının ölçümü kullanılır. Bu ölçümlerden önce gebelik, fazla proteinli gıda alımı, ağır egzersiz, üriner enfeksiyon, kalp yetmezliği ve kontrolsüz HT gibi durumlar dışlanmalıdır (51).

Diyabetik nefropatinin; glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi (Evre 1), sessiz dönem (Evre 2), mikroalbuminüri (Evre 3), aşıkâr nefropati dönemi (Evre 4) ve son dönem böbrek yetmezliği (Evre 5) olmak üzere beş evresi vardır. Evre 1; diyabet tanısının konduğu anda mevcuttur. Bu başlangıç devresinde, renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon vardır. Böbrekler hipertrofiktir. Evre 2; klinik bulgu yoktur. 10-15 yıl kadar sürebilir. Başlangıçta glomerüler filtrasyon hızı hala yüksektir ve hiperfiltrasyon devam eder, ancak bunlar yavaşça azalarak normale döner. Kan basıncı ve idrar albumin atılımı normal sınırlarda seyreder. Bir çok hastanın bu evreden 3. evreye geçmediği gösterilmiştir. Bu evrede iyi glisemik kontrol GFR’yi azaltır. Evre 3; Sürekli mikroalbuminüri vardır. Diyabetin başlangıcından itibaren 6-15 yıl sonra başlar. İdrarda albumin atılım hızı 24 saatte 30-300 mg’dır. Başlarda aralıklı olan albuminüri daha sonraları devamlı olur. Mikroalbuminüri kan basıncında hafif fakat farkedilebilir bir yükselme ile birlikte dir. GFH yüksek veya normal olabilmekle birlikte daha az sıklıkta düşme

gözlenir. Bu devre 1-20 yıl sürebilir. Evre 4; Üçüncü devreden sonra değişmez bir şekilde 4. Evre gelişir. Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 17 yılda bu devreye ulaşılır. Histolojik değişiklikler belirgindir ve hipertansiyon yerleşmiştir. Klasik olarak inatçı proteinüri ($>0,5$ gr/gün) ile karakterizedir, proteinüri yılda %15-40 artar, GFH ayda ortalama 1ml / dk azalır. GFH'deki azalma kan basıncı düzeyi ile koreledir. Antihipertansif tedavi ile GFH'deki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Evre 5; ağır HT, üre, kreatinin yüksekliği vardır. Üremi ile birlikte sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar (52).

Diyabetik nefropatiye yönelik tedavi yaklaşımları üç ana başlık altında toplanabilir. Diyabetik nefropati riski taşıyan normoalbuminürik hastaların tedavisi primer önleme, mikroalbuminürik hastanın tedavisi sekonder önleme ve makroalbuminüri aşık nefropatili hastanın tedavisi ise tersiyer önleme şeklinde tanımlanabilir. Diyabetik nefropatinin oluşumunun ve ilerlemesinin önlenmesinde glisemik kontrol, optimal kan basıncı kontrolü, albuminüri yakın takibi, optimal lipid paneli kontrolü, beslenme kontrolü sağlanmalıdır. Diyabetik hastalarda iyi glisemik kontrol mikroalbuminüri gelişme riskini azaltmaktadır (52). Bu tedavi biçimiyle elde edilen yararın yalnızca, nefropati ile sınırlı kalmayarak tüm komplikasyonlara bağlı ölümlerde belirgin azalma sağladığı gösterilmiş (53). Gerek sistolik gerekse diyastolik hipertansiyon nefropati progresyonunu artırır. Sıkı kan basıncı kontrolünün primer önlemede oldukça etkindir. Diyabetik hastalarda, Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti 2013 hipertansiyon kılavuzunda kan basıncı değerinin 140 / 85 mmHg ve Amerikan Joint National Committee on Hypertension VIII kılavuzunda ise 140 / 90 mmHg ve altındaki seviyelerin hedeflenmesi gerektiği ifade edilmiştir. Optimal kan basıncı kontrolünü sağlamada ACE inhibitörleri tercih edilmelidir (54). Mikroalbuminüri saptanan diyabetli hastalarda erken nefropatiye yönelik tedavi diyabetik nefropatinin ilerlemesini önlediği gibi kardiovasküler mortaliteyi de azaltır (55). Nefropatili olan diyabetik hastaların aterosklerotik hastalıklara eğilim gösteren hiperlipidemileri vardır. Bu hastalara diyet ile birlikte statinlerin ve fibratların kullanılması önerilmektedir. Diyabetik nefropatilerde düşük proteinli bir diyet önerilir. Önerilen günlük protein 0,8 g / kg / gün 'dür (56).

DN prediyabetik dönemde başlamaktadır (57). Nefropati döneminde hastaların erken teşhisi ve tedavisi hastalığın DM' ye ilerlemesini ve nefropati gibi DM ilişkili komplikasyonları azaltır. DM' nin kronik komplikasyonlarından biri olan diyabetik nefropati prediyabet döneminde mikroalbuminüri ile tespit edilir (50). Mikroalbuminüri Tip 2 DM' li hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar için risk faktörüdür ve hedef organ hasarının erken belirticidir (58). Prediyabet döneminde tespit edilebilen Mikroalbuminüri nefropatiye ilerlemenin bir göstergesidir (59).

2. 2. PREDİYABET

2. 2. 1. Prediyabet Tanımı, Prevelansı, Epidemiyolojisi

Prediyabet; plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan ancak diyabet tanı kriterlerini karşılamayan normal glukoz homeostazı ve DM arasındaki bir metabolik durum aralığını belirtir (60).

Uluslararası Diyabet Federasyonu ' na göre prediyabet prevalansı dünya çapında % 6 ile % 14 arasındadır (61). 2010 yılında dünya çapında prediyabet prevalansının 343 milyon olduğu tahmin edilmektedir ve Uluslararası Diyabet Federasyonu 2035 yılına kadar küresel olarak 471 milyon prediyabetli olacağını öngörmektedir (62). Popülasyon özelliklerine ve prediyabet tanımına göre değişmekle birlikte, çalışmalarda prediyabetik hastaların yılda % 5 – 10 ' nun diyabet aşamasına geçtiği gösterilmiştir. İzole BGT için yıllık diyabet insidansı % 4 - 6, izole BAG için % 6 - 9 ve her ikisinin birlikteliği durumunda ise % 15 - 19 olarak belirlenmiştir (63). Hem BGT hem de BAG' nin yaygınlığı etnik kökene bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir. Çin halkında % 6,3' ten İsveç nüfusunda % 20,3' e kadar değişmektedir (64). Amerika Birleşik Devletleri ' nde, 2009 - 2012 yılları arasındaki Hastalık Kontrol Önleme Merkezleri ve Ulusal Diyabet İstatistik Raporu, AKŞ ve HbA1c değerleri dikkate alınarak yapılan araştırmada 20 yaşından büyük ABD yetişkinlerinin % 37 'sinin ve 65 yaşından büyüklerin % 51 ' inin prediyabetli olduğunu göstermiştir. 2012 yılında Amerika

Birleşik Devletleri 'nde yaklaşık 86 milyon prediyabetli yetişkinin olduğunu düşünülmektedir (65).

2. 2. 2. Prediyabet Patogenezi

Prediyabet' in patogenezi, insülin direncinde artma, pankreatik beta hücre disfonksiyonu, artan sitokinler, inkretin yanıtında azalma, artmış lipoliz, kronik inflamasyon ve hepatik glikoz üretiminde bozulmayla ilişkilidir (66).

İnsülin direnci BAG ve BGT' de diyabet gelişiminden birkaç yıl önce gelişir. BAG ve BGT ' de İnsülin direnci(HOMA-IR) normoglisemik hastalara göre yaklaşık 3 kat fazladır (67). İnsülin direncinin yanı sıra, prediyabette beta hücresi disfonksiyonu ortaya çıkar ve Tip 2 DM' a ilerleme hızlanır (68). BAG ile BGT patogenezinde bazı farklılıklar vardır. BGT' de sadece hafif hepatik insülin direnci ile ciddi kas insülin direncine sahipken, BAG' li kişilerde kasların neredeyse normal insülin duyarlılığı ile hepatik insülin direnci belirgindir. BGT ve BAG' nin her ikisi de erken faz insülin sekresyonunda bir azalma ile karakterize edilirken, BGT hastalarında geç faz insülin sekresyonunda da bozulma vardır (69).

İnkretinler, kan glikozu düzeylerinde azalmayı uyaran metabolik bir hormon grubudur. Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve glukozedine bağlı insülinotropik peptit (GIP) iki ana inkretin bileşimidir. İnkretinler yemekten sonra salgılanır ve Langerhans adacıklarının pankreasın beta hücrelerinden insülinin salgılanmasını kan şekerine bağımlı bir mekanizma ile artırır ve langerhans adacıklarının alfa hücrelerinden glukagon salınımını inhibe eder. Ek olarak, mide boşalmasını azaltarak besin maddelerinin kan dolaşımına emilimini yavaşlatır ve besin alımını doğrudan azaltabilir. İnkretin etkisi oral glukoz alımına kıyasla intravenöz glukoz uygulanmasında daha fazladır. İnkretin etkisinin glikoz yüküne sekonder toplam insülin salınımının % 70 – 80' inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (70). Prediyabetik kişilerde normoglisemik kişilere kıyasla oral glikoz alımını takiben GLP-1 ve GIP' in bağırsak salgılanmasının azalmıştır (71).

Prediyabet ile ilişkili diğer patofizyolojik süreçler arasında artmış lipoliz, kronik düşük dereceli inflamasyon ve düzensiz hepatik glukoz üretimi bulunur (72). Tip 2 DM' ye ilerleme sırasında insülin sekresyonu ve insülin etkisi azaldıkça, artmış lipoliz eğilimi oluşur; dolaşımdaki serbest yağ asitleri artar ve kas, karaciğer dokusundaki insülin direncini daha da kötüleştir. Ayrıca, diyabetik olmayan bireylerde serbest yağ asitleri insülin salgılanmasını uyarırken, prediyabetik hastalarda periferik glikoz alımını bozulması ve karaciğerden aşırı glikozu üretimini nedeniyle serbest yağ asitleri insülin salgılatmada yetersiz kalır (73). Prediyabetiklerde yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hsCRP), tümör nekroz faktörü-alfa gibi yüksek seviyelerde inflamatuvar sitokin değerleri mevcuttur (74). Buna karşılık, kardiyometabolik ve anti-inflamatuvar bir sitokin olan adiponektin, prediyabetli kişilerde sağlıklı kişilere göre daha az bulunur ve Tip 2 DM' ye ilerleme sırasında seviyeleri daha da azalır (75).

