

## Prediyalet koroner arter hastalığı eşdeğeri olma yolunda

### Prediabetes, becoming the equivalent of coronary artery disease

Dr. Köksal Ceyhan, Dr. Fatih Altunbaş

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tokat

**Özet**– Prediyalet kan şekerinin normalden daha yüksek ancak, diyabet tanısı koyduracak düzeyden daha düşük olması şeklinde tanımlanır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yapılan geniş çalışmalarda prediyalet prevalansının belirgin bir artış eğilimi içinde olduğu görülmüştür. “Centers for Disease Control and Prevention” verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri’nde 79 milyon prediyaletli hasta bulunmaktadır. Bu durum, tüm dünyada geniş bir popülasyonun yakın bir gelecekte diyabet gelişme riski altında olduğunu göstermektedir. Diyabet gelişimi ile olan güçlü ilişkisinin yanında, prediyalet kardiyovasküler hastalıkların ve komplikasyonlarının gelişme riskini artırmaktadır. Bu yazıda, prediyalet tanımı, tespiti, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi ve tedavisi tartışıldı.

**Summary**– Prediabetes refers to a state where blood glucose levels are higher than normal, but not high enough to meet the diagnostic criteria for diabetes mellitus. Similar to the worldwide trend, data derived from large studies has shown an increasing trend in the prevalence of prediabetes in Turkey. According to the Centers for Disease Control and Prevention data, 79 million individuals in the United States have prediabetes. This implies a large population worldwide is at risk of developing diabetes in the near future. In addition to its strong association with the development of diabetes, prediabetes itself represents an increased risk of developing cardiovascular disease and its complications. This review will focus on definition, detection, association with cardiovascular disease and treatment of prediabetes.

Prediyalet, plazma açlık glikoz (PAG) konsantrasyonunun diabetes mellitus (DM) tanısı için belirlenmiş sınır değerlerin altında, ancak normal glikoz konsantrasyon değerlerinin üzerinde saptandığı durumları tanımlayan, tedavisi olan ciddi bir tıbbi problemdir. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 79 milyon insanın prediyalet olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ABD’de 18 yaş ve üzeri hastalarda prediyalet prevalansının %14.2 olduğu saptanmıştır.<sup>[1]</sup>

TEKHARF çalışması sonuçlarına göre ülkemizde diyabetin 2007/08 yılı prevalansı 35 yaş ve üzeri nüfusta %11.3 (3.3 milyon kişi), prediabet prevalansı ise %13.9 (4.1 milyon kişi) olarak tahmin edilmiştir. Yine TEKARF verilerine göre diyabetteki artış hızı yılda %6.7 veya 10-11 yılda ikiye katlanmak olduğu vurgulanmıştır.<sup>[2]</sup> Ülkemizde yapılan diğer bir büyük ölçekli bir çalışmada 20 yaş üzeri hastalarda DM oranı %7.2, bozulmuş glikoz toleransı (BGT) oranı %6.7 olarak

bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> Sonuçları yeni açıklanan ve 2010 yılında bu çalışmanın tekrarı niteliğinde yapılmış bir araştırmada DM oranı %13.7, BGT oranı %13.9 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada prediyaletik nüfus yaklaşık 14 milyon kişi olarak açıklanmıştır.<sup>[4]</sup> Bu iki çalışma karşılaştırıldığında 12 yıllık süre içerisinde DM oranının %90, BGT oranının %110 arttığı dikkati çekmektedir. Bu veriler prediyalet yaygınlığını ve toplum sağlığı açısından önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

#### Kısaltmalar:

ADA	Amerikan Diyabet Derneği
BAG	Bozulmuş açlık glikozu
BGT	Bozulmuş glikoz toleransı
DM	Diabetes mellitus
KV	Kardiyovasküler
NDDG	National Diabetes Data Group- Ulusal Diyabet Veri Grubu
NGT	Normal glikoz toleransı
OGTT	Oral glikoz tolerans testi
PAG	Plazma açlık glikozu

#### Prediyalet patofizyolojisi ve tarihsel gelişimi

Prediyalet, bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve BGT olmak üzere iki alt gruptan oluşmaktadır. Çoğunlukla birlikte değerlendirilseler de bu iki grubun patofizyo-

Geliş tarihi: 28.02.2012 Kabul tarihi: 24.07.2012

Yazışma adresi: Dr. Köksal Ceyhan, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tokat.

