



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE METABOLİZMA ANABİLİM DALI

**Bozulmuş Açlık Glukozu Olan Kişilerde Tip 2 Diyabet
Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri**

Doktora Tezi

Özge Telci Çaklılı

Temmuz 2023



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE METABOLİZMA ANABİLİM DALI

**Bozulmuş Açlık Glukozu Olan Kişilerde Tip 2 Diyabet
Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri**

Doktora Tezi

Özge Telci Çaklılı

Danışman

Prof. Dr. Aytekin Oğuz

Temmuz 2023

TEZ JÜRİSİ ONAYI

Özge Telci Çaklılı tarafından hazırlanan "Bozulmuş Açlık Glukozu Olan Kişilerde Tip 2 Diyabet Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri" başlıklı bu Doktora Tezi, Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı'nda hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Aytekin Oğuz
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler:

Prof. Dr. Banu Mesci
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Mazhar Müslüm Tuna
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Doç. Dr. Seydahmet Akın
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 19/07/2023

BEYANLAR

Yazım ve Kaynak Gösterme Kılavuzu Beyanı

Danışmanlığında yazılan bu tezin Vancouver yazım ve kaynak gösterme kılavuzunda belirtilen kurallara uygun olarak yapılandırıldığı ve bu kılavuzun metin içi kaynak gösterme standartlarının bu tezde tutarlı olarak uygulandığı tarafımdan incelenerek teyit edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Aytekin Oğuz

Etik İlkeler Sadakat Beyanı

Hazırladığım bu tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

İmza

Özge Telci Çaklılı

ÖZET

Bozulmuş Açlık Glukozu Olan Kişilerde Tip 2 Diyabet Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri

Telci Çaklılı, Özge

Doktora Tezi, Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Aytekin Oğuz

Temmuz, 2023

Giriş ve Amaç: Diabetes mellitus sıklığı dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. Bu artışta en büyük pay tip 2 diyabet sıklığındaki artışa aittir. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) tip 2 diyabet gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür. Çalışmamızda örneklem büyüklüğü geniş ve Türkiye temsili yüksek bir kohortta, başlangıçta bozulmuş açlık glukozu olan katılımcıların diyabet gelişme yüzdesi ve diyabet gelişimine neden olabilecek risk faktörleri değerlendirilecektir.

Yöntem: Dünyada 27 ülkede yürütülmekte olan Prospective Urban Rural Epidemiological Study (PURE) çalışmasının Türkiye kohortunda 11,5 yıllık izlemde yeni diyabet gelişen olgular değerlendirildi. Başlangıçta yaşları 35-70 yaş arasında olan kişilerin alındığı kohortun başlangıç verilerindeki açlık glukozu, kan basıncı, bel çevresi, lipidler ve antropometrik ve sosyal demografik verilerin diyabet gelişimi ile ilişkisi araştırıldı. Açlık plazma glukozunun ≥ 100 ile < 126 mg/dL olması BAG olarak kabul edildi. BAG ve diğer risk faktörlerinin tek tek ve kümülatif olarak yeni diyabet gelişimi açısından oluşturdıkları risk değerlendirildi.

Bulgular: PURE Türkiye kohortunu oluşturan 4056 katılımcının 3387'si (% 60,7 kadın ve ort. yaş: 49,3) analize dahil edildi. 11,5 (IQR 10,4-11,6) yıllık takipte 3387 katılımcının 303 (% 8,9) yeni diyabet gelişti. Başlangıçta katılımcıların %

8,8'inde BAG vardı. BAG olanların %35,02'sinde normoglisemik olanların % 6,44'ünde diyabet gelişti. ($p<0,001$). Kaba insidans hızı 1000 kişi yılında normoglisemik grupta 6,1 BAG olan grupta ise 42,5 idi. Diyabet gelişim riskine olan etkileri değerlendirilen diğer risk faktörleri ile düzeltme yapıldıktan sonra BAG'ın diyabet gelişimini 5,81 kat artırdığı görüldü. Risk faktörleri yaşa ve cinsiyete göre düzeltilerek değerlendirildiğinde, yeni diyabet riskini BAG 7,21; BAG ile birlikte bel çevresi genişliği olması 23,78 kat; BAG, bel çevresi genişliği ve yüksek trigliserit seviyesi varlığı 45,46 kat; tüm bu risk faktörlerine hipertansiyon eklenmesi 79,55 kat risk artışı ile ilişkili saptandı.

Sonuç: BAG, diyabet gelişimini tek başına 5 kattan daha fazla artıran bağımsız bir risk faktörüdür. Abdominal obezite, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi gibi diğer risk faktörleri ile birlikte olduğunda diyabet gelişim riski 80 kata kadar artmaktadır. Bu sonuçlar diyabetin önlenmesine yönelik planlamalar yapılırken BAG ile birlikte diğer metabolik risk faktörlerinin göz önüne alınarak toplam metabolik risk kavramına göre strateji belirlenmesinin gerekliliğini ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: bozulmuş açlık glukozu, bel çevresi, diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi

Abstract

Effective Risk Factors for the Development of Type 2 Diabetes in Persons with Impaired Fasting Glucose

Telci Caklili, Ozge

PhD Thesis, Nutrition and Metabolism Department

Advisor: Prof. Dr. Aytekin Oguz

June, 2023

Background and Aim: The prevalence of diabetes mellitus is increasing in the world and in our country. The largest share in this increase belongs to the increase in the frequency of type 2 diabetes. Impaired fasting glucose (IFG) is a known risk factor for the development of type 2 diabetes. In our study, the percentage of diabetes development and risk factors that may lead to diabetes development will be evaluated in a cohort with a large sample size and a high representativeness of Türkiye.

Methods: In the Turkish cohort of the Prospective Urban Rural Epidemiological Study (PURE), which is being carried out in 27 countries around the world, cases with new diabetes in the 11.5-year follow-up period were evaluated. The association of fasting glucose, blood pressure, waist circumference, lipids, and anthropometric and social demographic data with the development of diabetes in the baseline data of the cohort of subjects aged 35-70 years at baseline was evaluated. Fasting plasma glucose ≥ 100 to <126 mg/dL was considered as IFG. The risk of IFG and other risk factors for the development of new diabetes, individually and cumulatively, was evaluated.

Results: Among the 4056 participants of PURE Türkiye cohort, 3387 were included in the analysis. After 11.5 years of follow-up, 303 (8.9%) of the 3387 participants developed new diabetes. At baseline, 8.8% of the participants had IFG. Diabetes developed in 35.02% of those with IFG and 6.44% of those with normoglycemia. ($p<0.001$). The crude incidence rate was 6.1 in the normoglycemic group and 42.5 in the group with IFG in 1000 person-years. It was observed that IFG increased the development of diabetes 5.81 times after adjustment with other risk factors related to diabetes development. When the risk factors are evaluated by adjusting for age and gender, the risk of new diabetes increases 7.21 fold with IFG; if abdominal obesity is added to IFG the risk increases 23,78 fold, if a high triglyceride level is added risk increases 45,46 fold and if hypertension is added the risk increases 79.55-fold.

Conclusion: IFG is an independent risk factor that alone increases the development of diabetes more than 5 times. When other risk factors;

abdominal obesity, hypertension and hypertriglyceridemia are combined, the risk of developing diabetes increases up to 80 times. These results revealed the necessity of determining a strategy according to the concept of total metabolic risk, considering other metabolic risk factors along with IFG, for diabetes prevention.

Key words: impaired fasting glucose, abdominal obesity, diabetes, hypertension, hypertriglyceridemia

ÖNSÖZ

Ne yapsam hakkını ödeyemeyeceğim, kıymetli tez danışmanım, Hocam, her alanda mentörüm Sayın Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a bu zamana kadar yaptığı her şey için ve bu değerli tez konusu için,

Doktora programı süresince bizleri eğiten Sayın Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu'ya, Sayın Prof. Dr. Banu Mesci'ye, Sayın Prof. Dr. Mustafa Kanat'a, Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali Ağırbaşı'ya, Sayın Prof. Dr. Mehmet Sargın'a ve Sayın Doç. Dr. Bülent Can'a destekleri için,

Tezimin hazırlanmasında çok büyük fedakarlıklar gösteren Sayın Prof. Dr. Mustafa Kılıçkap'a yardımları için,

Sevgili akademik kader arkadaşım Doç. Dr. Miraç Vural Keskinler'e yol arkadaşlığı için

Tüm hayatım boyunca beni eğiten, büyüten, her türlü desteği sağlayan, düştüğümde kaldıran canım ailem annem Gülsima Telci'ye, babam Emin Telci'ye kardeşim Yunuscan Telci'ye, hayattaki en büyük şansım eşim Melih Çaklılı'ya ve ömrümün neşesi oğlum Salih Çaklılı'ya koşulsuz sevgileri için teşekkür ederim.

Özge Telci Çaklılı

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 DİYABETE GENEL BAKIŞ	2
2.2 DİYABET TİPLERİ	2
2.2.1. Tip 1 Diyabet	3
2.2.2. Gestasyonel Diyabet	4
2.2.3. Tip 2 Diyabet	5
2.2.3.1. Epidemiyoloji	5
2.2.3.2. Türkiye’de diyabet	5
2.2.3.3. Patofizyoloji	6
2.2.3.4. Risk faktörleri	6
2.2.3.5. Obezite	7
2.2.3.6. Tedavi	7
2.3 PREDİYABET	8
2.3.1. Epidemiyoloji	8
2.3.2. Türkiye’de prediyabet	8
2.3.3. Prediyabet Tedavisi	8
2.4 BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU (BAG)	9
2.4.1. BAG ve cinsiyet	9
2.4.2. BAG patofizyoloji	10
2.4.3. Diyabet gelişimi	10
3.GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ	12
3.2 ARAŞTIRMANIN VERİ KAYNAĞI	12
3.3 ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	13
3.3.1. PURE çalışması	13
3.3.2. PURE Türkiye	13
3.3.2.1 PURE Türkiye Protokol	13
3.3.2.1.1. Örneklem	13
3.3.2.1.2. Veri toplama	14
3.3.2.1.3. Anketler	14
3.3.2.1.4. Ölçümler	14
3.3.2.1.5. Araştırmadaki değişkenlerin tanımı	15
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	15
4.BULGULAR	17
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	29
5.1. TARTIŞMA	29
5.1.1. Diyabet Gelişimi ve Yaş	30
5.1.2. Diyabet Gelişimi ve Cinsiyet	30
5.1.3. Diyabet Gelişimi ve Hipertansiyon	31
5.1.4. Antihipertansifler ve Diyabet Gelişimi	31

5.1.5. Diyabet Gelişimi ve Sigara.....	31
5.1.6. Diyabet Gelişimi ve El Kavrama Kuvveti.....	32
5.1.7. Diyabet Gelişimi ve Hipertrigliseridemi.....	32
5.1.8. Diyabet Gelişimi ve HDL Düzeyi.....	33
5.1.9. Diyabet Gelişimi, LDL Kolesterol ve Statin Tedavisi.....	33
5.1.10. Diyabet Gelişimi ve Bel Çevresi.....	34
5.1.11. Diyabet Gelişimi ve Bel Kalça Oranı.....	34
5.1.12. Diyabet Gelişimi ve Vücut Kütle İndeksi.....	35
5.1.13. Diyabet Gelişimi ve Eğitim Durumu	35
5.1.14. Diyabet Gelişimi ve Karbonhidrat Alımı.....	36
5.1.15. Diyabet Gelişimi ve Fiziksel Aktivite.....	36
5.1.16. Risk faktörlerinin diyabet gelişimine kümülatif etkisi.....	36
5.2. ÇALIŞMANIN GÜCÜ VE KISITLILIKLAR.....	37
5.3. SONUÇ.....	37
KAYNAKLAR.....	37
EKLER	
EK A Etik Kurul Onay Formu.....	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1: Bozulmuş açlık glukozu olan katılımcılar ile olmayan katılımcıların karşılaştırılması

Tablo 4.2: Yeni diyabet gelişmiş olan ve olmayan katılımcıların başlangıç özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.3: Model 1 (vücut kütle indeksi için) çok değişkenli analiz (Cox regresyon analizi) sonuçları

Tablo 4.4: Model 2 (bel kalça oranı için) çok değişkenli analiz (Cox regresyon analizi) sonuçları

Tablo 4.5: Model 3 (bel çevresi için) çok değişkenli analiz (Cox regresyon analizi) sonuçları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1: Çalışma akış şeması

Şekil 4.2: Bozulmuş açlık glukozu varlığında diyabet gelişme riski

Şekil 4.3: Bel çevresi modeli esas alınarak yapılan Cox regresyon analizi

Şekil 4.4: Diyabet gelişimi açısından risk faktörlerinin kümülatif etkisi

KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin converting enzim
ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti
ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri
ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities
BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu
BB: Beta blokerler
BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı
DM: Diyabet
DPP: Diabetes Prevention Program
DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
GLP: Glukagon like peptid
HDL: High density lipoprotein
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
LADA: Latent autoimmune diabetes of adults
LDL: Low density lipoprotein
MODY: Monogenic diabetes of the young
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
NUTS: Nomenclature of Territorial Units for Statistics
PHRI: Toplum Sağlığı Araştırma Merkezi
PURE: Prospective Urban Rural Epidemiological Study
SGLT-2: Sodyum-glukoz kotransporter 2
TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
VKİ: Vücut kütle indeksi

GİRİŞ ve AMAÇ

Prediyabet varlığı tip 2 diyabet gelişimi açısından yüksek risk ile ilişkilidir (1). Bozulmuş açlık glukozu (BAG), prediyabet tanımında yer alan bozukluklardan biridir (2). Ölçümü bir diğer prediyabet ilişkili antite olan bozulmuş glukoz toleransına (BGT) göre daha kolay ve kullanılabilir olan BAG'ın, aynı zamanda diyabet gelişimini öngörmede de daha başarılı olduğunu belirten kaynaklar vardır (3,4). BAG tanısı olan kişilerde diyabet riskini belirleyebilmek için örneklem sayısı az olmayan ve temsil düzeyi yüksek bir kohorta ihtiyaç vardır.

Prospective Urban Rural Epidemiological Study (PURE) çalışması Türkiye'de 4056 katılımcı ile yürütülen ve coğrafi bölgelere göre dağılım gösteren epidemiyolojik bir çalışmadır. Çalışmada katılımcılar kardiyovasküler hastalıklar, kanserler ve hastaneye yatışlar gibi bir çok sonlanımlar açısından izlenmektedir.

Bu çalışmada PURE Türkiye kohortunda başlangıçta BAG olan katılımcılarda diyabet gelişme yüzdesi ve bu gelişime eşlik eden risk faktörleri değerlendirilecektir.

GENEL BİLGİLER

2.1.DİİYABETE GENEL BAKIŞ

Kapadokyalı Arateus'un poliürik hastalar için kullandığı Yunanca “diabaino” kelimesinden türetilen diabetes kelimesi, yıllar sonra İngiliz hekim Thomas Willis'in Latince bal tatlısı anlamına gelen “mellitus” kelimesi ile birleşerek günümüzde diyabet için kullanılan “diabetes mellitus” terminolojisini oluşturmuştur (5,6).

Yıllar içinde endüstriyel yaşamın toplumları sedanter hayat tarzına yönlendirmesi ve insan ömrünün uzaması sonucu diyabet sıklığında belirgin artış görülmüştür. Özellikle Dünya Savaşları'ndan sonraki dönemde tip 2 diyabet sıklığı artarken otoimmün bir hastalık olan tip 1 diyabet sıklığı büyük ölçüde aynı kalmıştır (7).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Dünya Diyabet Atlası 2021 yılında 540 milyon diyabet hastası olduğunu duyururken, 2045 yılında % 46'lık bir artışla bu sayının 783 milyon olacağını ve her sekiz erişkinden birinde diyabet saptanacağını öngörmektedir (8).

Diyabet tanısı çalışmalar ışığında değişerek günümüzdeki son halini almıştır. Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin (ADA) Diyabet Kriterleri (9):

- 1) En az sekiz saatlik açlık sonrası bakılan plazma glukoz değerinin ≥ 126 mg/dL olması
- 2) HbA1c seviyesinin $\geq \% 6.5$ olması
- 3) 75 gr oral glukoz testinin 2. saatinde bakılan plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dL olması
- 4) Diyabet semptomları olan bir kişide rastgele kan glukozu ölçümünün ≥ 200 mg/dL olması olarak sıralanabilir.

2.2. DİYABET TİPLERİ

Diyabet genel olarak tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet olarak sınıflandırılabilir. Bunlara ek olarak spesifik diyabet tipleri olarak bilinen, monogenik diyabet sendromları (MODY), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz ve pankreatit gibi) ve ilaç

kaynaklı diyabet (örneğin glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisinde veya organ nakli sonrası) de sıralanabilir(9).

2.2.1.TİP 1 DİYABET

Tip 1 diyabet otoimmün bir hastalıktır(10). Pankreastaki beta hücrelerinin bağışıklık sisteminin T hücreleri tarafından yok edilmesi sonucunda oluşan insülin yetersizliği ile karakterizedir(10).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1990 yılında başlattığı DiaMond projesinin sonuçlarına göre tip 1 diyabet prevalansı 2000 yılında <14 yaş popülasyonda %4,5 olarak bulunmuştur(11). Amerikan toplumuna ait olan SEARCH çalışmasının verilerine göre ise 20 yaş altında tip 1 diyabet görülme oranı 1000 kişide 2.28'dir(12).

