



T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PREDİYABET HASTALARINDA BİYOELEKTRİKSEL  
İMPEDANS PARAMETRELERİNİN KAROTİS İNTİMA MEDIA  
KALINLIĞI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MUHAMMED ERKAM CENGİL**  
KARDİYOLOJİ TIP ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN**  
**DOÇ. DR. MEHMET HAKAN TAŞOLAR**

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. PREDİYABET .....	2
2.1.1 Prediyabet Tanımı .....	2
2.1.3. Prediyabet Patofizyoloji .....	5
2.1.4. Prediyabet ve Tip 2 Diyabet Riski.....	6
2.1.5. Prediyabet ve Ateroskleroz ilişkisi .....	8
2.2. BİYOELEKTRİKSEL İMPEDANS ANALİZİ.....	9
2.2.1. Tanım.....	9
2.2.2. Biyoelektriksel İmpedans Analizi Ölçümü .....	11
2.2.3. Biyoelektriksel İmpedans Analizinin Prediyabette Kullanımı .....	12
2.3.1. Tanım.....	13
2.3.2. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü.....	13
2.3.3. KİMK ve Ateroskleroz İlişkisi .....	15
3. MATERYAL VE METOT .....	17
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA .....	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	29
7. KAYNAKLAR .....	30

## TEŞEKKÜR

Tez sürecindeki ilgi, destek, hoşgörü, yardım ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Hakan TAŞOLAR'a,

Asistanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım, üzerimde çok emeği olan Prof. Dr. Hasan PEKDEMİR'e, Prof. Dr. Necip ERMİŞ'e Prof. Dr. Mehmet CANSEL'e, Prof. Dr. Jülide AKAYCAN'a, Doç. Dr. Adil Bayramoğlu'na, Doç. Dr. Şiho HİDAYET'e; geçmişte beraber çalıştığımız Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR'e ve Prof. Dr. Nusret AÇIKGÖZ'e,

Asistanlık sürecinde birlikte yol aldığım asistan arkadaşlarıma, bilhassa Dr. Yakup YİĞİT'e, Dr. Yasin Adıgüzel'e, Dr. Emre SÖNMEZ'e, Dr. Miraç KARAAĞAÇ'a, Dr. Göktuğ UĞURLUOĞLU'na ve Dr. Hüseyin Emre KULOĞLU'na,

Her aşamada sevgisini, desteğini ve anlayışını hissettiğim sevgili eşim Rabia ve kızım Sare'ye teşekkürlerim ile...

## ÖZET

### PREDİYABET HASTALARINDA BİYOELEKTRİKSEL İMPEDANS PARAMETRELERİNİN KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Diyabetin ateroskleroz ve buna bağlı mortalite ve morbidite artışına neden olduğu bilinen bir gerçektir. Diyabetin pek çok hastalıkta prognozu kötüleştirdiği, kan şekeri kontrolünün hayat kalitesini arttırdığı ve yaşam ömrünü uzattığı ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır.

Prediyabet; diyabet öncesi bir durumu ifade eder ve etkileri yeni çalışmalar ile ortaya konan klinik bir durumdur. Prediyabetin de diyabet gibi pek çok ek hastalığa yol açacağı çeşitli çalışmalar ile belirlenmiş olup erken tedavinin hayat kalitesinde ciddi artış yapacağı bir gerçektir.

Aterosklerozun bir göstergesi olarak kabul edilmiş olan karotis intima media kalınlığının, prediyabet hastalarında biyoelektriksel impedans cihazı ile ölçülen yağ-kas oranı ile ilişkisi bize; prediyabet hastalarında aterosklerozun başlayıp başlamadığını ve bu durumun yağ-kas oranı ile ilişkisini gösteren mühim bir bulgu olacaktır.

Çalışmamızın sonunda prediyabetin yaştan bağımsız olarak karotis intima media kalınlığında dolayısı ile ateroskleroz riskinde anlamlı artışa sebep olduğunu ve bu durumun vücut yağ-kas oranı ile anlamlı ilişki içerdiğini tespit ettik.

**Anahtar Kelimeler:** Prediyabet, Karotis İntima-Media Kalınlığı, Biyoelektriksel İmpedans Analizi, Yağ - Kas Oranı

## **ABSTRACT**

### **EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF BIOELECTRIC IMPEDANCE PARAMETERS WITH KAROTID INTIMATE MEDIA THICKNESS IN PREDIABETIC PATIENTS**

It is a known fact that diabetes causes atherosclerosis and associated mortality and morbidity increase. Many studies have been conducted to show that diabetes worsens the prognosis in many diseases, blood sugar control increases the quality of life and prolongs life.

It has been determined by various studies that prediabetes will cause many additional diseases such as diabetes, and it is a fact that early treatment will significantly increase the quality of life.

The relationship between carotid intima-media thickness, which is accepted as an indicator of atherosclerosis, with the fat / muscle ratio measured by bioelectrical impedance device in prediabetes patients; It will be an important finding indicating whether atherosclerosis has started in prediabetes patients and its relation with fat-muscle ratio.

At the end of our study, we determined that prediabetes caused a significant increase in carotid intima-media thickness and thus atherosclerosis risk, regardless of age, and that this situation had a significant relationship with body fat / muscle ratio.

**Keywords:** Prediabetes, Carotid Intima-Media Thickness, Bioelectrical Impedance Analysis, Fat - Muscle Ratio

## KISALTMALAR VE SİMGELER

- ADA:** Amerikan Diyabet Birliği  
**AF:** Atriyal Fibrilasyon  
**AKG:** Açlık Kan Glukozu  
**BAG:** Bozulmuş açlık glukozu  
**BIA:** Biyoelektrik impedans analizi  
**BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı  
**BNP:** B tipi natriüretik peptit  
**BUN:** Kan Üre Azotu  
**DEF-KY:** Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği  
**DM:** Diyabetes Mellitus  
**DKB:** Diyastolik Kan Basıncı  
**EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu  
**EKG:** Elektrokardiyografi  
**FFM:** Free Fat Mass  
**HT:** Hipertansiyon  
**HOMA-IR:** Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance  
**IVS:** İnterventriküler Septum  
**KAH:** Koroner Arter Hastalığı  
**KEF-KY:** Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği  
**KİMK:** Karotis intima media kalınlığı  
**KV:** Kardiyovasküler  
**KVH:** Kardiyovasküler Hastalık  
**KY:** Kalp Yetmezliği  
**SA:** Sol atrium  
**SVDS:** Sol Ventrikül Diyastol Sonu Kalınlığı  
**SVSS:** Sol Ventrikül Sistol Sonu Kalınlığı  
**MI:** Miyokard İnfarktüsü  
**OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi  
**PAB:** Pulmoner arter basıncı  
**PPKG:** Postprandial Kan Glukozu

**PD:** Posterior Duvar Kalınlığı

**R:** Rezistans

**SPAB:** Sisolik Pulmoner arter basıncı

**SKB:** Sistolik Kan Basıncı

**TVS:** Total Vücut Suyu

**TK:** Total Kolesterol

**USG:** Ultrasonografi

**Xc:** Reaktans

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

**Z:** İmpedans



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA NO
Şekil 1.1. Yaşa özel Tip2 DM sıklığı	4
Şekil 3.1. KİMK ölçümünün yapılışı	14





## TABLolar DİZİNİ

	<b>SAYFA NO</b>
Tablo 1.1. Prediyabet Tanı Kriterleri	2
Tablo 1.2. Diyabet kılavuzlarına göre prediyabet kategorileri ve tanısal tanımlama sürecindeki değişiklikler.	3
Tablo 1.3. Prediyabet gelişimi açısından yüksek riskli bireyler	5
Tablo 1.4. Prediyabetle İlişkili Klinik Durumlar	7
Tablo 4.1. Prediyabet Tanımlayıcı İstatistikler	20
Tablo 4.2. Ekokardiyografi Parametreleri	21
Tablo 4.3. . Laboratuvar Parametreleri	23
Tablo 4.4. KİMK ve HOMA-IR için Korelasyon Analizleri	24
Tablo 4.5. KİMK öngörmek için yapılan regresyon analizi	25
Tablo 4.6. HOMA-IR öngörmek için yapılan regresyon analizi	25

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prediyabet, tip 2 diyabet (DM) açısından yüksek risk ihtiva eden ara bir hiperglisemik durumdur. Normal fizyolojik glukoz metabolizması ile diyabet arasındaki süreci ifade eder (1). Prediyabetiklerin %5-10 kadarı her sene tip 2 diyabete dönüşmekte ve emsal orandaki hasta da normoglisemiye dönmektedir (2).

Prediyabet, diyabet gelişme riskinin artmış olduğunun mühim bir göstergesidir. Yalnızca diyabet için değil; kardiyovasküler hastalıklar için de yüksek risk ihtiva eder. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkilidir. Prediyabetin kardiyovasküler risk ve mortalitede artış ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada ortaya konmuştur (3). Açlık kan glukozu normal olan şahıslar ile karşılaştırıldığında prediyabeti olan hastalarda diyabet riski ve kardiyovasküler mortalite bariz olarak yüksektir. (4,5).

Diyabet ve prediyabet hastalarında vasküler tutulum bilinen bir patolojidir. Subklinik ateroskleroz, bu hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların semptomatik hale gelmesinden yıllar önce oluşmaya başlar (6).

Karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ölçümü ateroskleroz oluşumunu erken dönemde gösteren belirteçlerdendir (7).

Vücut yağındaki artış insüline hücre sel yanıtı değiştirir, insülin direncine yol açar ve bunun yanında tromboz riskini artırarak proinflamatuvar bir yanıt oluşturur (8). Artan vücut yağ oranı, sağlıklı veya obez grupta da metabolik ve kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilidir (9).

Biyoelektrik empedans analizi (BIA), vücut yağ oranını tahmin etmek için kullanılan dolaylı bir yöntemdir. BIA, toplam vücut yağını ve yağsız vücut kompartımanlarını tahmin etmek için bir elektrik akımının iletilmesi ilkesine dayanır (10).

Çalışmamızda prediyabet hastalarında, biyoelektrik empedans analizi yöntemini kullanarak vücut yağ-kas oranını ve karotis intima media kalınlığı (KİMK) üzerinden de ateroskleroz ile olan ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PREDİYABET

#### 2.1.1 Prediyabet Tanımı

Prediyabet, kan glukoz düzeyleri diyabet kistaslarını karşılamadığı halde normal kabul edilemeyecek kadar yüksek olan kişilerdeki patolojiyi tarif etmek maksadı ile kullanılan bir terimdir (11). Amerikan Diyabet Derneği bu durumu; açlık kan şekerinin (AKG) 100-125 mg/dL olması, OGTT ikinci saatinde kan şekerinin 140-199 mg/dL olması ya da HbA1c'nin %5,7-6,4 arasında olması durumlarından en az bir tanesinin sağlanması olarak tanımlarken; Dünya Sağlık Örgütü ise açlık kan şekeri düzeylerinin 110-125 mg/dL arasında olması olarak kabul eder ve fakat tanı kriteri olarak HbA1c'yi kullanmaz (Tablo 1.1) (12).