Prediyabeti karakterize eden bu patofizyolojik mekanizmaların net bir şekilde anlaşılması, prediyabetin tip 2 DM' ye ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak için tedaviler açısından bilgiler sağlar. Ağırlıklı olarak hepatik insülin direncine sahip BAG hastalarının, metformin gibi karaciğer insülin direncini azaltan ilaçlardan yararlanma olasılığı daha yüksektir. Bozulmuş insülin sekresyonu ve kas insülin direnci olan BGT' li kişiler, peroksizom proliferatör aktive reseptör agonistleri gibi iskelet kası insülin direncini artıran ve GLP-1 analogu gibi insülin sekresyonunu iyileştiren ajanlarla birlikte yararlanma olasılığı daha yüksektir (76).

2. 2. 3. Prediyabet İçin Risk Faktörleri

Prediyabetin risk faktörleri Tip 2 DM ile benzerdir. Risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak ikiye ayrılır. En önemli risk faktörleri fiziksel inaktivite ve obezitedir (77).

2. 2. 3. 1.Genetik Faktörler

Farklı etnik gruplar arasında aynı çevreyi paylaşıyorlar da prediyabet ve DM prevalansı arasında belirgin bir fark vardır, bu da genetik faktörün prediyabet ve DM gelişiminde önemli bir rolü olabileceğini gösterir. Prediyabet ve DM ile ilişkili genetik lokusların kesin haritalanması için özellikle farklı etnik gruplar arasında daha fazla genom çapında birliktelik çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır (78). Bugüne kadar tip 2 DM' den sorumlu 70' in üzerinde genom tespit edildi (79).

2. 2. 3. 2.Gestasyonel DM

Gestasyonel diyabette glikoz intoleransı doğumdan sonra normale döner. Ancak birlikte, kadın prediyabet ve hatta DM geliştirme riski altındadır (78).

2. 2. 3. 3.Yaş

Prediyabet ve DM prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Son yıllarda, prediyabet ve DM başlangıç yaşı azalmaktadır (77).

2. 2. 3. 4.Obezite

Obezite yılda 300.000' den fazla ölüme neden olur ve tüm nedenlerden dolayı ölüm riskini neredeyse iki katına çıkarır (80). Obezite aynı zamanda en önemli prediyabet ve DM risk faktörüdür. Karın çevresi veya visseral yağ durumunu temsil eden bel çevresi ve bel kalça oranının aslında prediyabet risk faktörü olarak vücut kitle indeksi (BMI)' dan daha iyi bir göstergedir. Ayrıca yağ dağılımı toplam yağ miktarından daha önemlidir. Kil kaybı, obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalık riskindeki azalma ile ilişkilidir ve artan fiziksel ve spor aktiviteleri, BMI değerlerinde küçük bir değişiklik olmasına rağmen bel çevresi ve kardiyovasküler hastalık riskinde bir azalma ile ilişkilidir (77).

2. 2. 3. 5.Fiziksel Aktivite

Çeşitli popülasyonlardaki fiziksel aktivitenin azalması, dünya çapında artan obeziteye neden olmuştur. Çeşitli prospektif çalışmalar, azaltılmış fiziksel aktivitenin aynı zamanda prediyabetin gelişimi için bağımsız bir risk faktörü ve prediktörü olduğunu göstermiştir (77).

2. 2. 3. 6.Beslenme

Düşük lifli diyet, yüksek kalori alımı ve yüksek glisemik yük hem DM hem de prediyabet için risk faktörleridir. Ayrıca, düşük çoklu doymamış yağ asidi / doymuş yağ oranı, prediyabet gelişimi için risk faktörüdür (77).

Tablo II Prediyabet Risk Faktörleri (81)

Değiştirilemez Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
✓ Genetik Faktörler	✓ Obezite
✓ Gestasyonel DM	✓ Fiziksel İnaktivite
✓ Yaş	✓ Beslenme
	✓ Düşük Doğum Ağırlığı
	✓ İntrauterin diyabetik ve inflamatuvar ortam maruziyeti

2. 2. 4. Prediyabet Tanısı

Obezite, fiziksel inaktivite, düşük doğum ağırlığı gibi risk faktörleri olan kişiler prediyabet açısından taranmalıdır. Taramada AKŞ ve gerekirse OGTT, HbA1c kullanılır (82). Bu hastalarda diyabet ya da prediyabet saptanmadıysa iki yılda bir tarama tekrarlanmalıdır Prediyabet normal glikoz homeostazı ve tip 2 DM arasındaki metabolik durumdur. Günümüzde prediyabet; bozulmuş glukoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve glukolize hemoglobin (HbA1c) değerinin % 5.7 ile % 6.4 arasında olduğu durumları içermektedir. BAG;

venöz kan şekeri seviyelerinin en az 8 saatlik açlıktan sonra 100 ila 125 mg / dL arasında olmasıdır. BGT ise 75 gram OGTT uygulamasından iki saat sonra kan şekeri değerleri 140 ile 199 mg / dL arasında olmasıdır (26). Prediyabet için WHO tarafından kullanılması önerilen diğer terimler şunlardır: artmış tip 2 DM riski ile ilişkili glisemi, orta hiperglisemi, latent diyabet ve sınırda diyabet' tir (83).

2. 2. 5. Prediyabet Önemi

Prediyabetikler her yıl % 5 - 10' u aşikar tip 2 diyabete dönüşmektedir (63). BGT ve BAG' ı birlikte olanlarda diyabet riski sadece BAG veya BGT olanlara göre 2 kat daha fazladır (84). Prediyabet; HT, hiperlipidemi ve obezite, DM, kardiyovasküler hastalık ile yakın ilişkilidir. Prediyabetik hastalarda HbA1c düzeyi arttıkça DM gelişme riski artan AKŞ' ne göre daha fazladır (85). Normal glukoz toleransı olup OGTT 1.saat plazma glukozu ≥ 155 mg / dl olanlar, bozulmuş açlık glukozundan daha fazla diyabet riskine sahiptir (86). Prediyabetik hastalar yılda % 5 – 10 arasında diyabete dönüşür. İzole BGT için yıllık diyabet insidansı % 4 - 6, izole BAG için % 6 - 9 ve her ikisinin birlikteliği durumunda ise % 15 - 19 olarak belirlenmiştir (63). Yaşamları boyunca izlenen prediyabetli hastaların yaklaşık %70' i hayatlarının ilerleyen dönemlerinde DM tanısı almaktadır. Prediyabet DM için risk faktörü olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklar, obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon için de yüksek risk faktörüdür. Normaglisemik hastalara göre prediyabetik hastalarda kardiyovasküler mortalite de belirgin olarak artmıştır (87). Yaşam tarzı değişikliği, düzenli egzersiz, stresten uzak durma , bazı farmakolojik ajanlar prediyabetik hastaların Tip 2 DM' e dönüşümelerini ve kardiyovasküler risk faktörlerini belirgin azaltır (88).

DM komplikasyonları prediyabetik dönemde başlamaktadır (57). Bu dönemde hastaların erken teşhisi ve tedavisi hastalığın DM' ye ilerlemesini ve nefropati gibi DM komplikasyonlarının sıklığını azaltır (50).

2. 2. 6. Prediyabetin Önlenmesi Ve Tedavisi

Prediyabetli hasta sayısını ve bununla ilişkili tip 2 DM, kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıkları azaltmak için acil bir prediyabeti önlemeye ve tedavisine ihtiyaç vardır. Glikoz kontrolünü iyileştirmek, erken tanı ve tedavisi prediyabetin tip 2 DM'ye ilerlemesini, tip 2 DM komplikasyonlarını azaltır (89).

Prediyabeti önleme ve tedavisinin özü yaşam tarzı değişiklikleri olmalıdır. Bu tüm hastalara sağlanmalı ve hastanın her muayenesinde tekrarlanmalıdır. Bu yaklaşım, prediyabetten DM'ye ilerlemeyi geciktirir hatta önler ve ayrıca hem mikrovasküler hem de makrovasküler hastalık risklerini ve komplikasyonlarını azaltır. Yaşam tarzı değişiklikleri ayrıca hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi ve obezite için risk faktörlerini iyileştirir. Prediyabetli hastalar 6 ayda vücut ağırlığını en az % 5' ini azaltmalı veya aylık 2 kg verilmeli ve uzun süre bu seviyede kalmalıdır. Kilo kaybı aynı zamanda yağ kütlesini, BMI' yı, HT' yi, kan şekeri seviyelerini, trigliseritleri ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerini azaltır (77). Diyet olarak hastalara lifli gıda alımı, karbonhidrat alımının azaltılması, kalori kısıtlaması önerilir. HT olan hastalar için diyet önerileri ayrıca daha düşük sodyum alımı ve alkol tüketiminde sınırlamayı da içerir (77). Haftada en az 4 gün (haftada 150 dakika) günde 0.5 - 1 saat boyunca orta şiddette fiziksel aktivite önerilir. 6 yıllık diyet tedavisi, tip 2 DM gelişme riskini ortalama % 31; fiziksel aktivite ortalama % 45 azaltır. Hem diyet hem de egzersiz kombinasyonu tip 2 DM geliştirme riskini % 42 azaltır (78).