Tip 1 diyabet gelişimde birden fazla risk faktörü vardır(13). Bunlardan ilki yaştır(14). Özellikle 0-4 yaş ve 11-14 yaş grubunda görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir(14). Daha geç başlangıçlı özellikle de orta yaşta görülen ve insülin rezervindeki azalmanın tanı anında daha az belirgin olduğu tip 1 diyabet "latent autoimmune diabetes of adults" (LADA) olarak değerlendirilmektedir(9).

Cinsiyetin belirgin bir risk farkı göstermediği tip 1 diyabet gelişiminde ırk ve coğrafya belirgin farklılık sunar(14). SEARCH çalışmasının verilerine göre İspanyol kökenlilerde gelişme sıklığı 15/100.000 iken Afrika Amerikalılar'da 0.57/1.000'dir(12).

Genetik nedenler de risk faktörleri arasında yer alır. Kromozom 6'da yer alan Human Leukocyte Antigen (HLA) complex II, tip 1 diyabet için risk içeren genleri taşır (15). HLA class II haplotiplerinden DRB1*0301-DQB1*0201 ve DRB1*0401-DQB1*0302 allelleri tip 1 diyabet gelişimi için yüksek risk taşır(16). Monozigot ikizlerde risk %70 iken kardeşlerde bu oran %6'lara kadar düşer (16).

Mevsimselliğin ve annenin D vitamini oranının da tip 1 diyabet gelişimindeki yeri araştırılmıştır(14). Düşük D vitamini düzeyleri daha çok tip 1 diyabet riski getirmektedir(17). Viral enfeksiyonların da tip 1 diyabette tetikleyici rol üstlendiği araştırılmıştır(18). Özellikle kış aylarında daha çok tanı alırlar(14). Yakın zamanda yaşanan COVID-19 pandemisi de bu viral tetikleyicilere bir örnek teşkil etmiştir(19).

Beslenme ile ilişkili çalışmalar da mevcuttur. İnek sütüne erken başlanması özellikle araştırma konusudur(14).

Tanıda en sık glutamik asit dekarboksilaza karşı gelişen antikorlarda pozitiflik aranır(20). Bunun yanı sıra adacık hücrelerine karşı antikorlar, anti insülin antikor ve çinko transporter 8'e karşı antikor da pozitif olabilir(20).

Tip 1 diyabetin evreleri mevcuttur(9):

Evre 1: İki veya daha fazla antikorun pozitif olduğu ancak hastanın normoglisemik olduğu evre

Evre 2: İki veya daha fazla antikor pozitif ve hasta prediyabet safhasındadır.

Evre 3: Açık tip 1 diyabet evresi

Son yıllarda tip 1 diyabeti önleme çalışmaları da umut vaat eden sonuçlar vermiştir. Bir anti-CD3 monoklonal antikor olan teplizumab tedavisi tip 1 diyabet gelişimi açısından riskli olan kişilerde denenmiştir(21). Teplizumab tedavisi altında plasebo alanlara göre hastalık daha geç gelişmiştir.

Tip 1 diyabetin tedavisinde altın standart çoklu insülin tedavisidir(22). Pankreastan insülin üretilmediği için hem gün boyu devam eden bazal insülin tedavisi hem de öğün sonrası gelişen glukoz artışı karşılayacak bolus insülin tedavisi gerekmektedir(22). Bu modele çoklu insülin enjeksiyonu adı verilir. Bazal insülin sekresyonunu taklit eden uzun etkili bir insülin ve ana öğünlerle oluşan glukoz artışına cevaben sekrete edilen insülinin yerine etki eden kısa etkili bolus insülin verilmesi hem morbiditeyi hem de mortaliteyi azaltmaya yönelik en önemli tedavi rejimidir.

Yakın zamanda diyabet teknolojilerinin gelişmesi ile pompa sistemleri bu tedavi rejimini enjeksiyon gerektirmeden vücuda sağlayabilmektedir(23). Özellikle yapay zeka ile geliştirilmiş algoritmalar vücuttaki sensörler yardımı ile anlık kan şekeri takibi yapabilmekte ve buna uygun bazal insülin dozunu ayarlayabilmektedir. Bu pompaların ayrıca hipoglisemi öncesi duraklatma fonksiyonları da vardır. Yapay zeka ile zenginleştirilmiş pompaların yanı sıra vücuda yapıştırılarak kullanılan ve tüp içermeyen “patch” pompalar da hastaların konforunu arttırmıştır(24). Nano teknoloji ile üretilen bu pompalar küçük olmaları nedeni ile hastaların toplum içerisinde normal yaşantılarını sürdürmelerine yardımcı olmaktadır.

2.2.2. GESTASYONEL DİYABET

Gebelik ile birlikte gelişen ve artmış insülin direnci ile karakterize bir hastalıktır(25). Gebelikte komplikasyon riski içerir ve gebelik sonrası da tip 2 diyabet gelişme riskine neden

olur. Gestasyonel diyabet tanısı 24-28. H-haftalarda yapılan OGTT ile konur. Tanı sonrası diyet ve gerekirse insülin tedavisi ile kontrol altına alınmaya çalışılır(25).

2.2.3.TİP 2 DİYABET

2.2.3.1.Epidemiyoloji

Toplumda en sık görülen diyabet tipi tip 2 diyabettir. IDF ilk diyabet atlasını 2000 yılında yayınladığında dünyada 151 milyon tip 2 diyabetlinin olduğu tahmin edilmekteydi(26).

Yaklaşık 20 yıl sonra bu oran 463 milyona ulaşmıştır(27). Toplumların şehirleşmesi sonucunda özellikle Orta Doğu ve Afrika’da tip 2 diyabet oranı giderek artmıştır(27).

COVID-19 pandemisinin sonucu olarak daha da artan obezite oranlarına bakıldığında(28)

IDF’in 2045 yılında 700 milyon kişide tip 2 diyabet gelişimini öngörmesi şaşırtıcı değildir(29).

Tip 2 diyabet bir halk sağlığı problemidir. Global Burden of Disease 2020 verilerine göre 2030 yılında her 100.000 kişiden 7079’unun tip 2 diyabetli olacağı tahmin edilmektedir.

Kadın-erkek arasında belirgin bir farklılık gözlenmemesine rağmen, erkeklerde biraz daha fazla olduğu (6219/100.000 vs. 5898/100.000) raporlanmıştır(30). Ancak ülkelerin ekonomik durumlarına göre yapılan bir değerlendirmede düşük ve orta gelirli ülkelerde kadınlarda daha sık görüldüğü, yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde ise erkekler ile aralarında belirgin farkı olmadığı saptanmıştır (31).

Yaşla birlikte insidansı artan tip 2 diyabetin özellikle 55-59 yaş arası en yüksek insidansa ulaştığı gösterilmiştir (30).

2.2.3.2.Türkiye’de diyabet

Türkiye’de diyabet prevalansını araştıran en kapsamlı çalışmalardan biri Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP) çalışmasıdır(32). Aile hekimliği sisteminde kayıtlı her 5 aile anket çalışmasına davet edilmiş ve daha sonra ölçümleri alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 24,788 katılımcının oluşturduğu TURDEP kohortunda diyabet prevalansı %7,2 olarak gösterilmiştir. Bu çalışmadan 12 yıl sonra yapılan TURDEP II çalışmasında ise diyabet prevalansının % 16,5 ‘e çıktığı görülmüştür(33). Yaşa göre standardize edildiğinde bu oran % 13,7’ye düşse de 12 içerisinde diyabet prevalansındaki artışın % 90’lara yaklaşması endişe vericidir. Satman ve arkadaşlarının TURDEP II üzerinden yaptığı bir modele göre 2021 yılı için cinsiyete göre

düzeltilmiş diyabet prevalansı % 15,5'tir. Artış hızını % 12,7 olarak belirleyen bu modelin 2045 yılı için projeksiyonu % 36,7'dir ve beklenen diyabet prevalansı %19,2'dir(34).

2.2.3.3.Patofizyoloji

Tip 2 diyabet gelişimi tek bir faktöre bağlı değildir. Genetik, epigenetik, çevresel faktörler ve hayat tarzı tip 2 diyabet gelişiminde rol oynayan ana unsurlardır(35). Tüm bu faktörler insülin üretiminde azalma ve/veya insülin direncinde artma ile tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunur.

Hepatik glukoz üretiminde artış açlık kan glukozunun artması ile kendini gösterir. Bunun yanı sıra pankreastan insülin sekresyonunda azalma olması ve periferik dokularda insülin direnci gelişmesi ve kan glukozunun periferde kullanılamaması hiperglisemiye neden olur(36).

Besinlerle glukoz alımı sonrasında kanda glukoz düzeyi artar. Pankreastaki beta hücreleri bu artışa cevap olarak insülin salgılar ve kan glukozunun hücre içine girerek normal seviyelere inmesini sağlar (37). Uzun süreli yüksek glukoz seviyeleri bir süre sonra (1) önce pankreasta hiperplazi ardından "beta hücre tükenmesi" olarak değerlendirilen hipotrofiye veya dediferansiyasyona yol açarak insülin üretiminde azalmaya (2) beta hücrelerinde apoptozisin indüklenmesi ile "beta hücre kaybına" yol açar (38).

Bu iki mekanizmadan disglisemiye daha çok sebep olduğu düşünülen mekanizma beta hücre tükenmesidir. Özellikle beta hücreleri tarafından eksprese edilen Pdx1, Pax6, NKX6.1 gibi transkripsiyon faktörleri hiperglisemi sonucunda oluşan stres nedeni ile kaybolurlar ve hücrenin insülin sentezleme yeteneğinde defektler ortaya çıkar (39).

Hiperglisemi sonucunda oluşan glukotoksisite endoplazmik retikulum stresi ve katlanmayan protein cevabına neden olmaktadır. Bu süreç translasyon sonucu oluşan proteinlerin yanlış katlanmalarına ve hücre ölümü ile sonuçlanacak apoptotik sürecin başlamasına sebep olmaktadır (40,41). Bir diğer beta hücre destrüksiyonuna yol açan durum tıpkı karaciğer gibi pankreasta meydana gelen yağlanmadır (42).

2.2.3.4.Risk faktörleri

Tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak ikiye ayrılabilir. Değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, cinsiyet, ailede diyabet öyküsü, gestasyonel diyabet ve ırk iken değiştirilemeyen risk faktörleri; fazla kiloluluk ve obezite,

fiziksel hareketsizlik, sigara ve/ veya alkol kullanımı, diyetle ilgili faktörler ve prediyabet olarak sayılabilir.(43).

2.2.3.5.Obezite

Değiştirilebilir risk faktörlerinin başında obezite gelmektedir. Obezite tanımı vücut kütle indeksi (VKİ) üzerinden yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), $VKİ \geq 30 \text{ kg/ m}^2$ olan kişileri obez olarak nitelendirmektedir(44).

Her iki hastalığı birbirine bağlayan en önemli etken insülin direncidir(45). Bu insülin direncine sebep olan mekanizmalardan en önemlisi abdominal obezitedir (46). Visseral yağ dokusundan salınan adipokinler başta kas ve karaciğer olmak üzere insülinin kullanımını engeller.

Bunun yanı sıra obezite inflamatuvar süreçleri tetikler (47). Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan son ürünler hem hücrelerde apoptozise (pankreasta beta hücre kaybı) hem de vasküler mikrosirkülasyonda hasara yol açar. Tüm bu mekanizmaların sonucunda pankreasta insülin salınımı azalır ve salınabilen insüline de direnç gelişmesi sonucunda tip 2 diyabet ortaya çıkar(36).

2.2.3.6.Tedavi

Yaşam tarzı değişikliği tip 2 diyabet tedavisinin en önemli ve vazgeçilmez ögesidir(48). Günlük kalori kısıtlaması ile ilgili çok sayıda çalışma olmakla beraber düşük kalori alımının diyabet tedavisi üzerindeki etkisini gösteren en çarpıcı çalışma DiRECT çalışmasıdır(49). Son 6 yıl içerisinde tip 2 diyabet tanısı alan ve günlük 825-853 kcal içeren bir diyetle yaklaşık beslenen 149 diyabetli hastanın % 46'sında diyabetin remisyonu sağlanmıştır, buna karşılık kontrol grubunda bu oran %4'ttür.

Farmakolojik tedavide kullanılan başlıca ilaç grupları: biguanidler (metformin), sulfonilüreler, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, glukagon like peptid (GLP) analogları, akarboz ve insülin(22).

İnsülin ve GLP-1 analogları dışında yer alan tedaviler oral antidiyabetikler olarak tanımlanır ve tip 2 diyabet tedavisinde başlangıç tedavilerini oluştururlar. Tedavide oral antidiyabetiklerin yetersiz kaldığı veya kronik böbrek yetersizliği gibi komplikasyonların varlığında insülin tedavisine geçilebilir (22).

Son yıllarda kardiyovasküler mortalite ve diyabetik nefropati çalışmalarının ışığında özellikle SGLT-1 inhibitörleri ve GLP-1 analogları özellikli hastaların (iskemik kalp hastalığı ve/veya diyabetik nefropati varlığında) tedavilerinde daha ön plana çıkmışlardır(50).

2.3. PREDİYABET

Prediyabet terimi kan glukoz seviyelerinin normalin üstünde ancak diyabet teşhisi için gereken kadar yüksek olmadığı bir anormal glukoz homeostazı olarak tanımlanır (51).

Prediyabet terimi üç kriterden birinin varlığı ile konur:

- (1) Bozulmuş Açlık Glukozu
- (2) Bozulmuş Glukoz Toleransı
- (3) HbA1c seviyesinin %5.7-6.4 arasında olması

2.3.1.Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, 2017 yılında toplumun % 33.9’unda prediyabet olduğunu ve bu oranın 65 yaş üstünde %48.3 olduğunu yayınladı(52). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasının verileri de toplumda % 30, $\geq$ 65 yaşta ise %50 prediyabet tanı oranı saptandığını göstermiştir (53).

Obezite prediyabet gelişiminin en önemli risk faktörüdür. Prediyabetli kişilerin %80’inden fazlasında obezite olduğu görülmüştür (54). NHANES çalışmasının verileri değerlendirildiğinde $\geq$ 65 popülasyonda 20-44 yaş ile kıyaslandığında 2 katı daha fazla prediyabet prevalansı görülmektedir (55). Bu durum prediyabet gelişiminde ileri yaşın da anlamlılık ifade ettiğini gösterir.

2.3.2.Türkiye’de prediyabet

Türkiye’de prediyabet sıklığı giderek artmaktadır. 2002’de yayımlanan TURDEP verilerine göre Türkiye’de prediyabet prevalansı %6.7 iken, takip çalışması TURDEP 2’de bu oranın %30.4’e yükseldiği saptanmıştır (32,33).

2.3.3.Prediyabet Tedavisi

Prediyabet tedavisinde amaç diyabete ilerlemeyi engellemektir. Bunu sağlamak aslında “diyabetten korunma” olarak da nitelendirilebilir.

Diabetes Prevention Program (DPP), tip 2 diyabet riski olan kişilerde, diyabet gelişimini engellemek için randomize kontrollü bir çalışmadır (56). Buna göre, 25 yaşın üstünde, VKİ $\geq$

25 kg/ m², açlık kan şekeri 95-125 mg/dL ve 75 gram oral glukoz tolerans testi sonrası 2. Saat kan şekeri 140-199 mg/dL olan kişiler çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılar 3 gruba ayrılmıştır; standart yaşam tarzı değişikliği+ metformin 850 mg 2x1, yoğun yaşam tarzı değişikliği ve standart yaşam tarzı değişikliği. Toplam 3234 katılımcının yaklaşık 3 yıllık takibinde yoğun yaşam tarzı değişikliği kolunda tip 2 diyabet gelişimi % 58 daha azken, metformin kolunda bu oran % 31 olarak bulunmuştur.

Çin’de yapılan benzer bir çalışma olan Da Qing çalışmasında ise bozulmuş glukoz toleransı olan kişiler (n=577) sadece kontrol grubu, sadece diyet grubu, sadece egzersiz grubu ve diyet+ egzersiz grubu olarak dört gruba ayrılıp, 6 yıl boyunca izlenmiştir (73). Çalışmanın sonucunda diyabet gelişim riskini en fazla azaltan diyet + egzersiz olurken (% 46,0), diyet grubuna risk azalması % 43,8, egzersiz grubunda ise % 41,1 olmuştur.

Finlandiya’da yapılan bir diğer çalışmada 523 kilolu (VKİ $\geq$ 25 kg/ m²) ve bozulmuş glukoz toleransı olan katılımcı iki gruba ayrılmıştır (74). Birinci gruba diyet (%5 kilo kaybını hedefleyen) ve egzersiz programı verilirken diğer grup kontrol grubu olarak alınmıştır. Ortalama 3 yıllık takip sonucunda yaşam tarzı değişikliği grubundaki diyabet riski azalması % 58 olarak saptanmıştır.

Günde 3 defa 100 mg rosiglitazon ile yapılan STOP-NIDDM çalışmasında ise, bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde ortalama 3,3 yıllık izlemden sonra kontrollere kıyasla diyabet gelişiminde % 25 azalma raporlanmıştır (75).

2.4. BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU (BAG)

En az sekiz saatlik açlık sonrası kan glukozunun normalden yüksek, 126 mg/dL’den düşük olduğu duruma bozulmuş açlık glukozu denir. 1997 yılında ADA, BAG tanımını 110–125 mg/dL olarak belirtirken (57), altı yıl sonra $\geq$ 100 mg/dL olarak değiştirmiştir(58).

Buna karşın DSÖ bu sayıyı halen $\geq$ 110 mg/ dL olarak tanımlamaktadır. Bu değişiklik BAG prevalansında % 20’lik bir artışa neden olurken, izole bozulmuş glukoz toleransı oranında ise belirgin azalma ile ilişkilidir (59).

