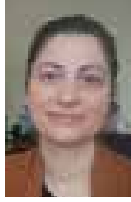


Tip 2 diyabette paradigma değişimi

Dr. Havva Keskin



İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinden 1999 yılında mezun oldu. 2007 yılında Ankara Üniversitesi Hastanesinde iç hastalıkları uzmanlığını tamamladı. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) Kanseri Epidemiyolojisi ve Genetiği, Metabolik Epidemiyoloji Bölümünde 2015-2017 yılları arasında konuk araştırmacı ve yardımcı asistan olarak çalıştı. Halen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde çalışmalarına devam etmektedir.

Prof. Dr. Mustafa Kanat



1996 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2003-2010 arasında İzzet Baysal Tıp Fakültesinde öğretim üyesi olarak çalıştı. 2010-2012 yıllarında Amerika'nın önde gelen diyabet merkezlerinden Texas Üniversitesi San Antonio Sağlık Bilimleri Merkezinde diyabet ve metabolizma fellowship programını tamamladı. 2012- 2015 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak çalıştı. 2015 yılından beri İstanbul Medeniyet Üniversitesinde İç Hastalıkları Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak çalışan Dr. Kanat, çalışmalarına Diyabet Araştırmaları Merkezi'nde (DIMER) devam etmektedir.

Tip 2 diyabet (T2DM) genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen kronik, metabolik bir hastalıktır. Diyabete eşlik eden hipergliseminin ciddiyeti ve süresi ile ilişkili olarak ortaya çıkan mikrovasküler (retinopati, nefropati veya nöropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ya da serebro vasküler hastalık) komplikasyonlar ciddi derecede morbidite ve mortalite kaynağıdır. Diyabetik bireylerin yaşamları boyunca %30-45'inde bir ya da daha fazla mikrovasküler komplikasyon gelişmektedir.

Kardiyovasküler olaylar ise diyabetiklerin dörtte üçünün ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabete bağlı komplikasyonlar daha prediyabet olarak isimlendirilen diyabete geçiş sürecinde (Prediyabet=açlık kan şekeri 100-125 mg/dl ve/veya 75 g. glikoz yüklemesi sonucu 2. saat 140-199 mg/dl ve/veya HbA1c=%5.7-%6.4) başlamaktadır. Öyle ki henüz prediyabet döneminde mikrovasküler komplikasyonlar yaklaşık %5-10 oranında gelişmekte iken makrovasküler olaylardan ölüm riski de prediyabetiklerde 2 kat fazladır (1, 2). Bunlara ilave olarak diyabet sağlık bütçesine ciddi bir yük getirmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) diyabetin bir yıllık maliyeti 245 milyar

dolar gibi devasa bir rakama tekabül etmektedir. Bu rakam ABD'nin yıllık sağlık harcamasının neredeyse beşte birinden fazladır (3). Türkiye'de ise yıllık sağlık harcaması yaklaşık olarak 50 milyar TL olarak gerçekleşmektedir ve bunun %23'ü diyabet ve ilişkili komplikasyonlara harcanmaktadır.

Son iki dekatta tüm dünyada epidemik boyutlarda artan T2DM prevalansı Türkiye'de de ciddi derecede artış göstermiştir. Epidemiyolojik veriler Türkiye'deki diyabet prevalansının son 12 yıl içerisinde 2 katına çıkarak yaklaşık olarak %14'lere yükseldiğini göstermektedir. Prediyabet prevalansı ise %30'ları aşmıştır (Tablo 1). Yani ülkemizde neredeyse iki kişiden biri ya diyabetik ya da prediyabetiktir (4,5).

Tablo 1: Türkiye'de 20 Yaş ve Üzerinde T2DM, IFG, IGT, CGI ve Total Prediyabet Prevalansı

	Erkek	Kadın	Toplam
Diyabet (%)	12.4	14.6	13.7
IFG(%)	15	14.7	14.5
IGT (%)	5.8	9.2	7.9
CGI (%)	5.6	9.6	8
Toplam Prediyabet	26.4	33.5	30.4

IFG: Bozulmuş açlık kan şekeri, **IGT:** Bozulmuş glikoz toleransı, **CGI:** Kombine glikoz intoleransı.

