

# Prediyabetin Önemi ve Tedavi Yaklaşımı

Yüksel Altuntaş<sup>1</sup>, Feyza Yener Öztürk<sup>1</sup>

## ÖZET:

### Prediyabetin önemi ve tedavi yaklaşımı

Prediyabet, tip 2 diyabet ve normoglisemi arasındaki ara dönem olarak tanımlanabilir. Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl olması (Bozulmuş açlık glukozu) ya da 75 gr oral glukoz tolerans testinde 2 saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl olması (Bozulmuş glukoz toleransı) prediyabet olarak adlandırılır. ADA 2010 önerilerine göre HbA1c düzeyinin %5.7-6.4 arasında olması da prediyabet kabul edilmiştir. Prediyabetiklerin her yıl %5-10'u aşikar tip 2 diyabete dönüşmektedir. Dislipidemi, hipertansiyon ve obezite ile ilişkili olan prediyabet, kardiyovasküler hastalık açısından ciddi risk faktörüdür. Bu nedenle, prediyabetin erken tanınması ve tedavisi ile tip 2 diyabet gelişimine müdahale edilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Prediyabet, Tip 2 diyabet, Bozulmuş glukoz toleransı, Bozulmuş açlık glukozu

## ABSTRACT:

### The importance of prediabetes and therapeutic approach

Prediabetes is the intermediate period between normoglycemia and type 2 diabetes mellitus. Fasting plasma glucose concentration between 100 and 125 mg/dl (Impaired fasting glucose) or second hour plasma glucose concentration of oral glucose tolerance test between 140-199 mg/dl (Impaired glucose tolerance) is termed as prediabetes. Also, HbA1c level between 5.7-6.4% has been accepted as prediabetes according to the recommendations of ADA in 2010. Every year 5 to 10% of prediabetic patients progress into type 2 diabetes mellitus. As associated with dislipidemia, hypertension and obesity, prediabetes is an important risk factor for developing cardiovascular diseases. So, early diagnosis and treatment for prediabetes may interfere in preventing type 2 diabetes development.

**Key words:** Prediabetes, type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(4):238-42



<sup>1</sup>Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Yüksel Altuntaş,  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları  
Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373-5151

E-posta / E-mail:  
yuksealtuntas@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
23 Kasım 2015 / November 23, 2015

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
26 Kasım 2015 / November 26, 2015

## GİRİŞ

Prediyabet, tip 2 diyabet (DM) için yüksek risk içeren bir ara hiperglisemi durumudur. Prediyabetiklerin her yıl %5-10'u aşikar tip 2 diyabete dönüşmekte ve aynı oranda da normoglisemiye dönmektedir. Normal glukoz metabolizması ile aşikar diyabet arasındaki süreç 'prediyabetik dönem' olarak adlandırılır (1).

1997 yılına kadar normal glukoz toleransından tip 2 diyabete geçişte sadece bozulmuş glukoz toleransı (BGT) devresi tarif edilmekteydi. 1997'den sonra Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından tip 2 diyabetik olmayıp açlık plazma glukozu (APG) 100 - 125 mg/dl arasında olanlar için yeni bir prediyabetik terminoloji getirildi (2). Bu durum bozulmuş açlık glukozu (BAG) olarak adlandırıldı. Böylelikle tip 2 diyabet öncesinde BGT 'den sonra BAG de yerine almaya başladı. Prediyabet dediğimizde izole BAG, izole

BGT ve kombine BAG ve BGT olmak üzere 3 durum söz konusudur. Kombine BAG ve BGT olanlarda diyabet riski sadece BAG veya BGT olanlara göre 2 kat daha fazladır (3-8). 2003 yılında ADA tarafından yapılan revizyon ile APG 100-125 mg/dl arası (BAG) ve 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arası (BGT) prediyabet olarak kabul edilmektedir (Tablo 1). Prediyabet; dislipidemi, hipertansiyon ve obezite ile yakın ilişkilidir. Ayrıca DM ve kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörüdür.