2.4.1.BAG ve Cinsiyet

Erkeklerde daha fazla görülür(60). Bu durum hormonal farklılıklar ile ilişkilendirilmiştir. Postmenapozal östrojen tedavisinin açlık glukozunu azalttığı ancak glukoz toleransını ise bozduğu gösterilmiştir (61).

2.4.2.BAG Patofizyoloji

İnsülin salınımında farklı fazlar vardır. Bunlardan ilk faz insülin salınımı olarak adlandırılan faz, kan glukoz artışından hemen sonra yaklaşık 1-2 dakika içerisinde olan insülin salınımını ifade eder (62). Bu hızlı insülin salınımı yaklaşık 3-4 dakika sürer ve azalarak plato çizer. Kan glukozu bu şekilde kontrol altında iken ikinci bir glukoz artışı meydana gelirse ilk faz insülin salınımı aynı tepe noktasını göstermez(62). Bunun yanı sıra çalışmalar sürekli glukoz stimulusu olduğunda insülin seviyelerinin düştüğünü de göstermiştir (63). İzole BAG'lı deneklerde karaciğerde orta derecede insülin direnci, bozulmuş birinci faz insülin sekresyonu ve normal kas insülin duyarlılığı vardır(62,64). Hepatik insülin direnci, aşırı açlık glikoz üretimine ve karaciğer glikoz çıkışının baskılanmasının bozulmasına yol açarak bazal hiperinsülinemi ile sonuçlanır(65). İzole BGT'li hastalarda orta veya şiddetli kas insülin direnci, bozulmuş birinci ve ikinci faz insülin sekresyonu ve glukozu karşı azalmış β -hücre duyarlılığı vardır (62). Bu durum karbonhidrattan zengin bir öğün sonrasında kastaki insülin direncine sekonder olarak postprandiyal hiperglisemi ile sonuçlanır.

Tabak ve arkadaşları bu değişikliklerin tanıdan 13 yıl öncesine kadar görülebildiğini göstermiştir (66). Tip 2 diyabetin genellikle 50'li yaşlarda ortaya çıktığı düşünülürse, glukoz metabolizmasındaki bu bozulmanın 30'lu yaşların sonunda çıkmaya başladığı düşünülebilir.

2.4.3.Diyabet Gelişimi

Çalışmalar prediyabetli bireylerde diyabete ilerleme riskini yıllık %5-10 arasında vermektedir (2,67). Prediyabetin farklı sınıflamaları diyabet gelişimi açısından karşılaştırıldığında BAG'nın BGT'dan daha iyi bir prediktör olduğu görülmektedir (3). ADA'nın BAG kriteri ile BGT kriteri karşılaştırıldığında diyabet gelişimi için HR'nun sırasıyla 4,17 ve 3,78 olduğu görülmüştür. Aynı analizde diyabet gelişimi açısından topluma atfedilen fraksiyon BAG için %51.1 iken, BGT için % 30.5 olarak görülmüştür.

Gerstein ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde sadece BAG olan kişilerde yıllık diyabet gelişme oranı % 6-9 iken BGT olan kişilerde bu oran %4-6'dır. Hem BAG hem de BGT olan kişilerde ise yıllık oran % 15-19'a yükselmektedir(4).

Bir başka prediyabet tanımı HbA1c ile ilişkilidir. Japonya’da devlet görevlilerinin yıllık check-up takibi verisi ile yapılan bir çalışmada, BAG ile HbA1c kriterinin diyabete ilerlemeyi öngörmedeki başarısı değerlendirildiğinde ortalama 4,7 yıllık takipte BAG’lı hastaların % 32’si, HbA1c kriterini karşılayan hastaların ise %9’unda diyabet tanısı olduğu saptanmıştır(68). Ancak her ikisinin birlikte değerlendirilmesi diyabetli hastaların %46’sının öngörülebilmesini sağlamaktadır.

Buna karşın ARIC çalışması üzerinden yapılan bir analizde. İzole HbA1c ile 10 yıllık diyabet riski öngörüsü izole BAG değerlendirildiğinde daha düşüktür (Sadece figür var rakam yok yayında). Özellikle HbA1c <%5,7 olan kişilerde BAG ile 10 yıllık kümülatif diyabet insidansı %7,9 olarak görülmüştür(69).

Finlandiya’da yapılan bir diğer çalışmada (n=593) yaklaşık 10 yıllık takipte başlangıçta BAG olan hastaların %37,8’inde, BGT’si olan hastaların %37,1’inde ve HbA1c kriterini karşılayanların %37,5’inde diyabet gelişmiştir(70). Cinsiyet, VKİ, sigara, alkol ve egzersize göre düzeltilindiğinde kriterlerin risk oranı sırasıyla 2,37, 2,90 ve 2,42 olarak saptanmıştır.

Kore’de yapılan bir veri tabanı çalışmasına göre sürekli olarak BAG saptanması tek seferde saptanmasından daha çok diyabet riskini artırmaktadır(71). Ancak tek seferde BAG saptanması hiç saptanmamasına göre % 58 daha fazla tip 2 diyabete dönüşüm riski içermektedir.

Whitehall II çalışmasının bir analizinde ise her ne kadar zamanla açlık glukozunda artış görülse de diyabet tanısından önceki 1-2 yıl içerisinde açlık glukozunda belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir(66). Yaklaşık 13 yıllık takipte yıllar içerisinde açlık glukozu ile yıllar arasında lineer bir ilişki görülse de, diyabet gelişiminden önceki 2-3 yılda bu lineer çizgi daha dik bir yön almıştır. Bu durum başta yaşlanmanın etkisinin yanı sıra diğer olası diyabet yapan risk faktörlerinin de değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

Bununla birlikte BAG olan kişilerin çoğunluğunun normoglisemiye dönebileceği de unutulmamalıdır.(72)

Çalışmamızda örneklem büyüklüğü geniş ve Türkiye temsili yüksek bir kohortta, başlangıçta bozulmuş açlık glukozu olan katılımcıların diyabet gelişme yüzdesi ve diyabet gelişimine neden olabilecek risk faktörleri değerlendirilecektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu çalışma retrospektif bir gözlemsel çalışmadır.

3.2.ARAŞTIRMANIN VERİ KAYNAĞI

Prospective Urban Rural Epidemiological Study (PURE) çalışması

3.3.ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Bu araştırmada Prospective Urban Rural Epidemiological Study (PURE) çalışmasının Türkiye kohortu kullanılmıştır.

3.3.1 PURE çalışması

PURE çalışması 27 ülkeden yaklaşık 225.000 katılımcı ile halen devam eden uluslararası bir prospektif kohort çalışmasıdır. McMaster Üniversitesi Toplum Sağlığı Araştırma Merkezi (PHRI,Kanada) liderliğinde devam eden bu çalışma, modernleşmenin, kentleşmenin ve küreselleşmenin sağlık davranışları üzerindeki etkisini, risk faktörlerinin nasıl geliştiğini ve kardiyovasküler hastalık, diyabet, akciğer hastalıkları, kanserler, böbrek hastalığı, beyin sağlığı ve yaralanmaları nasıl etkilediğini araştırmaktadır(73). Çalışma sadece kent-kır farkını ortaya koymamakta ayrıca farklı gelir düzeylerinin de bu değişikliklere etki edip etmediğini araştırmaktadır.

Bu amaçla ülkeler 2006 yılı Dünya Bankası verilerine göre kategorilere ayrılmıştır: düşük gelir düzeyi, düşük-orta, orta-yüksek ve yüksek gelir düzeyi. Türkiye, Arjantin, Güney Afrika, Şili, Malezya, Polonya ve Brezilya ile birlikte orta yüksek gelirli ülkeler arasında yer almaktadır.

Çalışmada özellikle katılımcıların yaşadığı merkezlerin sosyokültürel özelliklerini, katılımcıların beslenme şekillerini, fiziksel aktivitelerini, tütün kullanımlarını ve psikososyal durumlarını belirleyecek anketler kullanılmıştır.

3.3.2. PURE Türkiye

PURE Türkiye çalışması, Marmara Üniversitesi Etik Kurulu (onay numarası: MAR-SBY-2005-0183), S.B. İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (Karar no:36/I Karar Tarihi:30.03.2007) ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı onayı (Sayı: B.10.0.TSH.0.29.00.02.020/22329 Tarih:14.07.2008) ile ülkemizde 2008 yılında başlamış olup halen devam etmektedir. Bu çalışmanın Etik Kurul onayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi'nden 21.06.2023 tarihinde 2023/0415 no'lu karar ile alınmıştır.

3.3.2.1 PURE Türkiye Protokol

PURE çalışması temel olarak katılım (recruitment) ve takip (follow-up) fazlarından oluşmaktadır.

3.3.2.1.1.Örneklem

Örneklem büyüklüğü, kırsal ve kentsel alanlarda yaşayan 35-70 yaş aralığındaki katılımcılardan oluşmaktadır(74). Farklı coğrafi bölgelerden, gelir gruplarından ve farklı yaşam tarzlarının temsilcilerinden katılım sağlanması hedeflendi.

Türkiye, Avrupa Birliği İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırmasına (Nomenclature of Territorial Units for Statistics, NUTS) göre 12 bölgeye ayrılmıştır. Bu 12 bölgeyi temsil etmek üzere Türkiye İstatistik Kurumu'nun sosyal ve mali verileri değerlendirildikten sonra 8 vilayet seçildi: İstanbul tek başına bir NUTS bölgesi iken, Batı/Doğu Marmara'yı Kocaeli, Ege'yi Aydın, Batı/İç Anadolu'yu Nevşehir, Akdeniz'i Antalya, Doğu/Batı Karadeniz'i Samsun, Kuzeydoğu Anadolu'yu Malatya ve Güneydoğu Anadolu'yu Gaziantep temsil etmektedir.

Her il için, yerel makamlardan elde edilen verilere dayanarak kasaba ve köylerin gelir ve nüfuslarına ilişkin bir liste yapılmıştır.

Hanehalkı alımı seçilen ilçe merkezinden, mahalleden veya köy meydanından bir yöne doğru ilerlenerek başlanmış ve dönülen yönde ilerlenerek devam edilmiştir. Yol üzerindeki önceden belirlenmiş haneler sırayla ziyaret edilmiştir. Evde kimse yoksa daha sonra ikinci bir ziyaret yapılmıştır. Üçüncü denemede de yanıt alınamaması halinde o ev araştırma dışı bırakılarak ve yanıt vermeyen formu (non-responder) doldurulmuştur. Sakinlerin katılmayı reddettiği haneler için de yanıt vermeyen (non-responder) formu doldurulmuştur.

Hanelerdeki 35 ila 70 yaş arasında olan en az önümüzdeki 4 yıl boyunca orada ikamet etmeye devam etmesinin beklenen kişiler çalışmaya alınmıştır.

3.3.2.1.2. Veri toplama

Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı. PURE anketleri Türkçe ‘ye çevrilmiş, daha sonra “back translation” ile İngilizce ‘ye çevrilmiş ve bu hali ile McMaster Üniversitesi tarafından onaylanarak Türkçe halinin kullanımı sağlanmıştır.

Görüşmecilerin, soruları doğru bir şekilde sorabilmesi için gruplar halinde özel bir eğitimden geçirildi. Görüşmeler çoğunlukla hanelerde ve bazen de bir toplum merkezinde veya sağlık kuruluşunda yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Beslenme ile ilgili bölüm için, yarı kantitatif gıda sıklığı anketinin (Food Frequency Questionnaire) doğrulaması yapıldı ve katılımcılar için bir gıda atlası oluşturuldu. Ayrıca katılımcılara yapılacak olan kan testleri, elektrokardiyografi (EKG) ve spirometre ölçümleri hakkında bilgi verildi. Her adımda hasta onamı alındı ve her işlemin ücretsiz yapılacağı bilgisi verildi. Tıbbi işlemler için önceden belirlenmiş bir sağlık kuruluşundan randevu alındı.

Toplam 4056 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Bu katılımcıların 2632'si kentsel alanlarda, 1424'ü ise kırsal alanlarda yaşamaktadır. Toplam hane sayısı 2578'di. Yıllık takip aşamasında her yıl katılımcılar telefonla aranarak ve takip anketleri ile hanehalkı üyelerinin yeni hastalık tanıları, ölüm ya da hastalık durumları belirlenmiştir (Tablo 4).

Bu sorgulamalar, hastaneye yatışlar, atriyal fibrilasyon teşhisi, kanser, astım veya pnömoni hakkında soruları içeriyordu. Her üç yılda bir ise “saha takibi” gerçekleştirilmiştir. Saha takibinde anketler, ölçüm (EKG vb.) ve biyolojik veri örnekleme (kan, idrar) yapılmıştır.

3.3.2.1.3. Anketler

Üç tür anket kullanıldı: toplum temelli, hane halkı temelli ve birey temelli. Topluluk verileri, Mahalle Ortamı Yürünebilirlik Ölçeği ve Bir Topluluğun Sağlığının Çevresel Profili (EPOCH) Aracından elde edilen sonuçları içermektedir. Ayrıca hane halkı anketlerinden elde edilen veriler, topluluk düzeyindeki verileri yorumlamak için de kullanılmıştır.

Haneler için 2 ana anket vardır: Aile Sayımı Anketi ve Hane halkı Anketi. Ayrıca, yanıtlanmayan Hane halkı Anket formu da vardır. Bireysel veriler Yetişkin Anketi, Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi ve yarı kantitatif Besin Sıklığı Anketi (Türkçe geçerliliği olan) kullanılarak toplanmıştır.

3.3.2.1.4. Ölçümler

Tüm antropometrik ölçümler Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health: NIH) tarafından önerilen kılavuzlara göre yapılmıştır. Fizik muayenede iki istirahat kan basıncı ölçümü (oturarak), antropometrik ölçümler (ağırlık, boy, bel ve kalça, orta üst sağ kol çevresi), spirometre [1. saniyede zorlu ekspiratuar hacim (FEV1), zorlu ekspiratuar vital kapasite (FVC)] ve bir EKG değerlendirmesi yer almıştır.

Onay veren tüm katılımcılardan 10 mL'lik açlık kan örneği alınmıştır. Kan ve idrar örnekleri santrifüjlenerek ve Ankara Düzen Laboratuvarlarında güvenli -80°C dondurucularda (çalışma için satın alınan) merkezi, uzun süreli saklamaya aktarılmıştır.

Ayrıca DNA analizi için Buffycoat elde edilmiştir. PURE çalışma protokolünün unsurlarına ek olarak, katılımcılara glukoz, kreatinin, alanin aminotransferaz, HbA1c, TSH, lipid profili ve tam kan sayımı verileri bildirilmiştir.

3.3.2.1.4. Araştırmadaki değişkenlerin tanımı

Kan basıncı başlangıçta en az iki kez oturma pozisyonunda istirahatte ölçülmüştür ve ikinci değer veya ortalama değerler analizler için son iki ölçüm kullanılmıştır. Kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanımı hipertansiyon olarak tanımlanmıştır.

Diabetes mellitus (DM), açlık plazma glukoz seviyesinin ≥ 126 mg/dL olması veya antidiyabetik ilaç alımı olarak tanımlanmıştır. PURE Türkiye çalışmasında 2011'den itibaren bakılmaya başlanan HbA1c seviyesinin $\geq 6,5$ olması da diyabet için tanı kriteri olarak eklenmiştir.