Tip 2 Diyabetin Doğal Seyri

Glikoz homeostazının normal şekilde devam etmesi için birincisi pankreatik beta hücrelerin yeterli insülin sekresyon kapasitelerine sahip olmaları (normal beta hücre fonksiyonu), ikincisi periferik dokuların da bu insüline yanıt verecek hassasiyette (normal periferik insülin duyarlılığı) olmaları gerekir (6). İnsülin direncini arttıran veya beta hücre disfonksiyonuna yol açan genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkileşimi diyabete yol açmaktadır (7). Sedarter yaşam şekli ve obezite genetik yatkınlığı olan bireylerde diyabete eğilim yaratan ana çevresel faktörlerdir. Bu obezite ve sedanter yaşam şekli zamanla beraberinde insülin direncini getirmektedir. İnsülin direnci ise diyabete gidişte görülen ilk metabolik bozukluktur (8). İnsülin direncindeki artışı kompanse etmek üzere beta hücresi insülin sekresyonunu artırarak bir süreliğine normoglisemiye sürdürür. Genetik yatkınlığı olan bireylerde beta hücresi zaman içerisinde bu kompensatuvar hiperinsülinemik yanıtı sürdürmede yetersiz kalır ve glikoz homeostazi buna bağlı olarak bozulmaya başlar. Başlangıçta glikoz tolerans testinde bozulma (IGT) olarak karşımıza çıkan bu tablo zamanla diyabete ilerler (9, 10). Bozulmuş glikoz toleransı olan bireylerde diyabetin iki majör defektinden biri olan insülin direnci diyabetik bireylerdekine benzer şekilde maksimum düzeylere

erişmiş durumdadır. Bu bireylerde beta hücre disfonksiyonu da %50'yi aşmıştır. Beta hücre disfonksiyonundaki bozulma %80'lere eriştiğinde ise aşikâr diyabet gelişmektedir (8, 9). Epidemiyolojik veriler IGT'li bireylerin yarısının diyabete ilerlediğini göstermektedir. Normal glikoz toleranslı (NGT) bireylerle mukayese edildiğinde IGT'den diyabete ilerleme riski yıllık bazda 4-5 kat daha fazladır (11). Tüm bunlar göz önüne alındığında, IGT gibi diyabet gelişimi açısından yüksek riskli durumlarda diyabete gidişini yavaşlatmanın ve/veya durdurmanın yolu insülin direncini hafifletmek ve/veya beta hücre fonksiyonunu korumaktan geçmektedir. İnsülin direncini azaltan ve/veya beta hücre fonksiyonunu düzeltten tedavilerin IGT'li bireylerde T2DM gelişimini azaltması ve/veya geciktirmesi öngörülebilir.

IGT'li Bireylerde Mikrovasküler Komplikasyon Riski

T2DM'lerde mikrovasküler komplikasyon (retinopati, nefropati, nöropati) riski HbA1c düzeyindeki artışla ilişkili olarak artmaktadır (12). Yapılan çalışmalar mikrovasküler komplikasyonların henüz bozulmuş glikoz toleransı döneminde (IGT'de) gelişmeye başladığını göstermektedir. Amerikan Diyabet Prevansiyon çalışmasında (US DPP) IGT'li bireylerin %7,9'unda daha çalışmaya alınma aşamasında bile diyabetik retinopati tespit edilmiştir (13). Diyabetik retinopati prevalansı T2DM'e progrese olan bireylerde hâlâ IGT olarak kalan bireylere göre anlamlı derecede artmıştır (12,6 vs 7,9) (13). Diğer klinik çalışmalarda da IGT'li bireylerdeki diyabetik retinopati prevalansı %2,5 ile %11 arasında bildirilmektedir (14 - 20). Ayrıca, diyabetik nefropati ve nöropatinin de retinopati gibi henüz IGT aşamasında gelişmeye başladığını gösterilmiştir (21 - 30). Çalışmalar IGT aşamasındaki bireylerin %8 ile 10'unun mikroalbuminüri veya makroalbuminüri ile seyrettiğini göstermektedir (21, 23, 24). DREAM çalışmasında IGT'li bireylerdeki mikroalbuminüri oranı %15 civarında bulunmuştur (24). Benzer şekilde bu bireylerdeki otonomik diyabetik nöropati oranı da %10-15 arasındadır (25 - 31). Bu sonuçlar şunları göstermektedir: i) Hiperglisemi IGT düzeylerinde bile diyabetik mikrovasküler komplikasyonlara (retinopati, mikroalbuminüri ve nöropati) yol açmaktadır. ii) IGT'li bireylerdeki mikrovasküler komplikasyonların prevalansı zamanla artmaktadır. iii) IGT'den T2DM'e progresyon bu komplikasyonları daha da arttırmaktadır.