Yapılan çalışmalarda HbA1c düzeyi arttıkça DM gelişme riskinin de arttığı gösterilmiştir (9,10). Ayrıca prediyabet tanısında HbA1c'den de faydalanılması önerilmektedir. Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, HbA1c düzeyi %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına

**Tablo 1: Prediyabet sınıflaması**

Bozulmuş Açlık Glukozu: APG 100 -125 mg/dl veya
Bozulmuş Glukoz Toleransı: 75 gr OGTT'de 2 saat PG 140-199 mg/dl veya
HbA1c %5.7-6.4

alınmaları gerektiğini bildirmiştir. ADA 2010 önerilerine göre HbA1c düzeyinin %5.7–6.4 arasında olması prediyabet kabul edilmiştir (Tablo 1) (11). Ayrıca Botnia çalışmasından elde edilen veriler ile OGTT'de 1.saat plazma glukozu > 155 mg/dl iken ATPIII'e göre metabolik sendrom kriteri taşıyan nondiyabetiklerin diyabet açısından düşük-orta-yüksek olarak riskli olarak sınıflandırılması önerilmiştir (12). Yine normal glukoz toleransı olup OGTT'de 1.saat plazma glukozu  $\geq$  155 mg/dl olanların, bozulmuş açlık glukozundan daha fazla diyabet riskine yol açtıkları bildirilmiştir (13).

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 (1). Yaşam boyu izlenen prediyabetli hastaların yaklaşık %70'i hayatlarının ileriki dönemlerinde diyabet hastası olmaktadır.

Prediyabet, ileride diyabet gelişme riskinin yüksek olduğunun bir göstergesidir ve sadece diyabet için değil kardiyovasküler hastalıklar için de yüksek risk oluşturur. BAG ve BGT obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Kan şekeri normal olan bireylerle karşılaştırıldığında prediyabetik hastalarda diyabet riski belirgin olarak yüksektir. Normal kan şekeri-ne sahip olan hastalara oranla prediyabetik hastalarda kardiyovasküler mortalite de belirgin olarak artmıştır (14,15). Daha önceden yapılan prospektif randomize çalışmalar, yaşam şekli modifikasyonlarının ve farmakolojik ajanların prediyabetik hastaların Tip 2 DM gelişme riskini ve kardiyovasküler risk faktörlerini belirgin azalttığını göstermiştir (16).

## FİZYOPATOLOJİ

BAG ve BGT'de hem insülin direnci hem de beta

hücre defekti bulunmaktadır. Fakat insülin direncinin yerleri farklıdır. BAG'li bireylerde, karaciğerde ciddi hepatik insülin direnci ile beraber iskelet kasında normal/normale yakın insülin duyarlılığı bulunurken, BGT'li bireylerde ise iskelet kasında ciddi insülin direnci ile beraber karaciğerde orta derecede insülin direnci bulunur (15-19). Yapılan hiperglisemik klamp çalışmalarında BGT'de birinci ve ikinci faz insülin salgısının bariz olarak azaldığı gösterilmişken; son yapılan bir çalışmada birinci faz insülin salgısının hem BAG hem de BGT'de belirgin azalmış olduğu, ikinci faz insülin salgısının ise sadece BGT'de azalmış olduğu gösterilmiştir (20-22). OGTT de 2.saat plazma glukoz düzeyinin artması BAG aksine BGT'de daha ciddi bir insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar BAG ve BGT'de kesin bir beta hücre defektini göstermektedir (22).

Obez disglisemik gençlerde yapılan çalışmada glukoz duyarlılığı azaldıkça, glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) veya glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) düzeylerinde herhangi bir azalma olmaksızın inkretin etkide bozulma gösterilmiştir (23).

Buna karşın yapılan başka bir çalışmada prediyabetiklerde oral glukozu GLP-1 cevabında azalma gösterilmiştir. Bu sonuç tip 2 diyabetin erken prevansiyonunda GLP-1 R agonistlerinin kullanılabilir bir ajan olduğunu göstermektedir (24,25).

## TİP 2 DİYABETES MELLİTUS EVRELERİNDE PRE DİYABETİK DÖNEM

Tip 2 diyabetin 4 evresinden ilk ikisi olan prekllinik evre ve BGT evreleri prediyabetik döneme aittir.

**1-Preklinik Dönem (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem):** Beta hücrelerinin fonksiyonu nispeten normal olduğundan periferik direnci yenmek için çok fazla insülin salgılanır. Bu dönem de kan glukozu ve OGTT normaldir.

**2-BGT Dönemi (Postprandial hiperglisemik hiperinsülinemik dönem):** Aşırı çalışan beta hücrelerinde yorgunluk ve salgı yetmezliği oluşur. Açlık glisemisi normal, OGTT'nin 2. saatinde glukoz değeri 140 mg/dl'yi geçer. Hiperinsülinemi devam etmekle beraber insülin direnci yenilemez. Bu dönemde koroner arter

hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliceridemi, HDL kolesterol düşüklüğü sık görülür. Kompense dönemde insülin direncine sebep olan nongenetik faktörler azaltılabilirse aşikar diyabetin ortaya çıkışı geciktirilebilir. Kompense dönem ile aşikar diyabet dönemi arasında 10-20 yıl olduğu düşünülmektedir.