El kavrama gücü, standart bir protokole göre bir Jamar dinamometresi ile temel ziyarette çalışma personeli tarafından ölçülmüştür (75). İlk çalışma katılımcıları için, katılımcının baskın olmayan elinden üç ölçüm yapılmıştır. Çalışma süresince, protokol her katılımcının iki elinden üçer ölçüm yapılacak şekilde değiştirilmiştir. Genel kavrama gücü, baskın olmayan ve baskın el kavrama gücünün maksimum değerlerinin ortalamasından hesaplanmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sayısal değişkenler normal dağılım gösterip göstermeme durumuna göre ortalama ve standart sapma veya ortanca ve çeyrekler arası aralık (interquartile range: IQR) olarak ifade edildi ve student *t*-testi veya Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak verildi ve ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

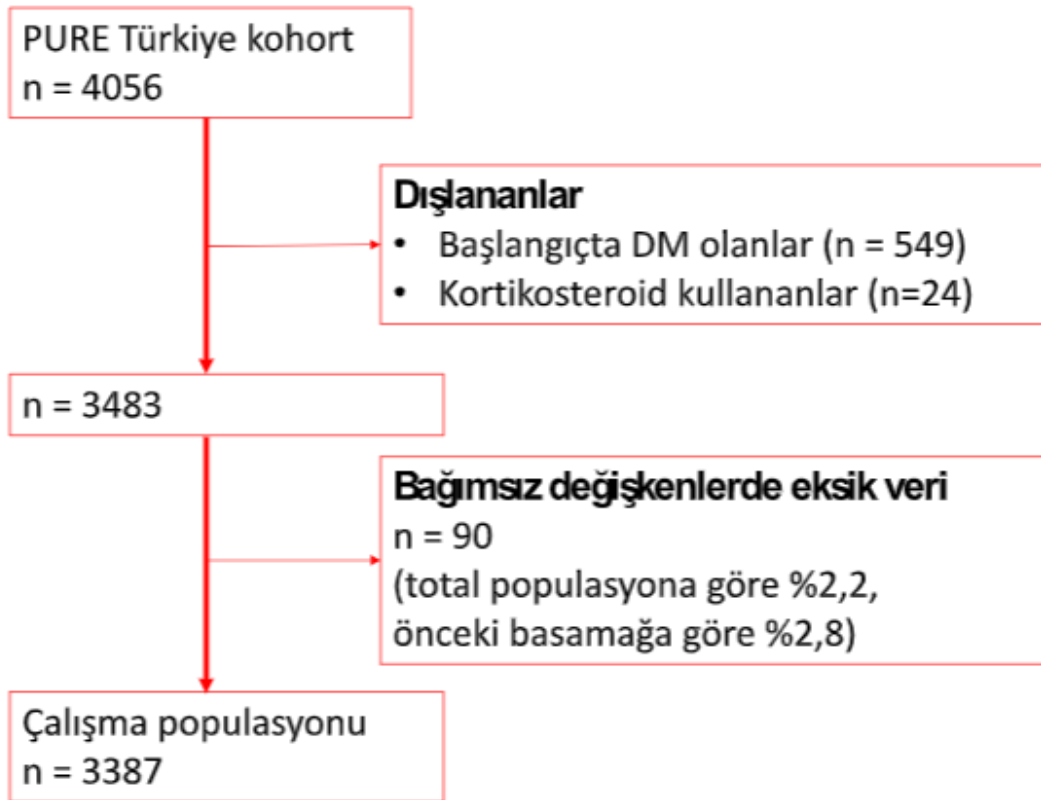
İnsidans oranı, 1000 kişi-yılı başına insidans olarak ifade edildi. Zaman-olay verileri için Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizi uygulandı. Hiyerarşik verileri hesaba katmak için, topluluk düzeyini (seviye 2) kümeleme değişkeni olarak alan Cox regresyon analizi için kırılabilirlik modeli (shared frailty) kullanıldı. Risklerin orantısal olup olmadığı Schoenfeld artıkları çizilerek değerlendirildi. Log lineerlik Martingale artıkları çizilerek değerlendirildi. Modellemelerde sınır değerler bel çevresi için kadınlarda ≥ 80 cm, erkeklerde ≥ 94 cm, trigliserit için ≥ 150 mg/dL olarak alındı(76)

Antropometrik değişkenlerden VKİ, bel çevresi ve bel kalça oranı ayrı modellerde değerlendirildi ve modellerin performansları Akaike information kriteri (AIC) ve Bayesian Information Criteria (BIC) ile değerlendirildi. Analizler Stata v.17 ile yapıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

PURE Türkiye kohortunu oluşturan 4056 katılımcı içerisinde 301 (%7,4) kişide BAG vardı. Başlangıçta diyabet tanısı olan 549 (%13,5) kişi ve diyabet gelişimi için yüksek risk içermesi nedeni ile kortikosteroid kullanan 24 kişi (% 0,5) dışlandı. Kalan 3483 katılımcının 90'ı (%2,2, 90/4065) eksik veri olması nedeniyle bu çalışmanın analizine alınmadı (Şekil 4.1).

Şekil 4.1. Çalışma akış şeması, DM: diyabet



Çalışma popülasyonu 3387 katılımcıdan oluşturuldu. Katılımcıların %60,7'si kadın (n=2057), % 39,3'ü (n=1330) erkekti. Kentte yaşayan katılımcıların oranı % 64,9 (n=2200) iken kırsal alanda % 35,1 (n=1187) idi. Başlangıçta BAG olan 297 katılımcı vardı (Tablo 4.1). BAG saptanan kişilerin ortalama yaşı $51,7 \pm 8,7$ iken BAG saptanmayan katılımcıların ortalama yaşı $49,1 \pm 9,0$ idi, $p < 0,001$.

Tablo 4.1.Bozulmuş açlık glukozu olan katılımcılar ile olmayan katılımcıların karşılaştırılması

	BAG (-)	BAG (+)	Total	P-değeri
n (%)	3090 (91.2)	297 (8.8)	3387 (100.0)	
Yaş, ort. (sd)	49.1 (9.0)	51.7 (8.7)	49.3 (9.0)	<0.001
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	1879 (60.8)	178 (59.9)	2057 (60.7)	
Erkek	1211 (39.2)	119 (40.1)	1330 (39.3)	0.768
Hipertansiyon, n (%)	1056 (34.2)	147 (49.5)	1203 (35.5)	<0.001
Sigara içiciliği, n (%)				
Yok	1692 (54.8)	169 (56.9)	1861 (54.9)	
Devam eden / bırakmış	1398 (45.2)	128 (43.1)	1526 (45.1)	0.478
Glukoz, (mg/dL), ort. (sd)	84.0 (7.7)	107.1 (6.2)	86.0 (10.0)	<0.001
HDL-kol, (mg/dL), ort. (sd)	45.8 (14.0)	42.8 (12.6)	45.5 (13.9)	<0.001
LDL-kol, (mg/dL), ort. (sd)	128.0 (36.6)	132.9 (37.9)	128.4 (36.8)	0.029
Trigliserit, (mg/dL), ort.anca (IQR)	133.3 (107.8; 171.5)	151.3 (124.6; 195.2)	134.8 (108.5; 174.5)	<0.001
VKİ kg/m², ort. (sd)	30.0 (5.6)	32.1 (5.8)	30.2 (5.7)	<0.001
Bel çevresi (cm), ort. (sd)	91.7 (11.9)	97.4 (11.4)	92.2 (11.9)	<0.001
Bel/kalça oranı, ort. (sd)	0.86 (0.08)	0.89 (0.08)	0.87 (0.08)	<0.001
Kavrama gücü (kg), ort. (sd)	31.0 (10.7)	30.7 (10.7)	31.0 (10.7)	0.701
Yaşadığı bölge, n (%)				
Kentsel	2007 (65.0)	193 (65.0)	2200 (65.0)	
Kırsal	1083 (35.0)	104 (35.0)	1187 (35.0)	0.991
Karbonhidrattan aldığı enerji yüzdesi, ort. (sd)	48.9 (7.7)	49.8 (7.5)	49.0 (7.7)	0.063
Eğitim, n (%)				
Yok, İlkokul veya bilinmiyor	2363 (76.5)	238 (80.1)	2601 (76.8)	
Orta öğretim	462 (15.0)	38 (12.8)	500 (14.8)	
Üniversite	265 (8.6)	21 (7.1)	286 (8.4)	0.358
Fiziksel aktivite seviyesi, n (%): MET x dk/hafta				
Düşük: <600	624 (20.2)	67 (22.6)	691 (20.4)	
Orta: 600-3000	1354 (43.8)	129 (43.4)	1483 (43.8)	
Yüksek: ≥3000	1112 (36.0)	101 (34.0)	1213 (35.8)	0.592
Statin kullanımı, n (%)	99 (3.2)	15 (5.1)	114 (3.4)	0.092
Beta bloker kullanımı, n (%)	152 (4.9)	30 (10.1)	182 (5.4)	<0.001
Diüretik kullanımı, n(%)	224 (7.2)	28 (9.4)	252 (7.4)	0.172

BAG: bozulmuş açlık glukozu, HDL-kol: HDL kolesterol, LDL-kol: LDL kolesterol, VKİ: Vücut kütle indeksi

BAG ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kadın katılımcıların 178'inde (%8,7), erkek katılımcıların 119'unda (%8,9) BAG saptandı ($p=0,768$).

Hipertansiyon BAG'lı kişilerde % 49,5 ($n=147$) oranında görülürken BAG saptanmamış kişilerde % 34,2 ($n=1056$) oranında görüldü $p < 0,001$. Toplam 1526 katılımcı (%45,1) sigara içicisi iken (bırakmış veya halen içiyor), bunların 128'inde BAG (%43,1) vardı ($p=0,478$).

Ortalama açlık glukoz değeri BAG saptanan kişilerde $107,1 \pm 6,2$ mg/dL iken normoglisemik kişilerin ortalama açlık glukoz değeri $84,0 \pm 7,7$ mg/dL idi ($p < 0,001$). Katılımcıların lipid profillerine bakıldığında BAG'lı kişilerde daha düşük HDL ortalaması olduğu görüldü ($42,8 \pm 12,6$ mg/dL vs. $45,8 \pm 14,0$ mg/dL , $p < 0,001$). LDL ortalaması ise BAG saptanan kişilerde $132,9 \pm 37,9$ mg/dL iken saptanmayan kişilerde $128,0 \pm 36,6$ mg/dL , $p = 0,029$ idi. Ortanca trigliserit seviyesi de BAG'lı kişilerde anlamlı olarak yüksekti [$151,3$ (min: $124,6$, max: $195,2$)] mg/dL vs. $133,3$ (min: $107,8$, max: $171,5$) mg/dL , $p < 0,001$].

Antropometrik değerlendirmeye bakıldığında BAG'lı kişilerde VKİ $32,1 \pm 5,8$ kg/m² iken BAG olmayan kişilerde $30,0 \pm 5,6$ kg/m² , $p < 0,001$ olarak saptandı. Benzer şekilde bel çevresi ortalaması da BAG'lı kişilerde daha yüksekti ($97,4 \pm 11,4$ cm vs. $91,7 \pm 11,9$ cm, $p < 0,001$). Bel çevresi kalça çevresi ile oranlandığında BAG'lı kişilerde daha yüksek bir oran saptandı ($0,89 \pm 0,08$ vs. $0,86 \pm 0,08$ cm, $p < 0,001$).

Elin kavrama gücü ortalaması BAG'lı hastalarda $30,7 \pm 10,7$ kg iken, normoglisemik hastalarda $31,0 \pm 10,7$ kg olarak saptandı, aralarında anlamlı fark görülmedi ($p=0,701$).

Hem BAG'lı hastaların hem de BAG saptanmayan hastaların % 35'i kırsal kesimde yaşamaktaydı ($p=0,991$).

Her iki grupta da karbonhidrattan enerji alımı benzerdi ($\%48,8 \pm 7,5$ BAG için, $\%48,9 \pm 7,7$ BAG olmayan için, $p=0,063$).

Katılımcıların eğitim durumlarında BAG varlığı veya yokluğuna göre bir fark saptanmadı. Fiziksel aktivite yüzdeleri de benzerdi ($p=0,592$). BAG saptanan katılımcıların 67'sinde (% 22,6) düşük fiziksel aktivite düzeyi görülürken, BAG olmayan katılımcılardan 624 (% 20,2) kişide düşük fiziksel aktivite düzeyi görüldü. Orta düzeyde fiziksel aktivite yapan katılımcı

sayısı BAG saptanan kişilerde 129 (% 43,4) iken, BAG saptanmayanlarda 1354 (%43,8) idi. Yüksek düzeyde fiziksel aktivite yapan katılımcı sayısı BAG saptanan kişilerde 101 (%34,0) iken, BAG saptanmayanlarda 1112 (%36,0) idi.

BAG olan hastaların %5,1'i, olmayanların %3,2'si statin kullanmakta idi ($p=0,092$). Beta bloker kullanımı ise BAG saptanan hastalarda anlamlı olarak daha fazla idi (%10,1 vs. %4,9, $p<0,001$). Diüretik kullanım oranı da iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmadı (%9,4 BAG için, % 7,2 BAG olmayanlar için, $p= 0,172$).

Yeni diyabet gelişimi

Medyan 11,5 (IQR 10,4-11,6) yıllık takipte 3387 katılımcının 303'ünde yeni diyabet gelişti (% 8,9) (Tablo 4. 2). DM gelişenlerin oranı BAG grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. BAG olanların 104'ünde (%35,02), BAG olmayanların 199'unda (%6,44) yeni diyabet gelişimi gözlemlendi ($p<0,001$).

Tablo 4.2. Yeni diyabet gelişmiş olan ve olmayan katılımcıların başlangıç özelliklerinin karşılaştırması

	Yeni DM (-)	Yeni DM (+)	Total	P-değeri
n (%)	3084 (91.1)	303 (8.9)	3387 (100.0)	
Yaş, ort. (sd)	49.3 (9.1)	48.8 (7.9)	49.3 (9.0)	0.297
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	1847 (59.9)	210 (69.3)	2057 (60.7)	
Erkek	1237 (40.1)	93 (30.7)	1330 (39.3)	0.001
Hipertansiyon, n (%)	1059 (34.3)	144 (47.5)	1203 (35.5)	<0.001
Sigara içiciliği, n (%)				
Yok	1694 (54.9)	167 (55.1)	1861 (54.9)	
Devam eden / bırakmış	1390 (45.1)	136 (44.9)	1526 (45.1)	0.950
Glukoz, (mg/dL), ort. (sd)	85.2 (9.2)	95.0 (12.7)	86.0 (10.0)	<0.001
HDL-kol, (mg/dL), ort. (sd)	45.8 (14.0)	42.7 (12.5)	45.5 (13.9)	<0.001
LDL-kol, (mg/dL), ort. (sd)	128.2 (36.4)	131.0 (40.0)	128.4 (36.8)	0.206
Trigliserit, (mg/dL), ort.anca (IQR)	133.3 (107.8; 170.8)	158.0 (125.0; 201.5)	134.8 (108.5; 174.5)	<0.001
VKİ kg/m², ort. (sd)	29.8 (5.6)	33.5 (5.7)	30.2 (5.7)	<0.001
Bel çevresi (cm), ort. (sd)	91.6 (11.8)	98.4 (11.4)	92.2 (11.9)	<0.001
Bel/kalça oranı, ort. (sd)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	<0.001
Kavrama gücü (kg), ort. (sd)	31.0 (10.8)	30.2 (10.0)	31.0 (10.7)	0.182
Yaşadığı bölge, n (%)				
Kentsel	1994 (64.7)	206 (68.0)	2200 (65.0)	
Kırsal	1090 (35.3)	97 (32.0)	1187 (35.0)	0.246
Karbonhidrattan aldığı enerji yüzdesi, ort. (sd)	48.9 (7.7)	49.1 (8.1)	49.0 (7.7)	0.790
Eğitim, n (%)				
Yok, İlkokul veya bilinmiyor	2366 (76.7)	235 (77.6)	2601 (76.8)	
Orta öğretim	449 (14.6)	51 (16.8)	500 (14.8)	
Üniversite	269 (8.7)	17 (5.6)	286 (8.4)	0.125
Fiziksel aktivite seviyesi, n (%): MET x dk/hafta				
Düşük: <600	637 (20.7)	54 (17.8)	691 (20.4)	
Orta: 600-3000	1341 (43.5)	142 (46.9)	1483 (43.8)	
Yüksek: ≥3000	1106 (35.9)	107 (35.3)	1213 (35.8)	0.401
Statin kullanımı, n (%)	102 (3.3)	12 (4.0)	114 (3.4)	0.548
Beta bloker kullanımı, n (%)	154 (5.0)	28 (9.2)	182 (5.4)	0.002
Diüretik kullanımı, n(%)	224 (7.3)	28 (9.2)	252 (7.4)	0.211

DM: diyabet, HDL-kol: HDL kolesterol, LDL-kol: LDL kolesterol, VKİ: Vücut kütle indeksi

Yeni diyabet gelişen hastaların başlangıçtaki yaş ortalamaları ile diyabet gelişmeyen hastaların başlangıç yaş ortalamaları benzerdi (diyabet gelişenler 48,8±7,9 yaş, diyabet gelişmeyenler 49,3 ± 9,1 yaş, p=0,297). Diyabet saptanan hastaların %69,3'ü, diyabet

gelişmeyen hastaların %59,9'u kadın idi ($p=0,001$). Yeni tespit diyabeti olan katılımcıların %47,5'inde başlangıçta hipertansiyon varken, diyabet gelişmemiş olan kişilerin %34,3'ünde başlangıçta hipertansiyon vardı ($p<0,001$).

Başlangıçtaki sigara kullanımı açısından yeni tespit diyabetli olanlarla olmayanlar arasında bir fark gözlenmedi (sırasıyla % 44,9 vs. %45,1, $p=0,950$).

Başlangıçtaki ortalama açlık glukoz değeri yeni tespit diyabet saptanan kişilerde $95,0 \pm 12,7$ mg/dL iken normoglisemik kişilerin ortalama açlık glukoz değeri $85,2 \pm 9,2$ mg/dL idi ($p<0,001$). Katılımcıların başlangıç lipid profillerine bakıldığında yeni tespit diyabetli kişilerde daha düşük HDL ortalaması olduğu görüldü ($42,7 \pm 12,5$ mg/dL vs. $45,8 \pm 14,0$ mg/dL, $p<0,001$). LDL ortalaması ise yeni tespit diyabet saptanan kişilerde $131,0 \pm 40,0$ mg/dL iken saptanmayan kişilerde $128,2 \pm 36,4$ mg/dL, $p=0,206$ idi. Trigliserit seviyesi de yeni tespit diyabeti olan kişilerde anlamlı olarak yüksekti ($173,5 \pm 75,2$ mg/dL vs. $147,9 \pm 70,9$ mg/dL, $p<0,001$).

Başlangıçtaki antropometrik verilerden VKİ yeni tespit diyabetlilerde kişilerde $33,5 \pm 5,7$ kg/m² iken diyabeti olmayan kişilerde $29,8 \pm 5,6$ kg/m², $p<0,001$ idi. Bel çevresi ortalaması da yeni tespit diyabetli kişilerde daha yüksekti ($98,4 \pm 11,4$ cm vs. $91,6 \pm 11,8$ cm, $p<0,001$). Bel çevresi kalça çevresi ile oranlandığında yeni tespit diyabetli kişilerde daha yüksek bir oran saptandı ($0,88 \pm 0,08$ vs. $0,86 \pm 0,08$ cm, $p<0,001$).

Başlangıçtaki kavrama gücü ortalaması yeni tespit diyabetli hastalarda $30,2 \pm 10,0$ kg iken, diyabet gelişmemiş hastalarda $31,0 \pm 10,8$ kg olarak saptandı, aralarında anlamlı fark görülmedi ($p=0,182$).