Diyabet Prevansiyon (Önleme) Çalışmaları

Tüm dünyada epidemik boyutlarda artan diyabet prevalansı, diyabet tedavisinin çıkardığı yüksek maliyet ve diyabetik hastalarda glisemik kontrol sağlama oranlarının gelişmiş ülkelerde bile %50'yi aşmaması nedeniyle diyabet alanındaki en sıcak tartışmalar diyabetin önlenip-önlenemeyeceği ve bu konuda neler yapılabileceği üzerine odaklanmıştır.

Kilo kaybı ve fiziksel aktivitede artış tüm vücut insülin direncinde azalmaya sonuçlanmaktadır (32,33). Çok sayıdaki çalışma kilo kaybı ve egzersizi içeren yaşam şekli değişikliğinin IGT'li bireylerde insülin duyarlılığında iyileşme sağlayıp T2DM gelişme riskini azalttığını göstermiştir (34-36). Bu konuda en önemli çalışmalardan biri olan US DPP çalışmasında orta derece kilo kaybı (%7) ile birlikte günlük fiziksel aktivite artışı (günlük 30 dk/haftada 5 gün) tüm vücut insülin duyarlılığında artma ve IGT'den diyabete progresyonda %58 oranında azalmaya sonuçlanmıştır (37). Bu çalışma aynı zamanda metformin ile sağlanan insülin duyarlılığında artışın IGT'li bireylerde T2DM gelişimini azalttığını göstermiştir. Günlük 1700 mg metformin tedavisi 3 yıl sonunda IGT'den T2DM gelişimini %31 oranında azaltmıştır (37).

Glitazon grubu ilaçlar da güçlü insülin duyarılaştırıcı ilaçlardır (38 - 40). Metabolik çalışmalar, pioglitazon ve diğer tiazolidinedionların PPAR gama reseptör aracılığı ile kas/karaciğer/adiposit insülin duyarlılığında düzelme sağladığını göstermiştir (38 - 40). Tiazolidinedionlarla sağlanan insülin duyarlılığındaki artış hem T2DM'lerde hem de IGT'li bireylerde progresif beta hücre disfonksiyonunu azaltmaktadır. Tiazolidinedion grubu

ilaçlarla yapılan geniş katımlı prospektif randomize klinik çalışmalarda IGT'den T2DM'a progresyonda dramatik bir azalma gözlenmiştir (41 - 49). Rosiglitazonun kullanıldığı DREAM çalışmasında predi-yabetiklerde (IGT) T2DM gelişimi %62 oranında azalmıştır (50). Pioglitazonun kullanıldığı ACT NOW çalışmasında IGT'li bireylerde T2DM gelişimi %72 oranında azalmaya sonuçlanmıştır (47). Düşük doz kombinasyon tedavisi içeren (1000 mg metformin + 4 mg rosiglitazon) CANOE çalışmasında IGT'li bireylerde T2DM gelişimi %66 oranında azalmıştır (51).

Tüm bu çalışmalardan net olarak çıkan mesajlar şu şekilde özetlenebilir:

- İnsülin direnci ve beta hücre fonksiyonu üzerine etkili yaşam şekli değişikliği (kilo kaybı ve fiziksel aktivitede artış) diyabetin önlenmesinde son derece etkilidir ama yaşam şeklinin ömür boyu sürdürülebilirliği oldukça zordur.