Tel: +90 356 - 212 95 00 e-mail: kceyhan09@yahoo.com

© 2012 Türk Kardiyoloji Derneği

lojik etyolojileri farklıdır. İzole BGT’de kas dokusunda orta ya da ciddi insülin direnci ve gecikmiş birinci ve ikinci evre insülin salınım kusuru,  $\beta$ -hücrelerinde %80 fonksiyon kaybı varken, izole BAG’de karaciğer dokusunda orta düzeyde insülin direnci, gecikmiş birinci evre insülin salınımı ve kas dokusunda normal ya da normale yakın insülin hassasiyeti vardır. Post-mortem analizlerde BAG’li hastalarda  $\beta$ -hücre hacimlerinde %50 azalma gözlenmiştir.<sup>[5]</sup>

Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) 1965’te DM ile ilgili ilk uzman görüşü raporunu<sup>[6]</sup> yayınlamasının ardından 1979’da National Diabetes Data Group (NDDG) hiperglisemi ile karakterize, glikoz intoleransı olarak adlandırılan ara bir evre tanımlayıp, tanı için 3 kriter önermiştir.<sup>[7]</sup> Yaklaşık bir yıl sonra DSÖ glikoz intoleransı ile ilgili daha basit ve anlaşılır kriterler yayınlamıştır.<sup>[8]</sup> Birçok çalışmada diyabetik retinopati prevalansının 126 mg/dL (7.0 mmol/L) düzeyinde arttığı saptanması üzerine<sup>[9,10]</sup> 1997’de uzman komitesi DM tanı ve sınıflaması ile ilgili yeni bir görüş yayınlamıştır.<sup>[11]</sup> Bu görüşü takiben DSÖ’de DM tanısı için tanımlanan PAG düzeyini 140 mg/dL’den (7.8 mmol/L) 126 mg/dL (7.0 mmol/L) düzeyine çekmiş, BAG ve BGT ile ilgili tanı kriterlerini tekrar düzenlemiştir.<sup>[12]</sup> Bu uzun süreci takiben Amerikan Diyabet Derneği (ADA) toplumda BAG ve BGT’li hastalarda DM gelişme riskinin benzer olarak saptanması sonrası 2003 yılında PAG sınır değerini 126 mg/dL (7.0 mmol/L) seviyesinden 100 mg/dL (5.6 mmol/L) seviyesine çekmiştir.<sup>[13]</sup> Derneğin 2010 yılındaki en son önerisinde ise PAG sınır değeri de-

ğişmemiş, ancak HbA<sub>1c</sub> DM tanı ölçütü olarak eklenmiştir.<sup>[14]</sup> ADA’nın görüşlerine rağmen DSÖ, PAG sınır değerini günümüzde de 126 mg/dL (7.0 mmol/L) olarak kabul etmektedir.

### Prediyabet tanısı ve risk grupları

Prediyabet ve DM her yaşta ve ırktan insanda ortaya çıkabilmesine rağmen bazı grupların hastalığa yakalanma riski daha yüksektir. Afrika kökenli Amerikalılar, Latinler, yerli Amerikalılar, Asya kökenli Amerikalılar ve Pasifik adalarında yaşayan halklarda DM oranları daha yüksektir. Dolayısıyla bu gruplarda prediyabet taraması uygun bir yaklaşımdır.<sup>[15]</sup> Prediyabet ve DM taraması önerilen hastalar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Hastalarda prediyabet ve DM taraması sonrası sonuçların normal olarak saptanması durumunda ADA her 3 yılda bir testin tekrarlanmasını önermektedir. Ayrıca, ADA tarama sıklığının, ilk sonuç ve risk durumuna göre ayarlanabileceğini belirtmektedir.<sup>[15]</sup>

Prediyabetik hastaların izleminde DM’ye ilerleme oranlarının yüksekliği, bu hastalığın artmış kardiyovasküler (KV) ve mikrovasküler komplikasyonların tanısını önemli kılmaktadır. Mevcut bulgular prediyabetik hastaların %70’inden fazlasında DM geliştiğini göstermektedir. BAG ve BGT kombinasyonunda DM gelişme insidansının daha yüksek, izole BGT ve BAG’de ise bu oranların eşit olduğu saptanmıştır.<sup>[16]</sup> Yapılan başka bir çalışmada yıllık ortalama DM gelişim riski BAG ve BGT’de %5-10, PAG düzeyleri nor-