Yeni tespit diyabetli hastaların %32'si kırsal kesimde yaşarken, diyabet gelişmeyen hastaların % 35,3'ü kırsalda yaşamaktaydı, $p=0,246$.

Her iki grupta da başlangıçtaki karbonhidrattan enerji alımı benzerdi ($49,1 \pm 8,1$ DM için, $48,9 \pm 7,7$ DM olmayan için, $p=0,790$).

Katılımcıların eğitim durumlarında yeni tespit diyabet varlığı veya yokluğuna göre bir fark saptanmadı. Başlangıçtaki fiziksel aktivite yüzdeleri de benzerdi ($p=0,401$). DM saptanan katılımcıların 54'ünde (% 17,8) düşük fiziksel aktivite düzeyi görülürken, DM olmayan katılımcılardan 637 (% 20,7) kişide düşük fiziksel aktivite düzeyi görüldü. Orta düzeyde fiziksel aktivite yapan katılımcı sayısı DM saptanan kişilerde 142 (%46,9) iken, DM

saptanmayanlarda 1341 (%43,5) idi. Yüksek düzeyde fiziksel aktivite yapan katılımcı sayısı DM saptanan kişilerde 107 (%35,3) iken, DM saptanmayanlarda 1106 (%35,9) idi.

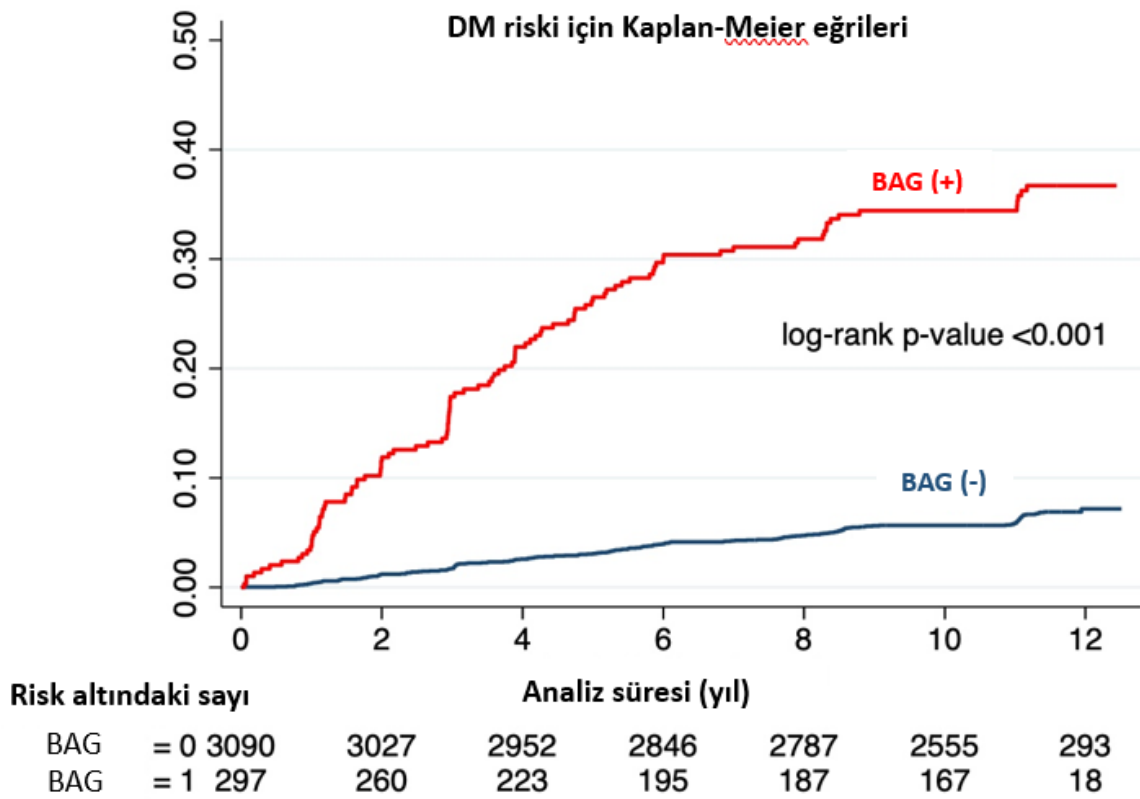
Diyabet gelişen ve gelişmeyen katılımcıların başlangıçtaki ilaç kullanımları sırasıyla şu şekilde idi: statin % 4,0 vs. %3,3 (p=0,548), beta bloker % 9,2 vs. 5,0 (p=0,002), diüretik %9,2 vs % 7,3 (p= 0,211).

Diyabet Gelişme İnsidansı ve Etkileyen Faktörler

Kaba (crude) insidans hızı BAG olmayan grupta 6,1/ 1000-kişi-yılı (%95 GA 5,3-7,0), BAG olan grupta ise 42,5/1000-kişi-yıl (% 95 GA 35,1-51,5) olarak bulundu.

Kaplan Meier analizinde diyabet gelişimi riski açısından BAG varlığı ileri derecede anlamlı (log-rank p değeri <0.001) bulundu (Şekil 4.2.).

Şekil 4.2. Bozulmuş açlık glukozu varlığında diyabet gelişme riski



DM= diyabet

BAG'ın yeni diyabet gelişimi riskini değerlendirme amacıyla yaptığımız çok değişkenli analizlerde antropometrik ölçümlerden VKİ, bel çevresi ve bel çevresi/kalça çevresi ayrı modellerde değerlendirildi.

Bu modellere göre BAG'ı olan katılımcılarda yeni diyabet riski yaklaşık 6 kat daha yüksekti. VKİ ile yapılan modelde VKİ'deki her bir birim artış diyabet gelişim riskinde %52'lik bir artışa (Tablo 4.3.), bel çevresi ile yapılan modelde bel çevresinde 1 cm'lik artma % 67'lik bir artışa, bel kalça oranındaki her bir birim artış ise % 52'lik bir artışa neden olmaktaydı (Tablo 4.4.). Bu modellerden Akaike information criteria (AIC) ve Bayesian Information Criteria (BIC) değerine göre en iyi olanı bel çevresi, sonra VKİ sonra bel kalça oranı modeli olduğu için diğer analizler bel çevresi model çerçevesinde anlatılacaktır (Tablo 4.5.).

Tablo 4.3. Model 1 (vücut kütle indeksi için) çok değişkenli analiz (Cox regresyon analizi) sonuçları

	Hazard oranı	% 95 Güven aralığı		z-değeri	p-değeri
BAG	5.94	4.65	7.6	14.21	<0.001
Yaş (her 5 yıllık artış için)	0.91	0.85	0.99	-2.27	0.023
Kadın/Erkek	1.11	0.75	1.65	0.52	0.605
HT	1.34	1.03	1.75	2.15	0.031
Trig (her 10 mg artış için)	1.02	1.01	1.03	5.53	<0.001
VKİ (her 1 SD artış için)	1.52	1.37	1.69	7.61	<0.001
Kavrama gücü	1.00	0.98	1.02	-0.15	0.877
Kırsal/Kentsel	0.83	0.62	1.12	-1.21	0.226
Karbonhidrat tüketimi	1.00	0.99	1.02	0.18	0.855
Eğitim düzeyi					
Orta vs. Düşük	1.27	0.92	1.76	1.47	0.143
Yüksek vs. Düşük	0.79	0.47	1.32	-0.91	0.364
Fiziksel aktivite seviyesi					
Orta vs.Düşük	1.17	0.85	1.62	0.94	0.345
Yüksek vs.Düşük	1.16	0.82	1.64	0.86	0.389
Statin	0.92	0.50	1.69	-0.27	0.786
Beta bloker	1.38	0.9	2.11	1.49	0.136
Diüretik	1.03	0.67	1.58	0.13	0.896

Akaike information criteria (AIC): 4601.43;

Bayesian Information Criteria (BIC): 4693.34

BAG: bozulmuş açlık glukozu, HT: hipertansiyon, VKİ: vücut kütle indeksi

Tablo 4.4. Model 2 (bel kalça oranı için) çok değişkenli analiz (Cox regresyon analizi) sonuçları

	Hazard oranı	% 95 Güven aralığı		z-değeri	p-değeri
BAG	6.14	4.80	7.87	14.40	<0.001
Yaş (her 5 yıllık artış için)	0.87	0.80	0.94	-3.51	<0.001
Kadın/Erkek	2.70	1.77	4.12	4.60	<0.001
HT	1.46	1.12	1.9	2.82	0.005
Trig (her 10 mg artış için)	1.02	1.01	1.03	5.50	<0.001
Bel/kalça oranı (her 1 SD artış için)	1.52	1.32	1.76	5.66	<0.001
Kavrama gücü	1.00	0.99	1.02	0.23	0.815
Kırsal/Kentsel	0.87	0.65	1.15	-0.99	0.323
Karbonhidrat tüketimi	1.00	0.98	1.01	-0.21	0.831
Eğitim düzeyi					
Orta vs. Düşük	1.28	0.93	1.77	1.30	0.134
Yüksek vs. Düşük	0.74	0.44	1.24	-1.14	0.256
Fiziksel aktivite seviyesi					
Orta vs.Düşük	1.24	0.90	1.71	1.30	0.194
Yüksek vs.Düşük	1.19	0.84	1.68	0.99	0.322
Statin	0.93	0.51	1.71	-0.22	0.827
Beta bloker	1.20	0.79	1.84	0.86	0.391
Diüretik	1.02	0.67	1.57	0.10	0.919

Akaike information criteria (AIC) 4625.70;

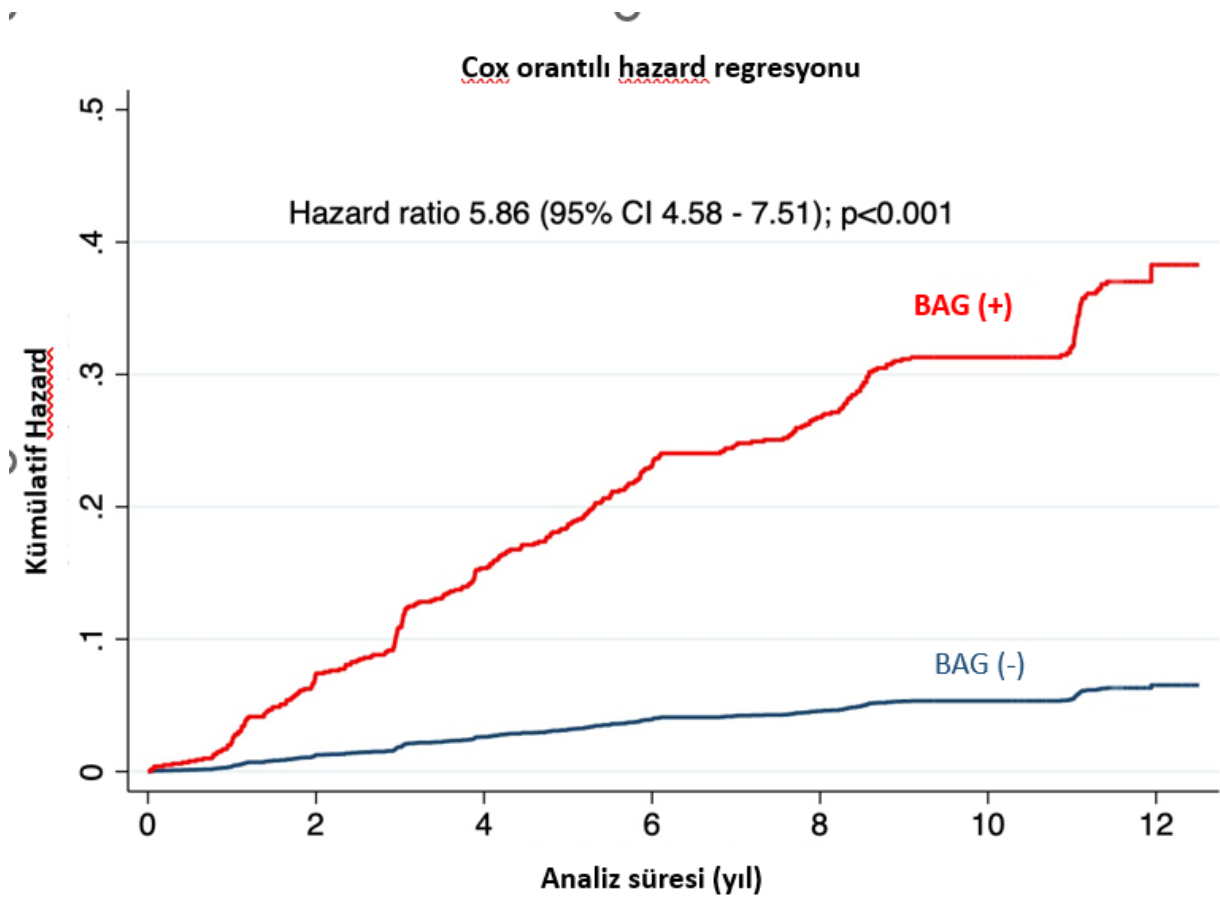
Bayesian Information criteria (BIC) 4717.611

BAG: bozulmuş açlık glukozu, HT: hipertansiyon

Bel çevresi modeli

Bel çevresi için yapılan modele göre BAG varlığı diyabet gelişim riskini 5,81 kat artırmaktadır. Kaplan Meier eğrisinde bu risk anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$) (Şekil 4.3).

Şekil 4. 3: Bel çevresi modeli esas alınarak yapılan Cox regresyon analizi



Yaşta her 5 yıllık artış diyabet gelişim riskini %12 azaltmaktadır ($p=0,001$)(Tablo 5). Kadın olmak %73 risk artışı ($p=0,006$) ile ilişkili iken, HT varlığı anlamlı bir risk artışına yol açmamıştır ($p=0,069$). Triglicerit değerlerinde her 10 mg/dL'lik %2'lik risk artışına sebep olmaktadır ($p<0,001$). Kavrama gücü ile diyabet gelişimi arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,539$).

Tablo 5: Model 3 (bel çevresi için) çok değişkenli analiz (Cox regresyon analizi) sonuçları

	Hazard oranı	%95 Güven aralığı		z-değeri	p-değeri
BAG	5.81	4.54	7.44	13.95	<0.001
Yaş (her 5 yıllık artış için)	0.88	0.81	0.95	-3.27	0.001
Kadın/Erkek	1.73	1.17	2.55	2.76	0.006
HT	1.28	0.98	1.67	1.82	0.069
Trigliserit (her 10 mg artış için)	1.02	1.01	1.03	5.18	<0.001
Bel çevresi (her 1 SD artış için)	1.67	1.48	1.89	8.23	<0.001
Kavrama gücü	0.99	0.98	1.01	-0.61	0.539
Kırsal/Kentsel	0.84	0.62	1.15	-1.07	0.283
Karbonhidrat tüketimi	1.00	0.99	1.02	0.06	0.949
Eğitim düzeyi					
Orta vs. Düşük	1.28	0.92	1.77	1.48	0.139
Yüksek vs. Düşük	0.80	0.48	1.36	-0.82	0.412
Fiziksel aktivite seviyesi					
Orta vs. Düşük	1.20	0.86	1.65	1.08	0.280
Yüksek vs. Düşük	1.19	0.84	1.68	0.98	0.326
Statin	0.90	0.49	1.65	-0.35	0.728
Beta bloker	1.34	0.88	2.05	1.35	0.177
Diüretik	1.02	0.67	1.57	0.11	0.911

Akaike information criteria (AIC) 4588.86;

Bayesian Information criteria (BIC): 4680.78

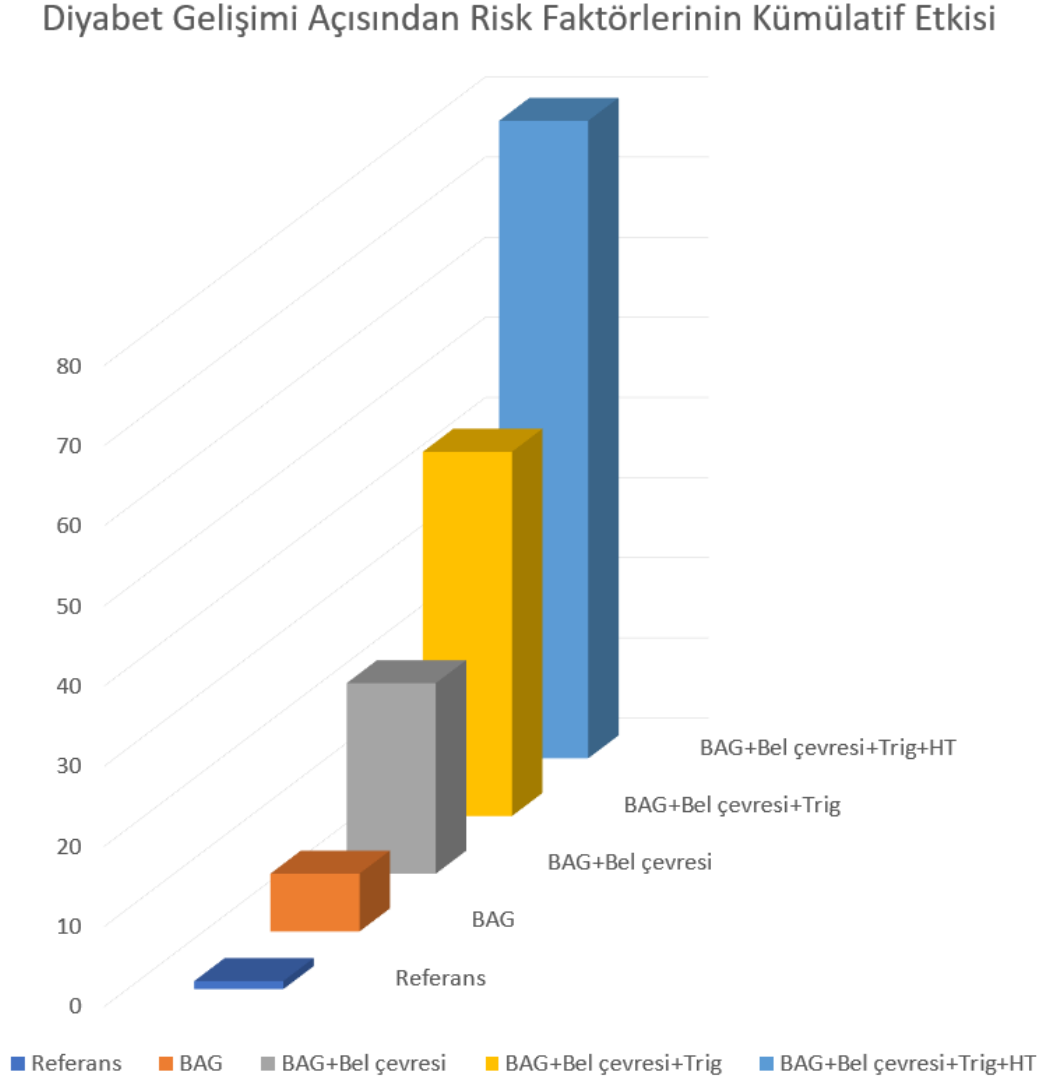
BAG: bozulmuş açlık glukozu, HT: hipertansiyon

Metabolik Risk faktörlerinin kümülatif etkisi

Metabolik risk faktörlerinin kümülatif etkisini değerlendirmek amacıyla BAG'a ek olarak diğer metabolik risk faktörleri yaşa ve cinsiyete göre düzeltilerek analiz edildiğinde tek başına BAG, diyabet gelişim riskini 7,21 kat artırırken, BAG+ bel çevresi genişliği 23,78 kat, BAG+

bel çevresi genişliği+ yüksek trigliserit seviyesi 45,46 kat, BAG+ bel çevresi genişliği+ yüksek trigliserit seviyesi + hipertansiyon 79,55 kat artırmaktadır (Şekil 4).