- Farmakolojik tedaviler içerisinde metforminin diyabet prevansiyonu üzerine etkisi son derece sınırlıdır (%31) ve bu etkinin yarısı ilacın kan şekeri düşürücü etkiden kaynaklanan maskeleyemeye bağlıdır ve ilaç kesildikten sonra sonlanmaktadır (52).

- Diyabet gelişiminde en önemli saç ayakları olan insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu üzerine en etkili ilaçlar olarak glitazonların (pioglitazon, rosiglitazon) diyabet prevansiyonunda son derece başarılı olduğunu yapılan randomize, prospektif, kontrollü çalışmalar net olarak ortaya koymaktadır (41 - 51).

Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yeni Ufuklar

T2DM patofizyolojisinin özellikle son 2 dekatta çok daha iyi anlaşılması ile diyabetin sanıldığından daha kompleks

Tablo 2: Prediyabetiklerde Farmakoterapi ile Yapılan Diyabet Prevansiyon Çalışmaları ve Başarı Oranları (Relatif Risk Azaltma Oranları)

Çalışma	Olgu sayısı	İlaç	Süre (yıl)	DM gelişme riski (%/yıl)	Relatif Risk azalması (%)
IDPP	269	Metformin	2.5	18.3	26
DPP	2151	Metformin	2.8	11.0	31
DPP	1172	Troglitazone	0.9	11.0	75
TRIPOD	236	Troglitazone	2.5	12.1	55
DREAM	5269	Rosiglitazone	3.0	6.5	60
ACT NOW	600	Pioglitazone	3.0	7.6	72
CANOE	207	Rosi+Metfo.	3.0	10	66
STOP-NIDDM	1368	Acarbose	3.2	8.1	25
JAPANESE	1780	Voglibose	2.8	6.2	40
XENDOS	3305	Orlistat	4.0	2.2	37

bir hastalık olduğu gerçeğiyle karşılaştık. Yapılan çalışmalar insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonuna eşlik eden diğer fizyopatolojik faktörlerinde diyabet gelişiminde santral rol oynadığını ortaya koymaktadır. İncretin defekti/direnci (GIP; glikoza bağımlı insülinotropik polipeptid, GLP-1; glukagon benzeri peptid-1), glukagon düzeylerindeki yükselme, böbreklerden glikoz reabsorbsiyonunda artış T2DM gelişiminde glikoz intoleransına katkıda bulunan başlıca unsurlardır. Tüm bu major patofizyolojik süreçler (insülin direnci-yağ/kas/karaciğer/santral sinir sistemi, inkretin defekti, glukagon yüksekliği, beta hücre disfonksiyonu ve renal tübüler absorpsiyonda artış) "Uğursuz Sekizli" olarak da çevirebileceğimiz "Ominous Octet" olarak isimlendirilmektedir (Şekil 1). Modern T2DM tedavisi ve gelişiminde bozulan bu patofizyolojik süreçlerin yani Ominous Octet'in kontrol altına alınması, durdurulması ve mümkünse geriletmesi esasına dayanmaktadır (6, 53, 54).

Modern Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yeni Paradigmalar

1. β Hücre disfonksiyonuna yol açan ana unsur insülin direnci olup tedavinin esası insülin direncinin kontrol altına alınmasını içerir. Bu nedenle diyabet tedavisinde insülin direncine etkili ilaçların (metformin/pioglitazon) kontrendikasyon olmadığı müddetçe kullanılması son derece önemlidir.

2. Diyabet tedavisinde temel amaç basitçe HbA1c'yi düşürmekten ibaret değildir. Bozulan tüm patofizyolojik süreçleri (ominous octet) kontrol eden ilaçların birlikte kombinasyon halinde kullanılması esastır. Ominous Octet üzerine en etkili ilaç GLP-1 reseptör agonist tedavidir. Bozulan sekiz fizyopatolojik sürecin en az 5 tanesi üzerine etkilidir (5/8). Bu süreçler üzerine diğer çok güçlü etkisi olan bir ajan da pioglitazondur (4/8). T2DM tedavisinde çok yaygın kullanılan sülfonilüre, metformin, DPP-4 inhibitörleri, glinidler gibi oral antidiyabetik ilaçların patofizyoloji üzerine etkileri çok sınırlıdır ve bu nedenle bu grup ilaçların sürdürülebilir HbA1c düşürücü etkileri yoktur.

3. Henüz tanı anında bile %80'lere ulaşan β hücre disfonksiyonu zaman içerisinde ilerler ve kritik eşiğin altına inildiğinde (C-peptid<1ng/ml) diyabet hastası insüline bağımlı hale gelir. Bundan dolayı diyabet tedavisinde kullanılacak ilaçların mutlaka β hücre fonksiyonu üzerine koruyucu etkisi olmalıdır. Yapılan çalışmalar sadece 2 grup ilacın beta hücre

fonksiyonu üzerine etkili olduğunu ortaya koymaktadır (GLP-1 reseptör agonistler ve pioglitazon).

4. Hipoglisemi diyabet tedavisinde ana kısıtlayıcı yan etkilerden biridir. Mümkün olduğunca hipoglisemi yapıcı ajanlardan kaçınılmalıdır. Hipoglisemi yapma potansiyeli düşük ilaçlar içerisinde metformin, pioglitazon, GLP-1 reseptör agonist tedavi, DPP-4 inhibitörleri sayılabilir.

5. Diyabet hastalarının %75'i makrovasküler komplikasyonlardan (kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar) ölmektedir. Bundan dolayı tedavide kullanılacak ilaçların kardiyovasküler açıdan da olumlu etkilerinin olması arzulanmaktadır. Bu konu belki de T2DM tedavisinde en kritik konulardan bir tanesidir. Bu nedenden dolayı ki Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2019 Diyabet Tedavi Kılavuzunda bu konuyu diyabet tedavisinin ana belirleyicisi olarak konumlandırmıştır. Randomize, prospektif, kontrollü çalışmalar en az 3 grup ilacın kardiyovasküler açıdan olumlu etkisi olduğunu göstermektedir. ProACTIVE, CHICAGO ve PERISCOPE çalışmaları pioglitazonun diyabetik hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler olayları azalttığını ortaya koymuştur (55 - 57) Pioglitazonun non-diyabetiklerde (IRIS) bile serebrovasküler olaylar üzerine etkisi anlamlı derecede olumlu bulunmuştur (58). Özellikle kalp yetmezliği olan diyabetiklerde SGLT2 inhibitörlerinin de kardiyovasküler açıdan çok ciddi olumlu etkileri EMPA-REG, CANVAS, DECLARE çalışmaları ile gösterilmiştir (59-61). Kardiyovasküler açıdan olumlu etkileri gösterilmiş bir diğer ilaç grubu ise GLP-1 reseptör agonist ilaçlardır. LEADER, SUSTAIN 6, HARMONY, EXCEL gibi randomize prospektif çalışmalar bu grup ilaçların muhtemelen sınıf etkisine bağlı olarak diyabetik bireylerde kardiyovasküler olayları azalttığını göstermiştir (59 - 62). Tüm bu klinik çalışmalardan sonra diyabet hastalarında özellikle eşlik eden kardiyovasküler hastalık söz konusu ise öncelikle bu grup ilaçların tedavide eklenmeleri son derece önem arz etmektedir.

6. Diyabet hastalarının çoğunluğu fazla kilolu ya da obezdir. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların kilo üzerine etkisi olumlu ya da en azından nötral olmalıdır. Özellikle GLP-1 reseptör agonist tedavi ve SGLT2 inhibitörleri kilo verdirici ilaçlar olup obez diyabetiklerde ön planda tercih edilmelidirler.

7. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar son derece güvenli ve ekonomik olmalıdır.

Özet olarak vurgulamak gerekirse T2DM

tedavisinde yeni paradigma olarak fizyopatolojik tedavi yaklaşımları esastır. İnsülin direncine etkili antidiyabetik tedaviye (pioglitazon + metformin) GLP-1 reseptör agonist tedavi ve/veya SGLT2 inhibitörlerinin eklenmesi en rasyonel tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Kaynaklar

- 1) Kanat M., Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A., *Treatment of Prediabetes. World J Diabetes. 2015; 6(12): 1207-1222.*
- 2) Abdul-Ghani M.A., Kanat M., DeFronzo R.A., *Treatment of Prediabetes. Bergman M(eds). Global Health Perspectives in Prediabetes and Diabetes Prevention. NJ,World Scientific Publishing Co. 2014; 75-107.*
- 3) American Diabetes Association. *Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. Diabetes Care. 2013; 36(4): 1033-1046.*
- 4) Satman I., Yılmaz T., Sengul A., Salman S., Salman F., Uygur S., vd., *Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care. 2002; 25(9): 1551-1556.*
- 5) Satman I., Omer B., Tutuncu Y., Kalaca S., Gedik S., Dincçag N., vd., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European Journal of Epidemiology. 2013; 28(2): 169-180.*
- 6) DeFronzo R.A. *Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes. 2009; 58: 773-795.*
- 7) DeFronzo R.A., *Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. Diabetes. 1997; 5: 177-269.*
- 8) Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A., *Pathophysiology of prediabetes. CurrDiab Rep. 2009; 9: 193-9.*
- 9) Abdul-Ghani M.A., Jenkinson C., Richardson D., and DeFronzo R.A., *Insulin secretion and insulin action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES). Diabetes. 2006; 55: 1430-5.*
- 10) Kanat M., Winnier D., Norton L., vd., *The relationship between beta cell function and glycated hemoglobin: Result from the veterans administration genetic epidemiology study. Diabetes Care. 2011; 34(4):1006-1010.*
- 11) Gerstein H.C., Santaguida P., Raina P., Morrison K.M., Balion C., Hunt D., Yazdi H., Booker L., *Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. Diabetes Res Clin Pract. 2007; 78 :305-12.*
- 12) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998; 352: 837- 853.*
- 13) Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. *The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. Diabet Med. 2007; 24: 137-44.*
- 14) Wong T.Y., Klein R., Amirul Islam F.M., Cotch M.F., Couper D.J., Klein B.E., Hubbard L.D., Sharrett A.R., *Three-year incidence and cumulative prevalence of retinopathy: the atherosclerosis risk in communities study. Am J Ophthalmol. 2007; 143: 970-6.*
- 15) Tapp R.J., Tikellis G., Wong T.Y., Harper C.A., Zimmet P.Z., Shaw J.E., *Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study Group. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: Results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. Diabetes Care. 2008; 31: 1349-54.*
- 16) Pang C., Jia L., Jiang S., Liu W., Hou X., Zuo

- Y., Gu H., Bao Y., Wu Q., Xiang K., Gao X., Jia W., Determination of Diabetic Retinopathy Prevalence and Associated Risk Factors in Chinese Diabetic and Prediabetic Subjects: Shanghai Diabetic Complications Study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28: 276-83.
- 17) Kawasaki R., Wang J.J., Wong T.Y., Kayama T., Yamashita H., Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with retinopathy in Japanese population: the Funagata study. *Diabetes ObesMetab*. 2008; 10: 514-515.
- 18) Tyrberg M., Melander A., Lövestam-Adrian M., Lindblad U., Retinopathy in subjects with impaired fasting glucose: the NANSY-Eye baseline report. *Diabetes ObesMetab*. 2008; 10: 646-651.
- 19) van Leiden H.A., Dekker J.M., Moll A.C., Nijpels G., Heine R.J., Bouter L.M., Stehouwer C.D., Polak B.C., Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: The hoom study. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1320-5.
- 20) Munch I.C., Larsen M., Kessel L., Borch-Johnsen K., Lund-Andersen H., Glumer C., Cumulative glycaemia and microangiopathy in subjects with impaired glucose regulation in the Inter99 study. *Diabetes Res ClinPract*. 2011; 91: 226-32.
- 21) Bryson C.L., Ross H.J., Boyko E.J., Young B.A., Racial and ethnic variations in albuminuria in the US Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) population: associations with diabetes and level of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48: 720-6.
- 22) Nelson R.G., Kunzelman C.L., Pettitt D.J., Saad M.F., Bennett P.H., Knowler W.C., Albuminuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima Indians. *Diabetologia*. 1989; 32: 870-6.
- 23) Player M.S., Diaz V.A., Mainous A.G., Gregorie S.H., Knoll M.E., Everett C.J., Ethnic differences in the relationship of prediabetes with the presence of target-organ disease. *Diabetes Metab*. 2011; 37: 403-9.
- 24) Dagenais G.R., Gerstein H.C., Holman R., Budaj A., Escalante A., Hedner T., Keltai M., Lonn E., McFarlane S., McQueen M., Teo K., Sheridan P., Bosch J., Pogue J., Yusuf S., Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the DREAM trial. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1007-14.
- 2) Papanas N., Vinik A.I., Ziegler D., Neuropathy in prediabetes: Does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7: 682-90.
- 26) Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A., KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008; 31: 464-469.
- 27) deNeeling J.N., Beks P.J., Bertelsmann F.W., Heine R.J., Bouter L.M., Peripheral somatic nerve function in relation to glucose tolerance in an elderly Caucasian population: the Hoom study. *Diabet Med*. 1996; 13: 960-966.
- 28) Perciaccante A., Fiorentini A., Paris A., Serra P., Tubani L., Circadian rhythm of the autonomic nervous system in insulin resistant subjects with normoglycemia, impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2006; 6: 19.
- 29) Gerritsen J., Dekker J.M., TenVoorde B.J., Bertelsmann F.W., Kostense P.J., Stehouwer C.D., Heine R.J., Nijpels G., Heethaar R.M., Bouter L.M., Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoom Study. *Diabetologia*. 2000; 43: 561-570.
- 30) Wu J.S., Yang Y.C., Lin T.S., Huang Y.H., Chen J.J., Lu F.H., Wu C.H., Chang C.J., Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2007; 92: 3885-3889.
- 31) Nelson R.G., Kunzelman C.L., Pettitt D.J., Saad M.F., Bennett P.H., Knowler W.C., Albuminuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima Indians. *Diabetologia*. 1989; 32:870-6.
- 32) Reaven G.M., Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.
- 33) Haffner S.M., Stern M.P., Mitchell B.D., Hazuda H.P., Patterson J.K., Incidence of type II diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity, and body-fat distribution. *Diabetes*.1990; 39: 283-288.
- 34) Kriska A.M., LaPorte R.E., Pettitt D.J., Charles M.A., Nelson R.G., Kuller L.H., Bennett P.H., Knowler W.C., The association of physical activity with obesity, fat distribution and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetologia*.1993; 36: 863-869.
- 35) Henry R.R., Wallace P., Olefsky J.M., Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*.1986; 35: 990-998.
- 36) Lim E.L., Hollingsworth K.G., Aribisala B.S., Chen M.J., Mathers J.C., Taylor R., Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011; 54: 2506-2514.
- 37) Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002; 25(12): 2165-71.
- 38) Yki-Jarvinen H., Thiazolidinediones, *New Engl J Med*. 2004; 351: 1106-1118.
- 39) Spiegelman B.M., PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor, *Diabetes*.1998; 47: 507-514.
- 40) Inzucchi S.E., Maggs D., Spollet G.R., Page S.L., Rife F.S., Walton V., Shulman G.I., Efficacy and metabolic effects of metformin and rosiglitazone in type II diabetes mellitus, *N Engl J Med*. 1998; 338: 867-872.
- 41) Gastaldelli A., Ferrannini E., Miyazaki Y., Matsuda M., Mari A., DeFronzo R.A., Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients, *Am J Physiol*. 2007; 292: E871-E883.
- 42) Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P., Kravitz B.G., Lachin J.M., O'Neill M.C., Zinman B., Viberti G., ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy, *N Engl J Med*. 2006; 355: 2427-2443.
- 43) Cavaghan M.K., Ehrmann D.A., Byrne M.M., Polonsky K.S., Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves beta cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance, *J Clin Invest*. 1997; 100: 530-537.
- 44) Berkowitz K., Peters R., Kjos S.L., Goico J., Marroquin A., Dunn M.E., Xiang A., Azen S., Buchanan T.A., Effect of troglitazone on insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function in women at high risk for NIDDM. *Diabetes*. 1996; 45: 1572-1579.
- 45) Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L., Marroquin A., Goico J., Ochoa C., Kawakubo M., Buchanan T.A., Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes, *Diabetes*. 2006; 55: 517-522.
- 46) Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J., Pogue J., Sheridan P., Dinccag N., Hanefeld M., Hoogwerf B., Laakso M., Mohan V., Shaw J., Zinman B., Holman R.R., Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial, *Lancet*. 2006; 368: 1096-1105.
- 47) DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M., Bray G.A., Buchanan T.A., Clement S.C., Henry R.R., Hodis H.N., Kitabchi A.E., Mack W.J., Mudaliar S., Ratner R.E., Williams K., Stentz F.B., Musi N., Reaven P.D., Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance, *N Engl J Med*. 2011; 364: 1104-1115.
- 48) Knowler W.C., Hamman R.F., Edelstein S.L., Barrett-Connor E., Ehrmann D.A., Walker E.A., Fowler S.E., Nathan D.M., Kahn S.E., Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program, *Diabetes*. 2005; 54: 1150-6.
- 49) Zinman B., Harris S.B., Neuman J., Gerstein H.C., Retnakaran R.R., Raboud J., Qi Y., Hanley A.J., 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.
- 50) Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J., Pogue J., Sheridan P., Dinccag N., Hanefeld M., Hoogwerf B., Laakso M., Mohan V., Shaw J., Zinman B., Holman R.R., Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial, *Lancet*. 2006; 368: 1096-1105.
- 51) Zinman B., Harris S.B., Neuman J., Gerstein H.C., Retnakaran R.R., Raboud J., Qi Y., Hanley A.J., 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) Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. Effects of Withdrawal From Metformin on the Development of Diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2003; 26(4): 977-980.
- 53) Senyigit A., Kanat M. Physiopathological Treatment Approach and Place of Pioglitazone in the Treatment of T2DM, *Anadolu klin*. 2017; 22(3): 220-224.
- 54) DeFronzo R et al. Pathophysiological Accpproach to Therapy in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*. 2013; 36(Suppl 2): 127-185.
- 55) Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J., Erdmann, E., Massi-Benedetti, M., Moules, I. K., v.d., Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial, *The Lancet*. 2005; 366(9493): 1279-1289.
- 56) Mazzone, T., Meyer, P. M., Feinstein, S. B., Davidson, M. H., Kondos, G. T., D'Agostino, R. B., v.d., Effect of Pioglitazone Compared With Glimperide on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes, *JAMA*. 2006; 296(21): 2572.
- 57) Nissen, S. E., Nicholls, S. J., Wolski, K., Nesto, R., Kupfer, S., Perez, A., v.d., PERISCOPE Investigators, for the Comparison of Pioglitazone vs Glimperide on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes, *JAMA*. 2008; 99(13): 1561.
- 58) Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Furie, K. L., Young, L. H., Inzucchi, S. E., Gorman, M., v.d., Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack, *New Engl J Med*. 2016; 374(14): 1321-1331.
- 59) Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., v.d., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, *New Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117-2128.
- 60) Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondu, N., v.d., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes, *New Engl J Med*. 2017; 377(7): 644-657.
- 61) Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., v.d., Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med*. 2019; 380(4): 347-357.
- 62) Buse J.B., the LEADER Steering Committee. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *New Engl J Med*. 2016; 375(18): 1797-1799.
- 63) Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., v.d., Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, *New Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834-1844.
- 64) Hernandez, A. F., Green, J. B., Janmohamed, S., D'Agostino, R. B., Granger, C. B., Jones, N. P., v.d., Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial, *The Lancet*. 2018; 392(10157): 1519-1529.
- 65) Holman, R. R., Bethel, M. A., Mentz, R. J., Thompson, V. P., Lokhnygina, Y., Buse, J. B., v.d., Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *New Engl J Med*. 2017; 377(13): 1228-1239.