**Tablo 1. Prediyabet ve diyabet taraması önerilen durumlar<sup>[15]</sup>**

#### 1. Kilolu (BKİ $\geq 25$ kg/m<sup>2</sup>) ve aşağıdaki risk faktörlerine sahip erişkinler

- Fiziksel hareketsizlik
- Birinci derece akrabalarda DM öyküsü
- DM riski yüksek ırk ve etnik grup (Afrika kökenli Amerikalı, Latin, yerli Amerikalı, Asya kökenli Amerikalı ve Pasifik adalarında yaşayan halklar)
- Gestasyonel DM veya 4 kg üzerinde bebek doğurma hikayesi
- Hipertansiyon ( $\geq 140/90$  mmHg ya da tedavi alıyor olması)
- HDL  $< 35$  mg/dL (0.90 mmol/L) ve/veya TG  $> 250$  mg/dL (2.82 mmol/L)
- Polikistik over sendromu
- İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar (ciddi obezite, akantozis nigrikans)
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü

#### 2. Kırk beş yaş ve üzeri bireyler (yukardaki ölçütlere sahip olmayan)

BKİ: Beden kütle indeksi; DM: Diabetes mellitus; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; TG: Trigliserit.

**Tablo 2. Prediyabet tanı ölçütleri**

Bozulmuş açlık glikozu
PAG: 100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)
Bozulmuş glikoz toleransı
PAG <100 mg/dL (5.6 mmol/L)
OGTT (75 gr) sonrası 2. saat plazma glikoz konsantrasyonu: 140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L)
HbA <sub>1c</sub> : %5.7-%6.4

PAG: Plazma açlık glikoz konsantrasyonu; OGTT: Oral glikoz tolerans testi.

mal olan bireylerde %0.7 olarak saptanmıştır.<sup>[17]</sup> ADA prediyabet tanısı için 3 farklı testin (PAG, oral glikoz tolerans testi [OGTT] ve HbA<sub>1c</sub> düzeyi) kullanılabilceğini belirtmektedir.<sup>[15]</sup> Prediyabet tanı ölçütleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

### Prediyabet ve kalp hastalıkları

Hiperglisemi, KV hastalıklar (KVH) için tanımlanmış önemli bir risk faktörüdür. Onat ve ark.<sup>[18]</sup> yapmış oldukları kesitsel toplum bazlı bir çalışmada açlık insülin düzeyinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Gerek diyabetli gerekse prediyabetik hastalarda KVH yanında kanserden ölüm riskinin de normal kan şekeri düzeyi olan bireylere göre artmış olduğu bildirilmiştir.<sup>[19-21]</sup> Avrupa ülkelerini kapsayan DECODE çalışmasında, KV risk faktörleri açısından gerekli istatistiksel düzeltmelerden sonra yapılan karşılaştırmada tip 2 DM’li hastaların DM olmayanlara göre KVH riskinin iki kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. DECODE çalışmasında hem PAG, daha çok da oral glikoz yüklenmesi sonrası tespit edilen plazma glikoz değerleri ile KV risk arasında bir ilişki olduğu görülmüştür.<sup>[22]</sup> Ayrıca OGTT 2. saat plazma glikoz değerine PAG eklenmesinin KV riskte ilave bir artış yapmamış olması bu çalışmadan elde edilen önemli bir bulgudur. Framingham Offspring<sup>[23]</sup> ve Hoorn<sup>[24]</sup> çalışması verileri de bu bulguları desteklemektedir. DECODE kohortu’nun uzun dönem izlem (diyabetli olmayan, başlangıç açlık kan şekeri <6.1 mmol/L ve 2 saatlik kan şekeri <7.8 mmol/L olan 23440 katılımcı, ortanca 9 yıl izlem) sonuçlarının değerlendirildiği yakın zamanlı bir çalışmada ise OGTT (2. saat) kan şekeri değerleri, başlangıç veya açlık kan şekeri değerinden yüksek olan prediyabetiklerin yüksek olmayan guruba göre artmış KV riske sahip oldukları belirlenmiştir.<sup>[25]</sup> Onat ve ark.<sup>[19]</sup> tarafından ülkemizde gerçekleştirilen büyük ölçek-