Şekil 4: Diyabet gelişimi açısından risk faktörlerinin kümülatif etkisi



BAG: bozulmuş açlık glukozu, Trig: trigliserit, HT: hipertansiyon

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

PURE Türkiye kohortunda, başlangıçta BAG'ı olan katılımcıların yaklaşık 12 yıllık takibinde % 8,9'unda tip 2 diyabet gelişmiştir. Çalışmamızda BAG varlığının diyabete ilerleme riskini yaklaşık 6 kat artırdığı görülmüştür. Ayrıca bel çevresindeki her 1 cm'lik artışın diyabet riskini % 67 artırdığı saptanmıştır. Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş sonuçlara bakıldığında BAG'na bel çevresi genişliğinin eşlik etmesi halinde diyabet riski 24 kat, buna trigliserit yükseliği eklenmesi halinde 45 kat, hastada hipertansiyon da olması halinde 80 katlık bir risk artışı söz konusudur.

PURE çalışmasına katılan diğer ülkelerde de benzer çalışmalar yapılmıştır. Doğu Avrupa coğrafyasını Türkiye ile birlikte temsil eden Polonya'nın kohortunda başlangıçta BAG saptanan 283 katılımcı mevcuttur(77). Türkiye kohortu ile kıyaslandığında daha yaşlı (49 vs.54) olan Polonya kohortunda 59 katılımcıda (%21) diyabet gelişmiştir ve BAG varlığının diyabet gelişim açısından 2,7 kat artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise başlangıçta BAG olan katılımcıların % 35'inde diyabet geliştiği görülmüştür. Polonya kohortunun bel çevresi ve VKİ bizim kohortumuzdan daha düşük iken (sırasıyla 94 cm ve 28,8 kg/m²), bel kalça oranı benzerdi (0,89). Polonya kohortunun antropometrik ölçümlerin diyabet riskine ilişkin analizinde en yüksek risk VKİ >26.9 kg/m² (HR 16,56) ve bel çevresi >104 cm (HR 4,34) ölçümünde görüldüğü bildirilmiştir.

Bir diğer PURE merkezi olan Malezya'da ise toplam 4982 katılımcının başlangıç verilerine bakıldığında 537'sinde prediyabet olduğu görülmüştür (% 10,8)(78). Bu oran bizdeki prediyabet oranına göre daha yüksektir ancak Malezya kohortunda prediyabet tanımlamasının açlık plazma glukozu yanında rastgele kan şekeri değerini de içermesi iki çalışmanın verilerini karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır.

Hong Kong'da yapılan bir başka çalışmada 319 diyabet olmayan katılımcıdan BAG saptanan 55 kişi takibe alınmıştır(79). Yaklaşık 1 yıllık takibin ardından 55 hastanın 14'ünde (%25,5) tip 2 diyabet gelişmiştir. Bu çalışma yapılma tarihi (2001) nedeni ile BAG tanımını 110-125

mg/dL olarak almıştır. Kaba senelik diyabet gelişme oranı %8,38 olarak saptanmıştır. Aynı grubun aynı kohort ile yaptığı bir diğer çalışmada BGT'den diyabete yıllık dönüş oranı %11,5 olarak görülmüştür. Çalışmanın kısıtlılıklarından biri kısa takip süresidir.

Benzer şekilde Tayvan'da yapılan bir başka çalışmada 600 katılımcının olduğu bir kohortta (ortalama yaş: 59,6), başlangıçta 156 kişide BAG varken (110-125 mg/dL kriteri ile), 3 yıllık takipte BAG olan kişilerden %9,6'sı, olmayan kişilerden de %2,5'inde diyabet gelişmiştir(80). Başlangıçta normoglisemik olanlarla karşılaştırıldığında, BAG'İ olan kişiler için diyabet gelişimi açısından çok değişkenli düzeltilmiş olasılık oranı 4,4 (%95 CI 1,9 /10,6) olarak raporlanmıştır. Bu çalışma ile bizim kohortumuz arasındaki farklardan biri BAG kriterinin eski olması dışında takip süresidir. Yaklaşık 4 kat daha uzun bir sürede takip edilen kohortumuzda normoglisemi ile kıyaslandığında BAG varlığı diyabet riskini yaklaşık 6 kat artırmıştır.

5.1.1. Diyabet Gelişimi ve Yaş

Çalışmamızda yeni tespit diyabeti olan kişiler ile diyabet gelişmemiş kişiler arasında belirgin yaş farkı görülmedi. Buna ek olarak bel çevresine göre yapılan modelde ve diğer iki modelde de yaş artışı diyabet risk artışına neden olmadı ve hatta anlamlı olarak azalttı. Bu sonuca neden olabilecek en önemli sebebin katılımcıların yaşı olduğu düşünülmektedir. Tip 2 diyabet insidansının 45-55 yaş arasında zirve yaptığı bilinmektedir (81,82). NHANES verileri diyabet tanı yaşının giderek düştüğünü göstermektedir(83). Bu durum kohortumuzda diyabet gelişen hasta zirvesinin tamamlandığını düşündürülebilir. Ayrıca çalışmalarda yaşlanan toplumda 65 yaş üstünde prediyabetin diyabete dönüş sıklığının da azaldığı gösterilmektedir. Veronese ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortalama yaşı 67 olan prediyabetli hastaların 8 yıllık takibinde sadece %5'inde diyabet gelişmiştir(84).

5.1.2. Diyabet Gelişimi ve Cinsiyet

Diyabet gelişen prediyabetli katılımcıların % 69'u kadındı. Tüm kohortumuzda da kadınlar erkeklere göre daha fazla idi (%60,7 vs. % 39,3). Diyabet gelişmeyen grupta kadın oranı % 59.9 idi. Kadınlarda yeni diyabet gelişiminin daha yüksek olması kadınların BAG dışındaki risk faktörlerinin de erkeklere göre daha fazla olması ile yani kümülatif risklerindeki fazlalıkla ilişkilidir. Literatürde cinsiyet ile ilgili farklı veriler mevcuttur. PURE Polonya kohortunda erkek cinsiyet diyabet gelişimi açısından daha yüksek risk ile ilişkili saptanmıştır [HR: 1.826 (1,24 - 2,69)](77). Bizim kohortumuza benzer olan TURDEP II çalışmasında ise kadınlarda yeni diyabet yüzdesi daha yüksek bulunmuştur(33).

5.1.3.Diyabet Gelişimi ve Hipertansiyon

Tip 2 diyabet, obezite, hipertansiyon ve aterojenik dislipidemi gibi metabolik sendromun birer parametresi olan durumların ortak bir patofizyolojik sürecin sonucu olduğu artık iyi bilinmektedir (85). İnsülin direncinin alt yapısını hazırladığı mekanizmalar (nitrik oksit yolağı, hiperinsülinemiye sekonder düz kas hipertrofisi vb.) bu duruma sebep olarak gösterilebilir (86).

1975 yılında Israil’de 10.000 erkek ile yapılan bir çalışmada hipertansiyon varlığı tip 2 diyabet gelişimi açısından anlamlı bir prediktör olarak saptanmıştır (87). Yaklaşık 4 milyon kişinin verisinin analiz edildiği bir metaanalizde sistolik kan basıncında her 20 mmHg artışın diyabet riskini % 58 artırdığı, diyastolik kan basıncında 10 mmHg’lık artışın ise % 52 artırdığı görülmüştür (88). Bir başka çalışmada (n= 211.809) HT varlığının diyabet gelişimi açısından %8-11’lik bir risk artışına neden olduğu gösterilmiştir (89)

Bizim çalışmamızda yeni tespit diyabeti olan kişilerde başlangıçta HT’u olan kişi yüzdesi diyabet gelişmeyenlere oranla anlamlı olarak daha fazlaydı (%47.5 vs. %34.3). Çok değişkenli analiz modellerimizden bel çevresini içeren modellemede fark istatistiksel anlamlı çıkmasa da hem VKİ’yi içeren modelde hem de bel kalça oranını içeren modelde anlamlı olarak risk artışı vardı.

5.1.4. Antihipertansifler ve Diyabet Gelişimi

Antihipertansif ilaçların glukoz metabolizması ve diyabet gelişimi üzerine etkileri farklılık gösterir(90). HOPE ve NAVIGATOR çalışmalarının sonuçları bu iki grup ilacın diyabet gelişim riskini azaltabileceğini telkin etmiştir (91)(92). Elliott ve arkadaşlarının 143.153 hastanın verisinin 22 klinik çalışmadan alınarak değerlendirildiği metanalizinde diyabet gelişim riski en düşük ilaç sınıfı anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörler ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)’ler olarak bulunmuştur (93). Ancak beta blokerler (BB) ve diüretikler diyabet riskini artırabilir (94,95). Bizim çalışmamızda BB kullanımı yeni diyabet gelişen kişilerde anlamlı olarak daha fazla çıkmış olsa da çok değişkenli analizde bir risk olarak saptanmadı. Yeni tespit diyabeti olan kişilerde diüretik kullanımı açısından fark yoktu. Antihipertansif ilaçların metabolik etkilerinin randomize kontrollü prospektif çalışmalarla test edilebileceği, bizimki gibi bir kohort çalışmasında pek çok karıştırıcı faktörden etkilenecek net olarak ortaya konamaması beklenen bir durumdur.

5.1.5.Diyabet Gelişimi ve Sigara

Sigara kullanımı ile diyabet gelişimi açısından çalışmamızda bir ilişki görülmemiştir. Çalışmalar sigaranın diyabetin değiştirilebilir risk faktörleri arasında olduğunu göstermiştir(96). Ancak, sigaranın diyabet ile ilişkisinin yönü konusunda birbiriyle çelişen çalışma sonuçları literatürde yer almaktadır. Sigara diyabet gelişimi için bir risk faktörü veya negatif risk faktörü olarak bildirilen farklı çalışmalar mevcuttur. Sigara kullanımında hem süre hem de miktar önemli yer tutar. Japonya’da erkeklerde yapılan bir çalışmada günde 1-20 sigara içenlerde diyabet riski %2 artarken, 31’den fazla içenlerde 4 kat artmıştır(97). Sigarayı bırakmış kişiler ile hala içen kişiler arasında da risk farkı mevcuttur. Bir meta-analizde ise eskiden sigara içenlerde diyabet gelişme riski halen sigara içenlerden daha düşüktü(98). Bu analizde kullanılan yayınlardan birinde Türk popülasyonunda sigara içmenin metabolik sendrom açısından “koruyucu” olduğuna dair bir çalışma da vardır(99). 2007 yılında yapılan bu çalışmada ciddi sigara kullanımı olan kişilerde diyabet gelişiminde ters korelasyon görülmüştür. Sigara sayısını da içeren bir analiz yapılması halinde diyabet gelişimi açısından farklı bir sonuç beklenebilir.

5.1.6.Diyabet Gelişimi ve El Kavrama Kuvveti

Çalışmamızda yeni tespit diyabeti olan kişiler ile olmayanlar arasında kavrama kuvveti açısından anlamlı fark görülmedi. UK Biobank çalışmasında 5 yıllık takipte düşük kavrama gücünün diyabet gelişim riskini artırdığı görülmüştür (100) . Larsen ve arkadaşlarının ileri yaşlı kişilerde yaptığı bir çalışmada ise erkeklerde anlamlı risk azalması yapmazken, kadınlarda risk artışına neden olduğu görülmüştür(101). Kadın erkek farkının olması kas yapısı nedeni ile beklenmedik bir durum değildir. Bunun yanı sıra kas yapısı farklı genetik durumlardan da etkilenebilir(102). Özellikle cinsiyetler arasında fark olup olmadığı daha büyük örneklemli bir kohortta daha yüksek güç ile değerlendirilmelidir.

5.1.7.Diyabet Gelişimi ve Hipertrigliseridemi

Çalışmamızda yeni diyabet gelişen BAG’lı hastaların trigliserit ortanca değeri diyabet gelişmeyen BAG’lı hastalardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur (201 vs. 170 mg/dL, $p<0,001$). Çok değişkenli analizde de (bel çevresi modeli) trigliserit düzeylerinde her 10 mg/dL’lik artışın diyabet riskini % 2 artırdığı gösterilmiştir.

1995 yılında Perry ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 40-59 yaş arası 7735 erkekten oluşan bir kohortun 12 yıllık takibinde 194 yeni diyabet gelişimi olmuş ve trigliserit yüksekliğinin de diyabet gelişim riskini 3 kata yakın artırdığı gözlenmiştir(103). Rosengren ve arkadaşları tarafından sadece kadınlarda yapılan BEDA çalışmasında ise trigliserit düzeyi

ile ilişkili olmak üzere diyabet gelişimi açısından en düşük 2 en yüksek 10 kata varan risk artışı görülmüştür(104).

Trigliserit yüksekliği tek başına tip 2 diyabet riskini artırır ancak tıpkı obezite gibi bu risk artışı diğer metabolik risk faktörleri ile birleştiğinde katlanarak artar. Bu durum “sağlıklı obez” kavramı ile araştırılmıştır. VKİ ≥ 30 kg/m² olmasına rağmen lipid değerleri normal ve HT olmayan kişiler için kullanılan bu genel kavram obez kişiler için daha “benign” bir süreç ile ilişkilidir(105). Sağlıksız obezlerde tip 2 diyabet gelişimi 11 kat artarken sağlıklı obezlerde bu risk 4 katta kalır(105).

Bunun en büyük nedeni trigliserit yüksekliği gibi diğer metabolik parametrelerde oluşan bozulmanın gösterdiği kümülatif etkidir. Metabolik riski parametreleri birlikte görüldüğünde tek tek oluşan riskten daha fazla risk artışına neden olur. Bizim çalışmamızda BAG varlığında risk 7 kat artarken, BAG’a abdominal obezite ve trigliserit yüksekliğinin eşlik etmesi halinde risk artışı 45 kata çıkmaktadır. Benzer şekilde Japonya’da yapılan bir çalışmada BAG varlığına ek olarak metabolik sendrom kriterlerinin sadece birinin olması tip 2 diyabet gelişim riskini 17 kat artırırken, dördünün birden olması yaklaşık 41 kat artırmaktadır. Bu çalışmada hangi kriterin riski ne kadar artırdığı belirtilmemiştir(106). Framingham Offspring Çalışmasının sonuçlarına göre de 1 veya 2 risk faktörü varlığı diyabet gelişim riskini erkeklerde 4, kadınlarda 6 kat artırırken, 3 veya 4 kriter varlığı erkeklerde 23 kadınlarda 27 kat artırmaktadır(107).

5.1.8. Diyabet Gelişimi ve HDL Düzeyi

Düşük HDL metabolik sendrom kriterlerinden biridir. Çalışmamızda yeni tespit diyabeti olan kişilerde HDL düzeyi gelişmemiş kişilere göre daha düşük saptanmıştır. Literatürde HDL ile diyabet gelişimi arasında negatif korelasyon olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (108,109). Bu nedenle diyabet riskini belirleyen skorlama yöntemlerinde de yerini almıştır(110). Son yıllarda yüksek HDL’nin aterosklerotik potansiyeli olduğu değerlendirilirken HDL subfraksiyonlarının önemi ortaya çıkmıştır. Aynı durum diyabet gelişimi açısından da geçerli olabilir. PREVENT çalışmasının bir alt grup analizinde HDL’nin daha büyük ve daha çok H4P içerdiği durumlarda diyabet riski azalırken, H2P varlığında diyabet gelişme riskinin arttığı görülmüştür. HDL kolesterolün metabolik hastalıklardaki rolü bu nedenle değişkenlik gösterebilir(109).