### 3-Erken Klinik Dönem (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)

**4-Klinik Diyabet Dönemi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem):** Aşikar diyabet döneminin başlangıcında insülin salgı yedeği yeterli olduğu için diyet ve oral antidiyabetik ilaçlar (OAD) yeterli olmaktadır. Bu dönem uzun yıllar sürer. Beta hücre yedeği zamanla azaldığı için insülin tedavisine ihtiyaç vardır

## PREDİYABET VE REAKTİF HIPOGLİSEMİ İLİŞKİSİ

Tip 2 diyabete gidişte prekllinik evre ve bozulmuş glukoz toleransı evrelerinde ikinci faz insülin salgısının önce relatif artışı daha sonra da azalması meydana gelir. Bu durum geç ve fazla salgılanmış insülin anlamına gelir ki, bu da hipoglisemiye yol açar. Yemeklerden 2-5 saat sonra oluşan hipoglisemi reaktif hipoglisemi olarak adlandırılır. Erken, idiopatik ve geç reaktif hipoglisemi olarak sınıflanabilir (25-27).

**1-Erken Reaktif Hipoglisemi:** OGTT de ilk 2 saatte oluşur. Erken reaktif hipoglisemi midenin erken boşalmasına bağlı olabileceği gibi abartılı inkretin etkiye bağlı olarak da oluşabilir. Gerçi inkretin artışında da midenin erken boşalması söz konusudur (28). Oral glukoz uyarısına cevap olarak insülin salgısı artar. Bu durum artan GLP-1 ve GIP aracılığı ile oluşur. Sonuçta aşırı insülin ekzositozu ve GLUT-4 kanallarının erken upregulasyonu ile hipoglisemi meydana gelir. İnsülin salgısına ilave olarak artan GLP-1, glukagonu baskılar. Böylelikle hipoglisemiye cevapta yetersizlik oluşarak ve de mide boşalması hızlanarak erken hipoglisemi kolaylaşır. Sonuçta glukoz yüklenmesine bağlı olarak inkretin etkiye bağlı erken oluşan bir reaktif hipoglisemi meydana gelir (29).

**2-İdiopatik Reaktif Hipoglisemi:** OGTT'de 3.saatte oluşur. Daha çok gençlerde ve nonobezlerde oluşur.

Nedeni ve patofizyolojik önemi tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu tip hipoglisemide genellikle diyabet gelişmez.

**3-Geç Reaktif Hipoglisemi:** OGTT de 3.-5. saatler arasında oluşur. Geç reaktif hipoglisemi kısmen insülin direnci sendromuna bağlı olabilir. Muhtemelen bu durum gecikmiş insülin salgısının bir sebebi olabilir. Böylelikle de GLUT-4'ün gecikmiş insersiyonu söz konusu olabilir. BGT'de, oral glukoz veya karışık öğüne cevap olarak birinci faz insülin salgısının inhibe olması sonucu 60-90.dakikalarda kan glukoz düzeyinin artışı buna karşın 90-120. dakikalarda ikinci faz insülin salgısının abartılı rölatif artışına bağlı olarak geç reaktif hipoglisemi meydana gelebilir. Tüm bu nedenler ile geç reaktif hipoglisemi diyabetin habercisi olabilir (30,31).

## TEDAVİ

ADA, 2014 yılında klinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak BAG, BGT veya HbA1c %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) olan diyabet açısından yüksek riskli kişilerde %7 kilo kaybı sağlayacak ve haftada en az 150 dakika orta derecede fizik aktiviteyi hedefleyecek şekilde yaşam tarzı değişikliği yapılmasını önermiştir (32). Metformin ile prediyabetik hastalarda diyabet riskinin azaldığı ve uzun dönemde güvenilir olduğu kanıtlanmıştır (33). Bu nedenle özellikle VKİ≥35 kg/m<sup>2</sup> olanlarda, 60 yaş altındakilerde, GDM hikayesi, ciddi obezite, progresif hiperglisemi gibi yüksek riskli prediyabetik hastalarda yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak metformin verilebilir. Prediyabetik hastaların en az yılda bir kez diyabet gelişimi açısından izlenmesi ve modifiye edilebilir kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinin prediyabetiklerin tedavisinde yer alabileceği ileri sürülmektedir (34). Yine inkretin bazlı tedavilerin hem BAG hem de BGT tedavisinde ümit vaat edeceği ileri sürülmektedir (35) (Tablo 2).