Eğer hastalar özellikle yüksek risk altında olanlar yaşam tarzı değişikliklerini, diet önerilerini kabul edemez veya sürdüremezse fiziksel aktivite olarak inaktif kalırsa farmakolojik tedavilere geçilir (90). Biguanid grubundan Metformin, tiazolidindion grubundan pioglitazon, alfa glukozidaz inhibitörlerinden akarboz, orlistat; DM' nin önlenmesi ve prediyabetin normal duruma dönmesi üzerinde olumlu etkileri vardır. Günde 2 kez 850 mg' lık bir dozda metformin kullanımı 2.8 yıl içinde plaseboya kıyasla DM gelişimini ortalama % 31 azaltır (77). Metformin, hücresel düzeyde 5'-adenozin monofosfat

- aktive protein kinaz enzimini dolaylı yoldan aktive etmek ve kısmen de mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe etmek suretiyle etki gösterir. Metformin kullanan hastalarda gaz, şişkinlik gibi gastrointestinal irritasyon bulguları, abdominal kramplar, diyare, ağızda metalik tad, B-12 vitamin eksikliği, laktik asidoz gibi yan etkileri vardır (91). Glitazon kullanan prediyabetli hastaların DM' ye ilerlemesi yaklaşık % 25 azalır. Glitazon grubu ilaçlar, insülin etkisini artırmak suretiyle periferik dokularda glukoz outputunu artırır, hepatik glukoz üretimini ise bir miktar düşürürler. Bu etkilerini, hücresel düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-g' yı aktive etmek suretiyle gösterirler. Ancak glitazon alan hastalarda konjestif kalp yetmezliği, yüksek vücut ağırlığı artışı, ödem, graves oftalmopatisi olan hastalarda oftalmopatinin alevlenmesi, postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artış, LDL' de artış, transaminazlarda yükselme görülmüştür (21). Akarboz, karbonhidratları sindiren bir enzim olan alfa glukozidaz enziminin aktif bir inhibitörüdür. Akarboz DM riskini yaklaşık % 25 ve kardiyovasküler hastalık riskini neredeyse % 50 azaltır. Ayrıca, akarboz vücut ağırlığını, lipid seviyelerini ve yeni teşhis edilen HT insidansını % 34 azaltabilir (77). Şişkinlik, hazımsızlık, diyare, karaciğer enzimlerinde reversibl artış, demir eksikliği anemisi gibi yan etkileri vardır (91). Orlistat, bağırsaktaki trigliseritleri parçalayan bir enzimi inhibe etme mekanizması ile hareket eder. Orlistat, 6 ay boyunca 3-5 kg önemli kilo kaybına neden olabilir ve bu da 4 yıl boyunca korunabilir. Obez prediyabet hastalarının bu ilaçla tedavisi, adjuvan tedavi olarak DM tip 2 riskini azaltabilir. Bununla birlikte, orlistat birçok hastada gastrointestinal yan etkilere neden olabilir (89).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı alındıktan sonra 30 / 09 / 2020 – 30 / 12 / 2020 tarihlerinde Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki Polikliniklerine başvuran 18 – 95 yaş arası toplamda 213 prediyabetik birey retrospektif olarak araştırıldı. Çalışmaya katılan hastalara ait veriler hastane arşivindeki dosyalardan ve hastanenin otomasyon sisteminde kayıtlı verilerden elde edildi.

Çalışmamızda geçici proteinürisi (ateşli hastalık, ağır egzersiz sonrası tetkik yapılması, gebelik gibi) olan hastalar, DM tanısı olan hastalar, hematüridi hastalar, nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalar, idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar, proteinüriyi azaltabilecek Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya Angiotensin reseptör bloker grubu antihipertansif ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakılacaktır.

Türk Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Diyabet Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre; AKŞ 100-125 mg/dl arasında olması, OGTT sonucunda 2. Saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl arasında olması veya HbA1c değerinin % 5,7 ile 6,4 arasında olanlar prediyabet olarak kabul edilecektir.

Mikroalbuminüri varlığının araştırılması spot idrarda mikroalbumin / kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri miktarına göre belirlenecektir. Spot idrarda mikroalbumin / kreatinin oranı 30 - 300 mg / gr arasında olanlar ve 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi 30 - 300 mg olan hastalarda mikroalbuminüri var kabul edilecektir.

3. 1. ARAŞTIRMANIN ETİK ONAMI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde yapılması planlanan araştırma için Afyonkarahisar Sağlık

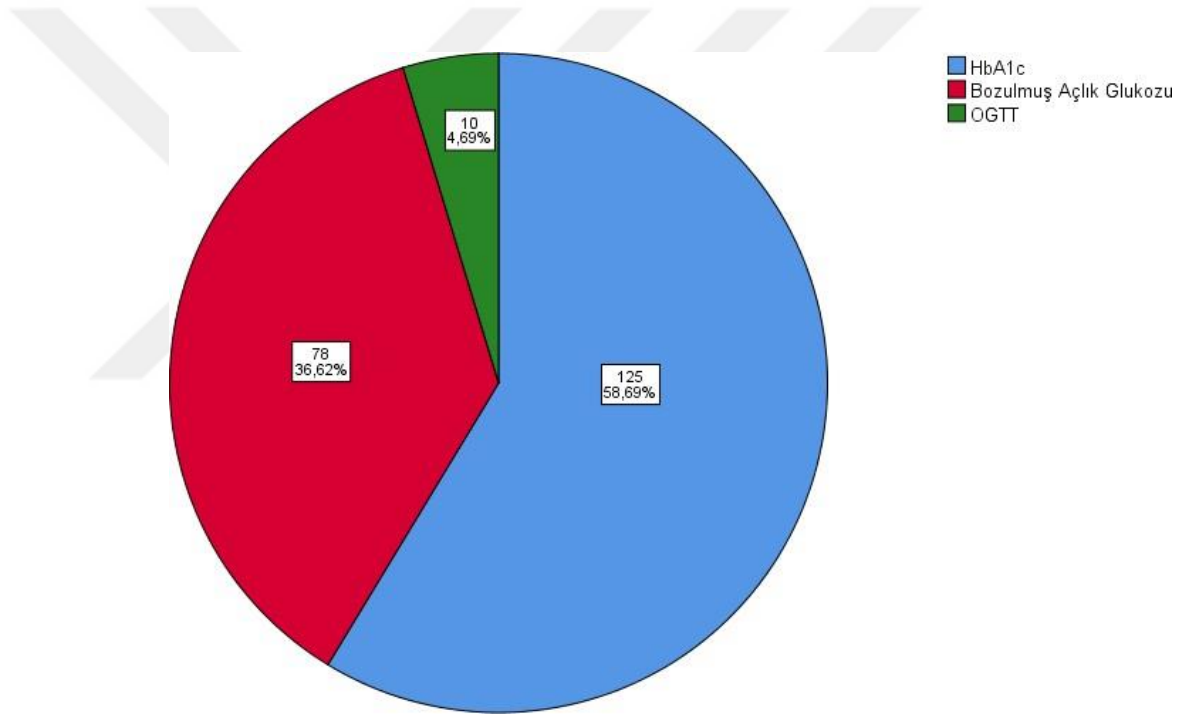
Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan yazılı izin alınmıştır. (21. 08.2020, Toplantı no: 2020/ 10,Karar: 366)

3. 2. VERİLERİN ANALİZİ

Kategorik veriler yüzde ve frekanslar şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ve görsel histogramlar ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak sunuldu. Mikroalbüminüri grupları arasında kategorik değişkenler karşılaştırılırken ki - kare testi kullanıldı. Sürekli değişken karşılaştırılmasında normal dağılım var ise bağımsız örneklem t testi, normal dağılım yok ise Mann - Whitney U testi kullanıldı. Sunulan tüm p değerleri çift yönlü olup $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde SPSS 26.0 (IBM) paket programı kullanıldı.

IV. BULGULAR

Çalışma toplam 213 prediyabet hastası ile yapılmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların %70,9'u (n= 151) kadın, yüzde 29,1'i (n= 62) erkekti. Hastalarımızın medyan yaşı 50 yıl (çeyrekler arası aralık 25-75= 38-60,5 yıl) olarak tespit edildi. Çalışma grubumuzun %21,1'inin (n= 45) sigara içtiği tespit edildi. Hastalarımızın %27,2'sinde (n= 58) ailede diyabet öyküsü bulunmaktaydı. Hastalarımızın %58,7'si (n= 125) HbA1c düzeyine göre, yüzde 36,6'sı (n= 78) açlık plazma glukozuna göre ve %4,7'si (n= 10) ise OGTT sonucuna göre prediyabet tanısı almıştı. Şekil I hastalarımızın prediyabet tiplerini göstermektedir.



Şekil I Hastalarımızın prediyabet tanısı alma şekline göre dağılımı

Hastalarımızın ortalama boyu $161,16 \pm 9,3$ cm, ortalama kilosu $82,56 \pm 21,5$ kg ve ortalama bel çevresi ise $100,8 \pm 14,4$ cm tespit edildi.

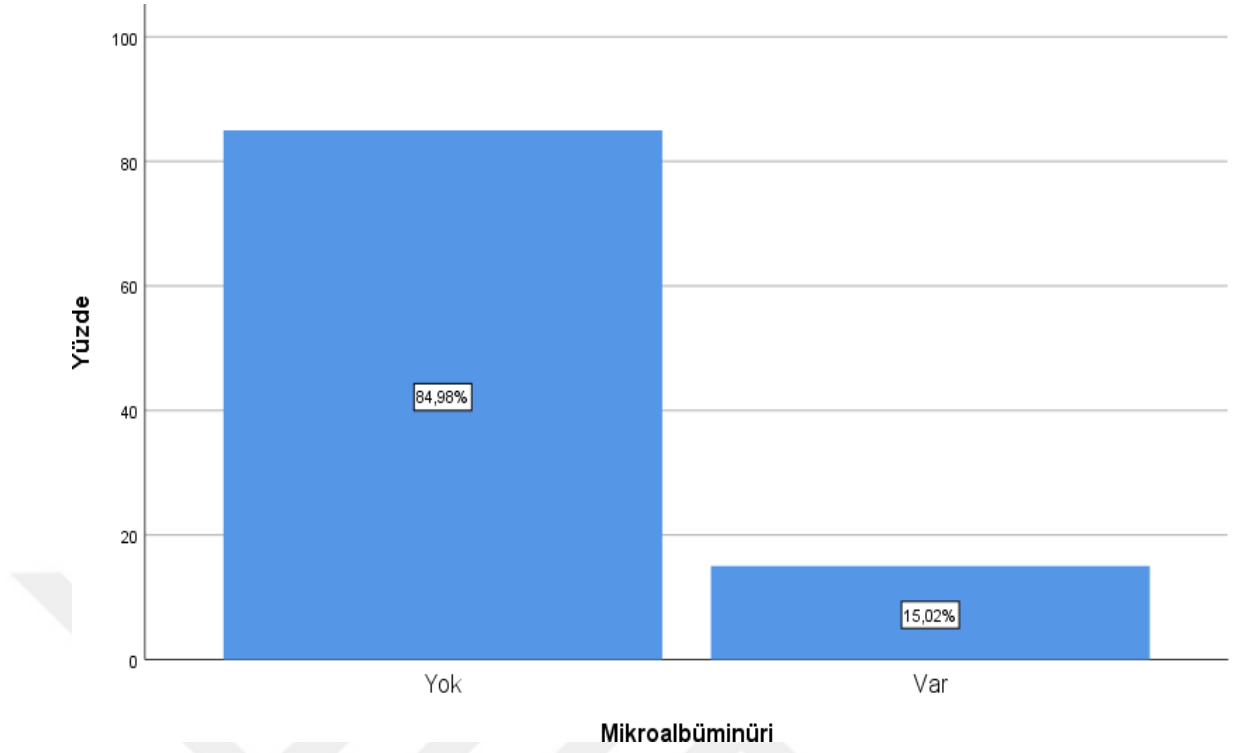
Çalışma grubumuzun ortalama sistolik kan basınçları $130,02 \pm 8,8$ mmHg, ortalama diyastolik kan basınçları $79,3 \pm 5,7$ mmHg, ortalama açlık plazma glukoz seviyeleri $107,19 \pm 8,4$ mg/dl ve ortalama HbA1c düzeyleri ise $\%5,68 \pm 0,4$ saptandı.

Hastalarımızın lipid parametrelerine bakıldığında ortalama total kolesterol düzeyleri $180,44 \pm 35,9$ mg/dl, LDL kolesterol düzeyleri $118,32 \pm 32,3$ mg/dl, HDL kolesterolleri $43,76 \pm 11,4$ mg/dl ve trigliserid seviyeleri ise $152,48 \pm 80,1$ mg/dl olarak bulundu.

Biyokimyasal parametreler açısından hastalarımız incelendiğinde ortalama üre $28,22 \pm 9,2$ mg/dl, ortalama kreatinin $0,7 \pm 0,1$ mg/dl, ortalama ürik asit düzeyleri ise $5,23 \pm 1,2$ mg/dl olarak bulundu.

Tam kan parametreleri olarak bakılan lökosit 7400 ± 2240 , ortalama hemoglobin düzeyleri $13,54 \pm 1,9$ gr/dl ve ortalama trombosit sayısı ise $266,18 \pm 70,3$ saptandı.

Mikroalbüminüri varlığı açısından incelendiğinde hastalarımızın $\%15$ 'inde ($n= 32$) mikroalbüminüri tespit edildi (Şekil II).



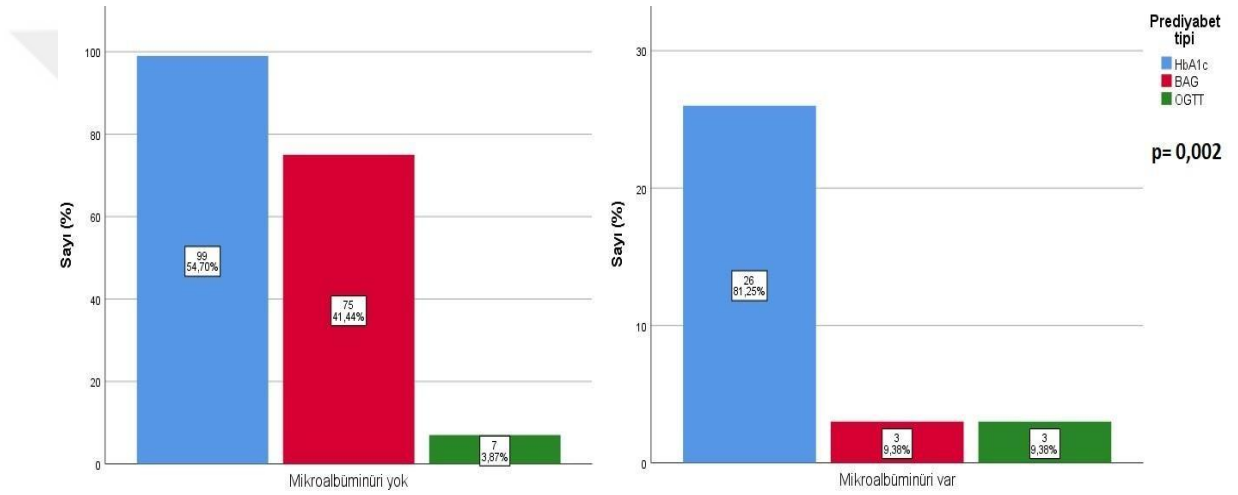
Şekil II Hastalarımızın mikroalbüminüri sıklığı

Mikroalbüminürisi olan ve olmayan hastalar birbiri ile karşılaştırıldığında mikroalbüminürisi olan 32 hastanın %71,9'u kadın (n= 23), yüzde 28,1'i (n= 9) erkekti. Mikroalbüminürisi olmayan hastaların ise %70,7'si kadın (n= 128) ve yüzde 29,3'ü (n= 53) ise erkekti. Mikroalbüminürisi olan ve olmayan hasta grupları cinsiyet açısından birbirine benzer bulundu (p= 1, Fisher's exact test).

Mikroalbüminürisi olan 32 hastanın %81,3'ü (n= 26) HbA1c'leri % 5,7-6,4 arasında olduğu için prediyabet tanısı alan hastalardan oluşurken, yüzde 9,4'ü (n= 3) bozulmuş açlık glukozu ve %9,4'ü (n= 3) de OGTT'de 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arasında olduğu için prediyabet tanısı almıştı.

Mikroalbüminürisi olmayan hastaların %54,7'sinin (n= 99) HbA1c nedeniyle, yüzde 41,4'ünün (n= 75) bozulmuş açlık glukozu nedeniyle ve %3,9'unun (n= 7) ise OGTT değerlerine göre prediyabet tanısı aldığı tespit edildi.

Prediyabet tipi ve mikroalbüminüri sıklığı karşılaştırıldığında mikroalbüminürisi olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı şekilde HbA1c nedeniyle prediyabet tanısı alan hastanın daha fazla olduğu tespit edildi (p= 0,002). Şekil III mikroalbüminüri gruplarının prediyabet tipleri dağılımlarını göstermektedir.



Şekil III : Mikroalbüminüri varlığına göre prediyabet tipleri

Mikroalbüminürisi olan grupta mikroalbüminüri olmayan gruba göre ortalama yaş, ortalama HbA1c ve ortalama ürik asit seviyeleri istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (sırasıyla p= 0,009, p<0,001 ve p= 0,026). Mikroalbüminüri gruplarına göre hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo III 'te sunulmuştur.

Tablo III: Mikroalbüminüri gruplarına göre hastaların karşılaştırılması

Parametre	Mikroalbüminüri Var	Mikroalbüminüri Yok	p
Yaş (yıl)	55,78 ± 16,1	47,6 ± 13,7	0,009
Boy (cm)	157,73 ± 16,4	161,98 ± 6,7	0,558
Kilo (kg)	82,2 ± 31,4	82,7 ± 18,9	0,466
Bel çevresi (cm)	103,6 ± 23,6	100,13 ± 11,5	0,730
Sistolik KB (mmHg)	130,7 ± 6,2	129,89 ± 9,25	0,808
Diastolik KB (mmHg)	79,5 ± 5,1	79,26 ± 5,9	0,806
APG (mg/dl)	108,5 ± 9,5	106,96 ± 8,2	0,257
HbA1c (%)	5,93 ± 0,4	5,63 ± 0,38	<0,001
Ürik asit (mg/dl)	5,89 ± 1,1	5,14 ± 1,2	0,026
Total kolesterol (mg/dl)	190,28 ± 33,9	178,57 ± 36,2	0,165
LDL kolesterol (mg/dl)	122,76 ± 25,1	117,48 ± 33,6	0,326
HDL kolesterol (mg/dl)	45,03 ± 13,5	43,52 ± 11,1	0,709
Trigliserid(mg/dl)	159,19 ± 109,1	151,22 ± 74,1	0,803
Lökosit (10³/mm³)	7280 ± 2110	7430 ± 2270	0,873
Hemoglobin (gr/dl)	13,01 ± 2,16	13,64 ± 1,9	0,063
Trombosit(10³/mm³)	262,81 ± 95,2	266,77 ± 16,1	0,415

V. TARTIŞMA

DM; Pankreas' ın otoimmün veya non-otoimmün nedenlerle insülin hormon rezervinin azalması, insülinin pankreastan sekresyonunun azalması, periferik dokularda hücrelerin insüline olan duyarlılığında azalma sonrasında meydana gelen hiperglisemi ile kendini belli eden karbonhidrat, yağ, protein metabolizma bozukluklarıyla karakterize kronik bir hastalıktır (10). DM, sıklığı hızla artan tüm dünyayı tehdit eden, evrensel bir sağlık sorunudur (2). DM' deki kronik hiperglisemi durumu; böbrek, sinir sistemi, kalp ve damarlar gibi çeşitli organlarda uzun süreli fonksiyon bozukluğuna neden olarak nefropati, nöropati, retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlara ve koroner arter hastalığı, kardiyomyopati, serebrovasküler olay gibi makrovasküler komplikasyonlara neden olur (3).

DM' nin komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut komplikasyonlar arasında; laktik asidoz, hipoglisemi, ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma bulunur. Kronik komplikasyonlar ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlardan oluşur (4). DM' nin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan diyabetik nefropati; bu hastalardaki en önemli mortalite nedenidir. Ayrıca son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni diyabetik nefropatidir (5). DM' li hastalarda nefropati idrarda bakılan mikroalbumin değeriyle değerlendirilmektedir (6). Diyabetik Nefropati (DN); 3-6 aylık periyod içerisinde yapılan 3 tetkikten 2 veya daha fazlasında persistan albüminüri >300 mg / 24 saat veya >20 μ g / dk olması ile tanı alır (44).

Prediabet; plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan ancak diyabet tanı kriterlerini karşılamayan normal glikoz homeostazı ve DM arasındaki bir metabolik durum aralığını belirtir (60). Günümüzde prediabet; bozulmuş glukoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve glukolize hemoglobin (HbA1c) değerinin % 5.7 ile % 6.4 arasında olduğu durumları içermektedir (7). Prediyabetik hastaların her sene yaklaşık olarak % 5-10' u tip 2 DM tanısı

almaktadır (8). Prediyabet de DM gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (9).

DM komplikasyonları prediyabetik dönemde başlamaktadır (57). Bu dönemde hastaların erken teşhisi ve tedavisi hastalığın DM' ye ilerlemesini ve nefropati gibi DM komplikasyonlarının sıklığını azaltır (50). Bu sebeple prediyabetiklerde mikroalbuminürinin tespiti çok önerlidir. Albüminüri saptanan hastalara Anjiotensin 2 reseptör blokörü başlanması önerilir (92). Bu çalışmamızda DM komplikasyonlarından biri olan nefropatinin prediyabetik dönemde başladığını göstermek amaçlanmıştır.

Melsom ve arkadaşları, diyabeti olmayan 1261 olguyu 5,6 yıl takip etmiş ve prediyabetin de diyabetin erken dönemlerinde olduğu gibi, proteinüri gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (93). Platinga ve arkadaşları 1999 - 2006 NHANES verilerini kullanarak yaptıkları çalışmada prediyabetiklerde kronik böbrek yetmezliği gelişme riskini % 17,7 olarak belirtmişlerdir (94). Bazı çalışmalarda, böbrek hasarının çok erken evrelerde başladığına işaret eden bir kanıt olarak, yeni tanı konulmuş diyabetiklerin yaklaşık 1/3'ünde önceden başlayan böbrek hasarı olduğu bildirilmiştir. Echouffo-Tcheugui ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde toplam 185452 hastayı değerlendiren 9 kohort çalışma incelenmiş olup prediyabetiklerde anlamlı proteinüri bulunmuştur (95). Nah ve arkadaşlarının Kore' de 226 prediyabetik hastayla yaptığı çalışmada prediyabetik popülasyonda mikroalbuminüri oranı %15,5 olarak bulunmuştur (96). Schottker B ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prediyabet ve nefropati arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (97). Rodrigues ve arkadaşları prediyabet hastalarda mikroalbuminüri oranını %16 olarak saptamışlardır (98).

Prediyabetiklerde diyabetik nefropati sıklığı %12,3 ve %17,7 arasında değişmektedir (99). Bizim çalışmamızda da bu konuda yapılan çoğu çalışma ile uyumlu olarak prediyabetik hastalarda benzer oranda diyabetik nefropati saptanmıştır. Prediyabetik hasta grubumuzun %15'inde diyabetik nefropati saptanmıştır.

Bunlara zıt olarak Framingham çalışmasından alınan longitudinal verilerin analizinde; prediyabetiklerde yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve kardiyovasküler risk faktörlerine göre ayarlama yapıldığında nefropati riskinde artış saptanmamıştır (100).

Hayato Tanabe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prediyabetik hastalarda HbA1c ile mikroalbuminüri ilişkili bulunmuştur (101). Bizim çalışmamızda Mikroalbuminürisi olan grupta mikroalbuminüri olmayan gruba göre ortalama HbA1c seviyeleri istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu($p<0,001$).

Yapılan çalışmalarda diyabetik popülasyonda serum ürik asit seviyesi ile albüminüri arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Yüksek ürik asit seviyesi diyabetik nefropati açısından risk faktörüdür. Liang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum ürik asit seviyesiyle mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Liang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya dahil edilen 385 hastadan 292'sinin serum ürik asit düzeyi 7 mg / dL altı ve 93'ünde serum ürik asit düzeyi 7 mg / dL üzeriydi. Hastalar normalbüminüri, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri olarak gruplara ayrıldı. Mikroalbuminüri riski HbA1c ve yüksek serum ürik asit seviyesiyle ilişkili bulundu($p<0.001$) (102). Fukui ve arkadaşları serum ürik asit ile mikroalbuminüri arasında anlamlı derecede pozitif bir ilişki bildirdi (103).

Chen-chung fu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 2 diyabetli Çinli hastalarda mikro albuminüri ile hiperürisemi arasındaki ilişkiyi araştırmak için 40 yaş ve üstü tip 2 diyabetli tüm hastalar, bir tıp merkezindeki diyabet kliniklerinde araştırmaya alındı. Serum lipid, kreatinin, ürik asit, CRP, HbA1C ve idrar albümin konsantrasyonu ölçüldü. Yaşları $60,3 \pm 10,7$ olan toplam 515 hasta dahil edildi. Mikro ve makroalbuminüri sayısı (oranı) 109 (% 21,2) ve 55 (% 10,7) idi. Diüretik, ürikozürük ajan veya alkol kullanmayan hastalarda hiperürisemi anormal albüminüri ile anlamlı olarak ilişkiliydi (104). Hung-Yu Chang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiperürisemi, Tayvan' daki genel bir popülasyonda orta yaşlı ve yaşlı erkek ve kadınlarda mikro albuminüri ile önemli ölçüde ilişkili olduğu

saptandı. Yükselmiş serum Ürik asit, bu popülasyonda mikro albüminüri gelişimi için bağımsız bir prediktör olduğu saptandı (105). Son çalışmalar hiperüriseminin kardiyovasküler hastalığın gelişimi için bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (106). Hücre biyolojisi ve hayvan çalışmalarına göre, kronik hiperürisemi vasküler düz kas hücresi hiperplazisine, yerel reninanjyotensin sisteminin aktive olmasına, inflamatuvar olayların uyarılmasına ve sonuçta endotel disfonksiyonuna neden olur (107). Ayrıca, hiperürisemi, kronik böbrek hastalığının gelişimi ile ilişkili olabilir. Bazı çalışmalar, yükselmiş serum ürik asidin kronik böbrek hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür (108). Mikro-albüminüri, endotel disfonksiyonunun bir göstergesidir ve böbrek hasarının prognostik bir belirteci olarak kabul edilir (109). Bizim çalışmamızda biyokimyasal parametreler açısından hastalarımız incelendiğinde ürik asit düzeyleri $5,23 \pm 1,2$ mg/dl olarak bulundu. Mikroalbüminürisi olan grupta mikroalbüminüri olmayan gruba göre ortalama ürik asit seviyeleri istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p= 0,026$). Çalışmamız bu anlamda literatürdeki çalışmalara benzer sonuçlar ortaya koymaktadır. Diyabetik nefropatisi olan hastalarımızda ürik asit seviyelerinin diyabetik nefropatisi olmayanlara göre yüksek bulunması diyabetik nefropati gelişim sürecinde ürik asitin de rol oynuyor olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeniyle yüksek ürik asit seviyelerinin mikroalbüminüri gelişimini etkilediği söylenemese de bu konuda yapılacak prospektif çalışmalar ürik asit seviyeleri ile mikroalbüminüri arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyabilir.

Gwang Sil Kim ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada prediyabetik hastalarda daha büyük yaş ile nefropati arasında ilişki saptanmıştır (110). Bizim çalışmamızda mikroalbüminürisi olan grupta mikroalbüminüri olmayan gruba göre ortalama yaş istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p= 0,009$).

Adele ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mikroalbüminüri prevalansı prediyabetik deneklerde önemli ölçüde daha yüksekti. BAG ve BGT mikroalbuminüri prevalansı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu (111). Meigs ve arkadaşları Framingham Offspring Araştırmasında BAG ile

mikroalbuminüri arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirdi. Meigs ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada mikroalbuminüri erkeklerin % 9.5' inde ve kadınların % 13.4' ünde mevcuttu. 1.311 erkek arasında erkeklerin % 7.9' unda 1.518 kadın arasında kadınların % 12.6' sında mikroalbuminüri vardı. Çalışmaya alınan hastaların ortalama HbA1c seviyeleri 5 idi ve artan HbA1c ile mikroalbuminüri sıklığında artış saptanmış. Proteinürisi olmayan erkekler arasında ortalama HbA1c % 5,4, mikroalbuminürisi olan erkekler arasında HbA1c % 5,7 olarak saptanmış(P:0.0001). Proteinürisi olmayan kadınlar arasında ortalama HbA1c % 5,3, mikroalbuminürisi olan kadınlar arasında ortalama HbA1c % 5,6 saptanmış(P: 0.0001) ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (112). Bizim çalışmamızda mikroalbuminürisi olan 32 hastanın yüzde 9,4'ü (n= 3) bozulmuş açlık glukozu ve %9,4'ü (n= 3) de OGTT'de 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arasında olduğu için prediyabet tanısı almıştır ve mikroalbuminüri ile BAG ve BGT arasında ilişki saptanmamıştır. Mikroalbuminürisi olan ve olmayan hastalar birbiri ile karşılaştırıldığında mikroalbuminürisi olan 32 hastanın %71,9'u kadın (n= 23), yüzde 28,1'i (n= 9) erkekti. Mikroalbuminürisi olmayan hastaların ise %70,7'si kadın (n= 128) ve yüzde 29,3'ü (n= 53) ise erkekti. Çalışmamızda mikroalbuminürisi olan ve olmayan hasta grupları cinsiyet açısından birbirine benzer bulundu (p= 1, Fisher's exact test).

Monica ve arkadaşlarının çalışmasında prediyabetli İtalyanlarda mikroalbuminüri prevalansı anlamlı bulundu. Çalışmasında, hiperglisemi, hipertansiyonu olmayan hastalarda mikroalbuminürinin en güçlü risk faktörlerinden biri olduğu ortaya çıktı ve bu da glikoz metabolizmasının böbrek fonksiyonu üzerindeki önemli rolünü doğruladı. Ayrıca, normotansif hastaların üçte ikisinde şeker yüklemesi sonrası BGT vardı. Bu hastalarda mikroalbuminüri riskini artırmada hafif glikoz metabolizması anormalliklerinin rolü saptandı. Ayrıca çalışmada hiperlipidemi ile mikroalbuminüri arasında yakın bir ilişki tespit edilmiş. Yüksek seviyelerde trigliserit (150 mg / dl) varlığında mikroalbuminüri sıklığı iki katına çıktığı tespit edilmiş (113). Bizim çalışmamızda hastalarımızın lipid parametrelerine bakıldığında ortalama total kolesterol düzeyleri $180,44 \pm 35,9$ mg/dl (p:0,165), LDL kolesterol düzeyleri $118,32 \pm 32,3$ mg/dl (0,326),

HDL kolesterollerini $43,76 \pm 11,4$ mg/dl (0,709) ve trigliserid seviyeleri ise $152,48 \pm 80,1$ mg/dl (0,803) olarak bulundu. Lipid panelleriyle mikroalbuminüri arasında ilişki bulunmadı.

Robyn ve arkadaşlarının Avustralyalı prediyabetli hastalarda yaptığı çalışmasında mikroalbuminüri prevalansı BAG olanlarda % 8,3, BGT olanlarda % 9,9 tespit edildi (114). Bizim çalışmamızda mikroalbuminürisi olan 32 hastanın %81,3'ü (n= 26) HbA1c'leri % 5,7-6,4 arasında olduğu için prediyabet tanısı alan hastalardan oluşurken, yüzde 9,4'ü (n= 3) bozulmuş açlık glukozu ve %9,4'ü (n= 3) de OGTT'de 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arasında olduğu için prediyabet tanısı almıştı.

Wang ve arkadaşları prediyabet ile mikroalbuminüri prevalansının arttığını göstermişlerdir. Mikroalbuminüri için en önemli risk faktörü olarak BGT gösterildi. Hiperglisemi ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkinin kan basıncından bağımsız olduğu ortaya çıkmıştır (115). Bizim çalışmamızda da çalışma grubumuzun ortalama sistolik kan basınçları $130,02 \pm 8,8$ mmHg, ortalama diyastolik kan basınçları $79,3 \pm 5,7$ mmHg idi ve hiperglisemi mikroalbuminüri arasındaki ilişkiden bağımsızdı.

Thoenes ve arkadaşları tarafından 20.828 vaka ile yapılan çalışmada mikroalbuminüri ile BMI arasında ilişki yoktu (116). Çalışmamızda da hastalarımızın ortalama boyu $161,16 \pm 9,3$ cm, ortalama kilosu $82,56 \pm 21,5$ kg ve ortalama bel çevresi ise $100,8 \pm 14,4$ cm tespit edildi ve mikroalbuminüri ile ilişkisi saptanmadı.

Dutta ve arkadaşları 147 prediyabetik birey ile 3 aylık araştırmada mikroalbuminürinin normoglisemiye geri dönüşte azalma ve diyabete ilerlemede artış ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (117).

Mohamed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 115 prediyabetik hastada mikroalbuminüri oranı % 13.9 idi. Mikroalbuminürinin cinsiyet dağılımı açısından kadınlar ve erkekler arasında mikroalbuminüri prevalansı açısından

anlamli bir fark yoktu. Mikroalbuminüri prevalansı ve ileri yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmadı. Sigara ile mikroalbuminüri arasında önemli bir korelasyon gözlenmedi (118). Bizim çalışmamızda Çalışma grubumuzun %21,1'inin (n= 45) sigara içtiği tespit edildi. Mikroalbuminürisi olan ve olmayan hastalar birbiri ile karşılaştırıldığında mikroalbuminürisi olan 32 hastanın %71,9'u kadın (n= 23), yüzde 28,1'i (n= 9) erkekti. Mikroalbuminürisi olmayan hastaların ise %70,7'si kadın (n= 128) ve yüzde 29,3'ü (n= 53) ise erkekti. Mikroalbuminürisi olan ve olmayan hasta grupları cinsiyet açısından birbirine benzer bulundu (p= 1, Fisher's exact test). Sigara ile mikroalbuminüri arasında istatistiksel ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda mikroalbuminürisi olan prediyabetik grupta mikroalbuminüri olmayan prediyabetik gruba göre ortalama yaş, ortalama HbA1c ve ortalama ürik asit seviyeleri istatistiksel açıdan anlamli şekilde daha yüksek bulundu (sırasıyla p= 0,009, p<0,001 ve p= 0,026). Prediyabetik hastalar DM' nin komplikasyonları açısından özellikle nefropati açısından yakın takip edilmelidir. Nefropatinin en önemli belirteçlerinden biri spot idrarda bakılan albumin değeridir. Bu değer çalışmamızda gösterildiği gibi yaş ve ürik asit ile ilişkilidir. Bu yüzden prediyabetik hastalar yaşlandıkça ve ürik asit değerleri yükseldikçe nefropati risklerinde artış olabilir. Ürik asit değeri yüksek ve yaşı 50-55'in üzerinde olan prediyabetikler diyabetik nefropati gelişim riski açısından yakın takip edilmelidir.

VI. SONUÇLAR

- 1- Çalışmamız toplam 213 prediyabet hastası ile yapılmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların %70,9'u (n= 151) kadın, yüzde 29,1'i (n= 62) erkekti.
- 2- Hastalarımızın medyan yaşı 50 yıl (çeyrekler arası aralık 25-75= 38-60,5 yıl) olarak tespit edildi.
- 3- Çalışma grubumuzun %21,1'inin (n= 45) sigara içtiği tespit edildi.
- 4- Hastalarımızın %27,2'sinde (n= 58) ailede diyabet öyküsü bulunmaktaydı. Hastalarımızın %58,7'si (n= 125) HbA1c düzeyine göre, yüzde 36,6'sı (n= 78) açlık plazma glukozuna göre ve %4,7'si (n= 10) ise OGTT sonucuna göre prediyabet tanısı almıştı.
- 5- Hastalarımızın ortalama boyu $161,16 \pm 9,3$ cm, ortalama kilosu $82,56 \pm 21,5$ kg ve ortalama bel çevresi ise $100,8 \pm 14,4$ cm tespit edildi.
- 6- Çalışma grubumuzun ortalama sistolik kan basınçları $130,02 \pm 8,8$ mmHg, ortalama diyastolik kan basınçları $79,3 \pm 5,7$ mmHg, ortalama açlık plazma glukoz seviyeleri $107,19 \pm 8,4$ mg/dl ve ortalama HbA1c düzeyleri ise $\%5,68 \pm 0,4$ saptandı.
- 7- Hastalarımızın lipid parametrelerine bakıldığında ortalama total kolesterol düzeyleri $180,44 \pm 35,9$ mg/dl, LDL kolesterol düzeyleri $118,32 \pm 32,3$ mg/dl, HDL kolesterolleri $43,76 \pm 11,4$ mg/dl ve trigliserid seviyeleri ise $152,48 \pm 80,1$ mg/dl olarak bulundu.
- 8- Biyokimyasal parametreler açısından hastalarımız incelendiğinde ortalama üre $28,22 \pm 9,2$ mg/dl, ortalama kreatinin $0,7 \pm 0,1$ mg/dl, ortalama ürik asit düzeyleri ise $5,23 \pm 1,2$ mg/dl olarak bulundu.
- 9- Tam kan parametreleri olarak bakılan lökosit 7400 ± 2240 , ortalama hemoglobin düzeyleri $13,54 \pm 1,9$ gr/dl ve ortalama trombosit sayısı ise $266,18 \pm 70,3$ saptandı.
- 10- Mikroalbüminüri varlığı açısından incelendiğinde hastalarımızın %15'inde (n= 32) mikroalbüminüri tespit edildi.
- 11- Mikroalbüminürisi olan ve olmayan hastalar birbiri ile karşılaştırıldığında mikroalbüminürisi olan 32 hastanın % 71,9' u

- kadın (n= 23), yüzde 28,1'i (n= 9) erkekti. Mikroalbuminürisi olmayan hastaların ise % 70,7'si kadın (n= 128) ve yüzde 29,3' ü (n= 53) ise erkekti. Mikroalbuminürisi olan ve olmayan hasta grupları cinsiyet açısından birbirine benzer bulundu (p= 1, Fisher's exact test).
- 12- Mikroalbuminürisi olan 32 hastanın % 81,3' ü (n= 26) HbA1c'leri % 5,7 - 6,4 arasında olduğu için prediyabet tanısı alan hastalardan oluşurken, yüzde 9,4' ü (n= 3) bozulmuş açlık glukozu ve % 9,4' ü (n= 3) de OGTT'de 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arasında olduğu için prediyabet tanısı almıştı.
- 13- Mikroalbuminürisi olmayan hastaların % 54,7'sinin (n= 99) HbA1c nedeniyle, yüzde 41,4'ünün (n= 75) bozulmuş açlık glukozu nedeniyle ve % 3,9' unun (n= 7) ise OGTT değerlerine göre prediyabet tanısı aldığı tespit edildi.
- 14- Prediyabet tipi ve mikroalbuminüri sıklığı karşılaştırıldığında mikroalbuminürisi olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı şekilde HbA1c nedeniyle prediyabet tanısı alan hastanın daha fazla olduğu tespit edildi (p= 0,002).
- 15- Mikroalbuminürisi olan grupta mikroalbuminüri olmayan gruba göre ortalama yaş, ortalama HbA1c ve ortalama ürik asit seviyeleri istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (sırasıyla p= 0,009, p<0,001 ve p= 0,026).
- 16- Sonuç olarak diyabetik hastaların en önemli komplikasyonlarından biri olan mikroalbuminüri prediyabetik dönemde başlamaktadır. Mikroalbuminüri tedavi edilebilir ve progresyonu önlenebilir bir komplikasyondur. Bu yüzden prediyabetik hastalarda erken dönemde mikroalbuminürinin tespiti önemlidir.