**Tablo 1.1. Prediyabet Tanı Kriterleri**

	<b>Dünya Sağlık Örgütü (2006)</b>	<b>Amerikan Diyabet Derneği (2019)</b>
<b>Açlık kan Şekeri</b>	110-125 mg/dL	100-125 mg/dL
<b>OGTT 2. Saat</b>	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL
<b>HbA1c</b>		%5,7-6,4

Tablo 1.2'de BAG ve BGT tanısı için zaman içinde glukoz değerlerinin kabul değişkenliği gösterilmiştir.

Prediyabet tanısı için günümüzde en çok; AKG, postprandial kan glukozu (PPKG) ve HbA1c kullanılır. Bu tanı kistaslarından herhangi birinin tanımlanan değerler içinde olması tanı koymak için yeterlidir. HbA1C'nin 5,7-6,4, AKG'nin 100-125 mg/dL, OGTT ikinci saatinin 140-199 mg/dl arasında olması tanı koymak için yeterlidir (13).

**Tablo 1.2 Diyabet kılavuzlarına göre prediyabet kategorileri ve tanısal tanımlama sürecindeki değişiklikler (14).**

	<b>ADA 1997</b>	<b>ADA 2003</b>	<b>WHO 2006</b>	<b>ADA 2014</b>	<b>TEMD 2015</b>	<b>TDV 2015</b>
<b>BAG (mg/dl)</b>	110-125	100-125	110-125	100-125	100-125	100-125
<b>BGT 2. saat (mg/dl)</b>	140-199	140-199	140-199	140-199	140-199	140-199
<b>HBA1C%*</b>	---	---	---	5.7-6.4	5.7-6.4	5.7-6.4

(ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, TEMD: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, TDV: Türkiye Diyabet Vakfı)

### **2.1.2. Prediyabet Epidemiyolojisi**

Dünya Diyabet Federasyonu tarafından hazırlanmış olan 2015 diyabet atlasında bozulmuş glukoz tolerans sıklığı dünya genelinde %6,7 olarak belirtilmiş olup, 318 milyon kişide prediyabet mevcudiyeti tahmin edilmekte ve bu sayının 2040 yılında 481 milyon kişiye varacağı öngörülmektedir. Prediyabet sıklığı yaş ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir (15).

Diyabet İşbirliği Topluluğu tarafından 2020 yılında yayınlanan Ulusal Diyabet İstatistik Raporu sonucuna göre ABD erişkin yaş nüfusunun %34,5'i prediabetiktir (16). Kuzey Amerika Kohortunun (NHANES) 2005-2006 verileri değerlendirildiğinde nüfusun %34,62'si prediyabetik olup, %19,4'ü bozulmuş açlık glukozu, %5,4'ü bozulmuş glukoz toleransı ve %9,8'i bu iki durumun birlikteliği olarak karşımıza çıkmaktadır (17). Türkiye'de yapılan en geniş diyabet prevalansı araştırma çalışması "Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması" (TURDEP)'dir. TURDEP verileri değerlendirildiğinde Türkiye'de prediyabet prevalansı %6,7 iken, on sene sonra tekrar yapılan TURDEP 2 çalışmasına bakıldığında bu oran %30,4'e yükselmiştir (18,19).

1997-1998 yıllarında icra edilen TURDEP-I çalışmasında erişkin yaş grubu toplum kesitinde diyabet sıklığı %7,2 olarak belirlenmiştir. Aynı merkezlerde on iki yıl sonra icra edilen TURDEP-II çalışmasında ise farklı olarak diyabet prevalansı %90 artmış ve %13,7'ye ulaşmıştır. TURDEP-II' de diyabet sıklığı her yaş grubunda artış göstermiş ve 40-44 arası yaş grubundan itibaren toplam nüfusun minimum %10'u

diyabetlidir. %10'un üzerindeki diyabet görölme sıklığı TURDEP-I' de ise 45-49 yaş grubundan itibaren başlamaktaydı. Mevcut bilgilere dayanarak Türkiye'de görülen diyabetin 1998 senesine göre neredeyse 5 yaş daha erken izlenmeye başladığı düşünülebilir (Şekil 1.1) (18,19).

**Şekil 1.1. Yaşa özel Tip2 DM sıklığı (18,19)**



TURDEP 2 çalışması ile beraber ülkemizde DM gibi prediyabetin de arttığı gösterilmiştir. Yapılan TURDEP 1 ve 2 çalışmaları arasındaki 12 yıllık müddette prediyabetik hastalardaki artış % 106 olarak ve 2013 yılı rakamlarında prediyabetik hastaların oranı % 14,7 olarak saptanmıştır. Bazı hasta gruplarının diyabet gelişimi açısından yüksek riskli olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1.2) (19).

**Tablo 1.3. Prediyabet gelişimi açısından yüksek riskli bireyler (12,20)**

<b>Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasını sağlayan aşırı kilolu ( VKİ&gt;25) bireyler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Birinci derece yakınında diyabet olması</li><li>• Etnik köken (Afro-Amerikan, Latin, Yerli Amerikan, Asya-Amerikan, Pasifik Adaları)</li><li>• Kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar</li><li>• Hipertansif bireyler</li><li>• HDL kolesterol &lt;35 mg/dl veya Trigliserid &gt;250 mg/dl</li><li>• Polikistik over sendromlu kadınlar</li><li>• Fiziksel inaktivite</li><li>• İnsülin direnci ile ilgili diğer durumlara malik bireyler (ciddi obezite, akantozis nigrikans)</li></ul>

### **2.1.3. Prediyabet Patofizyoloji**

Prediyabet; diyabet öncesinde geçirilen yaklaşık 10 yıllık bir dönemi kapsar (21). Prediyabet patofizyolojisinde; insülin direnci tekâmülü, hasara uğramış inkretin etkisi ve bununla müşterek insülin hipersekresyonu gelişmesi, ana mekanizmayı teşkil eder. Periferik insülin direnci teşekkülü neticesinde insülin hipersekresyonu vuku bulur ve bir müddetliğine öglisemi korunabilir. Proses devam ettiği takdirde beta hücresi faaliyetinde kaçınılmaz bir şekilde bozunum teşekkül eder (22).

Diyabetin gizlenmesi,  $\beta$  hücrelerinin vazife kaybı % 90'a vâsıl olana kadar devam eder (23). Hücre kaybı miktarının % 90'lara vâsıl olmasına kadar geçen bu müddet, prediyabetin diyabete inkılâbını engelleme açısından zaman ve imkân genişliği sunar (24).

Weir ve ark. diyabet oluşumunu izah etme maksadı ile çok kademeli bir model oluşturmuştur. (25). Bu modelin birinci kademesi, öteki kademelere kıyasla daha uzun bir dönemi barındırır. Bu kademedede insülin sekresyon miktarı ve  $\beta$  hücre dokusu insülin direncinin kompanse edilmesi maksadı ile artmıştır. İkinci kademedede ise mizan kaybolmuş ve kan glukozu derecesi prediyabetik dereceye doğru temâşa etmeye başlamıştır (89-116 mg/dL).

Yapılan çalışmalarda (26) akut devredeki insülin üretiminin, kan glukoz düzeyi 100 mg/dL'nin altı olduğu zaman diliminde iken işlev olarak en tesirli olduğu gösterilmiştir. Prediyabetin 100 mg/dL derecesini aşan kan glukoz düzeyleri olarak tarif edildiği düşünüldüğünde, akut devredeki insülin yanıtı prediyabetik bireylerde tahrip olmuştur. Faz 3 dönemi vuku bulduğunda ise  $\beta$  hücrelerindeki cevap mekanizması kan glukozunu prediyabetik derecede tutamayacak kadar tahrip olmuştur; kan glukozu 130 mg/dL'yi aşmaya başlar ve süratle kan glukozu artar. Değişik yöntemler ile  $\beta$  hücre cevabının araştırıldığı çalışmalarda prediyabete malik hastaların beta hücrelerinin insülin cevabının anormal olduğunu (%80'e kadar azalmış) ve otopsielerde ise bozulmuş açlık glukozuna (BAG) malik hastaların  $\beta$  hücrelerinde %50 kadar azalma vuku bulunduğunu göstermiştir (27). BGT malik hastalarda, AKG seviyesi normal glukoz toleransına malik kişiler ile oldukça emsaldir. Glukoz verilmesinden sonraki 120. dakikada, BGT malik hastalarda glukoz seviyesi normal ile kıyaslandığında hâlâ fazladır; lakin BAG malik hastalarda bu sorun 30-60. dakika glukoz miktarında görülür (1,28).

Yapılan değerlendirmeler tip 2 diyabetin vuku bulması için; oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 60. Dakika diliminde ölçülen glukoz seviyesinin 150 mg/dL'nin üzerinde olmasının mühim bir prediktör olduğunu göstermiştir (29). BGT ve BAG'ın tamamında insülin direnci mevcuttur lakin BGT ve BAG'de meydana gelen insülin direncinin vuku bulunduğu alanlar muhteliftir (1,28,30). BAG'de tespit edilen insülin direncinin mastarı karaciğerdir. Bunun yanında kasların insülin cevapları genellikle normaldir (27,28). BGT'de ise karaciğerin sahip olduğu insülin duyarlılığı normal ya da bir miktar azalmıştır lakin kasların insüline duyarlılık derecesinde bozulma mevcuttur (1,28).

#### **2.1.4. Prediyabet ve Tip 2 Diyabet Riski**

Prediyabette esas hedef diyabetin meydana gelmesini ve oluşabilecek diğer klinik problemleri engellemektir (Tablo 1.4) Bu sonuca varabilmek için  $\beta$  hücre vazifesi muhafaza edilmeli, mikrovasküler komplikasyonlar engellenmeli veya ertelenmeli, ek olarak da kardiyovasküler komplikasyonlar engellenmeli veya ertelenmelidir.  $\beta$  hücre

vazifesini muhafaza etmenin yanında insülin hassasiyeti üzerine etki eden tedavi ve uygulamalar da tip 2 diyabet gelişimi üzerinde tesirlidir (24).

**Tablo 1.4 Prediyabet ile İlişkili Klinik Durumlar**

o Diyabet gelişimi
o Kardiyovasküler risk artışı
o Periodontal sorunlar
o Bilişsel fonksiyonda gerileme
o Mikrovasküler problemler
o Hipertansiyon gelişimi
o Uyku apne sendromu
o Sertleşme bozuklukları
o Metabolik sendrom mevcudiyeti
o Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve steatohepatit
o Kanserler

Prediyabet hastalarında tip 2 diyabet meydana gelme riskini oluşturan en mühim klinik bulgular prediyabet tanısında faydalanılan parametrelere göre değişmektedir. Genel olarak bakıldığı zaman BAG ve BGT'nin diyabete 3-5 yıl içinde progresyon oranı %25'dir (28). Bu hasta grubunun %50'sinde glikoz toleransı değişiklik göstermez, %25'i normale döner. Ekstra diyabet klinik risk faktörüne malik olanlarda (obezite, aile hikâyesi) diyabet meydana gelme riski daha fazladır. Genel manada bozulmuş glikoz toleransının diyabete dönüş riski yıllık %3-11 arasında iken hayat boyu tip 2 diyabet oluşma riski %50'dir (28,31,32). Muhtelif genetik gruplarda da prediyabetiklerin diyabete dönme oranı 114,4'e karşı 2.3/1000 kişi yılı başınadır (33).

BAG'na malik olanlarda tip 2 diyabet riski; izole bozulmuş açlık glukozu (AKG; 100-126 mg/dL arasında), (OGTT 2.st Glukoz<140 mg/dL): İlk yapılan çıkarsamalarda oran 3-5 senede %28'dir. Hiçbir müdahale yapılmaması durumunda ise tip 2 diyabet meydana gelme riski izole BAG durumunda 51,3'e karşı 12.3/1000 kişi yılı başınadır (Risk Oranı; 3.61) (34).



Bozulmuş glukoz toleransına (BGT) malik olanlarda tip 2 diyabet riski; (AKG<100, OGTT 2.saat Glukoz<200 mg/dL): Fazla kilolu ve BGT mevcut olanlarda 4 yılda diyabet meydana gelme riski %23 (%17-29)'tür(18). Kilodan bağımsız olarak yapılan çıkarsamada BGT'nda 3-5 senede diyabet meydana gelme oranı %31'dir (17). Kore'de yapılan bir çalışmada ise hiçbir şekilde müdahale yapılmaması durumunda tip 2 diyabet meydana gelme riski 53,1'e karşı 12.3/1000 kişi yılı başınadır (Risk Oranı 4.06) (33).

BGT ve BAG'nda tip 2 diyabet riski (AKG 100-125 mg/dL arasında ve OGTT 2. saat Glukoz 140-199 mg/dL arasında): Üç-beş sene takip edilen hastalarda %33-36'ya çıkan oranlar görülmüştür (34).

HbA1c %5,7-6,4 arasında olan hastalarda tip 2 diyabet riski: Hiçbir müdahale yapılmaması durumunda tip 2 diyabet meydana gelme riski konusunda net bir veri yoktur. Gruplandırmalar BAG, BGT ve beraberliklerine göre genel manada yapıldığı için herhangi bir tedavi verilmeyenlerde takip bilgisi yoktur.

### **2.1.5. Prediyabet ve Ateroskleroz ilişkisi**

Hipergliseminin, ateroskleroz oluşumunda hem dolaylı hem de doğrudan tesirli olduğu bilinmektedir. KAH ve dolayısı ile ateroskleroz için prediyabetin bir risk faktörü olduğu da çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (35).

Ford ve ark. tarafından yürütülen kesitsel bir çalışmada, prediyabet ve KVH arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışma sonucuna göre; AKG 110 mg/dL ve üzerindeki hastalarda KVH risk değeri 0,65-2,5 arasındadır. AKŞ 100 mg/dL olanlarda KVH risk değeri 0,87-1,40 seviyelerinde olduğu belirlenmiştir. BAG kriteri 110 mg/dL düzeyinde kabul edildiğinde belirlenen risk seviyesinin, BAG kriteri 100 mg/dL düzeyinde kabul edildiğindeki risk seviyesinden yüksek olduğu da bulgular arasındadır. BAG ve BGT olan hastaların KVH riski %1,1 olarak tespit edilmiştir (36-38).

## 2.2. BİYOELEKTRİKSEL İMPEDANS ANALİZİ

### 2.2.1. Tanım

Vücut kompozisyonunun BIA vasıtası ile incelenmesi; vücuttaki sıvı, yağ ve kas kütlesi ile alakalı kolay, ucuz ve kapsamlı bilgiler temin etmektedir. Mevzu bahis teknoloji insan bedenindeki akım iletimi prensibini esas almakta olup, su ve iyonlara tâbi vuku bulan rezistans (R) ve hücre membranlarının kapasitör özelliğini esas alan reaktans (Xc) komponentlerince karakterize edilmektedir. BIA, vücutta bulunan su kütlesinin ve kuru ağırlığın tespit edilmesinin yanında, yağ ve kas kütlesinin muhakeme edilmesinde de kullanılabilir (39).

BIA; girişimsel olmayan, emniyetli, ucuz ve hızlı bir metot olup, bünyenin bazı elektriksel özelliklerini tahlil etmekte ve R, Xc ve faz açısı (PhA) ölçümlerini temel alarak değerlendirme yapmaktadır. Total vücut sıvısı (TVS), yağ oranı ve yağdan bağımsız kütle; sağlıklı ve hasta kişilerde BIA parametrelerini ve kişinin genel niteliklerini barındıran formüller vesilesi ile hesaplanabilmektedir(40). Genel popülasyondan elde edilen referans değerler ile BIA değerleri mukayese edilerek (çift değişkenli R-Xc emniyet sınırları, R ve Xc persentilleri gibi) muhakeme edilmektedir. Bu şekildeki bir tahlilin doğruluğuna imkân vermek için hassas biçimde standardize edilmiş bir yaklaşım gerekmektedir (Elektrod yerleşimi, hidrasyon hâli, hasta pozisyonu, çevresel ısı, yiyecek tüketimi v.b.) (41–43).

Vücut dokularının elektrofizyolojik hâlini esas alarak elektrik iletimindeki parametrelerin tespitine dayanan BIA, başta klinik tıp bilimleri olmak üzere farklı sağlık ve spor bilimlerinde çok faydalanılan ve vücut kompozisyon tahlilinde kullanılan bir yöntemdir (44–47). Bu tahlilde, dokulardan düşük voltajlı elektrik akımı geçirilir ve mevcut sıvı kütlesi ile antagonist olarak impedans değeri hesaplanır. Kas dokusunun %73 kadarı, yağ dokusunun ise %10'u sudan müteşekkildir (48).

Dokulardan alternatif akım geçirildiği takdirde dokuya has dirence tâbi olarak voltaj düşüşü izlenir. Elektrik akımı iletimini kemik ve yağ dokusu gibi özgül direnci güçlü yapılar yavaşlatırken; iç organlar ve iskelet kası gibi alçak dirençli yapılar ise elektrik akımı iletimini kolaylaştırır. BIA kullanımı bu fenomen sayesinde mümkün olmaktadır ve impedansın vücudun tamamında farklı değerlendirilmesi mevzu bahis

doku kompozisyonu sayesinde (49). Hata payı yaklaşık %2 olup bu husus kişinin beslenme, hidrasyon, vücut ısısı gibi durumlarının sonucu etkilemesinden kaynaklanmaktadır. BİA için çeşitli cihazlar bulunmakta olup bunlardan bir kısmı dört ekstremitayı değerlendirmekte, bir kısmı ise sadece elleri ya da sadece ayakları baz alarak tahlil yapmaktadır. BİA ile vücut yağ ve kas kütlesi tahlil edilebilmekte, lakin bölgesel kas ve yağ birikimi tahlil edilememektedir (48). Bu sorunu aşmak için doku su miktarı ve bununla alakalı yağsız yumuşak doku kısmına göre tahlil edilen impedans değerlerini karşılaştıran formüller meydana getirilmiştir (50).

Elektrik akımı iletimi elektrolitten zengin sıvılarda direnç daha yüksek olduğundan daha zor; kemik ve yağ yapısındaki minerallerde ise daha kolaydır. Yüksek elektriksel akımlar (50 kHz gibi) hücre membranlarını aşabilir ve bu sayede tüm vücut suyu miktarını gösterebilir; hücre membranını geçemeyen düşük akımlar ise (1 kHz gibi) sadece ekstrasellüler sıvı içeriği hakkında bilgi sağlayabilir. Bu fenomen nedeni ile impedans ölçümü için genellikle 50 kHz akım kullanılır. Tashih ise elektriksel yolun uzunluğunu ifade eden boy esas alınarak yapılır (49).

İmpedansı; reaktans, direnç ile beraber tayin eder ve bu iki parametrenin ayrı ayrı muhakeme edilmesi için bazı sistemler tasarlanmıştır (51). Her tür frekansta tahliller yapılabilse de 50 kHz mevcut cihazlarda standart frekans olma yolundadır (52). Çok frekanslı BİA, günümüzde tek frekanslı BİA yerine yeğlenmektedir. Düşük frekansta elektrik akımı ekstrasellüler sıvıyı yeğlerken, yüksek frekansta vücut yapılarının tümünden geçebilmektedir (53). Vücut kompozisyonundaki toplam ve ekstrasellüler sıvı miktarları multi-frekans ölçüm yapan BİA'lar ile tahlil edilebilmektedir. Bu imkân ile müşterek, klinik ve beslenme değerlendirmeleri için mühim verilere malik olunabilmektedir (51).

BİA tahlili, değişken bir elektrik akımının vücuttan geçmesini temin etmek için elektrotlardan yararlanarak yapılan bir yöntemdir (52). Deri vasıtası ile elektriksel iletimin şekli, temas elektrotlarına uyguladığımız jel mahiyetleri ile de ihtilaf göstermektedir (54). Elektrotları muhtelif sayı ve pozisyonda uygulayarak yarı vücut (kol - bacak), tüm vücut (her iki kol - her iki bacak) ve bölgesel (ekstremita veya ekstremitenin bir kısmı gibi) impedans, direnç ve reaktans tahlillerine ulaşmak mümkündür (55).

Formüller mizaçları itibari ile popülasyona özgüdür ve tahlil yapılan kişilerin sistemsel formülü, üretildikleri topluma uygun olmalıdır. BİA tahlili esnasında kişiler gündüz vakti, oda sıcaklığında, elbiseli ancak ayakkabı ve çoraplarını çıkartmış şekilde, mesane boş halde (miksiyondan 30 dakika sonra) ayakta veya sırtüstü yatarken incelenmelidir (56). Tahlil öncesinde ılımlı veya taşkın aktivite icra etmenin, alkol kullanımının ve çok terlemenin tahlil değerlerini değiştirebileceği akılda tutulmalıdır (52). BİA metodunun doğruluğu, tahlil hatalarına neden olan hususların dikkatli kontrolüne tâbidir. Dolayısı ile standardize edilmiş tahlil metotlarının aynen tatbik edilmesi son derece mühimdir (57).

### **2.2.2. Biyoelektriksel İmpedans Analizi Ölçümü**

İmpedansı (Z), rezistans (R) ve reaktans (Xc) olmak üzere iki parametre tayin eder ve bazı sistemler iki parametrenin ayrı ayrı ölçecek şekilde tasarlanmıştır (58). İmpedans matematiksel olarak  $Z^2 = R^2 + Xc^2$  denklemi ile tanımlanmaktadır (51,59).

Sabit denklemlerden yararlanılarak elde edilen impedans değeri yerine konularak vücut yağ miktarı, vücut yağ yüzdesi, yağsız vücut kütlesi, yağsız vücut yüzdesi, vücut su miktarı, vücut su yüzdesi, vücut kütle göstergesi gibi vücut kompozisyonları hesaplanmaktadır (60). Denklemler, önce BİA sistemi toplam vücut suyuna (Total Body Water, TVS) veya yağ dokusu bulunmayan kütleyle (Free Fat Mass, FFM) göre Dual-enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) gibi referans bir metod kullanılarak kalibre edilir. Daha sonra kişiler BİA ve referans yöntemden yararlanılarak önceden belirlenmiş şartlar altında değerlendirilir (56). İmpedans, reaktans direnç ve diğer potansiyel tahlil değişkenleri daha sonra multilineer regresyon tahliline katılır ve uygun modeller oluşturularak model son şeklini alır (61). Bu şekilde geliştirilen eşitlikler araştırma ortamlarına ve ticari sistemlere uygulanmadan önce çapraz metotlarla doğrulanır.

Yağ kütlesini hesaplamak için genellikle vücut ağırlığı ile FFM arasındaki fark alınır ancak bazı BİA sistemleri doğrudan kalibre edilebilir (58,62). Ölçüm öncesi kişinin yaşı, vücut ağırlığı, boyu gibi parametreler BİA cihazına yüklenir. Ölçüm sonunda cihaz çıktısında vücut su yüzdesi, iletkenlik parametrelerinden birisi (ohm cinsinden), yağsız yüzde miktarları ve vücut yağ yüzdesi verilmektedir. Türetildiği popülasyonu temel alan bu regresyon formülleri muhtelif bir popülasyonda hataya

neden olabilir (63). Etnik grupların, vücut yağ yüzdesinden vücut kütle göstergesine kadar olan farklılıklarından nispi olarak kas yapısı, bacak uzunluğu ve vücut yapısı tesirlidir. Etnik gruplarda bu farklılıkların ayarlanmaması halinde, %3'e varan hata ile karşılaşılabilir (64).

BİA yardımı ile vücut kompozisyonunun incelenmesi, hemodiyaliz yapılan hastalardaki sıvı yüklenmesi ile alakalı da ucuz, kolay ve detaylı bilgiler verebilmektedir. Çok iyi kalibre edilmiş ve geliştirilmiş BİA cihazları obezite ve kilo kaybı için kapsamlı çalışmalarda kullanılmaktadır.

BİA'nin kullanım avantajları nispi olarak ucuz, basit, pratik ve güvenli olmasıdır. Ölçüm şartları dikkatle kontrol edildiğinde tekrarlanabilirlik düzeyi yüksektir. BİA'nin bir avantajı da intrasellüler sıvı, TVS, ekstrasellüler sıvı, iskelet kası kütlesi ve FFM gibi yağ dışındaki komponentlerin hesaplanmasında kullanılabilmesidir (65).

### **2.2.3. Biyoelektriksel İmpedans Analizinin Prediyabette Kullanımı**

Bel çevresindeki artış, prediyabet ve tip 2 diyabet için risk teşkil etmektedir. Bel çevresi tahlili santral obezite için; vücut kitle indeksi (VKİ) ise genel obezite için bir göstergedir. Manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi tahlilleri ile santral obezite, visseral adipoz doku ve gövdenin üst kısmındaki non-visseral adipoz doku ile metabolik sorunlar arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Santral obezite; glukoz insülin mizanında değişimlere, bozulmuş glukoz toleransına, glukoz metabolizmasının insülin tarafından uyarılmasında azalmaya sebep olarak bu sorunlara vesile olmaktadır (66). Bel çevresi derecesi ise AKG ve OGTT 120. dakika glukozu ile yakından alakalıdır (67). Tip 2 DM sahibi hastalarda bel çevresinde vuku bulan her 1 cm artış ile 6 dakika yürüme testinde 2,9 m azalma görülmektedir (68). Tip 2 diyabet sadece obezitenin eşlik ettiği bir durum değildir; iskelet kaslarında zayıflık ve kas kitlesi azalması ile ektopik yağ artışı da beraber bulunur. Diyabet ve prediyabette vuku bulan insülin direncinin müsebbibi de kas kitlesindeki azalma ve vücut yağ oranındaki artıştır (69).

## 2.3. KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI

### 2.3.1. Tanım

Arterler şü üç tabakadan müteşekkildir; en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya. Tek sıra endotel hücrelerinden müteşekkil olan intima tabakası aterosklerozun vuku bulduğu yerdir. Media tabakası elastik ve kollajen lifleri ve düz kas hücrelerinden teşekkül ederken, adventisya en dış tabaka olup konsantre elastik ve kollajen lifler ihtiva etmektedir.

İntima-media kalınlığı; intima ve media tabakasını ihdas eden endotel hücrelerini, bağ dokuyu, düz kas hücrelerini ve bilahare plağın vukuunda yer alan lipid konsantrasyonunu gösterir (70). Ultrasonografi intima ve media tabakalarının tefriki konusunda başarısız olduğundan toplam İMK tahlili yapılır (71). İntima-media kalınlığının artması, tek başına intima veya media tabakasının ya da her ikisinin birden kalınlaşması sonucunda vuku bulmaktadır.

İntimal kalınlaşmaya endotel vazife kusuru neticesinde meydana gelen ateroskleroz; medianın kalınlaşmasına ise yoğunlukla hipertansiyon (HT)‘a tâbi meydana gelen düz kas hipertrofisi vasıta olmaktadır (72). Hipertansiyonda vuku bulan vasküler hipertrofi yoğunlukla sol ventrikül hipertrofisi vuku bulmadan oluşan erken bir keşiftir (73). Yüksek seyreden arteriyel kan basıncı vasıtası ile endotel hasarı ve beraber ateroskleroz izlenebileceği gibi, endotel vazife kusuruna primer olarak vesile olan pek çok öge de eş zamanlı düz kas hipertrofisine vesile olabilmektedir (74).

### 2.3.2. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

Karotis arterleri intima-media kalınlığını ölçmek için en iyi arterlerdir. Bunun nedeni yüzeysel yerleşimleri, büyüklükleri ve daha hareketsiz olmalarıdır. Dokular arasındaki akustik yoğunluk muhteliflikleri arter yapılarının ve KİMK’ nin görüntülenmesine imkan sunar.

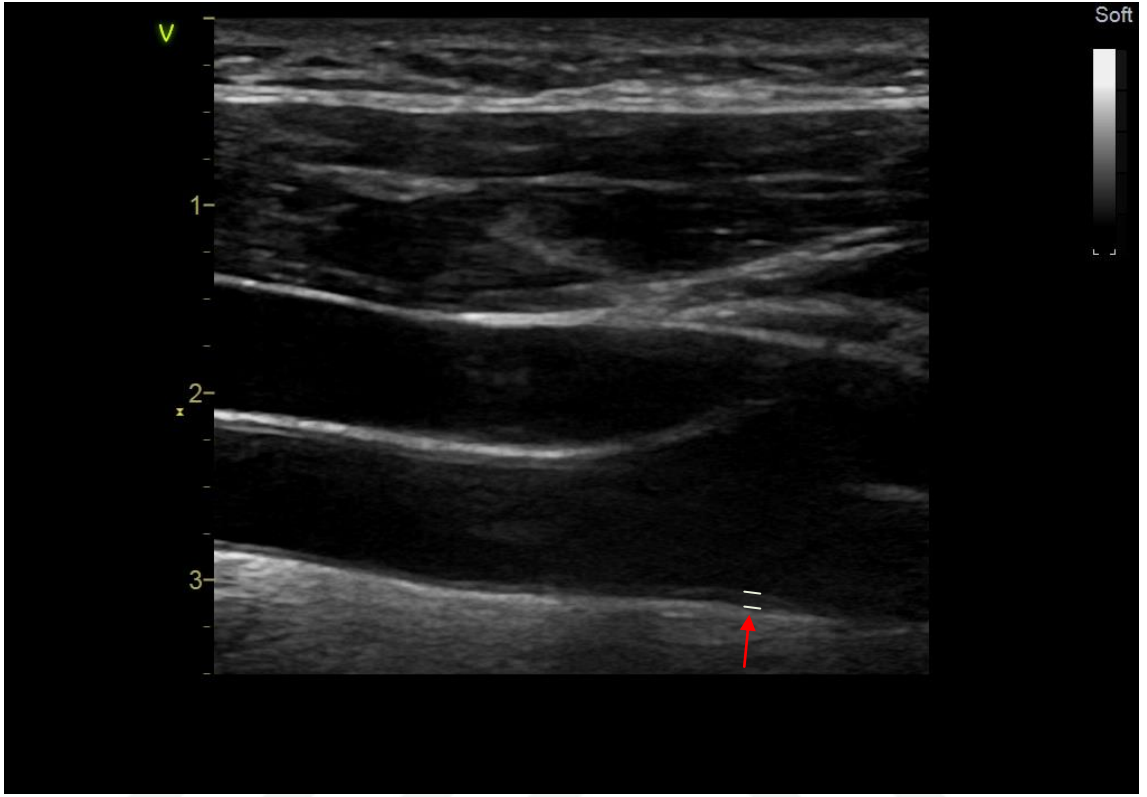
İntima-media kalınlığı (İMK) ölçümü ilk defa 1986 senesinde Pignoli tarafından yapılmış ve B-mod ultrasonografi (USG) kullanılmıştır (75). Devam eden proسته cerrahi olarak disseke edilen aortadaki İMK’ nin ölçümlere pek emsal olduğu gösterilmiştir. 1990’lı yıllardan itibaren ölçümlerin daha kolay yapılabilmesi ve karotis

arter incelemesinin sık yapılmasından dolayı İMK ölçümünde karotis arteri esas alınmaya başlanmıştır. O tarihten sonra yapılan çeşitli çalışmalar neticesinde KİMK'den ateroskleroz tespitinde yeni bir belirteç olarak yararlanılmaya başlanmıştır (76).

Karotis İntima-media kalınlığının doğru ölçülebilmesi için USG ışınının cilde dik olması gerekir (77,78). Karotis arterin bifürkasyon düzeyinde hacim kazandığı yerlerden ve internal karotis arter (İKA)' in yüksek olduğu durumlarda arter duvarı ve USG ışını paralel olmaz dolayısı ile ölçümler yanlış olur. Işın dokudan geçerken lümenin uzak ve yakın duvarlarında olmak üzere iki adet ekojenik hat oluşturur (75,77,78). Yakın duvardaki çizgilerin dış kenarları arasındaki mesafenin ölçülmesi ile, yakın duvarda ise tam tersi olarak iç kenarları arasındaki alan üzerinden İMK ölçülmektedir (Şekil 3.1, 3.2) (78). Yakın bölgelerin görüntülenebilmesinin kısıtlı olması ve yakın duvar adventisyasının daha hiperekojen olması nedeni ile akustik gölgelenme yapması KİMK'nın ölçümünün yakın duvardan yapılmasına kısıtlılık getirir.

Yapılan In vitro tahlillerde, B mod USG vasıtası ile icra edilen karotis arter tahlillerinde uzak veya yakın duvarda bulunan çift çizgi görüntülerinin mukayeselerinde uzak duvardaki görüntünün intima media yapısını daha doğru aksettirdiği gösterilmiştir (77,78).

**Şekil 3.1. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümünün Yapılışı**



Türkiye merkezli icra edilen bir çalışmada, erişkinlerdeki KİMK erkeklerde  $0.458 \pm 0.116$  mm ve kadınlarda  $0.47 \pm 0.104$  mm'dir. Sağlıklı bireylerde KİMK'nın bağımsız tek belirleyicisi yaştır. KİMK tahlili ile erişkin yaş grubu kişilerin erken devir ateroskleroz riskinin muhakemesi yapılabilir (79).

### **2.3.3. KİMK ve Ateroskleroz İlişkisi**

Ateroskleroz sistemik tutulum yapan ilerleyici bir arteriyel hastalık olup insanlarda en sık izlenen hastalıktır (80). Ateroskleroz ile VKİ, kan basıncı, yaş, trigliserid düzeyi ve sigara tüketimi gibi bazı risk faktörleri arasında mühim ilişki gösterilmiştir (81,82). Buna karşın semptomatik olmayan bazı hastalarda da risk faktörleri görülebilmektedir. Bu durum, ateroskleroz tanısının konması ve aterosklerotik hastalıkların risk açısından sınıflanmasında zorluklara sebebiyet vermektedir (83).



Ateroskleroz endotel vazife kusuru neticesinde intima tabakasında patolojik olarak lipoprotein parçacıkları ve lökositlerin yığılması ile başlayan ve devamında köpüksü makrofaj hücrelerinin alana gelmesi ile yağlı çizgilenme şeklinde vuku bulan bir prosestir. Bu proses süresince media tabakasının ihtiva ettiği düz kas hücrelerinde de proliferasyon vuku bularak aterom plak meydana gelmeye başlamaktadır. Aterosklerotik değişikliklerin tahlili ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme vasıtası ile yapılabilmektedir (84). Fakat B-mod ultrasonografi vasıtası ile aterosklerotik plak mevcut değilken dahi arter duvarındaki modifikasyonların ucuz, emniyetli ve tekrarlanabilir şekilde muhakemesi yapılabilmektedir (75,85,86).

İntima media tabakasında modifikasyonlara artan yaş sebep olabileceği gibi, farklı aterosklerotik risk faktörleri de sebep olabilmektedir (84). Yapılan çalışmalarda KİMK'nın ateroskleroza gösterdiği gibi, aterosklerozun sebep olduğu miyokardiyal enfarktüsü, periferik arteriyel hastalıklar ve inme gibi durumlar ile de ilişki gösterdiği ifade edilmektedir (84,86–88). Bunun yanında artmış KİMK safi erken dönem ateroskleroza değil müşterek olarak düz kas hücrelerinde vuku bulan hiperplazi ve hipertrofi menşeli kalınlaşmış medial tabaka ve aterosklerotik demek mümkün olmayan kompensatuvar genişlemeyi de barındırmaktadır (84,89). Etnik çeşitliliklerin meydana getirdiği muhtelif risk etkileşmeleri gibi muhtelif çevresel etkilenmeler menşeli kardiyovasküler hastalık profillerinin toplumlarda direkt uygulanamayacağı bildirilmektedir(90). Bu çeşitlilik kaynaklı sorundan dolayı KİMK'nın normalizasyonunu inceleyen muhtelif bölgesel çalışmalar icra edilmiştir (90,91).

### 3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız prospektif olarak yapılmış olup, çalışmaya Ocak 2020 ile Ekim 2020 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran ve prediyabet tanısı konulan hastalardan dahil edilme kriterlerini karşılayan 55 kişi ve kontrol grubu olarak ise 45 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 100 kişi alındı. Çalışmanın etik kurul onayı İnönü Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı. Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu ve iyi klinik kullanım rehberi doğrultusunda hazırlanmıştır.

- Çalışmaya dahil edilme kriterleri;
  - >18 yaş olmak
  - Açlık glukoz değeri 100-125 mg/dl olmak
  
- Çalışma dışlama kriterleri;
  - İskemik serebro-vasküler olay öyküsü olması
  - Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanısı olması
  - Diyabet tanısı konmuş veya diyabet tedavisi almış olmak
  - Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalar
  - Sinüs ritminde olmayan hastalar
  - Ciddi kapak darlığı veya yetmezliği bulunan hastalar

olarak belirlendi.

Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve rutin çalışılmakta olan açlık glukoz değeri 100-125 mg/dl olan hastalar ve kontrol grubu olarak alınan ve AKG<100 olan hastalar seçildi. Demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, özgeçmiş, vb.), laboratuvar değerleri (açlık kan glukozu, OGTT 2. Saat, BUN, Kreatinin, hemogram, HbA1c, C peptid, HOMA-IR, İnsülin, Total Kolesterol (TK), HDL kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserid ) değerlendirildi.

HOMA-IR = glukoz (mg/dL) x insülin (uIU/ml) / 405 formülü ile HOMA-IR hesaplandı.

Hemogram değerleri Sysmex XN-1000 marka otoanalizatör ile; insülin ve C peptid değerleri Immulite 2000 sistemi ile; biyokimya değerleri Artchitec C16000 marka otoanalizatör ile; HbA1c ise ADAMS A1C HA8160 marka cihaz ile uygun ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

Bu hastaların Vivid E95 system (GE Healthcare, Oslo, Norveç) cihazı ve 11-LD Linear Array Transducer (4.5-12 MHz) kullanılarak hasta supin pozisyona getirilerek boynuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20° açı verildi. Sağ ve sol ana karotis arterin bifurkasyon seviyesinden ve yalnızca uzak (arka) duvar değerlendirilerek KİMK ölçümleri yapıldı. KİMK ölçümleri B-Mod inceleme ile lümen ekojenitesi ile media/adventisya ekojenitesi arasındaki alan olarak tanımlanan mesafeden uzunlamasına yapıldı. Ortalama KİMK her iki karotis arterden yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplandı.

Aynı cihaz ve M5Sc-D 1.4-4.6 MHz transducer kullanılarak rutin transtorasik ekokardiyografi yapıldı. 2D, renkli akım, pulsed dalga doppler, spektral ekokardiyografi incelemeleri ve ayrıca doku doppler ekokardiyografi incelemeleri çalışmaya dahil edildi. Hastaya yan yatar pozisyonda incelemeler yapıldı. M-mod traseler ve Doppler traseler kaydedildi. Her bir parametre için 3 kardiyak atıma ait ölçümlerin ortalaması alındı. Kalp boşluklarının çapları ve duvar kalınlıkları parasternal uzun aks görüntüleme ile elde edilen M-mod kayıtları üzerinden elde edildi. Sol ventrikül(SV) sistolik fonksiyonunun muhakeme edilmesi için M-mod kayıtları kullanılarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümü yapıldı. Yine parasernal uzun akstan sol atriyum çapı ve apikal dört boşluk görüntüsünden ise sistolik pulmoner arter basıncı değerlendirildi. Renkli Doppler aracılığı ile kapaklar değerlendirildi ve triküspit yetmezlik akımı üzerinden pulmoner arter basıncı(PAB) hesaplandı (  $Sistolik\ PAB = [4 \times (triküspit\ yetersizlik\ akımı\ hızı)^2] + sağ\ atriyal\ basınç$ ). EF, SVDS, SVSS, IVS, PD, SA, PAB, E, A, Em, A, E/A ölçümleri kaydedildi.

Hastaların üzerindeki metal ve süs eşyaları ve varsa büyük metal giyim eşyaları (kemer, cep telefonu gibi) çıkartıldı. Ölçülecek kişi elbiseli, fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış vaziyette (TANITA BC 601 vücut kompozisyonu analizörü, Biospace, Tokyo, Japonya) cihazı üzerine çıkması sağlandıktan sonra alet açılarak istenen bilgiler girildi. Analizör, direnci muhtelif frekanslarda (1, 5, 50, 250, 500 KHz

ve 1 MHz) ölçmekte ve belirli frekanslarda (5,50 ve 250 KHz) yanıt vermektedir. Bu cihaz yardımı ile elde edilen Rezistans ve Reaktans değerleri cihazın yazılım programında yaş, boy, kilo ve cinsiyet parametreleri ile birlikte girilerek ölçülen vücut kompozisyonları (yağ kitlesi, yağ oranı, kas kitlesi, kas oranı) her iki grup arasında karşılaştırıldı. İki grup; biri hasta, diğeri kontrol grubu olarak incelendi ve sonuçlar karşılaştırıldı.

Elde edilen veriler SPSS 20,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak istatistiksel analize alındı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma kullanılarak, kategorik değişkenler olgu sayısı ve yüzdeler dilim olarak verildi. Verilerin dağılımını değerlendirmek maksadı ile Shapiro Wilk testi kullanıldı. Parametrik verilerin değerlendirilmesinde t testi ve ki-kare testi, nonparametrik veriler ise Mann-Whitney U testi ile incelendi. Korelasyon analizi ise verilerin dağılımına göre Pearson ya da Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. KIMK ve HOMA-IR değerlerinin bağımsız öngördürücülerini tespit etmek için çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### Demografik Özellikler

Çalışma popülasyonunu demografik özellikler Tablo 4.1’de verilmiştir. Prediyabet ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; cinsiyet, yaş, SKB, DKB, nabız, boy, kilo, VKİ ve kas kitlesi açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Yağ kitlesi ile prediyabet ve kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p = 0,004$ ).

Yağ oranı ve yağ-kas oranı ile prediyabet ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ve benzerdi ( $p = 0,001$ ). KİMK prediyabet grubunda ortalama 0,075 cm ve kontrol grubunda ortalama 0,043 cm bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 4.1. Prediyabet Tanımlayıcı İstatistikler**

Parametre	Prediyabet	Kontrol	p değeri
Cinsiyet(Kadın %)	28	20	0,414
Yaş (yıl)	42,54±9,80	41,26±7,77	0,479
SKB (mm/Hg)	123,80±14,16	119,17±15,22	0,120
DKB (mm/Hg)	75,38±10,65	75,02±14,62	0,887
Nabız (atım/dk)	78,83±9,51	81,13±12,28	0,295
Boy (cm)	165,78±7,60	167,24±8,68	0,372
Kilo (Kg)	84,59±16,24	85,86±20,72	0,733
VKİ	30,75±5,46	30,66±7,13	0,944
Yağ Kitle (kg)	32,33±14,18	24,77±10,22	0,004
Yağ Oranı (%)	36,69±12,46	29,10±8,19	0,001
Kas Kitle (kg)	50,60±13,05	55,64±12,58	0,053
Yağ-kas Oranı	0,70±0,47	0,45±0,17	0,001
KİMK (cm)	0,075±0,023	0,043±0,006	<0,001

## Ekokardiyografik Bulgular

Yapılan ekokardiyografik ölçümlerden elde edilen EF, SVDS, SVSS, IVS, PD, SA, PAB, E, A, Em, A, E/A değerlerinde prediyabet ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2. Ekokardiyografi Parametreleri**

Parametre	Prediyabet	Kontrol	p değeri
EF (%)	61,45 ± 2,99	62,00 ± 3,26	0,386
LVED (mm)	43,50 ± 1,92	43,26 ± 1,49	0,491
LVES (mm)	31,50 ± 1,96	31,46 ± 2,24	0,920
IVS kalınlığı (mm)	10,18 ± 0,77	10,00 ± 0,67	0,218
PW kalınlığı (mm)	9,83 ± 0,60	9,66 ± 0,56	0,152
SA (mm)	33,89 ± 2,65	33,95 ± 2,72	0,905
PAB (mmHg)	28,74 ± 4,01	27,64 ± 2,66	0,118
E (cm/s)	75,29 ± 14,66	75,33 ± 13,16	0,988
A (cm/s)	66,35 ± 12,16	64,82 ± 14,41	0,568
Em (cm/s)	8,67 ± 1,61	9,17 ± 1,59	0,123
Am (cm/s)	9,13 ± 1,15	8,80 ± 1,43	0,217
E/A	1,15 ± 0,21	1,20 ± 0,30	0,270

## Laboratuvar Parametreleri

Yapılan laboratuvar ölçümlerinden elde edilen WBC, HGB, PLT, BUN, Kreatinin, TK, LDL değerlerinde prediyabet ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p > 0,05$ ).

Glukoz prediyabet grubunda  $108,2 \pm 6,8$  ve kontrol grubunda  $87,0 \pm 7,2$ ; OGTT glukoz 2. saat prediyabet grubunda  $128,8 \pm 31,2$  ve kontrol grubunda  $99,0 \pm 13,5$  bulundu. Her iki parametrede de prediyabet ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ve benzerdi ( $p < 0,001$ ).

İnsülin prediyabet grubunda  $15,3 \pm 7,8$  ve kontrol grubunda  $10,0 \pm 7,0$ ; c peptid prediyabet grubunda  $3,9 \pm 2,6$  ve kontrol grubunda  $2,4 \pm 0,9$  bulundu ve her iki parametrede de prediyabet ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ve benzerdi ( $p = 0,001$ ).

HOMA-IR prediyabet grubunda  $4,1 \pm 2,3$  ve kontrol grubunda  $2,1 \pm 1,5$ ; HbA1c prediyabet grubunda  $5,7 \pm 0,2$  ve kontrol grubunda  $5,3 \pm 0,1$  bulundu ve her iki parametrede de prediyabet ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ve benzerdi ( $p < 0,001$ ).

HDL prediyabet grubunda  $42,9 \pm 8,9$  ve kontrol grubunda  $47,8 \pm 11,2$  bulundu ve prediyabet ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p = 0,018$ ).

Trigliserid prediyabet grubunda  $196,2 \pm 142,3$  ve kontrol grubunda  $121,2 \pm 45,3$  bulundu ve prediyabet ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p = 0,001$ ).

**Tablo 4.3. Laboratuvar Parametreleri**

Parametre	Prediyabet	Kontrol	p değeri
WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	8,12 $\pm$ 2,12	7,71 $\pm$ 2,29	0,357
HGB (g/dL)	13,80 $\pm$ 1,72	14,36 $\pm$ 1,75	0,107
PLT ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	282,01 $\pm$ 72,14	265,11 $\pm$ 65,54	0,228
Glukoz (mg/dL)	108,27 $\pm$ 6,82	87,04 $\pm$ 7,24	<0,001
OGTT 2.saat (mg/dL)	128,87 $\pm$ 31,21	99,00 $\pm$ 13,58	<0,001
İnsulin (uIU/ml)	15,35 $\pm$ 7,82	10,09 $\pm$ 7,04	0,001
C peptid (ng/ml)	3,92 $\pm$ 2,62	2,46 $\pm$ 0,94	0,001
HOMA-IR	4,15 $\pm$ 2,30	2,18 $\pm$ 1,57	<0,001
BUN (mg/dL)	13,14 $\pm$ 3,11	12,55 $\pm$ 3,58	0,381
Kreatinin (mg/dL)	0,75 $\pm$ 0,14	0,78 $\pm$ 0,13	0,283
Total Kolesterol (mg/dL)	191,24 $\pm$ 39,93	182,96 $\pm$ 28,51	0,246
HDL (mg/dL)	42,97 $\pm$ 8,99	47,85 $\pm$ 11,21	0,018
LDL (mg/dL)	105,05 $\pm$ 32,22	108,51 $\pm$ 28,69	0,576
Trigliserid (mg/dL)	196,22 $\pm$ 142,32	121,29 $\pm$ 45,38	0,001
HbA1c (%)	5,77 $\pm$ ,27	5,33 $\pm$ 0,16	<0,001

### **KİMK, HOMA-IR ve Yağ-Kas Oranı İçin Yapılan Korelasyon Analizleri**

KİMK, HOMA-IR ve yağ-kas oranı için yapılan karşılaştırmalı korelasyon analizinde (Tablo 4.4); KİMK ve HOMA-IR değerlerinin korelasyonunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ( $p = 0,261$ ) tespit edildi.

KİMK'nın cinsiyet, HbA1c, EF ve SA ile korelasyonunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ( $p > 0,05$ ); yaş ile korelasyonunun ( $p = 0,003$ ) ve yağ-kas oranı ile korelasyonunun ( $p < 0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi.



HOMA-IR'nın cinsiyet, SA ve EF ile korelasyonunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ( $p > 0,05$ ); yaş ile korelasyonunun ( $p = 0,004$ ), yağ-kas oranı ile korelasyonunun ( $p = 0,001$ ) ve HbA1C ile korelasyonunun ( $p = 0,010$ ) istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi.

**Tablo 4.4. KİMK ve HOMA-IR için Korelasyon Analizleri**

	KİMK		HOMA-IR	
	R	p değeri	R	p değeri
<b>KİMK</b>	1	-	0,154	0,261
<b>HOMA-IR</b>	0,154	0,261	1	-
<b>Yaş</b>	0,388	0,003	0,382	0,004
<b>Cinsiyet</b>	-0,102	0,457	-0,163	0,234
<b>Yağ-Kas oranı</b>	0,527	<0,001	0,438	0,001
<b>HbA1c</b>	-0,029	0,833	0,346	0,010
<b>EF</b>	-0,171	0,211	-0,009	0,948
<b>SA</b>	-0,038	0,786	0,115	0,403

#### **KİMK ve HOMA-IR öngörmek için yapılan regresyon analizleri**

KİMK bağımsız prediktörlerini belirlemek için yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde, HOMA-IR ( $p = 0,012$ ), yaş ( $p = 0,000$ ), cinsiyet ( $p = 0,002$ ) ve Yağ-Kas oranının ( $p < 0,001$ ) KİMK öngördürmede anlamlı oldukları tespit edildi (Tablo 4.5.).

**Tablo 4.5. KİMK öngörmek için yapılan regresyon analizi**

<b>Parametreler</b>	<b>B</b>	<b>%95 CI</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	0,001	0,001 – 0,002	0,000
<b>Cinsiyet</b>	-0,018	-0,030 – -0,007	0,002
<b>VKİ</b>	0,000	-0,001 – 0,001	0,726
<b>EF</b>	-0,001	-0,003 – 0,000	0,127
<b>HbA1c</b>	0,000	-0,017 – 0,017	0,989
<b>LA</b>	-0,001	-0,003 – 0,001	0,166
<b>Yağ-Kas Oranı</b>	0,034	0,021 – 0,046	0,000
<b>HOMA-IR</b>	-0,004	-0,006 – -0,001	0,012

HOMA-IR öngörmek için yapılan çoklu logistik regresyon analizinde ise yaş ( $p = 0,001$ ), cinsiyet ( $p = 0,003$ ), KİMK ( $p = 0,008$ ) ve Yağ-kas oranının ( $p < 0,001$ ) HOMA-IR için bağımsız prediktör oldukları tespit edildi (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.6. HOMA-IR öngörmek için yapılan regresyon analizi**

<b>Parametreler</b>	<b>B</b>	<b>%95 CI</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	0,116	0,050 – 0,182	0,001
<b>Cinsiyet</b>	-1,870	-3,050 – -0,690	0,003
<b>VKİ</b>	0,060	- 0,041 – 0,161	0,240
<b>EF</b>	-0,069	-0,262 – 0,125	0,478
<b>HbA1c</b>	0,631	-1,374 – 2,636	0,530
<b>LA</b>	-0,057	-0,249 – 0,135	0,553
<b>Yağ-Kas Oranı</b>	3,128	1,690 – 4,567	0,000
<b>KİMK</b>	-39,760	-68,806 – -10,715	0,008

## 5. TARTIŞMA

Prediyabeti olan hastalarda yıllık diyabet meydana gelme ihtimalinin yaklaşık %5-10 olduğu belirtilmektedir (2). Hastalara henüz diyabet tanısı konmadan önce mikro ve makro vasküler komplikasyonlar ortaya çıkmaya başlamaktadır. KVH gelişme riski, prediyabeti olan hastalarda normoglisemisi olanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (4). Diyabetes Insulin Glucose and Myocardial Infarction (DIGAMI) çalışmasında KAH olanlarda prediyabet oranı araştırılmış ve akut miyokard infarktüsü ile hastaneye başvuran hastaların %31'inde yeni tanı DM, %34'ünde ise yeni tanı prediyabet olduğu saptanmıştır (92). Diabetes mellitus öncesi dönemde prediyabet hastalarını tanımak bu nedenle önemlidir. Erken dönemde prediyabetli hastalara müdahale edilebilirse, DM ve komplikasyonlarını önleme ve geciktirmenin mümkün olabileceği düşünülmektedir (12).

Çalışmamızda, prediyabetin arteriyel sistemde yol açtığı hasarı tespit etmek maksadı ile KİMK ölçümü yapıldı ve prediyabet ile KİMK arasında anlamlı ilişki tespit edildi. KİMK artışına ve prediyabet gelişimine sebep olarak vücut yağ-kas oranı artışının etkisini değerlendirmek maksadı ile BİA kullanılarak yağ-kas oranı ölçümü yapıldı ve prediyabet ve KİMK artışı ile anlamlı ilişkisi gösterildi.

İnsülin direnci prediyabet patofizyolojisinde mühim yer tutmaktadır. İnsülin direncini direk gösteren ucuz, kolay kullanılabilir yöntemler henüz etkin kullanımda değildir. Ancak bazı merkezlerde HOMA-IR sıklıkla kullanılmaktadır. HOMA-IR; kişiden alınan insülin ve açlık glukoz değerlerini kullanarak insülin direncini ve beta sekresyon fonksiyonunu değerlendirebildiğimiz, geniş hasta popülasyonlarının taranması için pratik inceleme imkânı sağlayan matematiksel bir hesaplama yöntemidir. 1985 yılında Matthews ve ark tarafından geliştirilen, diyabetik hastalarda veya sağlıklı gönüllülerde uygulanabilen HOMA-IR yönteminin güvenilirliğini ölçmek için öglisemik hiperinsülinemik klemp testi ile karşılaştırma yapılmış ve güçlü bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (93). Çalışmamızda ise prediyabetiklerin ortanca HOMA-IR skoru 4,1, kontrol grubunun 2,1 tespit edildi ve fark anlamlı bulundu.

Sanches ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 29 genç obez hastaya disiplinler arası kilo verme programı uygulanmış ve bu hastalarda HOMA-IR ve KİMK'nda anlamlı azalma tespit edilmiştir. Yapılan çoklu regresyon analizi de HOMA-

IR'nin KİMK'nda mühim değişikliklerin bağımsız bir prediktörü olduğunu göstermiştir (94). Panayiotou ve ark. tarafından 762 gönüllü üzerinde yapılan kesitsel bir analizde insülin direnci indeksleri ile karotis ve femoral ateroskleroz ilişkisi araştırılmış ve HOMA-IR ve KİMK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (95). Yang ve ark. tarafından potansiyel hiperglisemili 221 hastada insülin direnci ile karotis aterosklerozu arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan bir çalışmada da HOMA-IR ile KİMK arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (96). Biz de çalışmamızda, HOMA-IR ile KİMK arasında anlamlı ilişki tespit ettik.

İnsülin duyarlılığı ve direnci üzerinde cinsiyet, bölgesel yağlanma, puberte, gebelik gibi pek çok faktör tesirlidir. Yaşlanmanın insülin direnci üzerine etkisi ise tartışmalı bir konudur (97). Bizim çalışmamızda ise ileri yaş ve erkek cinsiyetin HOMA-IR düzeyi artışı ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Prediyabetin, proaterojenik lipid profili (TK, Trigliserid, LDL, HDL) ile ilişkisinin olduğuna dair yeterince kanıt mevcuttur. Bu lipid anormallikleri ile beraber aterosklerotik KVVH oluşma riski de artmaktadır. Filippatos ve ark. tarafından 185 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, prediyabetin artmış TG ve azalmış HDL ile ilişkisi gösterilmiştir (98). Calanna ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, prediyabeti olan hastaların sağlıklı hastalara göre daha yüksek TG ve yağ kütlesi ve daha düşük HDL ile ilişkisi gösterilmiştir (99). 2049 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada prediyabet; yüksek TG ve LDL ve düşük HDL düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (100).

Çalışmamızda prediyabet grubunda yüksek TG ve düşük HDL düzeyinin anlamlı ilişki gösterdiğini tespit ettik; ancak LDL düzeyi ile anlamlı ilişki tespit edemedik.

Van den Oord ve ark tarafından yapılan ve 15 çalışmayı içeren bir metaanaliz sonucunda KİMK'nın B mod USG ile ölçümünün, gelecekteki kardiyovasküler olaylar ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (101). Sekiz ayrı çalışmayı içeren bir metaanaliz sonucu da bize KİMK'nın ileri devredeki kardiyovasküler hastalık oluşumu için güçlü bir haberci olduğunu göstermiştir. KİMK'nda meydana gelen her 0,1 milimetrelik artışın MI riski için % 10-15 artış demek olduğunu bize göstermiştir (102). Mutlu B. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada KİMK'ndaki artışın KAH için öngörude bulunmayı kolaylaştırdığı sonucuna varılmıştır (103). Bulut ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, Tip2 Diabetes mellitus'lu ve prediyabetli hastalarda KİMK'nın

kontrol grubuna nazaran daha yüksek olduğu bulunmuştur(104). Altın ve ark. tarafından 246 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada prediyabet ve KİMK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (105). Bu alışmalar bize, prediyabeti olan hastalarda KVH meydana gelme ihtimalinde artış olduğunu göstermektedir. Biz de çalışmamızda prediyabet hastalarında KİMK kalınlığının arttığını ve HOMA-IR gibi prediyabet ilişkili parametreleri yüksek olan kişilerde de KİMK kalınlığında anlamlı yükseklik olduğunu tespit ettik. Ayrıca Türkiye merkezli yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde yaşın, KİMK'nın bağımsız tek belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir (79). Toplum temelli yapılan ve 4814 kişinin dâhil edildiği Gutenberg-Kalp alışması'nda, erkeklerin KİMK ortalaması kadınlara göre daha yüksek bulunmuş; ancak erken karotis aterosklerozunun prediktörleri cinsiyetler arasında emsal olduğundan yaşlı deneklerde KİMK üzerindeki cinsiyet farklılıkları önemsiz hale gelmiştir (106). Bizim alışmamızda ise ileri yaş ve erkek cinsiyetin KİMK artışı ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Vücut kas kitlesindeki azalma ve yağ oranındaki artışın insülin direncine sebep olarak prediyabet ve diyabet gelişiminde rol aldığı bilinmektedir (69). Vücut yağındaki artış insüline hücresel yanıtı değiştirir, insülin direncine yol açar ve bunun yanında tromboz riskini artırarak proinflamatuvar bir yanıt oluşturur (8). Artan vücut yağ oranı, sağlıklı veya obez grupta da metabolik ve kardiyovasküler risk artışı ile de ilişkilidir (9).

Yapılan kesitsel bir analiz vücut yağ oranının prediyabet ve diyabet gelişiminde mühim bir belirteç olduğunu ve bu ilişkiyi gösterme bakımından VKİ'den daha belirleyici olduğunu göstermiştir (107). Kurinami ve ark. tarafından DM'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, yağ-kas oranı ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (108). Han ve ark tarafından yapılan bir çalışmada da vücut yağ oranı ile tip 2 DM gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (109). Ayrıca Hidayet ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, Tip 2 DM'li hastalarda kas-yağ oranının kardiyovasküler olayları öngörmede yeri olduğunu vurgulamışlardır (110). Çalışmamızda da yağ oranı ve yağ-kas oranı artışının prediyabet gelişiminde ve KİMK artışında istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında; prediyabet gelişiminde anlamlı bulduğumuz yağ-kas oranı ile de HOMA-IR artışı arasında anlamlı ilişki tespit ettik.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Artan vücut yağ-kas oranının, sağlıklı veya obez grupta metabolik ve kardiyovasküler risk artışına neden olduğu bilinmektedir. Elde ettiğimiz veriler, prediyabetik hastalarda vücut yağ-kas oranı artışının subklinik ateroskleroz ve insülin direnci üzerine anlamlı etkisi olduğunu göstermiştir. Verilerimizin açıklığa kavuşması için, daha geniş popülasyonlu randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. Vol. 379, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2012. p. 2279–90.
2. Yip W, Sequeira I, Plank L, Poppitt S. Prevalence of Pre-Diabetes across Ethnicities: A Review of Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT) for Classification of Dysglycaemia. *Nutrients*. 2017 Nov 22;9(11):1273.
3. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):829–41.
4. 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 Mar 30;55(13):1310–7.
5. Festa A, D’Agostino R, Hanley AJG, 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 Jun 1;53(6):1549–55.
6. Qiao Q, Larsen S, Borch-Johnsen K, Nissinen A, Pekkanen J, Tuomilehto J, et al. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001 Feb 12;161(3):397–405.
7. Altin C, Sade LE, Gezmis E, Yilmaz M, Ozen N, Muderrisoglu H. Assessment of epicardial adipose tissue and carotid/femoral intima media thickness in insulin resistance. *J Cardiol*. 2017 Jun 1;69(6):843–50.
8. Wang C, Hou XH, Zhang ML, Bao YQ, Zou YH, ZHONG WH, et al. Comparison of body mass index with body fat percentage in the evaluation of obesity in Chinese. *Biomed Environ Sci*. 2010 Jun 1;23(3):173–9.
9. Dervaux N, Wubuli M, Megnien JL, Chironi G, Simon A. Comparative associations of adiposity measures with cardiometabolic risk burden in asymptomatic subjects. *Atherosclerosis*. 2008 Dec 1;201(2):413–7.
10. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: Traditional and new. Vol. 46, *American Journal of Clinical Nutrition*. Oxford

Academic; 1987. p. 537–56.

11. Selvin E. Are there clinical implications of racial differences in HbA1c? A difference, to be a difference, must make a difference. *Diabetes Care*. 2016 Aug 1;39(8):1462–7.
  12. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan 1;42(Supplement 1):S13–28.
  13. 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 Nov ;30(4):197–200.
  14. Türkiye Diyabet Vakfı, Prediyabet Çalışma Grubu, Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2017. 10 p.
  15. International Diabetes Federation - IDF Diabetes Atlas Seventh Edition.
  16. Statistics ND. National Diabetes Statistics Report, 2020. *Natl Diabetes Stat Rep*. 2020.
  17. Karve A, Hayward RA. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults. *Diabetes Care*. 2010 Nov 1;33(11):2355–9.
- Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:169–80.
19. 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 Sep 1;25(9):1551–6.
  20. Ekoé JM, Punthakee Z, Ransom T, Prebtani APH, Goldenberg R. Screening for Type 1 and Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37(SUPPL.1).
  21. Bertram MY, Vos T. Quantifying the duration of pre-diabetes. *Aust N Z J Public Health*. 2010 Jun 1;34(3):311–4.
  22. Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical Application of Incretin-Based Therapy: Therapeutic Potential, Patient Selection and Clinical Use. *Eur J Intern Med*. 2009 Jul 1;20(SUPPL. 2):S329–39.
  23. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes



- mellitus. *J Clin Invest*. 1999 Sep 15;104(6):787–94.
24. Phillips LS, Ratner RE, Buse JB, Kahn SE. We can change the natural history of type 2 diabetes. Vol. 37, *Diabetes Care*. American Diabetes Association Inc.; 2014. p. 2668–76.
  25. Weir GC, Bonner-Weir S. Five of stages of evolving  $\beta$ -cell dysfunction during progression to diabetes. In: *Diabetes*. American Diabetes Association; 2004. p. S16–21.
  26. BRUNZELL JD, ROBERTSON RP, LERNER RL, HAZZARD WR, ENSINCK JW, BIERMAN EL, et al. Relationships Between Fasting Plasma Glucose Levels and Insulin Secretion During Intravenous Glucose Tolerance Tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976 Feb 1;42(2):222–9.
  27. Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. Vol. 43, *Endocrine*. 2013. p. 504–13.
  28. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Implications for care. In: *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2007. p. 753–9.
  29. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2007 May 1;30(6):1544–8.
  30. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. Vol. 26, *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2003. p. 2910–4.
  31. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. The Natural History of Impaired Glucose Tolerance in the Pima Indians. *N Engl J Med*. 1988 Dec 8;319(23):1500–6.
  32. Magliano DJ, Shaw JE, Shortreed SM, Nusselder WJ, Liew D, Barr ELM, et al. Lifetime risk and projected population prevalence of diabetes. *Diabetologia*. 2008 Dec 23;51(12):2179–86.
  33. Han SJ, Kim HJ, Kim DJ, Lee KW, Cho NH. Incidence and predictors of type 2 diabetes among Koreans: A 12-year follow up of the Korean Genome and Epidemiology Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jan 1;123:173–80.
  34. Weber MB, Ranjani H, Staimez LR, Anjana RM, Ali MK, Narayan KMV, et al.

- The stepwise approach to diabetes prevention: Results from the D-CLIP randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2016 Oct 1;39(10):1760–7.
35. Onat A, Can G, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y, Kaya H. Fasting, non-fasting glucose and HDL dysfunction in risk of pre-diabetes, diabetes, and coronary disease in non-diabetic adults. *Acta Diabetol*. 2013 Aug 16;50(4):519–28.
  36. Açar B, Ozeke O, Karakurt M, Ozen Y, Özbay MB, Unal S, et al. Association of Prediabetes With Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients With First Diagnosed Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2019 Feb 1;70(2):174–80.
  37. Shin D, Ahn J, Cha KS, Park JS, Oh JH, Lee HW, et al. Impact of initial glycosylated hemoglobin level on cardiovascular outcomes in prediabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2016 Jan 1;27(1):40–6.
  38. Scicali R, Giral P, Gallo A, Di Pino A, Rabuazzo AM, Purrello F, et al. HbA1c increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2016 Dec 1;255:102–8.
  39. Chen Y-C, Chen H-H, Yeh J-C, Chen S-Y. Adjusting Dry Weight by Extracellular Volume and Body Composition in Hemodialysis Patients. *Nephron*. 2002;92(1):91–6.
  40. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. Body Fluid Overload and Bioelectrical Impedance Analysis in Renal Patients. In: *Mineral and Electrolyte Metabolism*. 1996. p. 76–8.
  41. Health. NI of. NIH Consensus Statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. *Nutrition*. 1996;12:1–35.
  42. Scharfetter H, Monif M, László Z, Lambauer T, Hutten H, Hinghofer-Szalkay H. Effect of postural changes on the reliability of volume estimations from bioimpedance spectroscopy data. *Kidney Int*. 1997 Apr 1;51(4):1078–87.
  43. Di Iorio BR, Terracciano V, Bellizzi V. Bioelectrical impedance measurement: Errors and artifacts. *J Ren Nutr*. 1999 Oct 1;9(4):192–7.
  44. Jebb SME. Techniques for the measurement of body composition: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 1993;6:11–21.
  45. Salinari S, Bertuzzi A, Mingrone G, Capristo E, Scarfone A, Greco A V., et al.

- Bioimpedance analysis: A useful technique for assessing appendicular lean soft tissue mass and distribution. *J Appl Physiol.* 2003 Apr 1;94(4):1552–6.
46. KAYA, Hüsamettin; ÖZÇELİK O. Vücut bileşimlerinin değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi ve biyoelektrik impedans analiz metodlarının etkinliğinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması.. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg.* 2009.
  47. Erselcan T, Candan F, Saruhan S, Ayca T. Comparison of body composition analysis methods in clinical routine. *Ann Nutr Metab.* 2000;44(5–6):243–8.
  48. JEBB S. Vücut Bileşiminin Ölçülmesi: Laboratuardan Kliniğe. Kopelman PG., Stock MJ.,(editörler). *Klinik Obezite. 1. Baskı. İstanbul. AND Yayıncılık.* 2000. p. 18-49.
  49. BAUMGARTNER, R. N.; Chumlea, C.; ROCHE AF. Bioelectric impedance for body composition. *Exerc Sport Sci Rev.* 1990;18:193-224.
  50. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr.* 1996 Sep 1;64(3):436S-448S.
  51. Chumlea WC, Guo SS. Bioelectrical Impedance and Body Composition: Present Status and Future Directions. *Nutr Rev.* 2009 Apr 27 ;52(4):123–31.
  52. Ellis KJ. Selected body composition methods can be used in field studies. In: *Journal of Nutrition. American Institute of Nutrition;* 2001. p. 1589S-1595S.
  53. Kotler DP, Burastero S, Wang J, Pierson RN. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr* 1996 Sep 1;64(3):403–4.
  54. Nuñez C, Gallagher D, Visser M, Pi-Sunyer FX, Wang Z, Heymsfield SB. Bioimpedance analysis: Evaluation of leg-to-leg system based on pressure contact footpad electrodes. *Med Sci Sports Exerc.* 1997 Apr 1;29(4):524–31.
  55. Tan VX, Nuñez C, Sun Y, Zhang K, Wang Z, Heymsfield SB. New electrode system for rapid whole-body and segmental bioimpedance assessment. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(9):1269–73.
  56. Kushner RF, Gudivaka R, Schoeller DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr.* 1996 Sep 1;64(3):423S-427S.
  57. KÖKSAL, E.; KÜÇÜKERDÖNMEZ Ö. Şişmanlığı saptamada güncel

- yaklaşımlar. A. Baysal, & M. Baş, Yetişkinlerde ağırlık yönetimi. 2008. p. 35–70.
58. ATAR A. Obezlerde plazma lipid düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkinin incelenmesi. Tıpta uzmanlık tezi, Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. 2005.
  59. Ellis KJ. Human body composition: In vivo methods. Vol. 80, Physiological Reviews. American Physiological Society; 2000. p. 649–80.
  60. Sital A, Çavdar C, Yeniçerioglu Y, Çömlekçi A, Dokuz Ç, Üniversitesi E. Vücut Kompozisyonunu Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler Ve Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalardaki Uygulama Alanları Body Composition Determination Techniques And Their Application In End Stage Renal Disease. Vol. 11, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology. 2002.
  61. Guo SS, Chumlea WC, Cockram DB. Use of statistical methods to estimate body composition. Am J Clin Nutr. 1996 Sep 1;64(3):428S-435S.
  62. UYSAL A. Obez Olgularda Obezite İle Karaciğer Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi. Uzmanlık Tezi (basılmamış). Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. iç Hastalıkları Servisi. 2005.
  63. Erselcan T. Vücut Bileşen Analizi ve Klinik Uygulamalar. Turk J Nucl Med. 2001. p. 10.3: 149-157.
  64. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. Clin Nutr. 2004 Oct 1;23(5):1226–43.
  65. Kyle UG, Piccoli A, Pichard C. Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2003 Jul;6(4):387–93.
  66. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: A meta-analysis. Vol. 29, Epidemiologic Reviews. Oxford Academic; 2007. p. 115–28.
  67. Shalev-Goldman E, McGuire KA, Ross R. Waist circumference and cardiorespiratory fitness are independently associated with glucose tolerance and

- insulin resistance in obese women. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(3):358–62.
68. Wang Y, Yang H, Nolan M, Negishi K, Burgess J, Marwick TH. Association of waist circumference with impaired six-minute walk in type 2 diabetes mellitus is independent of cardiac function. *J Diabetes Complications*. 2016 Apr 1;30(3):542–4.
  69. Hirasawa Y, Matsuki R, Ebisu T, Kurose T, Hamamoto Y, Seino Y. Evaluation of skeletal muscle mass indices, assessed by bioelectrical impedance, as indicators of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *J Phys Ther Sci*. 2019;31(2):190–4.
  70. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. In: *Circulation*. 1993.
  71. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis?. Vol. 17, *Current Opinion in Cardiology*. 2002. p. 526–30.
  72. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. Vol. 362, *Nature*. 1993. p. 801–9.
  73. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Vol. 12, *Arteriosclerosis and Thrombosis*. 1992. p. 120–34.
  74. Raitakari OT, Celermajer DS. Research Methods in Human Cardiovascular Pharmacology edited by Dr S. Maxwell and Prof. D. Webb Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(5):397–404.
  75. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986 Dec;74(6):1399–406.
  76. O’Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: A tool for atherosclerosis imaging and event prediction. In: *American Journal of Cardiology*. 2002. p. L18–21.
  77. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: Why

- and how to perform them. *Am Heart J.* 2001;141(5):694–703.
78. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: Indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J.* 2002;144(5):753–9.
79. Besir FH, Yazgan S, Celbek G, Aydin M, Yazgan O, Erkan ME, et al. Normal values correlates' of carotid intima- media thickness and affecting parameters in healthy adults/Saglikli eriskinlerde karotis intima-media kalinliginin normal degerleri ve etkileyen parametreler. *Anatol J Cardiol (Anadolu Kardiyol Dergisi).* 2012 Aug 1;12(5):427–34.
80. Beşir FH, Yılmaz LA, Yazgan Ö, Dumlu T, Erkan ME, Önder E, et al. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında karotis intima mediya kalınlığının değerlendirilmesi. 2012;
81. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *N Engl J Med.* 1998 Jun 4;338(23):1650–6.
82. McGill HC, McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. In: *American Journal of Cardiology.* Elsevier Inc.; 1998. p. 30–6.
83. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V. *Circulation.* 2000 Jan 4;101(1).
84. Kuller L, Borthani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Disease and Association with Risk Factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994 Jun 15;139(12):1164–79.
85. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol.* 2002 Feb 21;89(4 SUPPL. 1):32–8.
86. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis.* 2007 Jan;23(1):75–80.
87. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *N Engl J Med.* 1999 Jan 7;340(1):14–22.
88. Poredoš P. Intima-media thickness: Indicator of cardiovascular risk and measure

- of the extent of atherosclerosis. Vol. 9, Vascular Medicine. Sage PublicationsSage CA: Thousand Oaks, CA; 2004. p. 46–54.
89. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*. 2001;32(4):830–4.
  90. Youn YJ, Lee NS, Kim JY, Lee JW, Sung JK, Ahn SG, et al. Normative values and correlates of mean common carotid intima-media thickness in the Korean rural middle-aged population: The atherosclerosis RIsk of rural areas iN Korea general population (ARIRANG) study. *J Korean Med Sci*. 2011 Mar;26(3):365–71.
  91. Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R. Normal Value of Carotid Intima-Media Thickness-A Surrogate Marker of Atherosclersosis: Quantitative Assessment by B-Mode Carotid Ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Feb 1;21(2):112–6.
  92. Norhammar A, Tenerz Å, Nilsson G, Hamsten A, Efendíc S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: A prospective study. *Lancet*. 2002 Jun 22;359(9324):2140–4.
  93. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412–9.
  94. De Lima Sanches P, De Mello MT, Elias N, Fonseca FAH, De Piano A, Carnier J, et al. Improvement in HOMA-IR is an independent predictor of reduced carotid intima-media thickness in obese adolescents participating in an interdisciplinary weight-loss program. *Hypertens Res*. 2011;34(2):232–8.
  95. Panayiotou AG, Kouis P, Griffin M, Nicolaidis AN. Comparison between insulin resistance indices and carotid and femoral atherosclerosis: A Cross-sectional population study. *Int Angiol*. 2015;34(5):437–44.
  96. Yang B, Li T De, Wang JS, Zhi G, Jin WS, Xu Y. Insulin resistance and carotid atherosclerosis in 221 patients with potential hyperglycemia. *Chinese Med Sci J* 2005 Jun 1;20(2):108–11.

97. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age. *Diabetes*. 1996 Jul 1;45(3 SUPPL.):947–53.
98. Filippatos TD, Rizos EC, Tsimihodimos V, Gazi IF, Tselepis AD, Elisaf MS. Small high-density lipoprotein (HDL) subclasses are increased with decreased activity of HDL-associated phospholipase A2 in subjects with prediabetes. *Lipids*. 2013 Jun 2;48(6):547–55.
99. Calanna S, Scicali R, Di Pino A, Knop FK, Piro S, Rabuazzo AM, et al. Lipid and liver abnormalities in haemoglobin A1c-defined prediabetes and type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Jun 1;24(6):670–6.
100. Hsu H, Hsu P, Cheng MH, Ito Y, Kanda E, Schaefer EJ, et al. Lipoprotein subfractions and glucose homeostasis in prediabetes and diabetes in Taiwan. *J Atheroscler Thromb*. 2019 Oct 1;26(10):890–914.
101. van den Oord SCH, Sijbrands EJG, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AFW, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: Systematic review and meta-analysis. Vol. 228, *Atherosclerosis*. Elsevier; 2013. p. 1–11.
102. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459–67.
103. Mutlu B, Tigen K, Gurel E, Ozben B, Karaahmet T, Basaran Y. The Predictive Value of Flow-Mediated Dilatation and Carotid Artery Intima-Media Thickness for Occult Coronary Artery Disease. *Echocardiography*. 2011 Nov 1;28(10):1141–7.
104. Bulut A, Avci B. Carotid intima-media thickness values are significantly higher in patients with prediabetes compared to normal glucose metabolism. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov 1;98(44):e17805.
105. Altin C, Sade LE, Gezmis E, Ozen N, Duzceker O, Bozbas H, et al. Assessment of Subclinical Atherosclerosis by Carotid Intima-Media Thickness and Epicardial Adipose Tissue Thickness in Prediabetes. *Angiology*. 2016 Nov 1;67(10):961–9.
106. Sinning C, Wild PS, Echevarria FMO, Wilde S, Schnabel R, Lubos E, et al. Sex differences in early carotid atherosclerosis (from the community-based Gutenberg-Heart Study). In: *American Journal of Cardiology*. Excerpta Medica; 2011. p. 1841–7.



107. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Gil MJ, et al. Body adiposity and type 2 diabetes: Increased risk with a high body fat percentage even having a normal BMI. *Obesity*. 2011 Jul 1;19(7):1439–44.
108. Kurinami N, Sugiyama S, Yoshida A, Hieshima K, Miyamoto F, Kajiwara K, et al. Correlation of body muscle/fat ratio with insulin sensitivity using hyperinsulinemic-euglycemic clamp in treatment-naïve type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Oct 1;120:65–72.
109. Han TS, Al-Gindan YY, Govan L, Hankey CR, Lean MEJ. Associations of BMI, waist circumference, body fat, and skeletal muscle with type 2 diabetes in adults. *Acta Diabetol*. 2019 Mar 29;56(8):947–54.
110. Hidayet S, Hidayet E. Clinical and morphological evaluation of odontoid fractures of C2 vertebra. *Med Sci | Int Med J*. 2020;9(2):454.