li bir çalışmada DM ve KAH olmayan 2619 yetişkin yaklaşık 7 yıl süre ile izlenmiştir. Bu çalışmaya göre BAG ve BGT erkeklerde KAH riski ile ilişkili değilken, BGT’nin kadınlarda KAH’nın bağımsız bir öngördürücüsü olduğu saptanmıştır. Çalışmada ayrıca HDL’nin kusurlu işlevinin özellikle kadınlarda BGT aracılı DM gelişiminde önemli olduğu vurgulanmıştır. Onat ve ark.<sup>[26]</sup> tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise 2261 DM olmayan yetişkin 8 yıl izlenmiş ve cinsiyet, DM yönünden aile öyküsü, açlık kan şekeri düzeyi, bel çevresi, yaş, HDL-dışı kolesterol, serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi ve fiziksel hareketsizliğin yeni DM gelişmesinde bağımsız öngördürücüleri olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada yangının yeni DM gelişmesinde çok önemli bir belirleyici olduğu ve serum CRP düzeyinin önemli ve kullanışlı bir öngördürücü olabileceği bildirilmiştir.

Funagata çalışmasında BAG ile karşılaştırıldığında BGT’li bireylerde yüksek KV mortalite oranları saptanmıştır.<sup>[27]</sup> Asya ülkelerini kapsayan DECODE çalışması verileri de bu bulguyu destekler niteliktedir.<sup>[28]</sup> Şüphelenilen ya da tespit edilen KAH nedeniyle koroner anjiyografi uygulanmış 1040 hastanın alındığı ve ortalama 3.8 yıl takip süresi olan Austrian çalışmasında KV olaysız sağkalım oranları BGT ve yeni tanı DM’li hastalarda (her ikisi de oral glikoz yüklenmesi sonrası plazma glikoz değerlerinin yüksek olması ile karakterizedir) benzer olarak saptanmıştır. Bu çalışmada her iki grubun makrovasküler olay oranı normal glikoz toleranslı (NGT) hastalara göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır.<sup>[29]</sup> Tanı konulmuş KAH olan ve NGT değerleri BGT ve tip 2 DM’ye ilerleyen 5000 hastanın alındığı Euro Heart Survey çalışmasında ise hastaların KV prognozunun kötü olduğu bildirilmiş ve hastaların 1 yıllık takiplerinde tüm sebeplere bağlı mortalite NGT’li bireylerde %2.2, BAG veya BGT’li bireylerde %2.7, yeni tanı

tip 2 DM'li hastalarda %5.5 ve bilinen DM'li hastalarda %7.7 olarak hesaplanmıştır.<sup>[30]</sup> Japonya'da yapılan bir çalışmada NGT'li hastalarla karşılaştırıldığında BGT'li hastalarda KVH'lara bağlı ölüm oranlarının belirgin olarak yüksek olduğu görülmüş ancak BAG'li hastalarda bu ilişki belirgin olarak saptanmamıştır.<sup>[31]</sup> Prediyabetiklerde görülen KVH'lara bağlı kötü prognozun nedenlerinden biri bu hastalarda, DM'lerle benzer şekilde koroner kollateral gelişiminin bozulması olabilir. Yaptığımız yakın tarihli bir çalışmada KAH'lı olgularda önemli bir sağkalım belirleyicisi olan koroner kolateral dolaşım gelişiminin prediyabetik hastalarda DM'li hastalarla benzer şekilde bozuk olduğunu gösterdik.<sup>[32]</sup> Daha önce bilinen KVH'sı olmayan 4025 hastanın 7.5 yıl takip edildiği başka bir çalışmada BAG ve BGT'nin KVH riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca, bu çalışmada BAG ya da BGT'nin KVH riskini kadınlarda %56 oranında arttırdığı bildirilmiştir.<sup>[33]</sup> DECODE çalışmasında ise BGT'nin, KVH riskini her iki cinsiyette eşit oranda arttırdığı gösterilmiştir.<sup>[34]</sup> Bütün bu verilerin aksine yayınlanan önemli bir meta-analizde BAG ve BGT'nin KVH riskini hafif düzeyde arttırdığı ve her iki cinsiyet arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir.<sup>[35]</sup>

Diyabetin KAH, hipertansiyon, yaş ve obezite gibi diğer etkenlerden bağımsız olarak kalp yetersizliğine neden olduğu uzun süredir bilinmektedir. Diğer kardiyomiopati risk faktörlerinden bağımsız olaması nedeniyle diyabet ile ilişkili kalp yetersizliği diyabetli kardiyomiopati (DKMP) olarak isimlendirilmiştir.<sup>[36]</sup> Yakın zaman önce yapılan bir kesitsel çalışmada sadece DM'li hastalarda değil aynı zamanda prediyabetik hastalarda da sol ventrikül sistolik ve özellikle diyastol işlev bozukluğunun mevcut olduğu ve sol ventrikül işlev bozukluğunun glikoz metabolizma bozukluğunun şiddeti ile doğru orantılı olduğu ilk defa gösterildi.<sup>[37]</sup> Fakat bu çalışmaya sistolik ve/veya diyastolik kalp yetersizliği, HT, KAH bulunan hastalar da alınmıştı. Yapmış olduğumuz bir çalışmada ise ilk defa sol ventrikül işlev bozukluğuna neden olan diğer etkenlere (HT, KAH, bilinen kalp hastalığı) sahip olmayan DM ve prediyabetik hastalarda sol ventrikül işlevleri doku Doppler parametreleri ile incelendi. Sonuçta DM'li hastalar yanında hipertansiyonlu olmayan ve KAH yönünden düşük riskli (normal koroner anjiyografi, egzersiz veya farmakolojik stres testi) kabul edilen prediyabetiklerde de sol ventrikül fonksiyonlarında konvansiyonel eko-Doppler yöntemle-

riyle saptanamayan sistolik ve diyastolik işlev bozuklukları saptadık. Çalışmamızın sonucu DKMP'ye giden sürecin prediyabetik evrede başladığı ve bu erken (subklinik) işlev bozukluklarının doğrudan glikoz metabolizma bozukluğuna bağlanabileceğini düşündürmektedir.<sup>[38]</sup>

BGT'li bireylerde BAG'li bireylere oranla artmış KVH oranı birkaç mekanizma ile açıklanabilir. En çok kabul görenler, prediyabetiklerin tüm gün boyunca kişinin yüksek kan şekere maruz kalması,<sup>[5]</sup> prediyabetli hastalarda yüksek metabolik sendrom sıklığı<sup>[39]</sup> ve bu hastaların kan şekeri düzeylerindeki diürenal değişim ve dalgalanmaların yol açtığı vasküler hasar olarak bildirilmiştir.<sup>[40]</sup>

### Prediyabet tedavisi

Birçok ortak özelliği olan prediyabet (BAG ve BGT) ve diyabetin benzer tedavi prensipleri vardır. Tedavinin en önemli basamağını risk faktörlerinin modifikasyonu oluşturmaktadır. Prediyabetik hastalarda KV risk değerlendirilmesinde kullanılacak parametreler Tablo 3'de<sup>[41]</sup> özetlenmiştir.

Diyabetli ve prediyabetik hasta gruplarında yapılan DECODE, UKPDS ve MRFIT çalışmaları, plazma glikoz değeri yüksek seyreden hastaların KV mortalitesinin de yüksek olduğunu bildirmiştir.<sup>[22,34,42,43]</sup> Ayrıca UKPDS ve DCCT çalışmaları DM'li hastalarda yüksek plazma glikoz değerlerinin tedavisi ile KV olayların azaltılabildiğini saptamıştır. STOP-NIDDM çalışmasında tokluk kan şekeri tedavisi ile BGT'nin DM'ye ilerlemesinde %30, KV olaylarda %49 azalma elde edilebileceği görülmüştür.<sup>[44]</sup> Plazma kan şekeri düzeylerinde farmakolojik ajanlar ile elde edilen düşüşler sonrası BGT'nin DM'ye ilerlemesinde anlamlı oranda azalma sağlanabileceği bildirilmiştir. Metformin kullanılarak yapılan USDPP ve IDPP çalışmalarında bu oranlar sırası ile %31 ve %26, tiazolidinonlar (TZD) kullanılarak yapılan çalışmalarda ise etkileyici bir şekilde %50-70 arasında saptanmıştır.<sup>[45-47]</sup> Bir diyabet önleme çalışması olan ACT NOW, pioglitazon sonrası BGT'nin DM'ye ilerlemesinde %72 azalma olduğunu göstermiştir.<sup>[47]</sup> Ayrıca BGT'li hastaların %48'inde normal glikoz toleransı değerlerine dönüş izlenmiştir.<sup>[48]</sup> DREAM ve DREAM-ON çalışmalarında rosiglitazon'un DM gelişme riskinde önemli düzeyde (%62) azalma sağladığı fakat bu olumlu etkinin etnisiteye bağlı olarak farklılaştığı gösterilmiştir.<sup>[49,50]</sup> Düşük doz metformin ve rosiglitazon kullanı-

**Tablo 3. Prediyabetik hastaların KV riskinin değerlendirilmesinde kullanılacak parametreler<sup>[41]</sup>**

1. Yüksek plazma glikoz değerleri
  - Açlık
  - Tokluk
2. Obezite
3. Fiziksel hareketsizlik
4. Dislipidemi
  - Hiperkolesterolemi
  - Küçük yoğun LDL parçacıkları
  - HDL kolesterol düşüklüğü
  - Non-HDL kolesterol
5. Hipertansiyon
6. Endotelial disfonksiyon
7. Enflamasyon
8. Prokoagülan zemin

KV: Kardiyovasküler; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.

olarak yapılan CANOE çalışmasında BGT'nin DM'ye ilerlemesinde %66 azalma saptanmıştır.<sup>[51]</sup> Bahsedilen tüm olumlu bulgulara rağmen ADA metformin kullanımını sadece yüksek riskli (yaş <60, beden kütle indeksi (BKİ) >35, HbA<sub>1c</sub> 5.7-6.4) olan BAG ve BGT hastalarına yaşam tarzı değişikliği ile birlikte önerirken,<sup>[52]</sup> Amerikan gıda ve ilaç kurumu (FDA), her iki gruba da ilaç tedavisini önermemektedir.

Plazma glikoz değerleri yüksek hastalarda kilo verme ve fiziksel aktivitenin artırılması gibi hayat tarzı değişikliklerinin değerlendirildiği USDPP ve FIN-D2D çalışmalarında BGT'nin DM'ye dönüşüm oranlarındaki azalma sırası ile %62 ve %58 olarak saptanmıştır.<sup>[53,54]</sup> Bu verileri de göz önüne alarak ADA, kişinin hesaplanan maksimum kalp hızının %50-70'ine ulaşacak şekilde orta yoğunlukta aerobik fiziksel egzersiz önermektedir. Bununla birlikte kontrendikasyonu olmayan hastaların haftada üç gün dirençli egzersize özendirilmesi tavsiye edilmektedir. Ayrıca vücut ağırlıklarının %7'sinin kaybı da hedef olarak gösterilmektedir.<sup>[15]</sup>

Prediyabetik ve DM'li hastalarda küçük yoğun aterosjenik LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) parçacıklarında belirgin bir artış gözlenir. Yapılan birçok çalışmada statin tedavisi sonrası KV olaylarda belirgin düşüşler saptanmıştır. Bu bulgular göz önüne alındığında, ESC (European Society of Cardiology) kılavuzlarında prediyabet ve DM'li hastalarda LDL ko-

lesterol hedefleri yeniden belirlenmiştir. Buna göre, herhangi bir KVH veya kronik böbrek hastalığı varlığı veya KVH öyküsü yokken birden fazla majör risk faktörü veya hedef organ hasarı belirteci varlığında LDL <70 mg/dL önerilmektedir. KVH ve herhangi bir majör risk faktörü olmayan DM ve prediyabetiklerde LDL <100 mg/dL olarak önerilmektedir.<sup>[55]</sup>

Düşük HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol seviyelerini KVH açısından bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. ADA, HDL kolesterol düzeyinin erkeklerde >50 mg/dL, kadınlarda >40 mg/dL olmasını önerirken Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association - AHA) sınır değer vermeden arttırılmasını önermektedir. Düzenli fiziksel egzersiz, diyet ile omega-3 yağ asitlerinin alınması ve niacin tedavisinin HDL kolesterol düzeylerini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca, bazı çalışmalarda tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen pioglitazon kullanımı sonrası HDL kolesterol seviyelerinin arttığı bildirilmiştir.<sup>[56]</sup> Trigliserit (TG) yüksekliği prediyabetik ve diyabetli hastalarda sık rastlanan bir durumdur ve artmış KVH riski ile ilişkilidir. Yapılan büyük çaplı çalışmalarda, TG değerlerindeki düşüşe KVH riskindeki düşüşün eşlik ettiği bildirilmektedir.<sup>[57]</sup> ADA, TG seviyesini <150 mg/dL olarak önermekte ve her iki yılda bir bu hastalarda lipit panelinin değerlendirilmesini tavsiye etmektedir.<sup>[15]</sup>

Hipertansiyon KVH'lar için önemli bir risk faktörüdür ve DM'li hastaların önemli bir bölümünde mevcuttur. Yapılan çalışmalar KVH riskinin 115/75 mmHg değerinin üzerinde artmaya başladığı ve her sistolik 20 mmHg, diyastolik 10 mmHg artışta riskin ikiye katladığı bildirilmiştir. AHA ve ADA, tip 2 DM'li hastalarda hedef kan basıncı değerini <130/80 mmHg olarak bildirirken JNC7 <140/90 mmHg olarak önermektedir.<sup>[58]</sup>

Prediyabet ve DM hastalarda birçok mekanizma üzerinden pıhtılaşmaya uygun bir ortam oluşturmaktadır. ADA, KVH riski yüksek olan bireylerde (Framingham risk skorlamasına göre 10 yıllık risk >%10) primer korumada 75-162 mg aspirin önermektedir. Eğer kişide bilinen bir KVH varsa sekonder korumada da 75-162 mg aspirin tavsiye etmektedir. Hastada aspirin alerjisi olduğu durumlarda 75 mg klopidogrel verilebileceği bildirilmektedir.<sup>[15]</sup>

Sonuç olarak prediyabet, DM gibi koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmelidir. Prediyabetiklerde yaşam tarzı değişiklikleri, diyabete ilerleme-

nin önlenmesi ve KVH gelişmesinin azaltılması açısından özellikle önemlidir. Hastalar risk faktörleri konusunda bilinçlendirilmeli ve yaşam tarzı değişikliği konusunda cesaretlendirilmelidir. Gerekli görüldüğü durumlarda farmakolojik ajan eklemekten kaçınılmalı ve hastalar sıkı bir takip programına alınmalıdır.

***Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.***

## KAYNAKLAR

- James C, Bullard KM, Rolka DB, Geiss LS, Williams DE, Cowie CC, et al. Implications of alternative definitions of prediabetes for prevalence in U.S. adults. *Diabetes Care* 2011;34:387-91.
- Onat A. Türk erişkinlerinde diyabet ve prediyabet: Patogeneze önemli katkı. İçinde: Onat A, editör. Halkımızın kusurlu kalp sağlığına ışık yoluyla, tıbbi büyük katkı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2011. s. 148-58.
- Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
- Satman I. Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması-II (TURDEP-II). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği resmi web sayfası: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2011.
- 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;29:1130-9.
- Diabetes mellitus. Report of a WHO expert committee. World Health Organization technical report series. 1965;310:1-44.
- Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
- WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. World Health Organization technical report series. 1980;646:1-80.
- Borch-Johnsen K. IGT and IFG. Time for revision? *Diabet Med* 2002;19:707.
- Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997;20:785-91.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
- Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S11-61.
- Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S11-61.
- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-9.
- Aroda VR, Ratner R. Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3259-65.
- Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Basar O, Erer B, Uysal O, et al. Fasting insulin levels independently associated with coronary heart disease in non-diabetic Turkish men and women. *Int J Cardiol* 2002;86:61-9.
- Onat A, Can G, Cicek G, Ayhan E, Dogan Y, Kaya H. Fasting, non-fasting glucose and HDL dysfunction in risk of pre-diabetes, diabetes, and coronary disease in non-diabetic adults. *Acta Diabetol* 2011 Jul 16. [Epub ahead of print]
- Zhang L, Qiao Q, Laatikainen T, Soderberg S, Jousilahti P, Onat A, et al. The impact of dyslipidaemia on incidence of coronary heart disease in Finns and Swedes with different categories of glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91:406-12.
- Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, Pyorala K, Soderberg S, Pajak A, et al. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* 2010;53:1867-76.
- Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999;354:617-21.
- Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25:1845-50.
- de Veegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926-31.
- Ning F, Tuomilehto J, Pyorala K, Onat A, Soderberg S, Qiao Q. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care* 2010;33:2211-6.
- Onat A, Can G, Yuksel H, Ayhan E, Dogan Y, Hergenc G. An algorithm to predict risk of type 2 diabetes in Turkish adults: contribution of C-reactive protein. *J Endocrinol Invest* 2011;34:580-6.
- Rijkeliijkhuizen JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Dekker JM. High risk of cardiovascular mortal-

- ity in individuals with impaired fasting glucose is explained by conversion to diabetes: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2007;30:332-6.
28. Qiao Q, Pyorala K, Pyorala M, Nissinen A, Lindstrom J, Tilvis R, et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002;23:1267-75.
  29. Sourij H, Saely CH, Schmid F, Zweiker R, Marte T, Wascher TC, et al. Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographed coronary patients. *Eur Heart J* 2010;31:1583-90.
  30. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006;27:2969-74.
  31. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920-4.
  32. Kadi H, Ceyhan K, Karayakali M, Celik A, Ozturk A, Koc F, et al. Effects of prediabetes on coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2011;22:233-7.
  33. Hadaegh F, Khalili D, Fahimfar N, Tohidi M, Eskandari F, Azizi F. Glucose intolerance and risk of cardiovascular disease in Iranian men and women: results of the 7.6-year follow-up of the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *J Endocrinol Invest* 2009;32:724-30.
  34. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
  35. 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.
  36. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213-23.
  37. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskamper A, Dungen HD, Scherer M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010;53:1331-40.
  38. Ceyhan K, Kadi H, Koc F, Celik A, Ozturk A, Onalan O. Longitudinal left ventricular function in normotensive prediabetics: a tissue Doppler and strain/strain rate echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:349-56.
  39. Goldberg RB, Temprosa M, Haffner S, Orchard TJ, Ratner RE, Fowler SE, et al. Effect of progression from impaired glucose tolerance to diabetes on cardiovascular risk factors and its amelioration by lifestyle and metformin intervention: the Diabetes Prevention Program randomized trial by the Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetes Care* 2009;32:726-32.
  40. Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia. *Am Heart J* 2004;147:803-7.
  41. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2011;108(3 Suppl):3B-24B.
  42. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
  43. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
  44. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
  45. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005;54:1150-6.
  46. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-97.
  47. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.
  48. DeFronzo RA, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement S, Henry RR, et al. Actos Now for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. *BMC Endocr Disord* 2009;9:17.
  49. Boyko EJ, Gerstein HC, Mohan V, Yusuf S, Sheridan P, Anand S, et al. Effects of ethnicity on diabetes incidence and prevention: results of the Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabet Med* 2010;27:1226-32.
  50. DREAM On (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication Ongoing Follow-up) Investigators, Gerstein HC, Mohan V, Avezum A, Bergenstal RM, Chiasson JL, Garrido M, et al. Long-term effect of rosiglitazone and/or ramipril on the incidence of diabetes. *Diabetologia* 2011;54:487-95.
  51. Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC, Retnakaran RR, Raboud J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study.

- Lancet 2010;376:103-11.
52. Introduction: The American Diabetes Association's (ADA) evidence-based practice guidelines, standards, and related recommendations and documents for diabetes care. Diabetes Care 2012;35 Suppl 1:S1-2.
53. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
54. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
55. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-818.
56. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. Diabetes Care 2005;28:1547-54.
57. Wierzbicki AS, Clarke RE, Viljoen A, Mikhailidis DP. Triglycerides: a case for treatment? Curr Opin Cardiol 2012;27:398-404.
58. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560-72.

---

**Anahtar sözcükler:** Açlık; beden kütle indeksi; diabetes mellitus; glikoz tolerans testi; kan şekeri; prediyabetik durum/tanı; Türkiye/epidemioloji.

**Key words:** Fasting; body mass index; diabetes mellitus; glucose tolerance test; blood glucose; prediabetic state/diagnosis; Turkey/epidemiology.