5.1.9. Diyabet Gelişimi, LDL Kolesterol ve Statin Tedavisi

Çalışmamızda diyabet gelişen katılımcıların LDL düzeyi ile gelişmeyen katılımcıların LDL düzeyi arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. LDL kolesterol ateroskleroz ile direkt ilişkili iken diyabet gelişimi ile ilişkisi daha düşüktür. MESA çalışmasında da LDL seviyeleri ile diyabet gelişimi açısından risk artışı saptanmamıştır(111).

Statin tedavisi de diyabet gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinden biri olarak kabul edilir. Bir meta-analizde statin kullanımı % 44'lük bir risk artışı ile birliktedir(112). Bu riskin statine mi ait olduğu yoksa LDL düşüşü ile mi ilişkili olduğuna dair bir çalışmada statin ve ezetimib tedavisi karşılaştırılmış ve diyabet riski statine atfedilmiştir (113). Bizim çalışmamızda statin kullanan kişilerde diyabet riski açısından anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Literatürde bu ilişkinin saptanamadığı yüksek riskli hastaların olduğu yayınlar da mevcuttur (114,115). Elbette statinlerin sağladığı kardiyovasküler faydanın diyabet gelişimi ile sebep oldukları zarardan kat be kat üstün olduğu da unutulmamalıdır (116).

5.1.10. Diyabet Gelişimi ve Bel çevresi

Önceki paragraflarda bahsi geçen “metabolik sağlıklı” ve “metabolik sağlıksız” ayrımı en temelde bel çevresi genişliği ile başlar. Bunun nedeni bel çevresi etrafında var olan visseral yağ dokunun metabolik olarak aktif olmasıdır. Hatta bu nedenle yağ dokusu dağılımı VKİ'den daha iyi göstermesi nedeni ile bel çevresi genişliği daha iyi bir diyabet ve metabolik sağlık prediktörü olabilir (117).

Çalışmamızda yeni tespit diyabeti olan kişilerde bel çevresi genişliği anlamlı olarak daha yüksekti ve çoklu regresyon analizinde diyabet gelişimini en iyi predikte eden model bel çevresi modeli idi. Buna göre BAG varlığında bel çevresindeki her 1 cm'lik artış diyabet riskinde % 67'lik bir artış ile ilişkili bulundu. Buna ek olarak sadece yaş ve cinsiyete göre standardize edildiğinde ise BAG + bel çevresi genişliği tip 2 diyabet riskinde 24 kata varan bir artış ile ilişkiliydi.

IDEA çalışmasında Avrupa popülasyonunda kadınlarda bel çevresindeki 1 cm'lik artış diyabet riskinde %45-72 arasında, erkeklerde ise %29-46 arasında bir artışa neden olmaktadır(118). Strong Heart Çalışmasında da BAG'lı kişilerde diyabet gelişim riski açısından 8 yıllık takipte abdominal obezite varlığında 3 kat artış görülmüştür(119).

5.1.11 Diyabet Gelişimi ve Bel Kalça Oranı

Çalışmamızda bel kalça oranında her 1 birim artışın % 52'lik bir risk artışı içerdiği görülmüştür. Vazquez'in meta-analizinde bu oran % 88 olarak görülmüştür(120). Visseral

yağın temsilcisi olan bel çevresinin periferal yağ dokusunu gösteren kalça çevresine oranı metabolik hastalıkları öngörmeye yararlı bir belirteçtir. Son yıllarda sadece diyabet riskini değil kardiyovasküler hastalık riskini de öngörmeye test edilmektedir(121,122).

5.1.12. Diyabet Gelişimi ve Vücut Kütle İndeksi

VKİ'nin diyabet gelişimindeki rolü tartışmalıdır. Çalışmamızda diyabet gelişen katılımcıların ortalama VKİ'si 33,5 kg/m² iken gelişmeyen katılımcıların ortalaması 29,8 kg/m² olarak saptanmıştır. Ortalama katılımcı yaşı 68 olan FINRISK çalışmasında VKİ, diyabet gelişen kişilerde anlamlı olarak daha yüksekti (29 vs. 27)(123). Yüksek katılımcı sayıları olan NHANES çalışması (n=11.097) ve Iowa Kadın Sağlığı çalışmasında (n=31.702) da yüksek VKİ, diyabet gelişimi ile ilişkili saptanmıştır(124,125).

Bizim çalışmamızda VKİ modelinde, VKİ için her 1 birimlik artış diyabet gelişim riskinde % 54'lük bir artış ile karakterize idi. Vazquez ve arkadaşlarının meta-analizinde VKİ diyabet gelişimi açısından % 87'lik bir risk artışı ile ilişkili idi(120).

5.1.13.Diyabet Gelişimi ve Eğitim Durumu

Çalışmamızda diyabet gelişim riski ile eğitim durumu arasında bir ilişki saptanmadı. Çalışmalar düşük eğitim seviyesine sahip olan kişilerde diyabet riskinin daha yüksek eğitim seviyelerine göre daha çok arttığını göstermiştir (126). PURE kohortunun tamamının değerlendirildiği diyabet prevalansı çalışmasında düşük eğitim düzeyi daha çok diyabet varlığı ile ilişkili saptanmıştır (127) ancak daha PURE Polonya kohortunun diyabet prevalansının yıllar içerisindeki artışının değerlendirildiği çalışmada eğitim düzeyi anlamlı fark göstermemiştir (77). Bu durum ırksal özellikler nedeni ile olabilir. Örneğin NHANES çalışması verilerinde düşük eğitim seviyesine sahip olan katılımcıların çoğunluğu diyabet riski açısından artmış özellik taşıyan İspanyol/Afrika kökenli vatandaşlardır(126).Bu durum her ne kadar çoğu çalışmada ırk faktörünün istatistiki düzeltilmesi ile giderilmeye çalışılsa da sosyoekonomik değişkenler her daim sadece ırk ile ilişkilendirilerek ortaya konamamaktadır(127).

Bir diğer etken de ülkelerin sağlık politikaları olabilir. Ülkemizde tüm vatandaşlar ücretsiz sağlık hizmetine ulaşabilmektedir, buna diyetisyen muayenesi de dahildir. Diğer ülkelerde düşük eğitim düzeyine sahip kişilerin düşük gelir düzeyine de sahip olması nedeni ile sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerine ulaşmaları kısıtlı olabilir. Bu durum da yüksek eğitim düzeyi ile düşük eğitim düzeyi arasındaki diyabet gelişim farkını ortaya koyabilir.

5.1.14. Diyabet gelişimi ve Karbonhidrat Alımı

Çalışmamızda günlük karbonhidrat alım yüzdesi ile diyabet gelişimi arasında ilişki saptanamamıştır. Her ne kadar karbonhidrat tüketimi kilo alımı ile ilişkili olarak saptanmış olsa da (128) bu durum her çalışmada net olarak kanıtlanamamıştır(129). Son yıllarda diyet önerileri karbonhidrat kantitesinden ziyade kalitesini ön plana çıkarmakta ve karbonhidratların glisemik indexlerinin değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (130). Özellikle de diyabet yönetiminde glisemik indeksi düşük yiyecekler daha avantajlıdır(130). Örneği glisemik indeksi yüksek olan besinlerden pirinç tüketimi PURE katılımcısı tüm ülkelerde değerlendirildiğinde, artmış diyabet riski ile ilişkili saptanmıştır. Bu risk özellikle tüketimin sık olduğu Güney Asya ülkelerinde daha belirgindir(131). Ülkemizde karbonhidrat tüketimi değerlendirildiğinde literatürdeki bilgi sınırlıdır. Ekmek türlerinin glisemik indekslerini belirten yayınlar mevcuttur (132,133). Çalışmamızda sadece karbonhidrat kantitesi ile ilişkili diyabet gelişim riski saptanamamıştır.

5.1.15. Diyabet gelişimi ve fiziksel aktivite

Çalışmamızda diyabet gelişim riski açısından haftalık düşük fiziksel aktivite varlığı ile yüksek fiziksel aktivite varlığı açısından belirgin fark çıkmamıştır. Literatürde fiziksel aktivitenin diyabet gelişim riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (134,135), ancak bu ilişkinin saptanamadığı yayınlar da vardır. Ülkemize çok yakın bir coğrafya olan Yunanistan’da yapılan ATTICA çalışmasında 10 yıllık takipte, fiziksel aktivite seviyesi PURE çalışması gibi IPAQ ölçeği kullanılarak yapılmış ve diyabet riskinde anlamlı bir risk azalması görülmemiştir(136) Bir başka Avrupa ülkesi çalışması olan Bruneck çalışmasında da 10 yıllık takipte fiziksel aktivite ile diyabet gelişim riski açısından ilişki saptanamamıştır(137). Bu durum da sosyoekonomik faktörler ile ilişkili olabilir.

5.1.16. Risk faktörlerinin diyabet gelişimine kümülatif etkisi

Toplam risk kavramı kardiyometabolik hastalıklar için oldukça önemli bir kavramdır. Kardiyometabolik hastalık risk faktörlerinin tek başına oluşturdukları risk artışı birlikte olduklarında geometrik olarak arttığı çeşitli durumlar için çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda yeni diyabet gelişimi BAG varlığı ile 6-7 kat artarken, bel çevresi , hipertansiyon, trigliserit gibi risk faktörlerinin birlikte bulunuşunun riskin seksen kata kadar artmasına yol açtığı görülmüştür. Bu sonuç diyabetin önlenmesine yönelik stratejiler geliştirilirken sadece tek bir risk faktörüne değil, tüm risk faktörlerine yönelik önlemlerin alınması ve toplam yük kavramına göre strateji belirlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.

5.2. ÇALIŞMANIN GÜCÜ VE KISITLILIKLARI

Çalışmanın takip süresinin uzun olması, diyabet gelişimi açısından riskli bir yaş grubunu içermesi, katılımcıların takibinin hem biyokimyasal ölçümler ile hem de antropometrik ölçümler ile yapılması, çok merkezli olması nedeni ile başka ülkeler ile karşılaştırma olanağı vermesi çalışmanın güçlü yanlarıdır. Bu çalışma bozulmuş açlık glukozunun diyabete dönüşünü araştırdığı için bozulmuş glukoz toleransı çalışmanın konusu dışındadır. Çalışmanın kısıtlılıkları arasında belli bir yaş grubunun alınması nedeni ile sonuçların tüm topluma atfedilememesi sayılabilir. Katılımcıların diyabet değerlendirmesi yapılırken toplumda sıklığı nispeten az görülen tip 1 diyabet ayırımı yapılamamıştır.

5.3 SONUÇ

Sonuç olarak BAG olan kişilerde kadın olmak, VKİ, bel çevresi, hipertansiyon ve trigliserit düzeyi diyabet gelişimi açısından risk taşır. Abdominal obezite, trigliserit yüksekliği ve hipertansiyonun birlikte görülmesi BAG'lı hastalarda yaklaşık 80 kat risk artışı ile birliktedir.

Kaynakça

1. Beulens JWJ, Rutters F, Rydén L, Schnell O, Mellbin L, Hart HE, et al. Risk and management of pre-diabetes. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jul 16];26(2_suppl):47–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31766914/>
2. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Mar [cited 2023 Jul 16];30(3):753–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17327355/>
3. Lee CMY, Colagiuri S, Woodward M, Gregg EW, Adams R, Azizi F, et al. Comparing different definitions of prediabetes with subsequent risk of diabetes: an individual participant data meta-analysis involving 76 513 individuals and 8208 cases of incident diabetes. *BMJ open diabetes Res care* [Internet]. 2019 Dec 29 [cited 2023 Jul 16];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31908797/>
4. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2007 Dec [cited 2023 Jul 16];78(3):305–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17601626/>
5. Laios K, Karamanou M, Saridaki Z, Androutsos G. Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones (Athens)* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jul 15];11(1):109–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22450352/>
6. Eknayan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2005 [cited 2023 Jul 15];12(2):223–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15822058/>
7. Hermanides J, Belqhazi L, Michels R, Hoekstra J. [Lower incidence of type 2 diabetes mellitus

- with changes in lifestyle: clues from World War II]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008;
8. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
 9. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jul 15];46(Supplement_1):S19–40. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc23-S002>
 10. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2018 Jun 16 [cited 2023 Jul 15];391(10138):2449–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29916386/>
 11. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* [Internet]. 2000 Oct 1 [cited 2023 Jul 15];23(10):1516–26. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/diacare.23.10.1516>
 12. Liese, A.D. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* [Internet]. 2006 Oct [cited 2023 Jul 15];118(4):1510–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17015542/>
 13. Kahaly GJ, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity. *Dig Dis*. 2015;
 14. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Chapter 1: Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2023 Jul 15];39(3):481. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29916386/>
 15. Redondo MJ, Eisenbarth GS. Genetic control of autoimmunity in Type I diabetes and associated disorders. *Diabetologia* [Internet]. 2002 [cited 2023 Jul 17];45(5):605–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12107741/>
 16. Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Jul 17];19(3):346–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094512/>
 17. Yu J, Sharma P, Girgis CM, Gunton JE. Vitamin D and Beta Cells in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Jul 15];23(22). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36430915/>
 18. Pundziute-Lyckå A, Urbonaitė B, Dahlquist G. Infections and risk of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Lithuanian children. *Diabetologia* [Internet]. 2000 [cited 2023 Jul 15];43(10):1229–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11079740/>
 19. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jul 15];17(1):11–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33188364/>
 20. Regnell SE, Lernmark Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. 2015;
 21. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2023 Jul 15];381(7):603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31676880/>
 22. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jan 10];46(Supplement_1):S140–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36507650/>
 23. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 7. Diabetes

- Technology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jul 15];46(Supplement_1):S111–27. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc23-S007>
24. Schaepeelynck P, Darmon P, Molines L, Jannot-Lamotte MF, Treglia C, Raccach D. Advances in pump technology: insulin patch pumps, combined pumps and glucose sensors, and implanted pumps. *Diabetes Metab* [Internet]. 2011 Dec [cited 2023 Jul 15];37 Suppl 4(SUPPL. 4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22208717/>
 25. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jul 15];46(Supplement_1):S254–66. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc23-S015>
 26. 1st edition | IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/first-edition/>
 27. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Jul 15];50(3):337–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34399949/>
 28. Zeigler Z. COVID-19 Self-quarantine and Weight Gain Risk Factors in Adults. *Curr Obes Rep* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Jul 15];10(3):423–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34251647/>
 29. Citation usage | IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://diabetesatlas.org/citation-usage/>
 30. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Kaabi J Al. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Jul 15];10(1):107–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32175717/>
 31. Anjana RM, Mohan V, Rangarajan S, Gerstein HC, Venkatesan U, Sheridan P, et al. Contrasting Associations Between Diabetes and Cardiovascular Mortality Rates in Low-, Middle-, and High-Income Countries: Cohort Study Data From 143,567 Individuals in 21 Countries in the PURE Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 15];43(12):3094–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33060076/>
 32. 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* [Internet]. 2002 Sep [cited 2023 Jul 15];25(9):1551–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12196426/>
 33. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2023 Jul 15];28(2):169–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23407904/>
 34. Satman I, Bayirlioglu S, Okumus F, Erturk N, Yemenici M, Cinemre S, et al. Estimates and Forecasts on the Burden of Prediabetes and Diabetes in Adult and Elderly Population in Türkiye. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Jul 15];38(3):313–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36696072/>
 35. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* [Internet]. 2014 Mar 22 [cited 2023 Jul 15];383(9922):1068–83. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673613621546/fulltext>
 36. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004 Jul

- 1;88(4):787–835.
37. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* [Internet]. 1988 [cited 2023 Jul 17];37(6):667–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3289989/>
 38. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Jan [cited 2023 Jul 17];90(1):493–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15483086/>
 39. Weir GC, Aguayo-Mazzucato C, Bonner-Weir S. β -cell dedifferentiation in diabetes is important, but what is it? *Islets* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jul 17];5(5):233–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356710/>
 40. Lemmer IL, Willemsen N, Hilal N, Bartelt A. A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders. *Mol Metab* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Jul 17];47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33484951/>
 41. Mustapha S, Mohammed M, Azemi AK, Jatau AI, Shehu A, Mustapha L, et al. Current Status of Endoplasmic Reticulum Stress in Type II Diabetes. *Molecules* [Internet]. 2021 Jul 2 [cited 2023 Jul 17];26(14). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34299638/>
 42. Filippatos TD, Alexakis K, Mavrikaki V, Mikhailidis DP. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Role in Metabolic Syndrome, “Prediabetes,” Diabetes and Atherosclerosis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Jul 17];67(1):26–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33469809/>
 43. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med* [Internet]. 2017 Jul 19 [cited 2023 Jul 15];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28720102/>
 44. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 15];960:1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585193/>
 45. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* [Internet]. 2006 Dec 14 [cited 2023 Jul 17];444(7121):840–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17167471/>
 46. Dhawan D, Sharma S. Abdominal Obesity, Adipokines and Non-communicable Diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jul 17];203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32818561/>
 47. Rohm T V., Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity* [Internet]. 2022 Jan 11 [cited 2023 Jul 17];55(1):31–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35021057/>
 48. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jul 15];46(Suppl 1):S128–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36507637/>
 49. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Feb 10 [cited 2023 Jul 15];391(10120):541–51. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617331021/fulltext>
 50. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes*