VII. ÖZET

Plazma glukoz düzeylerinin normalden yüksek olup ; DM tanı kriterlerini karşılayamayan DM' nin öncüsü olan hastalığa Prediyabet denir. Daha önce Sınırdaki Diyabet ya da Latent Diyabet diye adlandırılan BGT, BAG ve DM riski yüksek HbA1c değeri prediyabet olarak kabul edilmektedir. Prediyabetli hastalar DM ve DM' nin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları açısından ileri risk taşırlar. BAG; açlık kan şekerinin 100 - 125 mg/ dl arasında olup 75 gramlık oral glukoz tolerans testinin 2.saatinde plazma şekerinin 140 mg/ dl den düşük olmasıdır. BGT; açlık kan şekerinin 100 mg/ dl altında olup 75 gramlık oral glukoz tolerans testinin 2.saatinde plazma şekerinin 140 - 200 mg/ dl arası olmasıdır. DM riski yüksek HbA1c değeri: % 5,7 - 6,4 arasındır.

DM' nin kronik komplikasyonlarından biri olan diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenlerinden biridir. DM' li hastalarda nefropati idrarda bakılan mikroalbumin değeriyle değerlendirilmektedir. Mikroalbuminüri; artmış böbrek endotel geçirgenliğini, endotel disfonksiyonunu, vasküler hastalık yükünü, düşük dereceli enflamatuvar durumu yansıtır. Mikroalbuminüri riski plazma glukozu ve hiperglisemi süresiyle ilişkilidir. Tip 2 DM' li hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar için risk faktörüdür ve hedef organ hasarının erken belirtecidir. DM' li hastalarda nefropatiye ilerlemenin bir göstergesidir.

DM komplikasyonları prediyabetik dönemde başlamaktadır. Bu dönemde hastaların erken teşhisi ve tedavisi hastalığın DM' ye ilerlemesini ve DM ilişkili komplikasyonları azaltır. Bu çalışmamızda prediyabetik hastalarda mikroalbuminüri sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda mikroalbuminüri olan grupta mikroalbuminüri olmayan gruba göre ortalama HbA1c seviyeleri istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). Prediyabetik hastada artan yaş ve ürik asit değeriyle mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç olarak DM.’nin en önemli komplikasyonlarından biri olan nefropati prediyabetik dönemde başlamaktadır. Bu yüzden prediyabetik hastaların erken tanımlanması; erken ve uygun tedavilerinin etkin şekilde yapılması sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Diyabetik nefropati, mikroalbüminüri, prediyabet



VIII. SUMMARY

Plasma glucose values are higher than normal; the disease that is the precursor of DM that does not meet the DM diagnostic criteria is called prediabetes. HbA1c value with high risk of DM, BGT and BAG, previously called as Borderline Diabetes or Latent Diabetes, is considered prediabetes. Prediabetic patients carry an advanced risk of DM and microvascular and macrovascular complications of DM. BAG; fasting blood sugar is between 100 - 125 mg / dl and plasma sugar is lower than 140 mg / dl in the second hour of the 75 gram oral glucose tolerance test. BGT; fasting blood sugar is below 100 mg / dl and plasma sugar is between 140 - 200 mg / dl in the second hour of the 75 gram oral glucose tolerance test. HbA1c value with high risk of DM is between % 5.7 and % 6.4.

Diabetic nephropathy, one of the chronic complications of DM, is one of the most common causes of end stage renal failure. Nephropathy in patients with DM is evaluated by the microalbumin value measured in the urine. Microalbuminuria; it reflects increased renal endothelial permeability, endothelial dysfunction, vascular disease burden, and low-grade inflammatory status. The risk of microalbuminuria is related to plasma glucose and duration of hyperglycemia. Microalbuminuria is a risk factor for microvascular and macrovascular complications of Type 2 DM and is an early marker of target organ damage. It is an indicator of progression to nephropathy in patients with DM.

DM complications begin in the prediabetic period. Early diagnosis and treatment of patients during this period reduces the progression of the disease to DM and DM-related complications. In this study, we aimed to investigate the prevalence of microalbuminuria in prediabetic patients.

In our study, the mean HbA1c levels were found to be statistically significantly higher in the group with microalbuminuria than the group without microalbuminuria($p < 0.001$). A significant relationship was found between

microalbuminuria with increasing age and uric acid value in the prediabetic patient.

As a result, nephropathy, one of the most important complications of DM, starts in the prediabetic period. Therefore, early identification of prediabetic patients; It should be ensured that early and appropriate treatments are carried out effectively.

Keywords: Diabetic nephropathy, microalbuminuria, prediabetes



IX.

KAYNAKLAR

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Description Of Diabetes Categories Of Glucose. Diabetes. 2003;26(suppl 1):5–20.
2. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551–6.
3. Hilt DJ, O'Rourke PK, Welborn TA Reid C Diabetes Detect Aust Gen Pract a Comp diagnostic criteria Med J Aust 2002; 176: 104-107.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) VIII. Study design, progress and performance. UK Prospective Study Group. Diabetologia. 1991; 34(4): 877-90.
5. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. Diabet Med. 1997; 14(Suppl 5): S1-85.
6. Mauer M, Fioretto P, Woredekal Y, Friedman EA. Diabetic nephropathy. In: Schrier RW, editor. Diseases of the kidney and urinary tract. 7nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2083-116.
7. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. Diabetes Care. 2015;38 Suppl:S4.
8. Tabák AG, Herder C, Kivimäki M. Prediabetes : A high-risk state for developing diabetes Progression from prediabetes to diabetes Reversion to normoglycaemia Risk prediction. Lancet. 2017;379(9833):2279–90.
9. Schaefer C, Biermann T, Schroeder M, Fuhrhop I, Niemeier A, Rütther W, Algenstaedt P, Hansen-Algenstaedt N. Early microvascular complications of prediabetes in mice with impaired glucose tolerance and dyslipidemia. Acta Diabetol. 1:19-27., 2010;47 Suppl.
10. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. Temel İç Hastalıkları. Cilt 2, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 2279- 2330.
11. Koloğlu EG. Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2.Baskı, Ankara: NM Medikal&Nobel Yayınları, 2005.

12. Barry JG, Dirk MW. Tip 2 Diyabet (Çev. M Akman, Z Akdeniz, B Sucaklı, A Aksan) And Yayıncılık, 1. Baskı, İstanbul: And Yayıncılık, 2003: 5-72.
13. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:88–98.
14. Onat A, Sari I, Hergenç G, Yazici M, Uyarel H, Can G, et al. Predictors of abdominal obesity and high susceptibility of cardiometabolic risk to its increments among Turkish women: a prospective population-based study. *Metabolism* 2007;56:348–56.
15. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169–80.
16. Garcia AA. The diabetes symptom self-care inventory: development and psychometric testing with Mexican Americans. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41:715-27.
17. Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-1334. *Clin Biochem Rev.* 2009;30(4):197–200.
18. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group: Diabetes prevention program research group reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention metformin. *New England Journal Med.* 2002;346:393–403.
19. Classification EC on the D and, The of DMR of, Classification EC on the D and, 1997; of DMDC, 20:1183–1197.
20. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999.
21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S81–S90.
22. Care D, Suppl SS. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetes 2018. *Diabetes Care.* 2018;41(January):S13–27.

23. Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.
24. Xiang AH, Peters RK, Trigo E, et al. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes, 1999;48(4):848–54.
25. Naylor, C.D., Sermer, M., Chen, E., and Sykora, K. 1996. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? *JAMA.* 275:1165–1170.
26. American Diabetes Association. ADA guideline 2017. Vol. 40, *Diabetes Care.* 2017. 33-43 p.
27. Zhang W, Yu Q, Siddiquie B, Divakaran A, Sawhney H, World Health Organization, et al. Type 1 diabetes therapeutic education in a non-profit association, An overview. *J Med Internet Res* 2015;111(8):1137–40.
28. Androgué H₁ , Barrero ₁ , Eknayan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of diabetic ketoacidosis. *JAMA* , 262:2108-2113, 1989.
29. Androgué HJ, Wil son H, Boyd AE, Suki WN, Eknayan G. Plasma acid-base patterns in diabet ic ketoacidosis. *New Eng. Med*, 307: 1603-1 6 10, 1982.
30. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: New concepts and trends in pathogenesis and treatment . *Ann Intern Med*, 88:68 1- 695, 1978.
31. Gerich JE, Martin MM, Recant L. Clinical and metabolic characteristics of hyperosmo lar nonketotic coma. *Diabetes* 20: 228-238, 1971.
32. Gehab MA. Clinical approach to the hyperosmolar patient. *Critical Care Clinics* 5: 797-805, 1987.
33. Kreisberg RA. Lactic acidosis: An update. *J Intensive Care Med.* 2:76 - 84, 1987.
34. Olgun N, Çelik S. Metabolik Endokrin ve Sıvı Elektrolit Bozukluklarına İlişkin Aciler. İç: Eti Aslan F, Olgun N: Erişkinlerde Acil Bakım. Ankara Akademisyen Kitapevi; 2014. p. 461-76.
35. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, TEMD Diabetes Mellitus Eğitim ve Çalışma Grubu. TEMD Diyabet ve Komplikasyonlarının Tanı, İzlem ve Tedavisi Kılavuzu, 7. Baskı, BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve

Tanıtım Ltd. Şti. Ankara, 2015.

36. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. JAMA J Am Med Assoc. 1979;241(19):2035–8.
37. Said G. Diabetic Neuropathy: on updata. J Neurol 1996; 243: 431–440.
38. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. In: Diabetes. 1997.
39. Younger DS, Bronfin L. Overview of Diabetic Neuropathy. Seminars in Neurology 1996; 16: 107–113.
40. Bayraktar Z. Diabetik retinopatinin sınıflandırılması, erken tanı ve takibi. T Oft Gaz 1990;20(2):136-9.
41. Özçetin H. Pratik göz hastalıkları. 2nci Baskı, Bursa: F. Özsan Matbaacılık Ltd Şti, 2000:111-2.
42. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994;112(9):1217-28.
43. Guyer D, Yanuzzi L, Shields J (Editor). Retinavitreous- macula. In: Aiello L, Cavallerano D, Aiello A, Bursell S. Diabetic retinopathy. WB Saunders Co, 1999:316-29.
44. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 1983; 32 (Suppl 2):64-78.
45. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephrophathy: From haemodynamics to molecular pathology. Eur J Clin Invest. 2004;34(12):785–96.
46. Friedman EA. Renal syndromes in diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25:293-24.
47. Phillips AO, Steadman R. Diabetic nephropathy: The central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. Histol Histopathol 2002; 17:247-52.
48. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes. 1997;46(11):1829–39.

49. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of Type 1 diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:930-7.
50. S. M. Haffner, C. Gonzales, R. A. Valdez, L. Mykkänen, H. P. Hazuda, B. D. Mitchell, A. Monterrosa and M. P. Stern Is microalbuminuria part of the prediabetic state? The Mexico City Diabetes Study *Journal diabetologia* Springer Berlin volume 36, November 10, 1.
51. Hollenberg NK. Treatment of the patient with diabetes mellitus and risk of nephropathy: what do we know, and what do we need to learn? *Arch Intern Med* 2004;164:125-30.
52. Wang PH, Chahners TC. Metaanalysis of effects of intensive blood-glucose control on the late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-9.
53. Alderman MH. JNC 7: Brief summary and critique. In: *Clinical and Experimental Hypertension*. 2004. p. 753–61.
54. Azizi M, Ménard J. Combined Blockade of the Renin Angiotensin System with ACE Inhibitors and AT1 Receptor Antagonists. In 2004. p. 485–516.
55. Jinda RM, Salifu RM, Patel TG, et al. Prevalence of diabetic nephropathy in an underserved rural community. *Indian J Nephrol* 2012;22:484-5.
56. Jones RK, Hamton D, O’Sullivan DJ, et al. Diabetes and renal disease. *Clin Med* 2013;13:460-4.
57. The DECODE Study group, Age and sex specific prevalences of IGT and DM in European Cohorts, *Diabetes Care* 26:61-69, 2003.
58. Hillege, H. L. et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106, 1777–1782, 2002.
59. Fioretto P, Caramori ML, Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007. *Diabetologia*. 2008;51(8):1347-55.
60. American Diabetes Association. Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care*. 2016;39(1):S1–112.
61. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 6th edition. International Diabetes Federation; 2013.

62. International Diabetes Federation. IDF Diabetes, 7 ed. Brussels, Belgium. Brussels,Belgium. 2015.
63. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279-90.
64. Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study 2000;23(1): 40-44.
65. Prevention C for DC and. National diabetes statistics report, 2017. Atlanta, GA Centers Dis Control Prev US Dept Heal Hum Serv. 2017.
66. Nyenwe EA, Dagogo-Jack S. Metabolic syndrome, prediabetes and the science of primary prevention. *Minerva Endocrinol* 2011;36:129–45.
67. Dagogo Jack S, Askari H, Tykodi G. Glucoregulatory physiology in subjects with low-normal, high-normal, or impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2031–6.
68. Kanat M, Winnier D, Norton L, Arar N, Jenkinson C, DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. The relationship between b-cell function and glycated hemoglobin: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes Care* 2011;34:1006–10.
69. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006; 29(5):1130–1139.
70. Papaetis G. Incretin-based therapies in prediabetes: current evidence and future perspectives. *World J Diabetes* 2014;5:817–34.
71. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, Holst JJ. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717–23.
72. Aritz L, Cristina L-V, Jose A-Q, Veronica G-A, Bibiana R, Esther T, et al. Role of bioactive lipid mediators in obese adipose tissue inflammation and endocrine dysfunction. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;419:44–59.
73. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and

- NIDDM. Diabetes. 1997;46(1):3–10.
74. Sabanayagam C, Shankar A, Lim SC, Lee J, Tai ES, Wong TY. Serum C-reactive protein level and prediabetes in two Asian populations. *Diabetologia*. 2011;54(4):767–75.
 75. Anderson SG, Dunn WB, Banerjee M, Brown M, Broadhurst DI, Goodacre R, Cooper GJ, Kell DB, Cruickshank JK. Evidence that multiple defects in lipid regulation occur before hyperglycemia during the prodrome of type-2 diabetes. *PLoS One* 2014;9:e103217.
 76. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6):393–403.
 77. Indonesian Diabetes Association. Guidelines on the management and prevention of prediabetes. *Acta Med Indones*. 2014;46(4): 348–359.
 78. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007;24(5): 451–463.
 79. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2339–2350.
 80. Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care*. 2007; 30(12):3131–3140.
 81. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes 2016: *Diabetes Care* 2016;39:S1–112.
 82. Power D. Standards of medical care in diabetes: Response to position statement of the American Diabetes Association Vol. 29, *Diabetes Care*. 2006. p. 476.
 83. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva(Switzerland): World Health Organization; 2006.
 84. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 305-12.
 85. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic

- adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 800-11.
86. Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, Arturi F, Succurro E, Perticone M, et al. One-hour post-load hyperglycemia is a stronger predictor of type 2 diabetes than impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 14: 2573.
 87. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1310-7.
 88. Godsland IF, Jefs JAR, Jonston DG. Loss of beta cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range. Vol. 47, *Diabetologia*. 2004. p. 1157–66.
 89. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007;24(5): 451–463.
 90. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyles interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta analysis. *BMJ*. 2007; 334(7588):299.
 91. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S73–S85.
 92. De Nicola L, Conte G, Minutolo R: Prediabetes as a Precursor to Diabetic Kidney Disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2016, 67(6):817-819.
 93. Melsom T, Schei J, Stefansson VT, Solbu MD, Jenssen TG, Mathisen UD, Wilsgaard T, Eriksen BO: Prediabetes and Risk of Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in the General Nondiabetic Population: A Prospective Cohort Study, 2016 Jun;67(6):841-50.
 94. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER, Saran R, Yee J, Hedgeman E, Pavkov M, Eberhardt MS, Williams DE: Prevalence of chronic kidney disease in US adults 55 with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephro*, 2010 Apr;5(4):673-82.
 95. Echouffo-Tcheugui J, Narayan K, Weisman D, Golden SH, Jaar B:

- Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2016, 33(12):1615-1624.
96. Nah EH, Cho S, Kim S, Cho HI: Comparison of Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (ACR) Between ACR Strip Test and Quantitative Test in Prediabetes and Diabetes. *Ann Lab Med* 2017, 37(1):28-33.
 97. Schottker B, Brenner H, Koenig W, Muller H, Rothenbacher D. Prognostic association of HbA1c and fasting plasma glucose with reduced kidney function in subjects with and without diabetes mellitus. Results from a population-based cohort study from Germany, 2013 Nov;57(5):596-600.
 98. Rodrigues M, Dias CB: Microalbuminuria in non diabetic population as an marker of nephropathy. *Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia* 2016, 38(2):203-208.
 99. Branda JIF, de Almeida-Pititto B, Ferreira SRG: Diabetic kidney disease in prediabetes. *Obesity Medicine* 2019:100-105.
 100. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D: Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes care* 2005, 28(10):2436-2440.
 101. Burden of Undiagnosed Type 2 Diabetes in Diabetic Kidney Disease: A Japanese Retrospective Cohort Study.
 102. Liang CC, Lin PC, Lee MY, Chen SC, Shin SJ, Hsiao PJ, Lin KD, Hsu WH: Association of Serum Uric Acid Concentration with Diabetic Retinopathy and Albuminuria in Taiwanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences* 2016 Aug 2;17(8):1248.
 103. Fukui, M.; Tanaka, M.; Shiraishi, E.; Harusato, I.; Hosoda, H.; Asano, M.; Kadono, M.; Hasegawa, G.; Yoshikawa, T.; Nakamura, N. Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus; 2008 May;57(5):625-9..
 104. Fu CC, Wu DA, Wang JH, Yang WC, Tseng CH: Association of C-reactive protein and hyperuricemia with diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Acta diabetologica* 2009, 46(2):127-134.

105. Hyperuricemia is an independent risk factor for new onset micro-albuminuria in a middle-aged and elderly population: a prospective cohort study in taiwan; 2013 Apr 24;8(4):e61450.
106. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med* 2005; 118: 816–826.
107. Rao GN, Corson MA, Berk BC Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991, 266: p.8604–8608.
108. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004, 44: p.642–650.
109. Bakris GL Slowing nephropathy progression: Focus on proteinuria reduction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3: p3-10.
110. Iseki K. Factors influencing the development of end-stage renal disease. *Clin Exp Nephrol*. 2005;9(1):5–14.
111. Correlation Between Prediabetes Conditions and Microalbuminuria.
112. Meigs JB, D'Agostino RB, Sr, Nathan DM, Rifai N, Wilson PW. Longitudinal association of glycemia and microalbuminuria: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*.2002;25(6):977-83.
113. Franciosi M, Pellegrini F, Sacco M, De Berardis G, Rossi MCE, Strippoli GFM, et al. on behalf of the IGLOO (Impaired Glucose tolerance, and Long-term Outcomes Observational Study) Study Group: Identifying patients at risk for microalbuminuria via interact.2013;5(2):741-744
114. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (Aus.Diab.). *Am J Kidney Dis*.2004;44(5):792-8.
115. Wang XL, Lu JM, Pan CY, Tian H, Li CL. A comparison of urinary albumin excretion rate and microalbuminuria in various glucose tolerance subjects. *Diabet Med*.2005;22(3):332-5.
116. Thoenes M, Reil JC, Khan BV, Bramlage P, Volpe M, Kirch W, et al. Abdominal obesity is associated with microalbuminuria and an elevated

cardiovascular risk profile in patients with hypertension. Vasc Health Risk Manag.2009;5(4):577-85.

117. Dutta, D., Choudhuri, S., Mondal, S. A., Mukherjee, S. & Chowdhury, S. Urinary albumin: creatinine ratio predicts prediabetes progression to diabetes and reversal to normoglycemia: role of associated insulin resistance, inflammatory cytokines and low vita, 2014 Jul;6(4):316-22.
118. To study the Association of Microalbuminuria in Prediabetes. Dr A. R. Mohamed Rasheed et al JMSCR Volume 07 Issue 11 November 2019.