**Tablo 2:** BAG ve BGT'de ilaç tedavisi

BAG:Metformin  
BGT: Metformin, Alfa-glukozidaz inhibitörleri, Tiazolidinedionlar, DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 reseptör analogları

## SONUÇ

Prediyabet ile erken nefropati, kronik böbrek hastalığı, diyabetik retinopati, nöropati ve makrovasküler hastalık riskinde artış arasında ilişkiler olduğu gösterilmiştir. Prediyabetiklere yaşam tarzı müdahalesi ile komplikasyonlarda %40-70 arasın-

da risk azalması sağlandığı belirlenmiştir. Bu nedenle prediyabetin tanınması diyabet tedavisi için en önemli basamaktır. Prediyabet daha ilk kez tanındığında, hemen tedavi edildiğinde veya erken olarak tedavi edildiğinde etkili olarak tedavi edilmiş olur ve tip 2 diyabetin doğal seyrine müdahale edilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279-90.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
3. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 305-12.
4. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19:708-23.
5. Dankner R, Abdul-Ghani MA, Gerber Y, Chetrit A, Wainstein J, Raz I. Predicting the 20-year diabetes incidence rate. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 551-8.
6. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareeboo H, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999; 22: 399-402.
7. Gabir MM, Hanson R, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1113-8.
8. de Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1686-90.
9. 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.
10. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: A systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33: 1665-73.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl1): S11-S61.
12. Abdul-Ghani MA, Adbul-Ghani T, Ali N, DeFronzo RA. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1650-5.
13. Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, Arturi F, Succuro 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: jc20152573.
14. 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.
15. Festa A, D'Agostino R, Jr, Hanley AJ, Karter AJ, Saad MF, Haffner SM. Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes* 2004; 53: 1549-55.
16. Godsland IF, Jeffs JA, Johnston DG. Loss of beta cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range. *Diabetologia* 2004; 47: 1157-66.
17. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999; 48: 2197-203.
18. Wasada T, Kuroki H, Katsumori K, Arai H, Sato A, Aoki K. Who are more insulin resistant, people with IFG or people with IGT? *Diabetologia* 2004; 47: 758-9.
19. Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, Van Haefen T, Szoke E, Mitrakou A, et al. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care* 2006; 29: 1909-14.
20. van Haefen TW, Pimenta W, Mitrakou A, Korytkowski M, Jossen T, Yki-Jarvinen H, et al. Disturbances in beta-cell function in impaired fasting glycemia. *Diabetes* 2002; 51(Suppl.1): S265-S70.
21. Pimenta WP, Santos ML, Cruz NS, Aragon FF, Padovani CR, Gerich JE. Brazilian individuals with impaired glucose tolerance are characterized by impaired insulin secretion. *Diabetes Metab* 2002; 28: 468-76.
22. Kanat M, Mari A, Norton L, Winnier D, DeFronzo RA, Jenkinson C, et al. Distinct  $\beta$ -cell defects in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2012; 61: 447-53.
23. Michaliszyn SF, Mari A, Lee S, Bacha F, Tfayli H, Farchoukh L, et al.  $\beta$ -cell function, incretin effect, and incretin hormones in obese youth along the span of glucose tolerance from normal to prediabetes to type 2 diabetes. *Diabetes* 2014; 63: 3846-55.
24. Færch K, Torekov SS, Vistisen D, Johansen NB, Witte DR, Jonsson A, et al. GLP-1 Response to Oral Glucose Is Reduced in Prediabetes, Screen-Detected Type 2 Diabetes, and Obesity and Influenced by Sex: The ADDITION-PRO Study. *Diabetes* 2015; 64: 2513-25.
25. Palardy J, Havrankova J, Lepage R, Matte R, Bêlanger R, D'Amour P, et al. Blood glucose measurements during symptomatic episodes in patients with suspected postprandial hypoglycemia. *N Engl J Med* 1989; 321: 1421-5.
26. Tamburrano G, Leonetti F, Sbraccia P, Giaccari A, Locuratolo N, Lala A. Increased insulin sensitivity in patients with idiopathic reactive hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 885-90.
27. Hofeldt FD. Reactive hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 185-201.

28. Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes and Metabolism* 2000; 26: 337-51.
29. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regulatory Peptides* 2003; 115-21.
30. Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1990; 10: 167-75.
31. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes* 2006; 55: 1430-5.
32. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl1): S14-80.
33. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study *Diabetes Care* 2012; 35: 731-7.
34. Johnson JL, O'Neal KS, Pack CC, Kim MK. Management of a prediabetes case with the DPP-4 inhibitor sitagliptin. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 811-5.
35. Ahmadiéh H, Azar ST. The role of incretin-based therapies in prediabetes: a review. *Prim Care Diabetes* 2014; 8: 286-94.