- Care [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jul 15];46(Suppl 1):S158–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36507632/>
51. Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 15];35(9):1529–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30935247/>
 52. Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist Debaquey Cardiovasc J* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Jul 15];14(4):289–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788015/>
 53. FAST FACTS ON DIABETES. [cited 2023 Jul 15]; Available from: <http://www.cdc.gov/>
 54. Liu C, Foti K, Grams ME, Shin JJ, Selvin E. Trends in Self-reported Prediabetes and Metformin Use in the USA: NHANES 2005-2014. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jul 15];35(1):95–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31637644/>
 55. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA* [Internet]. 2015 Sep 8 [cited 2023 Jul 15];314(10):1021–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26348752/>
 56. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Feb 7 [cited 2023 Jul 16];346(6):393–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832527/>
 57. Kahn R. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 1997 [cited 2023 Jul 15];20(7):1183–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9203460/>
 58. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Nov [cited 2023 Jul 15];26(11):3160–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14578255/>
 59. Świącicka-Klama A, Połtyn-Zaradna K, Szuba A, Zatońska K. The Natural Course of Impaired Fasting Glucose. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 15];1324:41–50. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/5584_2020_571
 60. Eades CE, France EF, Evans JMM. Prevalence of impaired glucose regulation in Europe: a meta-analysis. *Eur J Public Health* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Jul 15];26(4):699–706. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423001/>
 61. Van Genugten RE, Utzschneider KM, Tong J, Gerchman F, Zraika S, Udayasankar J, et al. Effects of sex and hormone replacement therapy use on the prevalence of isolated impaired fasting glucose and isolated impaired glucose tolerance in subjects with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2006 Dec [cited 2023 Jul 15];55(12):3529–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130501/>
 62. Caumo A, Luzi L. First-phase insulin secretion: does it exist in real life? Considerations on shape and function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Sep [cited 2023 Jul 15];287(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15308473/>
 63. Colwell JA, Lein A. Diminished insulin response to hyperglycemia in prediabetes and diabetes. *Diabetes* [Internet]. 1967 [cited 2023 Jul 15];16(8):560–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6041184/>
 64. Luzi L, DeFronzo RA. Effect of loss of first-phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. *Am J Physiol* [Internet]. 1989 [cited 2023 Jul 15];257(2 Pt 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2669517/>

65. Mitrakou A, Kelley D, Mookan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* [Internet]. 1992 Jan 2 [cited 2023 Jul 15];326(1):22–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1727062/>
66. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2009 [cited 2023 Jul 15];373(9682):2215–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515410/>
67. Forouhi NG, Luan J, Hennings S, Wareham NJ. Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990–2000. *Diabet Med* [Internet]. 2007 Feb [cited 2023 Jul 15];24(2):200–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17257284/>
68. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA1c 5·7–6·4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2011 [cited 2023 Jul 16];378(9786):147–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21705064/>
69. Selvin E, Steffes MW, Gregg E, Brancati FL, Coresh J. Performance of A1C for the classification and prediction of diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 Jul 16];34(1):84–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20855549/>
70. Cederberg H, Saukkonen T, Laakso M, Jokelainen J, Härkönen P, Timonen M, et al. Postchallenge glucose, A1C, and fasting glucose as predictors of type 2 diabetes and cardiovascular disease: a 10-year prospective cohort study. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Sep [cited 2023 Jul 16];33(9):2077–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573752/>
71. Kim MK, Han K, Koh ES, Hong OK, Baek KH, Song KH, et al. Cumulative exposure to impaired fasting glucose and future risk of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Jul 16];175. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845053/>
72. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2018 Oct 29 [cited 2023 Jul 16];10(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30371961/>
73. Teo K, Chow CK, Vaz M, Rangarajan S, Yusuf S, Islam S, et al. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am Heart J* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2023 Jul 16];158(1):7.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19540385/>
74. Oğuz A, Çaklılı ÖT, Çalik BT. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. *Turk Kardiyol Dern Ars* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Jul 16];46(7):613–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391990/>
75. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet* [Internet]. 2015 Jul 18 [cited 2023 Jul 16];386(9990):266–73. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673614620006/fulltext>
76. Oğuz A, Kılıçkap M, Güleç S, Altuntaş Y, Karşıdağ K, Temizhan A, Tümerdem BÇ, Keskinler MV, Rangarajan S, Yusuf S. Risk of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome: Results of a population-based prospective cohort study (PURE Turkey). *Anatol J*

- Cardiol [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 16];24(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32870166/>
77. Zatońska K, Basiak-Rasała A, Różańska D, Karczewski M, Wołyniec M, Szuba A, et al. Changes in diabetes prevalence and corresponding risk factors - findings from 3- and 6-year follow-up of PURE Poland cohort study. BMC Public Health [Internet]. 2020 Jun 3 [cited 2023 Jul 16];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493306/>
 78. Ismail R, Ismail NH, Mohd Tamil A, Ja'afar MH, Md Isa Z, Mat Nasir N, et al. Prevalence and factors associated with prediabetes and diabetes mellitus among adults: Baseline findings of PURE Malaysia cohort study. Clin Epidemiol Glob Heal. 2023 May 1;21:101279.
 79. Ko GTC, Chan JCN, Cockram CS. Change of glycaemic status in Chinese subjects with impaired fasting glycaemia. Diabet Med [Internet]. 2001 [cited 2023 Jul 16];18(9):745–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11606173/>
 80. Chen KT, Chen CJ, Gregg EW, Imperatore G, Narayan KMV. Impaired fasting glucose and risk of diabetes in Taiwan: Follow-up over 3 years. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2023 Jul 16];60(3):177–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12757990/>
 81. Lee DC, Young T, Koziatek CA, Shim CJ, Osorio M, Vinson AJ, et al. Age Disparities Among Patients With Type 2 Diabetes and Associated Rates of Hospital Use and Diabetic Complications. Prev Chronic Dis [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Jul 16];16(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31370917/>
 82. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Kaabi J Al. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. J Epidemiol Glob Health [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Jul 16];10(1):107–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32175717/>
 83. Koopman RJ, Mainous AG, Diaz VA, Geesey ME. Changes in age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus in the United States, 1988 to 2000. Ann Fam Med [Internet]. 2005 Jan [cited 2023 Jul 16];3(1):60–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15671192/>
 84. Veronese N, Noale M, Sinclair A, Barbagallo M, Dominguez LJ, Smith L, et al. Risk of progression to diabetes and mortality in older people with prediabetes: The English longitudinal study on ageing. Age Ageing [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Jul 16];51(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35134845/>
 85. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The “common soil” hypothesis. Diabetes [Internet]. 1995 [cited 2023 Jul 17];44(4):369–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7698502/>
 86. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. Lancet (London, England) [Internet]. 2012 [cited 2023 Jul 16];380(9841):601–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22883509/>
 87. Medalie JH, Papier CM, Goldbourt U, Herman JB. Major Factors in the Development of Diabetes Mellitus in 10,000 Men. Arch Intern Med [Internet]. 1975 Jun 1 [cited 2023 Jul 16];135(6):811–7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/584584>
 88. Emdin CA, Anderson SG, Woodward M, Rahimi K. Usual Blood Pressure and Risk of New-Onset Diabetes: Evidence From 4.1 Million Adults and a Meta-Analysis of Prospective Studies. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2015 Oct 6 [cited 2023 Jul 16];66(14):1552–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26429079/>
 89. Wu Y, Hu H, Cai J, Chen R, Zuo X, Cheng H, et al. Association of hypertension and incident diabetes in Chinese adults: a retrospective cohort study using propensity-score matching. BMC

- Endocr Disord [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jul 16];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33926442/>
90. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH) - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37345492/>
 91. S Y, P S, J P, J B, R D, G D. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Jan 20 [cited 2023 Jul 16];342(3):145–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10639539/>
 92. JJ M, RR H, SM H, MA B, B H, TA H, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Apr 22 [cited 2023 Jul 16];362(16):1477–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228403/>
 93. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2007 Jan 20 [cited 2023 Jul 16];369(9557):201–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17240286/>
 94. Perez-Stable E, Caralis P V. Thiazide-induced disturbances in carbohydrate, lipid, and potassium metabolism. *Am Heart J* [Internet]. 1983 [cited 2023 Jul 16];106(1 Pt 2):245–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6869206/>
 95. DS B. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Aug 24 [cited 2023 Jul 16];343(8):580–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979786/>
 96. Sliwinska-Mosson M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diabetes Vasc Dis Res* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Jul 16];14(4):265–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28393534/>
 97. Nakanishi N, Nakamura K, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Ann Intern Med* [Internet]. 2000 Aug 1 [cited 2023 Jul 16];133(3):183–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10906832/>
 98. Services USD of H and H, Prevention C for DC and, Promotion NC for CDP and H, Health O on S and. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress. 2014 [cited 2023 Jul 16];1–36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>
 99. Onat A, Özhan H, Esen AM, Albayrak S, Karabulut A, Can G, et al. Prospective epidemiologic evidence of a “protective” effect of smoking on metabolic syndrome and diabetes among Turkish women--without associated overall health benefit. *Atherosclerosis* [Internet]. 2007 Aug [cited 2023 Jul 16];193(2):380–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16926017/>
 100. Boonpor J, Parra-Soto S, Petermann-Rocha F, Ferrari G, Welsh P, Pell JP, et al. Associations between grip strength and incident type 2 diabetes: findings from the UK Biobank prospective cohort study. *BMJ open diabetes Res care* [Internet]. 2021 Aug 5 [cited 2023 Jul 16];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34353878/>
 101. Larsen BA, Wassel CL, Kritchevsky SB, Strotmeyer ES, Criqui MH, Kanaya AM, et al. Association of Muscle Mass, Area, and Strength With Incident Diabetes in Older Adults: The Health ABC Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Jul 16];101(4):1847–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930180/>
 102. Yeung CHC, Au Yeung SL, Fong SSM, Schooling CM. Lean mass, grip strength and risk of type 2 diabetes: a bi-directional Mendelian randomisation study. *Diabetologia* [Internet]. 2019

- May 1 [cited 2023 Jul 16];62(5):789–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30798333/>
103. Perry IJ, Wannamethee S, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* [Internet]. 1995 Mar 4 [cited 2023 Jul 16];310(6979):560. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7888929/>
 104. Dotevall A, Johansson S, Wilhelmsen L, Rosengren A. Increased levels of triglycerides, BMI and blood pressure and low physical activity increase the risk of diabetes in Swedish women. A prospective 18-year follow-up of the BEDA study. *Diabet Med* [Internet]. 2004 Jun [cited 2023 Jul 16];21(6):615–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15154949/>
 105. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jul 16];41(3):405–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32128581/>
 106. Kurotani K, Miyamoto T, Kochi T, Eguchi M, Imai T, Nishihara A, et al. Metabolic syndrome components and diabetes incidence according to the presence or absence of impaired fasting glucose: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *J Epidemiol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 16];27:408–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.je.2016.08.0150917-5040/>
 107. Wilson PWF, D’Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 Jul 16];112(20):3066–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16275870/>
 108. Wilson PWF, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D’Agostino RB. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007 May 28 [cited 2023 Jul 16];167(10):1068–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17533210/>
 109. Abbasi A, Corpeleijn E, Gansevoort RT, Gans ROB, Hillege HL, Stolk RP, et al. Role of HDL cholesterol and estimates of HDL particle composition in future development of type 2 diabetes in the general population: the PREVEND study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Aug [cited 2023 Jul 16];98(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23690306/>
 110. Hu PL, Koh YLE, Tan NC. The utility of diabetes risk score items as predictors of incident type 2 diabetes in Asian populations: An evidence-based review. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Jul 16];122:179–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865165/>
 111. MacKey RH, Mora S, Bertoni AG, Wassel CL, Carnethon MR, Sibley CT, et al. Lipoprotein particles and incident type 2 diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 Jul 16];38(4):628–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25592196/>
 112. Casula M, Mozzanica F, Scotti L, Tragni E, Pirillo A, Corrao G, et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Jul 16];27(5):396–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28416099/>
 113. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, Klouras E, Liamis G, Rizos EC. Statin therapy with or without ezetimibe and the progression to diabetes. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Jul 16];10(2):306–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055961/>
 114. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Apr 8 [cited 2023 Jul 16];350(15):1495–504. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15007110/>

115. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* [Internet]. 2004 Sep 15 [cited 2023 Jul 16];292(11):1307–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337732/>
116. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, Demicco DA, Kastelein JJP, Messig M, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2023 Jul 16];61(2):148–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219296/>
117. Fan Y, Wang R, Ding L, Meng Z, Zhang Q, Shen Y, et al. Waist Circumference and its Changes Are More Strongly Associated with the Risk of Type 2 Diabetes than Body Mass Index and Changes in Body Weight in Chinese Adults. *J Nutr* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Jul 16];150(5):1259–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32006008/>
118. Fox KAA, Després JP, Richard AJ, Brette S, Deanfield JE. Does abdominal obesity have a similar impact on cardiovascular disease and diabetes? A study of 91,246 ambulant patients in 27 European countries. *Eur Heart J* [Internet]. 2009 Dec [cited 2023 Jul 16];30(24):3055–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19778928/>
119. Wang H, Shara NM, Calhoun D, Umans JG, Lee ET, Howard B V. Incidence rates and predictors of diabetes in those with prediabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2010 Jul [cited 2023 Jul 16];26(5):378–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20578203/>
120. 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. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2007 May [cited 2023 Jul 16];29(1):115–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17494056/>
121. Zhang S, Fu X, Du Z, Guo X, Li Z, Sun G, et al. Is waist-to-height ratio the best predictive indicator of cardiovascular disease incidence in hypertensive adults? A cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jul 16];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35545759/>
122. Cheng CH, Ho CC, Yang CF, Huang YC, Lai CH, Liaw YP. Waist-to-hip ratio is a better anthropometric index than body mass index for predicting the risk of type 2 diabetes in Taiwanese population. *Nutr Res* [Internet]. 2010 Sep [cited 2023 Jul 16];30(9):585–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20934599/>
123. Mykkänen L, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M. Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetologia* [Internet]. 1993 Jun [cited 2023 Jul 16];36(6):553–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8335178/>
124. Lipton RB, Uao Y, Cao G, Cooper RS, McGee D. Determinants of incident non-insulin-dependent diabetes mellitus among blacks and whites in a national sample. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1993 Nov 15 [cited 2023 Jul 16];138(10):826–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8237971/>
125. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women’s Health Study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2000 Jul 24 [cited 2023 Jul 16];160(14):2117–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10904454/>
126. Brancati FL, Whelton PK, Kuller LH, Klag MJ. Diabetes mellitus, race, and socioeconomic status: A population-based study. *Ann Epidemiol* [Internet]. 1996 [cited 2023 Jul 16];6(1):67–

73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8680628/>
127. Dagenais GR, Gerstein HC, Zhang X, McQueen M, Lear S, Lopez-Jaramillo P, et al. Variations in Diabetes Prevalence in Low-, Middle-, and High-Income Countries: Results From the Prospective Urban and Rural Epidemiological Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Jul 16];39(5):780–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26965719/>
 128. San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Martínez-González MÁ, Ordovas JM, Martínez JA. Contribution of macronutrients to obesity: implications for precision nutrition. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jul 16];16(6):305–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235875/>
 129. Vergnaud AC, Norat T, Mouw T, Romaguera D, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Macronutrient composition of the diet and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA study. *PLoS One* [Internet]. 2013 Mar 5 [cited 2023 Jul 16];8(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23472080/>
 130. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2023 Jul 16];26(8):2261–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12882846/>
 131. Bhavadharini B, Mohan V, Dehghan M, Rangarajan S, Swaminathan S, Rosengren A, et al. White Rice Intake and Incident Diabetes: A Study of 132,373 Participants in 21 Countries. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Jul 16];43(11):2643–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32873587/>
 132. Ergun R. Türkiye’ye Özgü Bazı Ekmek Türlerinin Glisemik İndeks Değerlerinin Saptanması. 2014;
 133. Mesci B, Oguz A, Sagun HG, Uzunlulu M, Keskin EB, Coksirt D. Dietary breads: myth or reality? *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2008 Jul [cited 2023 Jul 16];81(1):68–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18367284/>
 134. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 1991 Jul 18 [cited 2023 Jul 16];325(3):147–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2052059/>
 135. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* [Internet]. 1997 [cited 2023 Jul 16];20(4):537–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9096977/>
 136. Kolooverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Georgousopoulou EN, Pitaraki E, et al. 10-year incidence of diabetes and associated risk factors in Greece: the ATTICA study (2002–2012). *Rev Diabet Stud* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2023 Jul 16];11(2):181–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25396406/>
 137. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes* [Internet]. 2004 Jul [cited 2023 Jul 16];53(7):1782–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15220202/>

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 21.06.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bozulmuş Açlık Glukozu Olan Kişilerde Tip 2 Diyabet Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Aytekin Oğuz-Uzm Dr Özge Telci Çaklılı				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐			
		FAZ 2	☐			
		FAZ 3	☐			
		FAZ 4	☐			
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
		Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
		BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
		OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
		Belge Adı			Açıklama	
		SİGORTA	☐			
		ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
		BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
KARAR BİLGİLERİ		İLAN	☐			
		YILLIK BİLDİRİM	☐			
		SONUÇ RAPORU	☐			
		GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
		DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0415	Tarihi: 21.06.2023				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

T.C.S.B.
 İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
 GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
 Etik Kurulu Başkanı **ÖNER**
 Üyeleri: Dr. Feriye GÖKÇE, Dr. Şükrü Sadık ÖNER
 İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 21.06.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bozulmuş Açlık Glukozu Olan Kişilerde Tip 2 Diyabet Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☒	☐	☐	☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Saliha Şahin	İşçi		☐	☒	☐	☒	☒	☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi