

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**ANTROPOMETRİK İNDEKSLERİN PREDİYABET VE DİYABET
İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Sinan AKARCA

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY

Manisa 2023

ÖNSÖZ

İlmin ve bilmin ışığında ilerlediğim ve kutsal saydığım bu yolda bana öncülük eden, ihtisas eğitimimi tamamlamak için hazırladığım tez çalışmasında emeklerini esirgemeyen, desteği ve ilgisiyle her zaman varlığını hissettiğim Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı saygıdeğer tez danışmanım hocam Prof. Dr. Zeliha Hekimsoy'a,

Çocukluğumdan beri idealim olan mesleği icra etmeye çalışırken bana her daim örnek olan, bilgi ve tecrübelerini paylaşıp yol gösteren değerli hocalarım Doç. Dr. Nilüfer Özdemir'e ve Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Timur Pırıldar'a,

Gerek akademik hayatımda gerekse mesleki hayatımda üzerimde emeği olan, hayatıma dokunup bana ilham olan tüm hocalarıma,

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde hem vakaları çalışmamıza dahil etme sürecinde hem de tez yazma sürecinde bana yardımcı olan Uzm. Dr. Can Akçura'ya, Uzm. Dr. Sedat Can Güney'e, Uzm. Dr. Samet Alkan'a ve Uzm. Dr. Gamze Gelir Çavdar'a,

Mesleğimizin zorlu yanlarına rağmen dayanışma içinde çalıştığım, desteklerini her adımda hissettiğim değerli asistan doktor arkadaşlarıma,

Kendilerini, tıbbın ve bilimin gelişimine adayan, hem karakterleriyle hem mesleki başarıları ile rol model aldığım, onlar için duyduğum gururun birazını dahi onlara da yaşatabilmek gayesiyle ilerlediğim bu yolda benim için tüm emeklerini sergileyen kıymetli babam Prof. Dr. Ulus Salih Akarca ve annem Uzm. Dr. Tülay Akarca'ya

Hayat boyu koşulsuz sevgiyi, paylaşmayı, kardeşliği yaşamamı sağlayan, ağabeyleri olduğum için hep şanslı hissettiğim canım kardeşlerim Dr. Halit Tuğrul Akarca ve Elif Pınar Akarca'ya,

Son olarak; varlığı ile bana güç veren, meslektaşım olarak benimle aynı dili konuşabilen, hem neşe hem dert ortağım, huzur kaynağım, değerli yol arkadaşım Dr. Gökçe Sucuer'e

Sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	V
TABLO DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER	VIII
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Diabetes Mellitus	3
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Tanısı.....	3
2.1.3 Sınıflandırma (Alt Tipleri).....	5
2.1.4 Klinik Semptomları.....	6
2.1.5 Tanı ve Laboratuvar Testleri	7
2.1.6 Etiyopatogenez- Fizyopatoloji.....	10
2.1.7 Mikrovasküler Komplikasyonları	11
2.1.7.1 Nefropati	11
2.1.7.2 Retinopati	12
2.1.7.3 Nöropati	13
2.1.8 Makrovasküler Komplikasyonları	13
2.1.8.1 Periferik Vasküler Hastalık	13
2.1.8.2 Serebrovasküler Hastalık	14
2.1.8.3 Kardiyovasküler Hastalık	15
2.2 Prediyabet	16
2.2.1 Tanımı.....	16
2.2.2 Epidemiyolojisi	16
2.2.3 Prediyabet Tanı ve Tarama Testleri	17
2.2.4 Patogenezi	17

2.2.5 Klinik Önemi Ve Komplikasyonları	18
2.3 Antropometrik Ölçümler.....	19
2.3.1 Vücut Kitle İndeksi (VKİ).....	20
2.3.2 Bel/Kalça Oranı (BKO)	21
2.3.3 Viseral Adipozite İndeksi (VAI).....	22
2.3.4 Lipid Birikim Ürünleri (LAP)	23
2.3.5 Vücut Şekil İndeksi (BSI)	24
2.3.6 Vücut Yuvarlaklık İndeksi (BRI).....	25
2.3.7 Koniklik İndeksi (CI)	27
2.4 Homeostasis Model Assestment- Insulin Resistance	29
III. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1 Etik Kurul.....	30
3.2 Hasta Seçimi Ve Materyalleri	30
3.3 İstatistiksel Analiz.....	31
IV. BULGULAR	33
4.1 Demografik Veriler	33
4.2 Laboratuvar Veriler	35
4.3 Antropometrik Veriler	36
4.3.1 Antropometrik Verilerin Sağlıklı, Prediyabet ve T2DM Hastalarındaki Dağılımı.....	37
4.3.2 Antropometrik İndekslerin Sağlıklılarda, Prediyabet Alt Gruplarında ve T2DM Hastalarındaki Dağılımı	40
4.3.3 Prediyabetin iki ana gruba ayrılması	56
4.3.4 Dörtlü Grubun Antropometrik Ölçümleri.....	57
4.3.5 Dörtlü Grubun Hipertansiyon ve Laboratuvar Verileri ..	70
4.4 Olgularımızda insülin düzeyi ve insülin direnci	72
4.4.1 HOMA-IR'ın Antropometrik İndekslerle ilişkisi	72
V. TARTIŞMA	74
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	87

VII. ÖZET	89
VIII. ABSTRACT	91
IX. KAYNAKLAR	93



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

APG: Açlık plazma glukozu

AUC: Area under receiver operator curve (ROC)

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BKO: Bel/Kalça Oranı

BRİ: Body roundness index (Beden yuvarlaklık indeksi)

BSI: Body shape index (Vücut şekil indeksi)

CI: Conisity index (Konisite indeksi)

CRP: C-reaktif protein

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c)

HDL-kolesterol: Yüksek yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (HDL-K)

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of İnsulin Resistance

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IRS: İnsülin direnci

KGİ: Kombine glukoz intoleransı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LAP: Lipid accumulation product (Lipit birikim ürünleri)

LDL-kolesterol: Düşük yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL-K)

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

ROC: receiver operating characteristic

TG: Trigliserid

TEMĐ: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği

VAİ: Viseral Adiposite İndeksi

VKİ: Vücut kitle indeksi

YRG: Yüksek risk grubu

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	4
Tablo 2. Diyabet tiplerinin ayırım kriterleri	6
Tablo 3. HbA1c Sonucunu Etkileyen Tıbbi Durumlar	8
Tablo 4. Demografik veriler	34
Tablo 5. Hastaların laboratuvar verileri.....	36
Tablo 6. Kullanılan antropometrik ölçümler	37
Tablo 7. Sağlıklı-prediyabet-diyabet gruplarının antropometrik ölçümler yönünden karşılaştırması	37
Tablo 8. Sağlıklı – prediyabet ve prediyabet – T2DM ayırımında antropometrik ölçümlerin istatistiksel değerleri.....	39
Tablo 9. Grupların visseral adipozite indeksi değerleri	41
Tablo 10. Grupların vücut şekil indeksi değerleri.....	43
Tablo 11. Grupların beden yuvarlaklık indeksi değerleri.....	45
Tablo 12. Grupların koniklik indeksi değerleri.....	47
Tablo 13. Grupların lipit birikim ürünleri değerleri	49
Tablo 14. Grupların bel kalça oranı değerleri	51
Tablo 15. Grupların vücut kitle indeksi değerleri.....	53

Tablo 16. Grupların laboratuvar verileri	55
Tablo 17. Prediyabet alt gruplarının antropometrik ölçüm değerlerine göre sıralamaları	56
Tablo 18. Dörtlü grupta vücut yuvarlaklık indeksleri	57
Tablo 19. Dörtlü grupta vücut şekil indeksleri	59
Tablo 20. Dörtlü grupta koniklik indeksleri	60
Tablo 21. Dörtlü grupta lipit birikim ürünleri indeksleri	62
Tablo 22. Dörtlü grupta visseral adipozite indeksleri	64
Tablo 23. Dörtlü grupta vücut kitle indeksleri	65
Tablo 24. Dörtlü grupta bel kalça oranları	67
Tablo 25. Antropometrik indekslerin prediyabetin iyi ve kötü ayırımını yapmadaki istatistiksel değerleri	69
Tablo 26. Dörtlü grup arasında hipertansiyon oranları	70
Tablo 27. Dörtlü grupta laboratuvar değerleri ve istatistiksel farklılıkları	71
Tablo 28. HOMA-IR ve antropometrik indekslerle ilişkisi	72
Tablo 29. HOMA-IR sınır değerler	73

ŞEKİLLER

Şekil 1. Bel ve kalça çevresi ölçümü	21
Şekil 2 Vücut yuvarlaklık indeksi	26
Şekil 3. Koniklik indeksi	28
Şekil 4. Grupların visseral adipozite indeksi değerleri	41
Şekil 5. Grupların vücut şekil indeksi değerleri	43
Şekil 6. Grupların beden yuvarlaklık indeksi değerleri.....	45
Şekil 7. Grupların koniklik indeksi değerleri.....	47
Şekil 8. Grupların lipit birikim ürünleri değerleri	49
Şekil 9. Grupların bel kalça oranı değerleri	51
Şekil 10. Grupların vücut kitle indeksi değerleri.....	53
Şekil 11. Dörtlü grupta vücut yuvarlaklık indeksleri	58
Şekil 12. Dörtlü grupta vücut şekil indeksleri	59
Şekil 13. Dörtlü grupta koniklik indeksleri	61
Şekil 14. Dörtlü grupta lipit birikim ürünleri indeksleri	63
Şekil 15. Dörtlü grupta visseral adipozite indeksleri	64
Şekil 16. Dörtlü grupta vücut kitle indeksleri.....	66
Şekil 17. Dörtlü grupta bel kalça oranları.....	68
Şekil 18. Antropometrik indekslerin prediyabetin iyi ve kötü ayırımını yapmadaki istatistiksel değerleri.....	69

I. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) toplumda çok yaygın bulunan, önemli morbidite ve mortalite sebebi olan bir hastalıktır. TURDEP I ve II çalışmaları Türkiye’de 1998’den 2010 yılına kadar DM prevalansının %7.2’den %13.7’a çıktığını göstermektedir (1, 2) Bu oran Fransa’daki %4.6, Almanya’daki %9.9’luk oranlara göre çok yüksektir (3, 4). DM’in en önemli komplikasyonları kardiyovasküler (KV) komplikasyonlardır (5). Halen kardiyovasküler komplikasyonlar ölüm sebepleri arasında birinci sıklıkta gelmektedir. Bazı kişilerde DM tanı kriterleri karşılanmasa bile glukoz ve yağ metabolizmasındaki bozukluklar artmış kardiyovasküler komplikasyonlarla birlikte olabilirler. Örneğin prediyabet durumunda da KV komplikasyonlar artmaktadır ve hastalarda aşikar DM olmasa bile prediyabetin de önemsenmesi, takip edilmesi ve gerekli düzeltici tedbirlerin alınması gerekmektedir (6).

DM ve prediyabet tanıları dışında bazı metabolik indekslerin de KV komplikasyonlarla ilişkili olduğu anlaşılmıştır (7, 8). Evrensel skorlamaların içinde yaş, kan basıncı, sigara içme, kolesterol değerleri, diyabet varlığı yer almaktadır (9). Bunların dışında, metabolik bozuklukların doğrudan yansıdığı, antropometrik parametrelerle ilişkili skorlamalar da vardır. Bu skorlamalar ayrıca prediyabet ve DM olmayan kişilerde, prediyabet veya DM gelişeceğini de ön görebilmektedir. Bu skorlamaların arasında visseral adipozite indeksi (VAI), vücut şekil indeksi (body shape index (BSI)), beden yuvarlaklık indeksi (body roundness index (BRI)), koniklik indeksi (conicity index (CI)), lipid birikim ürünleri (lipid accumulation product (LAP)), HOMA-IR sayılabilir (10–15). Bu indekslerin manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) kadar visseral adipoziteyi saptamada güvenilir olabildiğine dair çalışmalar vardır (16, 17). Antropometrik indekslerin prediyabet veya diyabet gelişmesini öngörmedeki rolleri, prediyabet veya diyabet varlığıyla ilişkilerini araştıran çok sayıda çalışma vardır (18–20). Ancak ulaşabildiğimiz literatürde prediyabetin alt tipleriyle ilişkilerini araştıran ve bu alt tiplerin metabolik önemlerini

kategorize eden çalışmalara rastlanmamıştır. Ayrıca lkemizde antropometrik indekslerle prediyabet ve diyabet ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu çalışmada prediyabet ve yeni tanı tip 2 DM tanısı alan hastalarda antropometrik indekslerin ve metabolik parametrelerin değerlendirilmesi, antropometrik indekslerin ve metabolik parametrelerin karbonhidrat metabolizma bozukluğu derecesi (prediyabet alt tipleri, tip 2 DM) ile ilişkisinin değerlendirilmesi, antropometrik indekslerin karbonhidrat metabolizma bozukluğu derecesini ayırt etme yönünden birbirleriyle karşılaştırılması ve bu ayırımdaki sınır değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

II GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Diabetes mellitus, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler sonucunda, metabolizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden gerektiği kadar faydalanamadığı hiperglisemi ile karakterize kronik ve ilerleyici bir metabolizma bozukluğudur (21).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2021 verilerine göre 2021 yılında dünya genelinde 536 milyon diyabet hastası olduğunu tahmin edilmektedir. Diyabet tanısı bulunan birey sayısının 2030 yılında 642 milyona, 2045 yılında 783 milyona ulaşması öngörülmektedir (22). Kötü beslenme ve sedanter yaşamın sebep olduğu ciddi obezite, tip 2 diabetes mellitus prevalansında artışa ve erken yaştaki popülasyonda yaygınlaşmasına yol açmaktadır.

Türkiye’de de DM sıklığı dünya genelinde olduğu gibi artmaktadır. TURDEP-I çalışmasına göre 1997-1998 yılları arasında incelenen 20 yaş üstü 24788 kişide tip 2 diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ise %6.7 olarak saptanmıştır. TURDEP-1 yapıldıktan 12 yıl sonra TURDEP-II çalışması yapılmış, 20 yaş üstü 26499 kişi incelenmiş ve diyabet prevalansı %13.7 olarak bulunmuştur. Çalışmalar ülkemizde ve dünyada artan diyabet hasta sayısını gözler önüne sermiştir. Uzun yaşam süreleri ile diyabetik yaşam süresindeki artışa bağlı oluşabilecek morbidite ve mortalite tabloları açısından hastaların takibinin gerekliliğinin önemini arttırmıştır (1).

2.1.2. Tanısı

Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diabetes mellitus tanısı aşağıdaki 4 kriterden birisi ile konulabilir (21):

1. En az 8 saat açlık sonrası plazma glukozunun iki kez ≥ 126 mg/dl ölçülmesi

2. DM semptomları (poliüri, polidipsi, kilo kaybı) ve beraberinde herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl bulunması

3. 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinin (OGTT) ikinci saat plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl bulunması

4. Glikozile hemoglobin $\geq \%6.5$ olması

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (21)

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥ 8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2. saat PG	≥ 200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1c	$\geq \%6.5$ (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	$\%5.7-6.4$ (39-47 mmol/mol)
DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu					

Hastada polifaji veya iştahsızlık, polidipsi, poliüri, noktüri diyabetik semptomlar varlığında tanı testlerine başvurulmalıdır. Daha seyrek olarak; açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar ve tekrarlayan mantar enfeksiyonları klinik olarak diyabeti akla getirebilmektedir. Diyabet tanı parametresi olarak HbA1c birçok hastada teşhis için yeterli iken şüphede kalınan gruplarda ve bazı özel gruplarda (gebeler gibi) OGTT'ye başvurulmaktadır.

Bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT), yüksek risk grubu (YRG) kategorilerinde yer alan hasta grupları prediyabetik olarak sınıflandırılır. Bu grupların diyabet gelişme riski yüksek olup yakın takibi

gerekmektedir. Prediyabetin alt grupları ilerleyen bölümlerde detaylı bir şekilde anlatılacaktır.

2.1.3. Sınıflandırma (Alt Tipleri)

The American Diabetes Association (ADA) tarafından 2023 yılında yayınlanmış olan 'Standarts of Medical Care in Diabetes-2023' kılavuzuna göre diyabet dört genel sınıfa ayrılabilir (23)

1. Tip 1 Diyabet (neden genellikle mutlak insülin eksikliği ile neticelenmiş otoimmün β -hücre yıkımıdır)

2. Tip 2 Diyabet (genellikle neden insülin direnci zemininde gelişen β -hücresi insülin sekresyonunun ilerleyici kaybıdır)

3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) (gebelik öncesinde diyabeti olmayan kadınlarda gebeliğin 2. veya 3. trimestirinde saptanan ve doğumla birlikte düzelen diyabet)

4. Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri,

- β -hücre fonksiyonlarında genetik defekt-monogenik diyabet sendromları (Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), mitokondriyal DNA vs.)
- Ekzokrin pankreas bozuklukları (kistik fibröz, pankreatit, hemokromatoz vs.)
- Endokrinopatiler (Akromegali, Cushing Sendromu, Glukagonoma vs.)
- Kullanılan ilaç veya kimyasal ilaçlara bağlı görülen diyabet (Antiviral ilaçlar, glukokortikoidler, atipik anti-psikotikler vs.)
- Genetik sendromlar (Down sendromu, Klinefelter sendromu, Prader-Willi sendromu vs.)
- İnfeksiyonlar (Sitomegalovirus, Koksaki B, Adenovirus vs.)

Diyabet tipleri arasındaki ayrımı yapmak için kullanılan kriterler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Diyabet tiplerinin ayırım kriterleri (24)

ÖZELLİKLER	TİP 1 DM	TİP2 DM	MODY	LADA	TİP 3 DUAL
YAŞ	Her yaş sıklıkla genç	Her yaşta sıklıkla erişkin	Genç (<30 yaş)	Erişkin	Her yaşta
AİLEDE DİYABET	Yok	Var	Birden fazla kuşakta	Yok	Var
VKİ	Zayıf/Normal	Obez	Normal/Hafif Kilolu	Zayıf	Obez
C-PEPTİT	Azalmış/Yok	Yüksek	Yüksek/Normal	Azalmış	Azalmış
OTOANTİKOR (ICA, anti-GAD)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)
İnsülin Direnci	Yok	Var	Yok/Nadir	Yok	Var
VKİ: vücut kitle indeksi; ICA: Islet cell antibodies; anti-GAD: anti-glutamat dekarboksilaz antikor					

2.1.4 Klinik Semptomları

Diyabette görülen en sık semptomlar poliüri, polidipsi ve noktüridir. Hastalar genellikle polikliniğe bu şikayetler ile başvurmaktadır. Bu şikayetlere bazen çok yemek yeme veya tam tersi iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma ve ağızda kuruluk hissi eşlik edebilir. Nadiren de olsa görmede bulanıklık, açıklanamayan kilo kaybı, dirençli enfeksiyonlar, kaşıntı ve tekrarlayan mantar enfeksiyonları gibi semptomlar görülebilir.

Tip 1 diyabetli hastaların semptomları genellikle birkaç hafta içinde gelişir ve hızlı bir şekilde ilerler. Pediatrik yaş grubundaki hastaların %27'sinin diyabetin ciddi bir komplikasyonu olan diyabetik ketoasidoz ile tanı aldığı gösterilmiştir (25). Buna karşılık tip 2 diyabetli hastaların önemli bir kısmının başlangıçta semptomu yoktur veya yakınmaları tip 1 diyabetli bireylerden çok daha yavaş ve sinsi ilerler. Bu sebeple diyabet gerçek başlangıcından çok daha geç fark edilebilir, hatta bazen hastalara uzun dönem kronik komplikasyonları ile tanı konulabilir.

2.1.5 Tanı Ve Laboratuvar Testleri

HbA1c; hemoglobinin enzimatik olmayan glikozilasyonu ile oluşur ve yüzdesi, dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin ömrü boyunca hemoglobin A molekülünün glukoza maruz kalmasını yansıtır. Eritrosit ortalama yaşam süresinin 120 gün olduğu için yaklaşık 3 aylık glisemik geçmişi yansıtır (26). Allen ve arkadaşları tarafından 1958 yılında keşfedilmiş ve 1970'lerin başlarında diyabetik hastalarda sağlıklı insanlara göre daha yüksek olduğu fark edilmiştir (27). Ancak ölçüm yönteminin standardize olmaması nedeniyle uzun dönem kullanıma girememiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilen bir yöntemin kullanılması ve uluslararası değerlere göre düzenli olarak standardizasyonu koşuluyla HbA1c'nin tanı testi olarak kullanılabileceği önerilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarlarda kullanılan ölçüm yöntemlerine Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibrasyon şartı getirilmiştir (28).

HbA1c'nin %50'si son bir ayda, %30'u ölçümden önceki ikinci ayda ve geri kalan %20'si ölçümden önceki üçüncü ayda oluşan glisemik değişiklikleri yansıtır. HbA1c arttıkça açlık glisemisinin katkısı daha çok artar. Buna karşılık HbA1c normale yakınsa tokluk gliseminin katkısı daha ön plandadır. Glisemik hedeflere erişilinceye kadar 3 ayda bir, hedefe ulaşılan hastalarda ise 6 ayda bir HbA1c takibi yapılmalıdır (29).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan "National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES) verilerine göre HbA1c, açlık glukozu ve 75 gram OGTT testinin 2. saat kan glukoz düzeyleri ile tanı konulan diabetes mellitus hastalarının yalnızca %30'una HbA1c ile tanı konulabileceği gösterilmiştir (30). Ulusal (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması: TURDEP-II) ve uluslararası toplumsal temelli çalışmalarda, HbA1c'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, APG veya OGTT ile tanı alan kişilere göre, metabolik açıdan (vücut ağırlığı, bel çevresi, lipid ve kan

basıncı yönünden) daha olumsuz durumda oldukları da gösterilmektedir (2, 31).

Diyabet tanısında HbA1c ölçümünün kullanılmasının çeşitli avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Avantajları; açlık gerektirmemesi, daha fazla preanalitik stabilite, stres ve hastalık sırasında daha az günlük değişkenlik göstermesidir. Dezavantajları; standardize yöntem gerekliliği, pahalı bir tetkik olması ve gelişmekte olan ülkelerde kolay ulaşılabilir olmaması, etnisiteye göre değişmesi, medikal etkileşimler ve bazı klinik durumlardan düzeyinin etkilenmesidir (32).

Tablo 3. HbA1c sonucunu etkileyen tıbbi durumlar (33)

	HbA1c düzeyi düşüren faktörler	HbA1c düzeyi yükselten faktörler
Eritropoez	Eritropoetin uygulaması, demir, B12 vitamini tedavisi, retikülositoz	Demir eksikliği, B12 eksikliği
Hemoglobini etkileyen genetik veya kimyasal değişiklikler	HbF, methemoglobin	HbF, methemoglobin
Glikasyon	Aspirin, C vitamini, E vitamini, hemoglobinopatiler	Alkol bağımlılığı, kronik böbrek yetmezliği
Eritrosit yıkımı	Azalmış eritrosit ömrü (hemoglobinopatiler, splenomegali, romatoid artrit)	Artmış eritrosit ömrü (splenektomi)
Laboratuvar değişiklikleri	Hipertrigliseridemi	Hiperbilürubinemi

OGTT, karbonhidratlara karşı tolerans durumunu belirlemek için kullanılır. Hem tanı hem de tarama amacıyla kullanılabilir. Sekiz saatlik açlık sonrasında ve 75 mg glukoz yüklenmesinden 2 saat sonra alınan venöz kandan plazma glukoz düzeylerinin ölçümüne dayanan bir tanı yöntemidir. Diyabet tanısında 75 mg standart glukoz yüklemesi temel alınmaktadır. Testin açlık plazma

glukoz düzeyine göre daha duyarlı olmasına karşın aynı kişide tekrar edildiğinde farklı sonuçlar elde edilmesi, hasta ve doktor için zaman alıcı olması, daha fazla emek gerektirmesi ve maliyetli olması kullanımını sınırlandırmaktadır. Klinik pratikte OGTT daha çok GDM ve T2DM tanıları için kullanılmaktadır. Açlık venöz glukoz değeri veya rastgele alınmış kandaki venöz glukoz değeri yüksek olan, kesin DM tanısı konabilen bireylerde OGTT gereksizdir.

OGTT sırasında uyulması gerekli bazı kurallar aşağıda belirtilmiştir (21) :

- Testten 3 gün önce yeterli düzeyde karbonhidrat (≥ 150 g/gün) tüketilmeli ve olağan fiziksel aktiviteye devam edilmelidir.
- Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah uygulanmalıdır.
- Testten önceki akşam 30-50 g karbonhidrat içeren bir öğün tüketilmelidir.
- Test öncesinde ve test anında su içilebilir, ancak başka içecekler veya sigara içilmemelidir.
- Test sırasında hasta fiziksel aktivite yapmamalıdır.
- Karbonhidrat metabolizmasını etkileyebilecek ilaçlar kullanılmamalı, inaktivite ve akut/kronik enfeksiyon gibi durumlarda OGTT yapılmamalıdır.
- Açlık kan örneği alındıktan sonra 75 g anhidroz glukoz veya 82.5 g glukoz monohidrat 250-300 ml su içinde eritilip 5 dakika içinde içilmelidir.
- Glukozlu sıvının içilmeye başladığı an, testin başlangıcı kabul edilir ve bunun üzerinden 2 saat sonra kan örneği alınmalıdır.

HbA1c ile karşılaştırıldığında, OGTT ve açlık plazma glukozunda farklı zamanlarda farklı sonuçlar elde edilmesi tanıda HbA1c'nin önemini arttırmaktadır.

2.1.6 Etiyopatogenez- Fizyopatoloji

Tip 2 diyabette patogeneze katkıda bulunan birçok faktör vardır. En temelde kusurlu insülin sekresyonu (beta hücre disfonksiyonu) ve insülin direnci kombinasyonu temel patolojiyi oluşturur (34). Bu iki klinik durum genetik ve çevresel faktörlerden etkilenecek artış gösterebilir.

Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle de kırsal bölgelerde, tip 2 diyabetin insidansı genellikle düşüktür. Batı ülkelerinde ve batılılaşan ülkelerde ise insidans yüksektir. Bu aradaki farkın çevresel faktörler olarak adlandırılan durumlardan (hareketsiz yaşam, yüksek kalorili gıda alımı, aşırı kilo ya da artan obezite) kaynaklandığı düşünülmektedir (35).

Tip 2 diyabet güçlü bir genetik bağlantıya sahiptir. Popülasyon çalışmalarında tek yumurta ikizlerinden birinde tip 2 diyabet varsa, yaşam boyu diğerinde de bulunma oranı %90 üzerinde bulunmuştur (36). Tip 2 diyabeti olanların çoğunun aile bireylerinde de hastalık bulunur (37). Ancak kalıtımın nadiren Mendelian tipe uyması, değişik derecede etkisi olan pek çok genin katkısı olduğunu desteklemektedir.

İnsülin direnci: İnsüline doku yanıtında azalma olarak tanımlanır. Klinik olarak sabit doz insülinin, total vücut glukozunu düşürme yetisi olarak ölçülebilir. İnsülin reseptöründeki anormallikler (konsantrasyon, afinite veya her ikisi birden), insülin etkisini değiştirir. Dolaşımda yükselen insülin düzeyleri zamanla hedef dokuların hücre yüzeyindeki insülin reseptör sayılarında azalmayla giden kronik bir süreci başlatır. Ancak insülin reseptörünün sayısındaki azalma major belirleyici değildir. Klinikle ilişkili insülin direnci, en çok postreseptör hücre içi sinyal yollarındaki defektler sonucu meydana gelir. Özellikle adipoz dokuların salgıladığı adipokinler olarak adlandırılan moleküller lokal olarak veya uzak hedef dokularda insülinin etkisini, hücre içi yollar üzerinden, inhibe ederler (TNF-alfa, IL-6, leptin, resistin) veya artırırlar (adiponektin). Adipoz dokudaki adipositlerin lipid içeriği artınca ortaya çıkan serbest yağ asitleri ve proinflamatuvar adipokinlerin salınımındaki artış, makrofajları adipoz dokuya çeker ve onları aktive eder. Aktive olan makrofajlar birtakım moleküllerin (TNF-alfa, IL-6, nitrik oksit ve diğerleri) salınmasına yol açar. Bunlar adipositlerin insüline duyarlılığını azaltarak ve proinflamatuvar yağ

asitlerinin ve peptitlerin daha fazla artışına yol açarak insülin direncinin kronik durumda kalmasını sağlayan pozitif bir feedback döngü yaratır. Ayrıca dolmuş adipositlerce yağ asitlerinin serbestleştirilmesi ve bu serbest yağ asitlerinin kas, β hücresi, karaciğer ve diğer dokular tarafından oksidasyonu glukolizi inhibe edebilir ve insülin ile uyarılmış glukoz alımını azaltabilir (38).

β hücre defekti: İnsülin direnci olan bireylerin pek çoğunda diyabet olmaması, bu bireylerin β hücrelerinin daha fazla insülin üretmesine bağlanmıştır. İnsülin direnci olup tip 2 diyabet geliştiren hastalarda, β hücrelerinde insülin direncini kompanse etmek için gerekli yanıtın defektif olduğu düşünülmüştür. Beta hücrelerinde kompanzasyon mekanizmaları hem artmış insülin sekresyonu hem de artmış β hücre sayısı olarak rol oynar. Tip 2 diyabeti olan ve olmayan obez hastalar üzerinde yapılan bir otopsi çalışmasında diyabeti olan hasta popülasyonunda total β hücre kitlesinde azalma olduğu görülmüştür (39). Obezitesi olan duyarlı bireylerde, adacıklardaki ektopik yağ birikimi, obezitenin uyardığı lokal inflamasyon, lokal ve dolaşımdaki adipokinler ve inflamatuvar sitokinler β hücre kaybını hızlandırmaktadır.

2.1.7. Mikrovasküler Komplikasyonları

Kapiller ve prekapiller arteriyoller gibi en küçük kan damarlarının hastalığı olup, kapiller bazal membranının kalınlaşmasıyla oluşur. Mikrovasüler hastalık retinadaysa diyabetik retinopatiye, böbreklerde ise diyabetik nefropatiye neden olur (40).

2.1.7.1 Nefropati

Son dönem böbrek yetmezliği tip 2 diyabet hastalarında çok sık görülmektedir (41). Diyabetik nefropati ilk olarak proteinüri, arkasından böbrek fonksiyonu bozuldukça kanda üre ve kreatinin artışı ile ortaya çıkar. Kapiller bazal membranın ve renal glomerül mezengiumunun kalınlaşması çeşitli derecelerde glomerüloskleroza ve renal yetersizliğe yol açar.

Diyabetik nefropatiyi erken dönemde yakalayabilmek için en çok kullanılan test sabah ilk idrardaki albümin/kreatinin oranının hesaplanmasıdır

(42). Sabah erken saatlerdeki spot idrarda, albümin/kreatinin oranının <30 mg/g olması normali, 30-300 mg/g arasında olması mikroalbüminüriyi göstermektedir (43). Eğer mikroalbüminüri tedavi edilmez ise değişken aralıkta proteinüriye ilerleyebilir ve özellikle hipoalbüminemi, ödem, dolaşımda artmış LDL kolesterol ve progresif azotemi ile birlikte olan nefrotik sendroma neden olabilir.

Tip 1 diabetes mellitus tanılı hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez; tip 2 diabetes mellitus tanılılarda ise tanıdan itibaren yılda bir kez glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve idrar albümin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır. Mikroalbüminüri mevcut ise hasta daha yakından takip edilmelidir. Diyabetin her iki tipinde de son dönem böbrek yetmezliği insidansının azaltılması için, artmış glisemik kontrol ve optimal kan basıncı kontrolünün sağlanması önerilmektedir (44).

2.1.7.2 Retinopati

Diyabetin süresi, diyabetik retinopati gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Tip 1 diyabetli kişilerde, tipik olarak hastalık başlangıcından yaklaşık 5 yıl sonra ortaya çıkar. Bu nedenle bu hastalarda yıllık retina muayenelerine tanıdan yaklaşık beş yıl sonra başlanması önerilir. Tip 2 diyabetli hastalar arasında, birçok hastada tanı anında zaten retinal değişiklikler olabilir. On yılda yaklaşık %10, 15 yılda %40 ve 20 yılda %60 oranında proliferatif olmayan retina hastalığı geliştiği gösterilmiştir. Bu hastalarda öneri, tanı anında yıllık retina taramasına başlanmasıdır. Optimal glisemik kontrolün diyabetik retinopatinin başlangıcını ve ilerlemesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Kontrolsüz kan basıncı, makula ödemi için ek bir risk faktörüdür. Diyabetli hastalarda kan basıncını düşürmek retinopatinin ilerleme riskini de azaltır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü antikor (anti-VEGF) makula ödemi vakalarında başlangıç tedavisi olarak kullanılmaktadır. Proliferatif olmayan diyabetik retinopati vakalarında pan-retinal fotokoagülasyon kullanılabilir. Diyabetik proliferatif retinopati vakalarında, tercih edilen tedavi şekli anti-VEGF ajanlarının ve pan-retinal fotokoagülasyonun birlikte kullanılmasıdır. Diabetes mellituslu hastalarda en

sık vitreus kanaması olmak üzere çeşitli nedenlerle ani görme kaybı meydana gelebilir. Dikkate alınması gereken daha az yaygın nedenler arasında vasküler oklüzyon (merkezi retinal ven veya makulayı içeren dal damarı tıkanıklığı), retina dekolmanı, son dönem glokom ve iskemik optik nöropati yer alır. Dünya çapında 2020 yılında diyabetik retinopatili, görme bozukluğu yapan retinopatili ve klinik olarak önemli maküler ödemli hasta sayısının sırasıyla 103.12 milyon, 28.54 milyon ve 18.83 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakamların 2045 yılına kadar sırasıyla 160.50 milyon, 44.82 milyon ve 28.61 milyona çıkacağı öngörülmektedir (45).

2.1.7.3 Nöropati

Tip 2 diyabetli hastaların %50 kadarı etkilenmiştir. Hastalığın süresi ve glukoz regülasyonu ile nöropati derecesi yakından ilişkilidir. Periferik ve otonom nöropati olarak etkilenen sinir liflerine göre kategorize edilir. Distal simetrik polinöropati, periferik diyabetik nöropatinin en yaygın görülen formudur. Semptomları yanma, karıncalanma, disestezi, el ve ayak kaslarında güçsüzlük, ataksik yürüyüş ve ağrı-ısı duyularının kaybı şeklinde olabilir (46). Semptomlar ilk olarak alt ve üst ekstremitelerin distal kesiminde başlayıp proksimale doğru ilerler.

Otonom nöropati ise kan basıncı ve nabız, gastrointestinal aktivite, mesane fonksiyonu ve erektile fonksiyon gibi çeşitli viseral fonksiyonları etkileyebilir. Disritmiler, ortostatik hipotansiyon, mesanenin tam olarak boşaltılamaması, erektile disfonksiyon, diyare/konstipasyon, gastroparezi, terleme bozuklukları sık görülen otonomik nöropati semptomlarıdır (47).

Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anından itibaren her yıl nöropati açısından hastaların değerlendirilmesi önemlidir (48). Fizik muayene ile birlikte, 10 gramlık bası yapan monofilaman ve diyapazon gibi basit yardımcı tanı yöntemleri kullanılabilir.

2.1.8 Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabette büyük damar hastalığı, aslında aterosklerozun hızlanmış halidir. Diyabetik hastalarda miyokardiyal enfarktüs, inme ve periferik

gangrenlerin insidansı artmıştır (49). Bunda damar duvarları, plateletler ve pıhtılaşma sisteminin diğer faktörleri, eritrositler ve lipid metabolizmasındaki anormalliklerin rol oynadığı kabul edilmektedir.

2.1.8.1 Periferik Vasküler Hastalık

Ateroskleroz büyük arterlerde belirgindir. Genellikle diffüzdür, kan akışının türbülans yaptığı aort bifurkasyonu veya diğer büyük damarlar gibi belli alanlarda lokalize artışlar birliktedir. Periferik vasküler hastalığın klinik semptomları alt ekstremitelerde iskemi, impotans ve intestinal anjinadır.

Ayak gangreni benzer yaştaki kontrollerle karşılaştırıldığında 30 kat artmış bulunmuştur. Bu durumun gelişmesinden sorumlu olan etkenler periferik vasküler hastalığa ek olarak, küçük damar hastalıkları, hem ağrı hem de inflamasyona bağlı nörojenik yanıt kaybı ile seyreden periferik nöropati ve sekonder enfeksiyonlardır (50). Periferik arter hastalığı olan hastalarda ayak nabzını elle palpe etmek zordur ve Doppler ultrason tekniğine başvurmak gerekebilir.

Periferik vasküler hastalığa bağlı gelişen diyabetik ayak tablosunun yönetiminde en önemli basamak ayak yaralanmalarını önlemektir. Kan akımını azaltan ajanlardan, örneğin sigara kullanımı yada beta blokerlerden sakınılmalıdır. Hipertansiyon ve dislipidemi gibi diğer risk faktörlerinin sıkı kontrolü şarttır. Şayet ayak ülseri gelişmiş ise, hastalara derhal medikal bakım önerilmelidir. Seçilmiş vakalarda, endarterektomi ve bypass operasyonları ile periferik kan akımının artırılması mümkündür (51).

2.1.8.2 Serebrovasküler Hastalık

Tip 2 diyabet serebrovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür (52). United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında HbA1c'deki her %1'lik yükselmenin serebrovasküler hastalığa bağlı mortaliteyi 1.37 kat artırdığı saptanmıştır (53). Elli beş yaşından küçük diyabetik hastalarda inme gelişimi rölatif riski 10 kat daha fazla saptanmıştır (54). Diyabetik hastalarda iskemik felç hemorajik felçten daha sık görülür. Ayrıca

laküner infarkt ve sessiz inme normal popülasyona göre daha yaygındır (55). Diyabetik hastalarda ciddi ateroskleroza bağlı iskemi genelde geri dönüşsüz olduğu için geçici iskemik atak (TIA) sıklığı sağlıklı popülasyona göre daha düşüktür (56). DM, hipertansiyon, sigara, dislipidemi, atriyal fibrilasyon (AF) ve fiziksel hareketsizlik inme için önemli risk faktörleridir ve bunların yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavi ile yönetimi inme ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltabilir (57).

2.1.8.3 Kardiyovasküler Hastalık

Ateroskleroz, diyabetik mortalitenin yaklaşık %80'inden ve diyabetik komplikasyonlar açısından tüm hastaneye yatışların %75'inden fazlasından sorumludur. Yeni tanı konmuş tip 2 diyabetli hastaların %50'den fazlasında koroner kalp hastalığı mevcuttur (58). Diyabetik olan popülasyonda kardiyovasküler hastalıklar sağlıklı popülasyona göre daha erken ortaya çıkar ve daha mortal seyreder.

Ateroskleroz patogenezinin hiperglisemi, insülin direnci, dolaşımdaki serbest yağ asitlerindeki artış, lipoproteinlerin oksidasyonu, endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Diyabetin kendisi ateroskleroz olmadan bile kalp yetmezliği açısından risk faktörüdür. Aynı yaş gruplarında diyabetik hastalar ve kontrol grupları arasında kalp yetmezliği sıklığının erkeklerde 2 kat, kadınlarda 5 kat arttığı görülmüştür. Ayrıca patogenezinde artmış anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu ve miyokardiyal fibrozis ile birlikte sertliğin yarattığı miyosit fonksiyon bozukluğunun suçlandığı diyabetik kardiyomiyopati görülebilmektedir (59).

Kardiyovasküler hastalıklardan korunmak için yapılacak öneriler diyabetten korunmak için olan önerilerle hemen hemen aynıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri (beslenme ve egzersiz), glisemi, kan basıncı ve dislipidemi kontrolü ve antitrombotik tedavi verilmesidir (60).

2.2 Prediyabet

2.2.1 Tanımı

Normal glukoz metabolizması ile aşikar diyabet arasındaki süreç 'prediyabet' olarak adlandırılır. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 2005 yılından itibaren bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) için prediyabet deyimini kullanmaktadır. 'İzole BAG' açlık plazma glukoz değerinin 100-125 mg/dl arasında ve 2. Saat Plazma Glukozu <140 mg/dL, 'izole BGT' 2. saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl ve açlık plazma glukozu < 100 mg/dL olması olarak tanımlanır. Kombine 'BAG + BGT' olarak bilinen durumda ise hem APG 100-125 mg/dl, hem de 2. saat PG 140-199 mg/dl arasındadır. Bu kategori, glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder (61, 62).

2.2.2 Epidemiyolojisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre 2021 yılında dünya çapında bozulmuş açlık glukozlu erişkin sayısının 318.9 milyon, bozulmuş glukoz toleranslı erişkin sayısının 541.1 milyon olduğu tahmin edilmektedir ve Uluslararası Diyabet Federasyonu 2030 ve 2045 yılına kadar küresel olarak bozulmuş açlık glukozu olan erişkin sayısının sırasıyla 369.7 milyon ve 440.7 milyon, bozulmuş glukoz toleransı olan erişkin sayısının sırasıyla 622.6 milyon ve 730.2 milyon olacağını öngörmektedir (22). TURDEP-I çalışmasında Türkiye'de prediyabet prevalansı %6,7 iken TURDEP-II çalışmasında bu oran %30.4 olarak saptanmıştır (1, 2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2014 yılında yayınlanan Ulusal Diyabet İstatistik Raporu 20 yaşından büyük ABD yetişkinlerinin % 37'sinin ve 65 yaşından büyüklerin % 51'inin prediyabetli olduğunu göstermiştir (63). 2005-2006 yılı Kuzey Amerika Kohortunun (NHANES) sonuçlarına göre nüfusun %34.62'si prediyabetik, %19.4'ü BAG, %5.4'ü BGT ve %9.8'inde ise bu iki durumun kombinasyonu olarak saptanmıştır (64).

Prediyabet sıklığının artması, diyabet sıklığının artması ile benzer nedenlere bağlanabilir. Şehirleşen toplumun diyet değişiklikleri (yüksek yağlı ve yüksek glisemik yüklü gıdalar), fiziksel inaktivite ve obezitede artış prediyabet ve diyabet artışından sorumlu olabilir. Dünyada büyük çaplı göçlerin de ülkelerdeki diyabet prevalansındaki değişikliklere katkısı olmaktadır (65).

2.2.3 Prediyabet Tanı ve Tarama Testleri

HbA1c ölçümü prediyabet tanı kriterlerine 2014 yılından sonra katılmıştır. Diyabet gelişim riskinin, HbA1c düzeyinin %5.5 ile 6.0 arasında olması ile %9-25 oranında, %6.0 ile 6.5 arasında olması ile de %25-50 oranında arttığı bildirilmiştir (66). Yapılan çalışmalarda HbA1c'nin ilerleyen yıllarda diyabet gelişimi açısından güçlü bir gösterge olduğunun belirlenmesi (67), normalin üzerinde fakat diyabetik sınırlarda olmayan HbA1c değerlerinin de prediyabet olarak kabul edilmesine yol açmıştır (68). Ancak tanıda APG ve OGTT'den daha düşük sensitiviteye sahip olduğu ortaya konulmuştur. NHANES çalışmasında HbA1c'nin APG ve OGTT ile prediyabet tanısı konan hastaların 2/3'ünü yakalayabildiği saptanmıştır (69).

2.2.4 Patogenezi

Hem BAG hem de BGT'nin insülin direnci ve insülin sekresyonundaki bozukluklarla karakterize hastalıklar olmasına rağmen bu iki durum temelde bazı farklılıklara sahiptir. BAG'da artmış glukoneogenez ve hepatik insülin direnci görülürken BGT'de daha çok periferik insülin direnci görülür. Erken faz insülin sekresyonunda bozulma her iki durumda da görülebilirken, geç faz insülin sekresyonunda bozulma BGT'de görülür. Özetle açlık glukozu regülasyonunda daha çok hepatik ve pankreas beta hücre rezervleri görev alırken, postprandiyal glukoz regülasyonunda insülin duyarlı dokuların glukoz geri alma mekanizması işe yaramaktadır. Bu yüzden postprandiyal glukoz insülin direnci ile daha çok ilişkilidir (70).

Bu iki antitenin fizyopatolojik açıklamalarıyla ilgili birçok yayın yazılmıştır. Davies ve arkadaşları, BAG'nin daha çok beta hücresi disfonksiyonu ile

BGT'nin ise insülin direnci ile yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada, açlık hiperglisemisi olan kişilerde insülin düzeyi düşük iken BGT olan hastalarda ikinci saatte artmış insülin düzeyleri saptanmıştır (71).

2.2.5 Klinik Önemi ve Komplikasyonları

Prediyabetli bireylerin zamanla diyabete ilerleme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu ilerleme hızı prediyabet alt tiplerine göre değişmekle birlikte, yapılan çalışmalarda prediyabet hastalarının yılda %5-10'ünün diyabete ilerlediği saptanmıştır. İzole BGT için yıllık diyabet insidansı %4-6, izole BAG için %6-9 ve 'BAG + BGT' durumunda ise %15-19 olarak belirlenmiştir (72).

Diyabet mikro-makro vasküler komplikasyonlarının prediyabetik dönemden başladığı bilinmektedir (73). Amerikan Diyabet Önleme Programı Araştırma Grubu yaptığı bir çalışmada diyabetik retinopatinin prediyabet hasta popülasyonunda %10'a yakın bir oranda görüldüğünü belirtmiştir (74). Bir başka çalışmada HbA1c'nin %5.5 değeri retinopati riskinde artışın başladığı sınır değer olarak bulunmuştur (75). Yine mikrovasküler komplikasyonlardan olan polinöropati, BGT'li hastaların %13'ünde, BAG'lı hastaların %11.3'ünde tespit edilmiştir (76). Mikroalbuminürinin sağlıklı kan şekeri metabolizmasından, prediyabetik gruba geçişte başladığının ve bu geçişin prediyabetten diyabete geçişten çok daha önemli olduğunu savunan bir çalışma da mevcuttur (77).

Prediyabetin kardiyovasküler riskleri arttırdığı ve mortalitede artışa neden olduğu ortaya konulmuştur (78). Prediyabete eşlik eden obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom bileşenlerinin de kardiyovasküler hastalık riskinde artışa katkısı olabileceği gibi tüm bu faktörlerinden bağımsız olarak bile açlık ve tokluk hiperglisemisi ve HbA1c'nin kardiyovasküler mortalite için güçlü birer prediktör oldukları gösterilmiştir (79). Tokluk hiperglisemisinin kardiyovasküler hastalık ve diğer makrovasküler komplikasyonlar açısından açlık hiperglisemisine oranla daha yüksek oranda öngördürücü olduğu belirtilmiştir (80).

Prediyabetin sadece vasküler komplikasyonlara değil aynı zamanda beynin işlevsel ve bilişsel eksikliklerine yol açtığına, erken demans ve

yaşlanma gibi yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan süreçleri hızlandırdığına dair çalışmalar mevcuttur (81).

Prediyabet prevalansı, Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında %75, Polikistik Over Sendromlu hastalarda %30-40 ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda %20-67 gibi yüksek oranlarda görülmektedir (82–84)

Prediyabetik dönemde hastaların erken teşhisi, takibi ve tedavisi hastalığın aşikar diyabete ilerlemesini ve mikrovasküler komplikasyonların (85) ve makrovasküler komplikasyonların (86) sıklığını azaltır.

2.3 Antropometrik Ölçümler

Antropometrinin fiziksel ve teorik olarak birçok tanımı olmasına karşın en basit şekliyle insan bedeni ve uzuvlarının basit yöntemlerle fiziksel ölçümlerini ifade eder. Temelde vücut gelişim ve birleşim tahmini için yapılan bu ölçümler bireyin büyüme-gelişme, hastalık- sağlık durumu gibi pek çok alanda tanı, gözlem ve izlem yapılabilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

Diyabetin tanımlanması için herhangi bir antropometrik ölçüm olmamasına karşın, tip 2 diyabete yakalanma riskinin öngörüsü ve diyabetli kişilerin takibinde boy, kilo, bel ve kalça çevresi, deri kıvrım kalınlıkları, vücut kitle indeksi (VKI) ve vücut yağ yüzdesi hesabı gibi antropometrik ölçümler ve formüller sıklıkla kullanılmaktadır.

Kardiyovasküler hastalık, inme, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyonun önemli bir değiştirilebilir risk faktörü abdominal obezitedir. Yapılan çalışmalarda bazı antropometrik ölçümlerin de vücut yağ dağılımını gösterebileceği ve kardiyometabolik riskleri öngörebileceği gösterilmiştir (87). Obeziteyi tanımlamak için ilk kullanılan ölçümler VKI, bel çevresi/kalça çevresi oranı (BKO) ve bel/boy oranı gibi basit, ulaşılabilir ve kolay uygulanabilir şekilde dizayn edilen geleneksel ölçümler olmuştur (88). Zamanla hesaplanması daha karmaşık olan matematiksel formüller için ise internet siteleri kurulmuştur (89, 90).

Antropometrik ölçüm sonuçlarının her toplumda belirleyici değerlerinin toplumun kökenine ve yaşam şekillerine göre değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır.

Günümüz teknoloji ve bilgisayar sistemlerindeki gelişmeler ile doku ve organlar üzerinde ölçüm yapımı için daha sofistike aparatlar geliştirilmiş olmasına rağmen çoğu zaman bu yöntemlerin kolay ulaşılabilir olmaması, maliyet etkin sayılmamaları ve bazen de invaziv yöntemler arasında olmalarından dolayı kolay ulaşılabilen, tekrarlanabilen, maliyet etkin, yüksek sensitivite ve spesivitede taranılan hastalıkları yakalayabilecek yeni antropometrik ölçüm arayışları günümüzde dahi devam etmektedir. Aşağıda tez çalışmamızda kullanılan antropometrik ölçümler başlıklar halinde tanımlanmıştır.

2.3.1 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Klinik pratikte en eski ve en yaygın kullanılan değerlendirme kriteri vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümüdür. VKİ, vücut ağırlığı (kg)'nın boyun (m) karesine bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Beyaz ırkta, erişkinlerde normali 18.5 – 24.9 kg/m² olarak kabul edilir. VKİ >30 kg/m² obez (şişman), 25 – 29.9 kg/m² fazla kilolu (overweight) olarak tanımlanır. Obezite, sınıf 1 (30 - <35), sınıf 2 (35 - <40), sınıf 3 ≥40 kg/m² olarak kategorize edilmiştir (91).

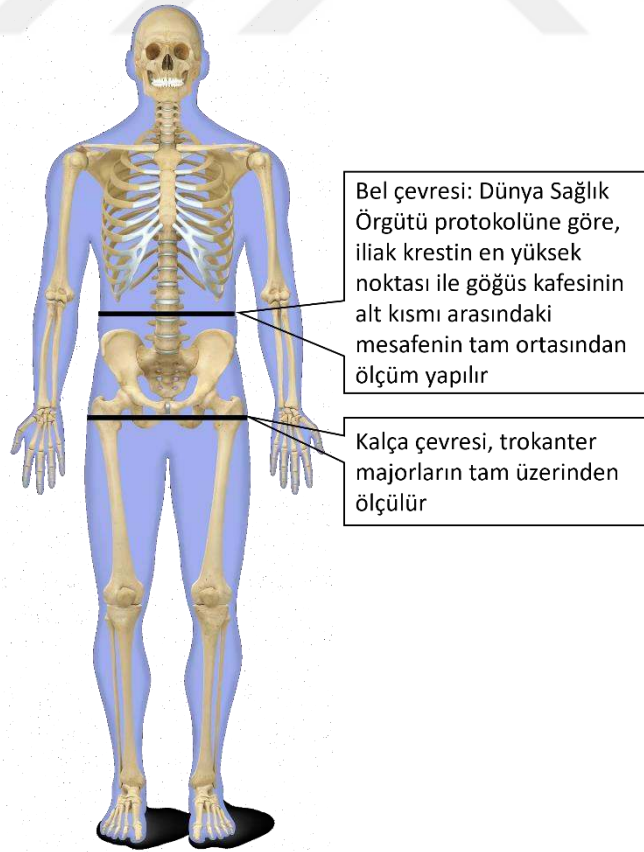
Klinik pratikte VKİ çok sık kullanılmasına rağmen VKİ'nin obeziteyi tanımlamasında bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Özellikle ödemli bireyler ve kas kitlesi fazla olan sporcular için obeziteyi olduğundan fazla, sarkopenili yaşlı hastalarda obeziteyi olduğundan az hesaplamaktadır. VKİ'nin bir diğer sınırlaması ise, obeziteye bağlı komplikasyon gelişimi ile arasında zayıf bir kolerasyon gösterebilmesidir. Bu nedenle fazla kilo veya obezite için antropometrik kriterleri karşılama bile kilo ile ilgili komplikasyonların varlığı veya yokluğu açısından ek değerlendirmeler gerekmektedir (92).

Buna rağmen özellikle son 30 yılda obezite tanımlamasında VKİ en çok kullanılan yöntem olarak yerini korumaya devam etmektedir

2.3.2 Bel/Kalça Oranı (BKO)

Gövde altına oranla gövde üzerinde daha fazla yağ birikmesi ile karakterize olan abdominal obezite; hipertansiyon, metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, dislipidemi, KVH ve prematüre ölüm riskini daha fazla arttırmaktadır. Bu yağlanma şekline 'android tip' şişmanlık, alt yarıyı etkileyen yağlanmaya 'jinoid tip' şişmanlık adı verilmiştir. Literatürde abdomen/gluteus oranı veya android/jinoid oranı olarak da geçmektedir (93). Değişik kaynaklarda farklı oranlar verilse de Dünya Sağlık Örgütü'ne göre BKO'nın kadınlarda 0.85, erkeklerde 0.90'nın üzerinde olması abdominal obezite lehine olarak yorumlanmaktadır (94).

Bel çevresi ölçümü için en sık kullanılan yöntem olarak iliak kristalar ile kostaların bitimi arasında kalan en ince yerden ölçüm yapılmasıdır. Kalça çevresi ölçümü ayaktaki pozisyonda trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmalıdır. Her iki ölçüm de elastik olmayan mezura ile mezura yere paralel tutularak yapılmalıdır (95).



Şekil 1. Bel ve kalça çevresi ölçümü (İnsan resmi

<https://www.dkfindout.com/us/human-body/skeleton-and-bones> sitesinden alınmıştır)

Metabolik sendromda önemli bir rol oynayan abdominal obezitenin saptanmasında VKİ'ye göre BKO ölçümü daha fazla önerilmektedir (96). KVH riski yönünden 11 yıl takipli "Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörleri" çalışmasında, orta yaşlı erkeklerde hem BKO hem de bel çevresi bağımsız anlamlı risk faktörleri olarak saptanmış olup abdominal obezitenin KVH riski açısından önemi vurgulanmıştır (97). Bel kalça oranı ölçümü erişkinler için standardize edilmiştir, çocuklar için standart bir ölçüm yöntemi yoktur (98).

2.3.3 Viseral Adipozite İndeksi (Visceral Adiposity Index (VAI))

Viseral obezite, artmış adipositokin üretimi, proinflamatuvar aktivite, insülin duyarlılığında bozulma, artmış diyabet geliştirme riski, dislipidemi (yüksek trgliserid-düşük HDL kolesterol ile karakterize), hipertansiyon, ateroskleroz ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir. Esas olarak visseral adipoz dokunun metabolik risk faktörleri ile bağımsız ilişki gösterdiği kanıtlandıktan sonra visseral adipoz doku düzeyini ölçme ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Ancak Amato ve ark. yaptıkları çalışmada VKİ'nin ve bel çevresi ölçümünün, visseral ve subkutan yağ doku ayırımını yapmadığı için visseral yağ dokuyu yansıtan indirekt bir ölçüm olduğunu ve bundan dolayı kardiyometabolik riski tam olarak yansıtmadıklarını belirtmişlerdir. VAI formülünü 2010 yılında 1498 kişi ile yaptıkları çalışmadan elde edilen verileri kullanarak geliştirmişlerdir. Bu çalışmada kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom parametreleri ile VAI'yi karşılaştırmışlar. VAI'nin tüm metabolik sendrom parametreleriyle korelasyon gösterdiği, kardiyovasküler hastalık riskinde 2,6 kat, serebrovasküler hastalık riskinde 1.5 kat artış ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (8). Daha sonrasında gelen birçok çalışma, VAI ile kardiyometabolik risk arasında güçlü bir ilişki olduğunu saptamaya devam etmiştir (99). Bel çevresi, BKO ve VKİ'ne alternatif olarak çıkan VAI'nin

kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümü öngörmeye bahsi geçen parametrelerden daha iyi bir gösterge olduğu bildirilmiştir (100).

VAİ formülleri şu şekildedir (8);

$$\text{Erkekler} = \left(\frac{\text{Bel çevresi}}{39.68 + (1.88 \times \text{VKİ})} \right) \times \left(\frac{\text{TG}}{1.03} \right) \times \left(\frac{1.31}{\text{HDL}} \right)$$

$$\text{Kadınlar} = \left(\frac{\text{Bel çevresi}}{39.58 + (1.89 \times \text{VKİ})} \right) \times \left(\frac{\text{TG}}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{\text{HDL}} \right)$$

(Bel Çevresi: cm, Vücut Kitle İndeksi (VKİ): kg/m², TG ve HDL: mmol/l)

VAİ ile ilgili yapılan çalışmalar yaygınlaştıkça, kullanımını sınırlandıran alanlar da tespit edilmeye başlanmıştır. Formülde kullanılan trigliserid değerinin toplumda geniş değer aralığında ölçülüyor olmasından dolayı hipertrigliseridemi hastalarında ve fibrat tedavisi alan hastalarda indeksin güvenilirliği düşüktür. VKİ>40 kg/m² olan morbid obez hastalarda göbek çevresinde sarkma ve katlanma nedeniyle bel çevresi ölçümünün doğru hesaplanamamasından dolayı indeksin kullanımı önerilmemektedir. Son olarak VAI ilk olarak beyaz ırkta ve 19-83 yaş arasında çalışılmış matematiksel bir modelleme olduğu için 16 yaşından küçüklerde veya farklı etnisitede kullanımı önerilmemektedir. Farklı etnisitede formülün modifiye edilerek kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (101).

Özet olarak her ne kadar VAI diyabet, kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar için bir tanı aracı olmasa da, indeksin hesaplanmasındaki parametrelerin günümüz şartlarında kolay ulaşılabilir olması indeksi uygulanabilir kılmaktadır. Bu nedenle de VAI'nin günlük klinik pratikte ve visseral adipozite ilişkili kardiyometabolik risk değerlendirmesi açısından kullanım alanı zamanla artabilir (8).

2.3.4 Lipit Birikim Ürünleri (Lipid Accumulation Product (LAP))

Yapılan bazı çalışmalarda, kardiyovasküler hastalık riskini öngörmeye Lipid Accumulation Product (LAP) indeksinin, bel çevresi ve VKİ gibi diğer antropometrik ölçümlerden daha iyi olduğunu gösterilmiştir (102). LAP indeksi aynı zamanda diyabet, metabolik sendrom ve insülin direnci için güçlü bir

belirteçtir (15, 103). LAP indeksinin alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı prevelansı ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösteren yayınlar da mevcuttur (104).

LAP indeksi, bel çevresi ve trigliserid ölçümünü birlikte ele alan bir indekstir. VAI gibi cinsiyet spesifik şekilde hesaplanmaktadır.

Lipid accumulation product (LAP) (15):

Erkek= $\frac{1}{4} [\text{bel (cm)} - 65] \times \text{Trigliserid düzeyi (mmol/l)}$

Kadın= $\frac{1}{4} [\text{bel (cm)} - 58] \times \text{Trigliserid düzeyi (mmol/l)}$.

2.3.5 Vücut Şekil İndeksi (Body Shape Index (BSI))

Krauker ve arkadaşları tarafından bel çevresini, VKİ ve boya göre normalleştiren, abdominal obezitenin dolayısıyla visseral yağ dokusunun daha iyi bir göstergesi olan yeni bir antropometrik ölçüm olarak vücut şekil indeksi (BSI) geliştirilmiştir (11). Boy ve kilo bilgisine ek bel çevresinin de hesaba katıldığı matematiksel bir formüldür. Bel çevresini içermesi nedeniyle VKİ'den daha iyi bir mortalite öngördürücüsü olduğu düşünülmektedir.

$$\text{Body shape index (BSI)} = \frac{\text{Bel çevresi}}{(\sqrt[3]{(\text{VKİ})^2} \times \sqrt{\text{Boy}})}$$

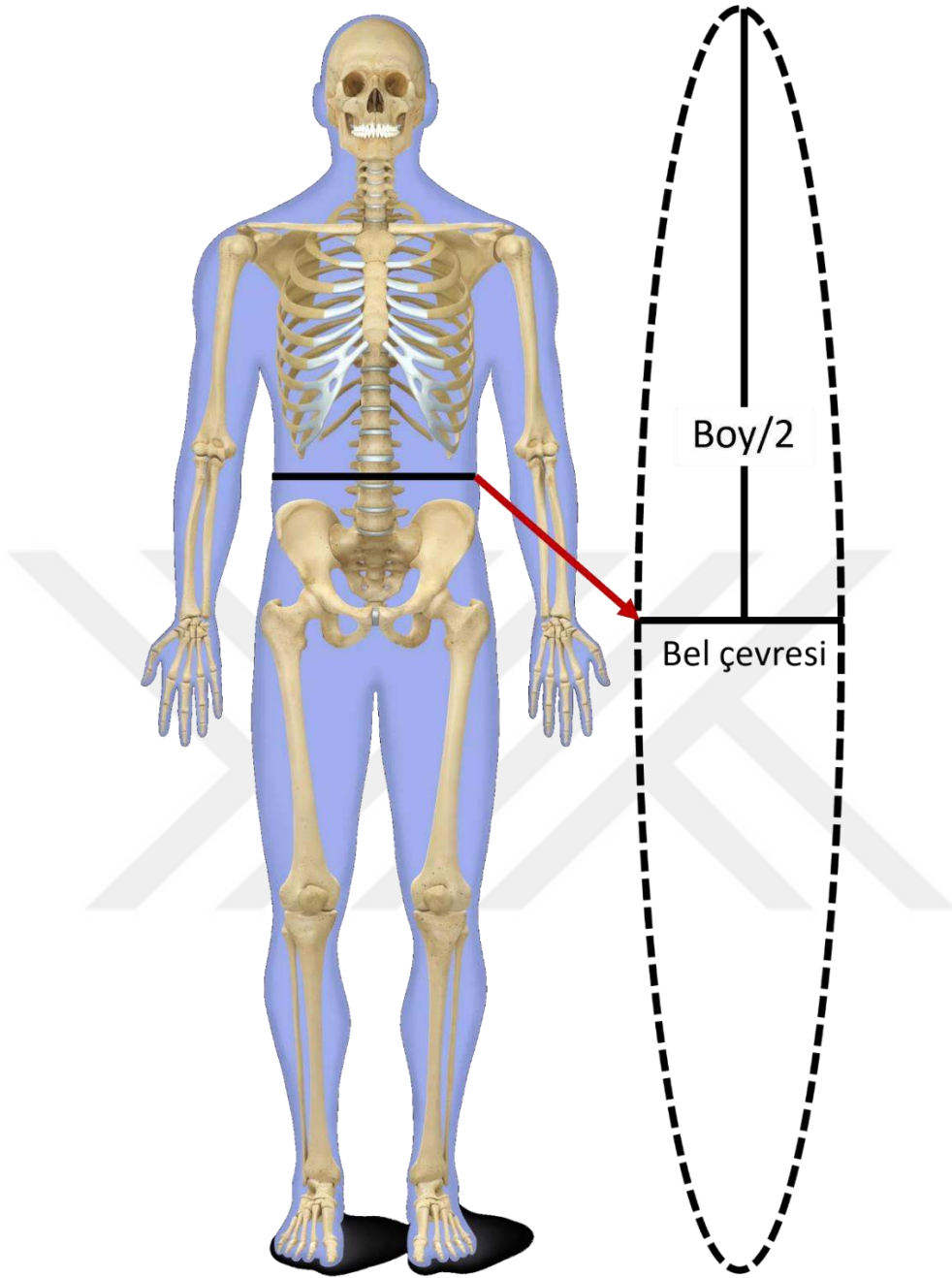
Ellibeş yaş üstü kadın ve erkeklerden oluşan, 6366 katılımcısı olan bir kohort çalışmada, 22 yıl izlem yapılmış ve mortalite ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Antropometrik ölçümler arasında tüm nedenlere bağlı mortaliteyi en iyi belirleyen ölçümün BSI olduğu gösterilmiştir (105).

Bu indeksin, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi başlangıcını tahmin etmek için ve adolesanların fiziksel sağlık durumunu değerlendirmek için kullanılabileceğini ileri süren bir çalışmada diyabet ve hipertansiyon insidansı ile BSI'nin ilişkisi, bel çevresi ve VKİ'ninkinden daha zayıf çıkmıştır (106). Binyüz sekseniki katılımcıyla yapılan bir başka çalışmada ise BSI'nin diyabet varlığını tahmin etmede VKİ, bel çevresi ve BKO'dan üstün olmadığı bildirilmiştir (107).

Genç sağlıklı erkek katılımcılarda yapılan bir çalışmada BSI'nin VKİ'ine göre plazma insülin ve lipoproteinlerin yüksekliğiyle daha korele şekilde arttığı tespit edilmiştir (108).

2.3.6 Vücut Yuvarlaklık İndeksi (Body Roundness Index (BRI))

BRI 2013 yılında Thomas ve ark. tarafından yeni bir geometrik indeks olarak tanımlanmıştır (109). İnsan vücudu şeklini, boy ile bağlantılı olarak vücudu çevreden yakalayan bir elips veya oval olarak modelleyerek yeni bir formül elde edilmiştir. Yazarlar, vücudun yuvarlaklığı kavramının, toplam vücut yağını ve visseral yağ dokusunu daha doğru tahmin edeceğini ve bu yüzden BRI'nın fiziksel sağlık durumu hakkında daha iyi bir gösterge olduğunu düşünmüşlerdir.



Şekil 2. Vücut yuvarlaklık indeksi hesaplaması. (Boy ve bel çevresi ile hesaplanır.) (İnsan resmi <https://www.dkfindout.com/us/human-body/skeleton-and-bones> sitesinden alınmıştır.)

Çin’de kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada BRI, VKİ ve BKO ile karşılaştırıldığında kardiyometabolik anormallikleri tanımlamak için daha kullanışlı bir antropometrik indeks olduğu saptanmıştır (110). BRI ayrıca

toplam kolesterol, LDL ve trigliseritlerle pozitif korelasyon gösterirken HDL ile negatif korelasyon göstermiştir ve bu ölçüm kadınlarda dislipidemi için güvenilir bir belirteç olarak kullanılabilir (111, 112).

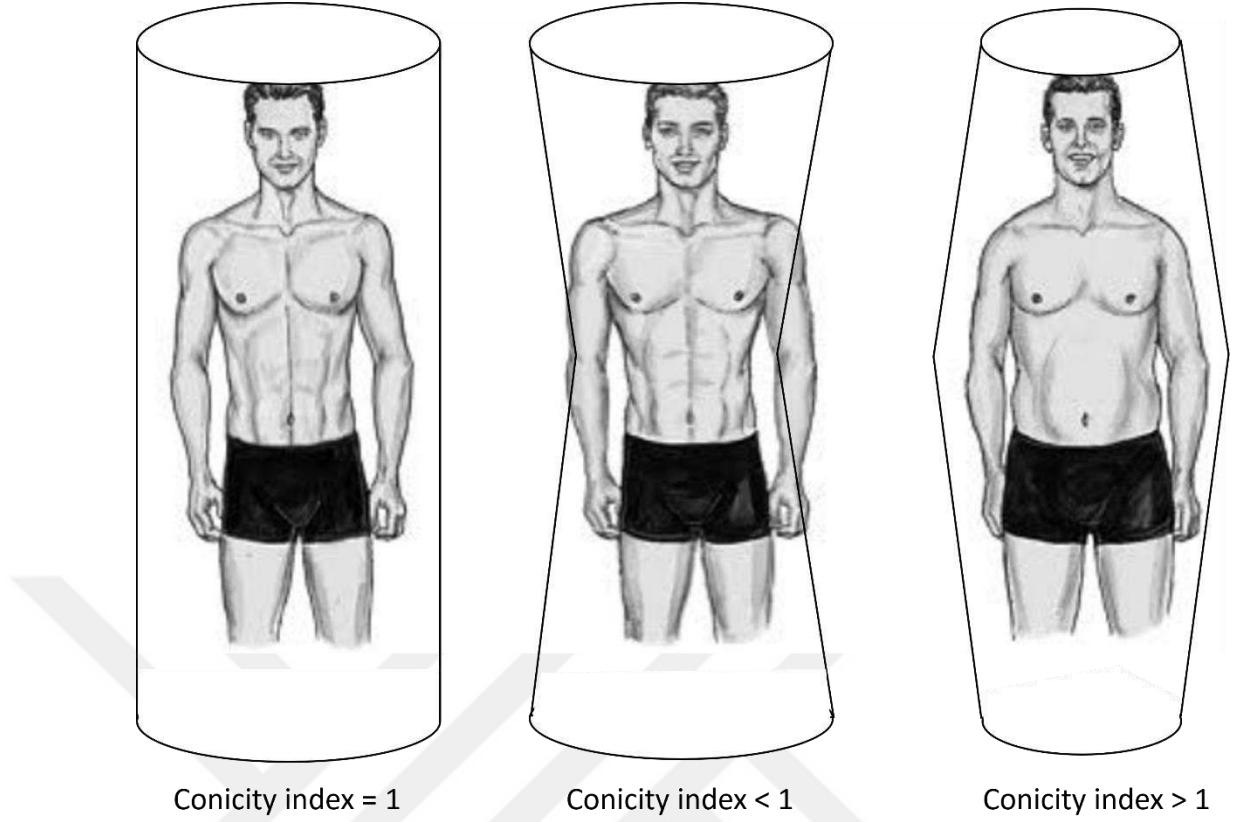
Çin’de 2018 yılında yayınlanan 15078 katılımcıyla yapılan çalışmada BRI, BSI ve VKİ nin diyabeti öngörmedeki üstünlüklerinin karşılaştırıldığı ve BRI’in aralarındaki en kuvvetli diyabetle ilişkili antropometrik ölçüm olduğu görülmüştür (113). Hipertansif hastalarda da BRI, diyabetle ilişki bakımından diğer antropometrik ölçümlerden daha üstün bulunmuştur (114).

BRI hesaplaması şu şekildedir (109):

$$\text{Body roundness index (BRI)} = 364.2 - 365.5 \times \sqrt{1 - \left(\frac{\left(\frac{WC}{2\pi} \right)^2}{(0.5 \times Boy)^2} \right)}$$

2.3.7 Koniklik İndeksi (Conicity Index (CI))

Koniklik indeksi, 1991 yılında Valdez ve ark. tarafından tanımlanmıştır (14). Bel çevresi, boy ve ağırlık ile hesaplanan antropometrik parametredir. CI, vücudun normal yapısını bir silindir gibi kabul eder ve abdomen çevresinde yağ biriktiği zaman bu örneğin ‘ters çifte koni’ ye dönmesine dayanır. Hesaplanmasında birim değer yoktur ve sonuç ne kadar yüksekse karın bölgesindeki yağ birikiminin arttığı anlamına gelmektedir. Aynı yazarın 1280 erkek ve 960 kadından oluşan kohort çalışmasında CI, özellikle kadınlarda kardiyovasküler risk belirteçleri ile anlamlı düzeyde ilişkili göstermiştir (115).



Şekil 3. Koniklik indeksi

$$\text{Conicity index} = \frac{\text{Karın çevresi (m)}}{0.109 \times \sqrt{\frac{\text{Kütle (kg)}}{\text{Boy (m)}}}}$$

CI ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki olası ilişkileri belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmaya devam etmiştir (116). Brezilya'da Pitanga ve Lessa'nın çalışması, erkeklerde yüksek kardiyovasküler riski en iyi ayırt eden merkezi obezite göstergesinin konisite indeksi olduğunu göstermiştir (117).

Bangladeş'te yapılan bir çalışma, CI'nin total kolesterol ve trigliseritler (TG) ile doğrudan ilişkili olduğunu, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ile ters ilişkili olduğunu göstermiştir (118). Bu nedenle, konisite indeksi bir popülasyonda kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde uygulanacak potansiyel bir klinik araç olarak görülmüştür.

Brezilya'da 573 kadını analiz eden bir çalışmada, CI üst 1/4'te olan hasta grubunda DM sıklığı %22.2 iken geri kalan 3/4'lük hasta grubunda %9.8,

hipertansiyon oranları sırasıyla %50'ye %34.4, dislipidemi %74'e %2 olarak bulunmuştur (119).

Yine Brezilya'da 1.325 yetişkinde hipergliseminin bir ayırıcısı olarak CI ile VKİ'yi karşılaştırmayı amaçlayan başka bir çalışmada, CI VKİ'den daha büyük bir ayırım gücü göstermiştir. CI ne kadar yüksek olursa, kadınlarda diyabet riskinin o kadar yüksek olduğu görülmüştür (120).

2.4 HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment- Insulin Resistance)

Pankreastaki beta hücrelerinden salınan insülin dolaşıma geçer ve etki gösterebilmesi için reseptörlere bağlanması gereklidir. Sonrasında yağ dokusu, karaciğer, kaslar gibi dokularda etki gösterir. Bu gibi hedef dokularda normal cevabın oluşabilmesi için gerekli insülin miktarının artışı insülin direnci olarak adlandırılabilir. İnsülin direncini ölçen pek çok teknik vardır. Bunlardan biri olan HOMA-IR, 1985 yılında Matthews ve ark. tarafından bulunmuştur. Açlık plazma insülini ve açlık plazma glukoz seviyeleri kullanılarak hesaplanır (121).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glukoz} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) \times \text{insülin} \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}} \right)}{405}$$

Çıkan sonuç insülin direnciyle doğru orantılıdır. Sonuç ne kadar yüksek çıkarsa o kadar yüksek insülin direnci var demektir (122, 123). HOMA-IR için belirlenmiş sabit bir değer yoktur, her toplum kendi çalışmalarını yaparak bir değer belirlemeye çalışmıştır (124). Türkiye'de insülin direnci değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada HOMA-IR indeksi için sınır değeri 2.24 bulmuşlardır (124). Ancak zamanla tip 2 diyabet olgularında beta hücresi disfonksiyonunun ilerlemesiyle HOMA-IR skoru güvenilirliğini yitirir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul

Bu çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.12.2020 tarihli ve E-85252386-050.04.04-10662 sayılı izni ile yapılmıştır.

3.2 Hasta Seçimi ve Materyalleri

Çalışmamıza 01.01.2021 ve 04.01.2023 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran, 18 yaşından büyük, daha önce tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tanısı olmayan, şeker hastalığı yönünden değerlendirilecek hastaların çalışmaya alınması planlandı. Açlık kan şekeri >100 mg/dL ve/veya HbA1c ≥ 5.7 olan ve/veya 75 g glukoz ile yapılan OGTT'nin ikinci saatinde kan şekeri >140 mg/dL olan hastalar ve tip 2 diabetes mellitus tanı kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya davet edildi. Ayrıca, yapılan değerlendirmede açlık kan şekeri, HbA1c düzeyi ve OGTT ikinci saat kan şekeri düzeyi normal sınırlar içerisinde olan hastalar sağlıklı gönüllü grubu olmak üzere davet edildiler. Hastalara çalışma hakkında sözel bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş gönüllü olur formu verildi; okumaları için yeterli zaman tanındı; çalışmaya katılmayı kabul eden ve formu imzalayan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Bilinen tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus olanlar, oral antidiyabetik kullananlar, antihiperlipidemik ilaç kullananlar, tiroid fonksiyon testleri son 6 aydır ötiroid olmayanlar, kronik alkol tüketimi olanlar (Erkeklerde 30 g/gün, kadınlarda 20 g/gün üzerinde olanlar), malign hastalık öyküsü olan olanlar, siroz hastaları, kortikosteroid kullananlar, uyuşturucu madde alışkanlığı olanlar, gebeler veya emzirenler, $GFR < 30$ ml/dk/1.73m² olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmamıza katılan hastaların ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Boy, kilo, yaşı, bel çevresi, kalça çevresi ölçülerek kaydedildi. Tam kan sayımı, açlık kan şekeri, HbA1c, üre, kreatinin, ürik asit,

total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol, trigliserit, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), c-reaktif protein (CRP) ve insülin düzeyleri, endikasyonu olan hastalara 75 g OGTT yapılarak çıkan sonuç 2. saat kan şekeri olarak kaydedildi. Alınan ölçümler ve laboratuvar sonuçlarına göre hastaların VKİ, BKO, VAI, LAP, BSI, BRI, CI ve HOMA-IR skorları hesaplanmış ve kaydedilmiştir.

Hastalar sağlıklı kontrol, izole BAG, izole HbA1c yüksekliği, izole BGT, BAG+BGT, BAG+HbA1c yüksekliği, BGT+HbA1c yüksekliği, BAG+BGT+HbA1c yüksekliği, yeni tanı tip 2 diyabet olarak 9 gruba ayrıldı. HbA1c sonucu 5.7-6.4 % değerleri arasında olan hastalar HbA1c yüksekliği olarak değerlendirilmiş olup, bundan sonraki gruplamalarda sadece HbA1c olarak isimlendirilmiştir. Yeni tanı tip 2 diyabet grubundaki tüm hastalar bundan sonraki gruplamalarda sadece T2DM olarak isimlendirilmişlerdir. İzole BGT grubunun toplam sayısının 8 kişi olması nedeniyle bundan sonraki tüm istatistiklerde izole BGT ve BAG+BGT grupları birleştirilerek beraber değerlendirilmiş ve analizler bu 8 grup üzerinden yapılmıştır.

Çalışmamıza 87 izole BAG, 232 izole HbA1c, 31 izole BGT ve BAG+BGT, 188 BAG+HbA1c, 38 BGT+HbA1c, 81 BAG+BGT+HbA1c , 198 yeni tanı tip 2 diyabet olmak üzere toplam 855 hasta ve 100 normoglisemik sağlıklı kişi dahil edildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Değerler ortanca ve yüzdelik dilim olarak belirtildi. Sosyodemografik ve tanısal değişkenler sayısal ve yüzde değerleri ile gösterildi. Sayısal parametrelerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk testi ile sınıandı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD), normal dağılım göstermeyenler ortanca ve %95 confidence interval ile ifade edilmiştir. Grupların karşılaştırmalarında kategorik veriler için Ki kare veya Fisher exact testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında ikili gruplarda Mann Whitney U testi,

ikiden fazla olan gruplarda Kruskal Wallis testi uygulanmış, ikili karşılaştırmalar için Dunn analizi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırmasında t-testi ve one way ANOVA kullanılmıştır. Post hoc analizler Bonferroni testi ile yapılmıştır.

Sayılan indekslerin sağlıklı grup, prediyabet ve DM hastalarını ayırt ettirici cut-off değerleri ROC analizi ile hesaplanmış ve her indeksin bu bakımdan değeri AUC karşılaştırması ile yapılmıştır.

Prediyabetin iyi ve kötü alt gruplarını ayırt etmede laboratuvar değerlerinin, cinsiyet ve kilo değerlerinin ayırt ettiriciliğini test etmek için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlam gösteren değişkenler çoklu regresyon analizine konmuştur. Bağımsız olarak kötü prediyabeti ayırt ettiren parametrelerin regresyon katsayılarına dayanarak bir prognostik indeks geliştirilmiştir. Bu indeksin ayırt ettirici değeri ROC analizi ile araştırılmış ve antropometrik indekslerin ROC eğrileri ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) ve MedCalc® Statistical Software version 20.216 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

4.1 Demografik Veriler

Çalışmamıza yukarıda belirtilen dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak yaşı 18'den büyük 955 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 663'ü (%69.4) kadın, 292'si (%30.6) erkektir. Polikliniğimizde yapılan AKŞ, HbA1c ve 75 g OGTT ile 100 hastaya (%10.5) sağlıklı, 87 hastaya (%9.1) izole BAG, 232 hastaya (%24.3) izole HbA1c, 8 hastaya (%0.8) izole BGT, 23 hastaya (%2.4) BAG+BGT, 188 hastaya (%19.7) BAG+HbA1c, 38 hastaya (%4) BGT+HbA1c, 81 hastaya (%8.5) BAG+BGT+HbA1c, 198 hastaya (%20.7) tip 2 diyabet tanısı konmuştur.

Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş ortalaması 47.3 ± 13.1 yıl olarak saptandı. Bütün grupların yaş ortalamaları Tablo 4'te görülmektedir. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması izole HbA1c, BAG+BGT, BAG+HbA1c, BGT+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c, T2DM gruplarından istatistiksel anlamlı düşük bulundu. İzole BAG grubunun yaş ortalaması BAG+HbA1c, BGT+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c, T2DM gruplarından istatistiksel anlamlı düşük bulundu. İzole HbA1c grubunun yaş ortalaması T2DM grubundan istatistiksel anlamlı düşük bulundu. Cinsiyet dağılımı bakımından gruplar arasında fark yoktu.

Tablo 4. Demografik veriler

	Sayı (n)	Yüzde (%)	Yaş (yıl)	Kadın/ Erkek	%K
Sağlıklı	100	10.5	35.4±11.6	82/18	82.0
BAG	87	9.1	41.8±11.2	60/27	69.0
HbA1c	232	24.3	46.3±12.7 ^a	184/48	79.3
BGT	8	0.8	42.3±13.0	4/4	50.0
BAG+BGT	23	2.4	48.8±11.6 ^a	17/6	73.9
BAG+HbA1c	188	19.7	50.0±11.6 ^{a.b}	127/61	67.6
BGT+HbA1c	38	4.0	52.3±12.6 ^{a.b}	28/10	73.7
BAG+BGT+HbA1c	81	8.5	51.3±12.5 ^{a.b}	54/27	66.7
T2DM	198	20.7	51.6±12.7 ^{a.b.c}	107/91	54.0
Toplam	955	100.0	47.3±13.1	663/292	69.4
a: Sağlıklı gruptan istatistiksel fark gösteren gruplar HbA1c (p<0,0001) BAG+BGT (p=0,0001) BAG+HbA1c (p<0,0001) BGT+HbA1c (p<0,0001) BAG+BGT+HbA1c (p<0,0001) T2DM (p<0,0001) b: İzole BAG grubundan istatistiksel fark gösteren gruplar BAG+HbA1c (p<0,0001) BGT+HbA1c (p=0,0004) BAG+BGT+HbA1c (p<0,0001) T2DM (p<0,0001) c: İzole HbA1c grubundan istatistiksel fark gösteren gruplar T2DM (p=0,0002)					

Olgularımızın en sık başvuru sebebi 192 kişide (%20.1) tiroid hastalıkları ve 189 kişide (%19.8) kan şekeri yüksekliği olmuştur. Nadir olarak 10 hastada (%1) hipofiz adenomu, 6 hastada (%0.6) surrenal adenomu, 2 hastada (%0.2) paratiroid adenomu başvuru sebebi olmuştur. Bunların dışında 556 hasta (%58.2) diğer farklı sebeplerle kliniğimize baş vurmuştur.

En sık eşlik eden yandaş hastalık 203 hastada (%21.3) görülen hipertansiyon olmuştur. Bunu sırasıyla 113 hastayla hipotiroidi (%11.8), 22 hastayla koroner arter hastalığı (KAH) (%2.3), 11 hastada KOAH (%1.2), 10 hastada konjestif kalp yetmezliği (%1.0) ve 5 hastada kronik böbrek yetmezliği (%0.5) takip etmiştir.

Çalışmamıza katılan tüm olguların diyabet açısından aile soygeçmiş sorgulaması yapılmış olup sadece anne tarafında (anne, teyze, dayı, anneanne ve annedede) diyabet geçmişi 153 kişi (%16) ve sadece baba tarafında (baba, amca, hala, babaanne ve babadede) diyabet geçmişi olan 95 kişi (%9.9) saptanmıştır. 134 kişinin (%14) sadece kardeşinde, 42 hastanın (%4.4) hem anne tarafında hem kardeşinde, 16 hastanın (%1.7) hem baba tarafında hem kardeşinde, 33 hastanın (%3.5) hem anne hem de baba tarafında, 10 hastanın (%1) hem anne hem baba tarafında hem de kardeşinde diyabet hikayesi mevcuttur.

Tüm olguların hipertansiyon açısından aile sorgulaması yapılmış olup sadece anne tarafında (anne, teyze, dayı, anneanne ve annedede) hipertansiyon geçmişi 162 kişi (%17.0) ve sadece baba tarafında (baba, amca, hala, babaanne ve baba dede) hipertansiyon geçmişi olan 108 kişi (%11.3) saptanmıştır. 108 hastanın (%11.3) sadece kardeşinde, 22 hastanın (%2.3) hem anne tarafında hem kardeşinde, 16 hastanın (%1.7) hem baba tarafında hem kardeşinde, 47 hastanın (%4.9) hem anne hem de baba tarafında, 9 hastanın (%0.9) hem anne hem baba tarafında hem de kardeşinde hipertansiyon hikayesi mevcuttur.

4.2 Laboratuvar Verileri

Tüm olguların ölçülen bazal laboratuvar değerleri Tablo 5’de belirtilmiştir.

Tablo 5. Hastaların laboratuvar verileri

	Ortalama	Ortanca	95% CI	SD
APG (70-100 mg/dL)	111	102	101 - 103	43
İnsülin (1.9-23 µIU/mL)	10.9	8.6	8.0 - 9.3	8.1
HOMA-IR (0-2.5)	2.89	2.25	2.06 - 2.41	2.25
HbA1c (5.7-6.4 %)	6.1	6.0	5.9 - 6.0	1.2
OGTT 2. (140-200 mg/dL)	124	115	112 - 118	53.3
AST (0-35 U/L)	22	20	20 - 20	12
ALT (0-35 U/L)	23	18	17 - 18	20
ALP (30-120 U/L)	79	73	71 - 76	35
GGT (0-38 U/L)	28	19	18 - 20	80.6
Hb (11.7-15.5 g/dL)	13.7	13.7	13.6 - 13.8	1.66
WBC (4.5-11 10 ³ µl)	7.72	7.41	7.26 - 7.58	2.2
PLT (159-388 10 ³ µl)	277	271	266 - 275	67
CRP (0-0.5 mg/dL)	0.73	0.3	0.3 - 0.3	1.67
Trigliserid (0-150 mg/dL)	150	124	120 - 130	106.3
Total kolesterol (0-200 mg/dL)	221	216	213 - 219	48.3
HDL kolesterol (40-60 mg/dL)	54	53	52 - 54	12.1
LDL kolesterol (0-130 mg/dL)	138	134	131 - 137	40.0
Üre (17-43 mg/dL)	27.6	26	25.4 - 26.4	10.3
Kreatinin (0.51-0.95 mg/dL)	0.644	0.6	0.59 - 0.61	0.26
Ürik asit (2.6-6 mg/dL)	4.9	4.9	4.7 - 5.0	1.37

4.3 Antropometrik Veriler

Hastaların antropometrik ölçümleri Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Kullanılan antropometrik ölçümler

	Min	Maks	Ortalama	Ortanca	SD	SEM
Boy (cm)	141	193	163.9	163	8.8	0.28
Kilo (kg)	39	189	81.3	80	17.8	0.57
VKi (kg/m ²)	15.5	67.7	30.3	29.6	6.2	0.12
Bel çevresi (cm)	59	155	101.7	102	14.4	0.47
Kalça çevresi (cm)	66	172	111.8	110	12.17	0.39
Bel/Kalça	0.61	1.4	0.9	0.91	0.086	0.0028
VAI	0.80	106.4	6.3	4.7	6.37	0.2298
LAP	0.82	691.6	72.8	59.9	57.15	1.8493
BSI	0.053	0.115	0.082	0.082	0.006	0.0002
BRI	0.86	15.846	6.08	5.833	2.164	0.07
CI	0.95	1.89	1.33	1.33	0.10	0.0033

4.3.1 Antropometrik Verilerin Sağlıklı, Prediyabet ve T2DM Hastalarındaki Dağılımı

Antropometrik ölçümlerin sağlıklı kişilerde, prediyabet ve T2DM hastalarındaki ölçümleri Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. Sağlıklı-prediyabet-diabetes gruplarının antropometrik ölçümler yönünden karşılaştırması

	Sağlıklı	PreDM	T2DM	p		
Sayı	100	657	198	S-P	S-T	P-T
Beden yuvarlaklık indeksi (BRI)						
Min	0.858	1.769	1.944			
Maks	9.178	15.846	14.902			
Ortalama	4.511	6.166	6.589			
Ortanca	4.234	5.866	6.414	<0.0001	<0.0001	0.017
SD	1.8362	2.1479	2.0188			
SEM	0.1836	0.0838	0.1435			
Vücut şekil indeksi (BSI)						
Min	0.0678	0.0528	0.0709			
Maks	0.101	0.115	0.104			
Ortalama	0.0801	0.0824	0.0832			
Ortanca	0.0801	0.0825	0.0833	<0.0001	<0.0001	0.341

SD	0.005323	0.006220	0.005473			
SEM	0.0005323	0.0002427	0.000389			
Koniklik indeksi (CI)						
Minimum	1.042	0.954	1.167			
Maks	1.525	1.893	1.689			
Ortalama	1.264	1.332	1.353			
Ortanca	1.272	1.335	1.349	<0.0001	<0.0001	0.073
SD	0.0962	0.1014	0.0883			
SEM	0.00962	0.003957	0.006275			
Lipit birikim ürünleri (LAP)						
Min	0.824	3.240	6.018			
Maks	220.842	413.91	691.589			
Ortalama	47.718	70.014	94.808			
Ortanca	32.737	59.072	72.214	<0.0001	<0.0001	<0.0001
SD	42.5421	48.4012	79.2098			
SEM	4.2542	1.8883	5.6292			
Visseral adipozite indeksi (VAI)						
Min	0.804	0.814	1.126			
Maks	18.722	51.733	106.381			
Ortalama	4.709	5.876	8.443			
Ortanca	3.489	4.716	5.842	0.005	<0.0001	0.001
SD	3.9307	4.8113	9.8516			
SEM	0.4167	0.2145	0.7405			
Bel/Kalça oranı (BKO)						
Min	0.677	0.613	0.764			
Maks	1.075	1.273	1.424			
Ortalama	0.853	0.907	0.946			
Ortanca	0.847	0.908	0.939	<0.0001	<0.0001	<0.0001
SD	0.08056	0.08003	0.0903			
SEM	0.008056	0.003122	0.006417			
Vücut kitle indeksi (VKİ)						
Min	15.496	15.794	16.955			
Maks	39.657	67.748	52.539			
Ortalama	26.342	30.472	31.434			
Ortanca	25.724	29.744	30.88	<0.0001	<0.0001	0.024
SD	5.744	6.1901	5.513			
SEM	0.5744	0.2415	0.3918			
S: Sağlıklı; P: Prediyabet; T: T2DM						

Antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde BRI, LAP, VAI, BKO ve VKİ ortanca değer ölçümleri sağlıklı kontrol grubu, prediyabetik grup ve T2DM

grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Yani bu antropometrik ölçümler 3 grubu da birbirinden ayırt edebilmiştir.

BSI ve CI ölçümleri sağlıklı ve prediyabet gruplarında birbirinden farklı bulunmuştur. Sağlıklı ve T2DM grupları arasında da BSI ve CI bakımından fark saptanmıştır, ancak prediyabet ve T2DM arasında farklılık saptanmamıştır.

Antropometrik indekslerin sağlıklı-prediyabet ayrımı ve prediyabet-diyabet ayrımı yaptığı sınır değerler Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Sağlıklı – prediyabet ve prediyabet – T2DM ayırımında antropometrik ölçümlerin istatistiksel değerleri

		AUC	p	Sınır değer	Sensitivite	Spesivite
VAI	Sağlıklı-Prediyabet	0.618	<0.01	1.445	54.0	68.0
	Prediyabet-Diyabet	0.599	<0.01	2.944	35.4	79.5
BRI	Sağlıklı-Prediyabet	0.737	<0.01	4.606	60	79.2
	Prediyabet-Diyabet	0.594	<0.01	5.124	78.3	38.7
BSI	Sağlıklı-Prediyabet	0.628	<0.01	0.084	85.0	35.3
	Prediyabet-Diyabet	0.553	<0.01	0.079	77.8	32.6
LAP	Sağlıklı-Prediyabet	0.699	<0.01	38.58	60	76.1
	Prediyabet-Diyabet	0.626	<0.01	53.65	72.7	47
CI	Sağlıklı-Prediyabet	0.706	<0.01	1.318	74.0	60.0
	Prediyabet-Diyabet	0.578	<0.01	1.335	58.6	54
VKI	Sağlıklı-Prediyabet	0.710	<0.01	26.96	62.0	73.8
	Prediyabet-Diyabet	0.588	<0.01	27.48	78.3	37.3
BKO	Sağlıklı-Prediyabet	0.710	<0.01	0.873	67.0	67.3
	Prediyabet-Diyabet	0.645	<0.01	0.967	41.4	81
<i>ROC analizi ile AUC değeri, sensitivite ve spesifisite açısından optimum sınır değeri ve p oranı hesaplanmıştır</i>						

Tablo 8’de görüldüğü üzere antropometrik indekslerin sınır değer p’leri anlamlı bulunsa da AUC’ları çok yüksek bulunmamış ve sağlıklı - prediyabet sınır değeri ile prediyabet - diyabet sınır değeri çoğunda çok yakın hesaplanmıştır. Bu da antropometrik indekslerin sonucuna göre sağlıklı tanısı veya diyabet tanısı koyma güvenilirliğini düşürmüştür. Ancak tüm antropometrik indekslerde görüldüğü üzere diyabetlileri ayırt etmeye nazaran sağlıklıları ayırt etme bakımından daha başarılı bulunmuşlardır.

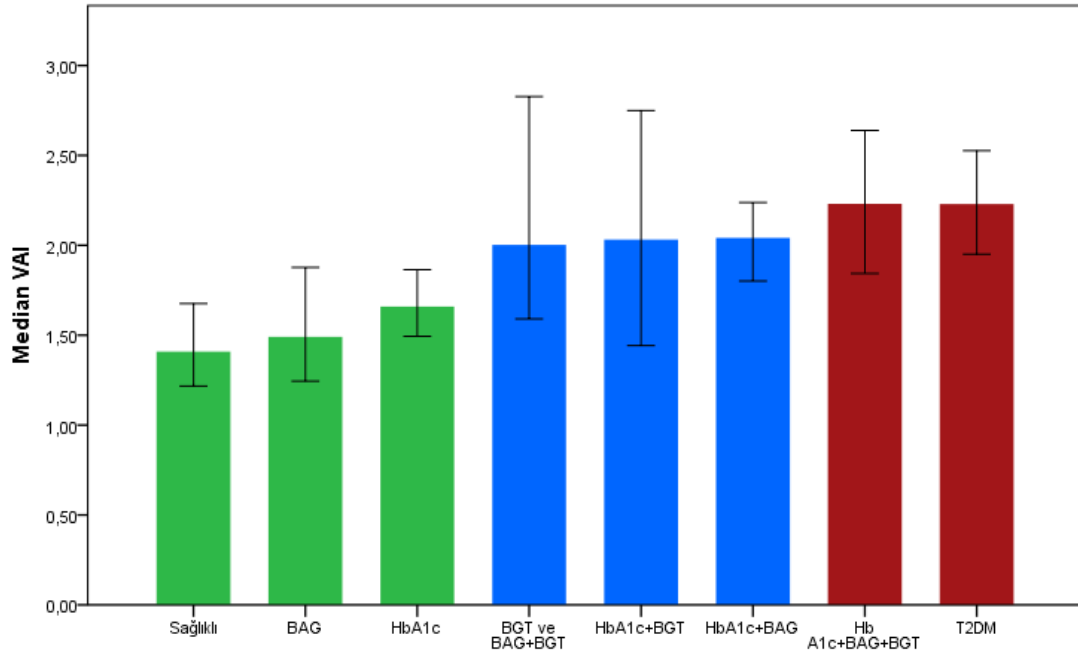
4.3.2 Antropometrik İndekslerin Sağlıklılarda, Prediyabet Alt Gruplarında ve T2DM Hastalarındaki Dağılımı

Prediyabet hastaları homojen bir grup olmadığı ve BAG, HbA1c yüksekliği ve BGT bozukluğuna göre 7 alt gruba ayrılabilirdikleri için antropometrik ölçümlerin bu grupları ayırmada da değerli olup olmadığı analiz edilmiştir. İzole BGT hasta sayısı 8 olduğu ve ayrı bir istatistik yapmaya uygun olmadığı için bu hastalar BAG+BGT grubuyla birleştirilerek değerlendirmeye alınmıştır. Bu durumda prediyabet hastaları BAG, HbA1c, BGT ve BAG+BGT, BGT+HbA1c, BAG+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c olmak üzere 6 grup olarak ele alınmıştır. Her antropometrik indeks bu alt gruplarda ayrı ayrı analiz edilmiştir. Bu analizler Tablo 9 – 15’de görülmektedir.

Alt grupların VAI değerleri Tablo 9 ve Şekil 4’de görülmektedir.

Tablo 9. Grupların visseral adipozite indeksi değerleri

	Sağlıklı	BAG	HbA1c	BGT ve BAG+BGT	BGT+HbA1c	BAG+HbA1c	BAG+ BGT+HbA1c	T2DM
Min	0.37	0.53	0.24	0.50	0.575	0.491	0.502	0.511
Maks	7.32	9.04	15.34	6.66	7.87	17.97	17.5	31.54
Ortalama	1.86	2.005	2.041	2.376	2.496	2.321	2.773	2.967
95%CI	1.59-2.12	1.68-2.34	1.85-2.23	1.85-2.9	1.95-3.04	2.08-2.57	2.27-3.28	2.56-3.37
Ortanca	1.41	1.49	1.659	2.002	2.031	2.041	2.231	2.230
95% CI	1.24-1.68	1.25-1.83	1.5-1.84	1.7-2.724	1.5-2.71	1.8-2.24	1.85-2.64	1.96-2.53
SD	1.34	1.552	1.488	1.433	1.649	1.697	2.296	2.9
SEM	0.134	0.166	0.098	0.258	0.268	0.124	0.255	0.206



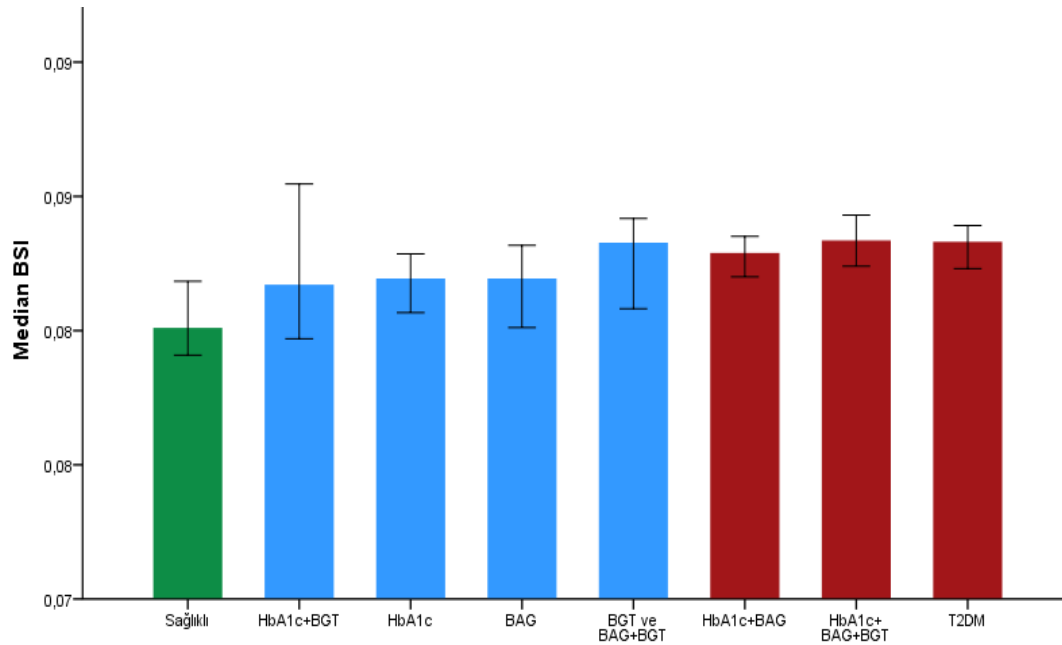
Şekil 4. Grupların visseral adipozite indeksi değerleri (Değerler ortanca $\pm$ %95 güven aralığı olarak ifade edilmiştir)

Alt gruplar VAI değerlerine göre incelendiğinde sağlıklı kontrol grubu ile BAG+HbA1c ($p=0.010$), BAG+BGT+HbA1c ($p<0.0001$) grubu ve T2DM ($p<0.0001$) grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. İzole BAG grubu ile BAG+BGT+HbA1c ($p=0.008$) grubu ve T2DM ($p=0.001$) grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. İzole HbA1c grubu ile BAG+BGT+HbA1c ($p=0.012$) grubu ve T2DM ($p<0.0001$) grupları birbirinden istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Buna göre BAG+BGT+HbA1c grubu ve T2DM gruplarının VAI ortalanca değerleri sağlıklı kontrol grubu, izole BAG ve izole HbA1c gruplarının VAI ortalanca değerlerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca BAG+HbA1c grubunun VAI ortalanca değeri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur.

Alt grupların BSI değerleri Tablo 10 ve Şekil 5’de görülmektedir.

Tablo 10. Grupların vücut şekil indeksi değerleri

	Sağlıklı	BAG	HbA1c	BGT ve BAG+BGT	BAG+ HbA1c	BGT+ HbA1c	BAG+BGT +HbA1c	T2DM
Min	0.0678	0.0688	0.0649	0.0736	0.0528	0.0717	0.0605	0.0709
Maks	0.101	0.0918	0.115	0.0886	0.0977	0.114	0.0965	0.104
Ortalama	0.0801	0.0818	0.082	0.0824	0.0826	0.0836	0.0831	0.0832
95% CI	0.0791 - 0.0812	0.0808 - 0.0829	0.0811 - 0.0830	0.0811 - 0.0837	0.0818 - 0.0835	0.081 - 0.0862	0.0818 - 0.0844	0.0824 - 0.084
Ortanca	0.0801	0.0819	0.0819	0.0833	0.0829	0.0817	0.0834	0.0833
95% CI	0.0791 - 0.0818	0.0802 - 0.083	0.0807 - 0.0828	0.0812 - 0.0841	0.082 - 0.0835	0.0798 - 0.0855	0.0824 - 0.0843	0.0823 - 0.0839
SD	0.00532	0.00481	0.00698	0.00366	0.00592	0.00791	0.00581	0.00547
SEM	0.000532	0.000515	0.000459	0.000657	0.000432	0.001284	0.000645	0.00039



Şekil 5. Grupların vücut şekil indeksi değerleri (Değerler ortanca $\pm$ %95 güven aralığı olarak ifade edilmiştir)

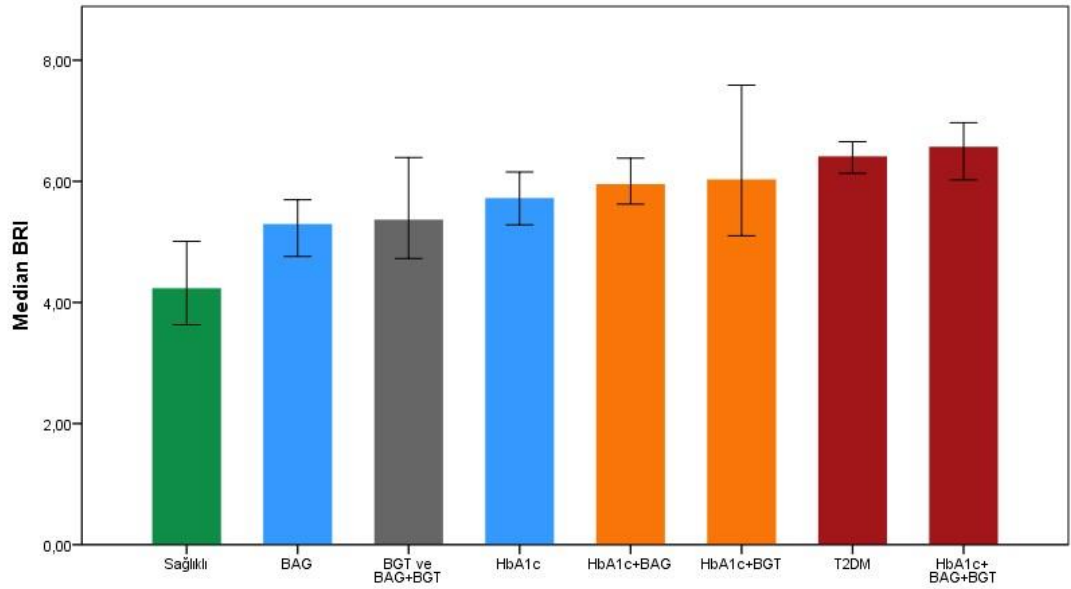
Alt gruplar BSI değerlerine göre incelendiğinde sağlıklı kontrol grubu ile BAG+HbA1C ($p=0.004$), BAG+BGT+HbA1C ($p=0.003$) grubu ve T2DM ($p<0.0001$) grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Buna göre sağlıklı kontrol grubunun BSI ortanca değeri BAG+HbA1C, BAG+BGT+HbA1C grubu ve T2DM gruplarının BSI ortanca değerlerine göre anlamlı düşük bulunmuştur.



Alt grupların BRI değeri Tablo 11 ve Şekil 6'da görülmektedir.

Tablo 11. Grupların beden yuvarlaklık indeksi değeri

	Sağlıklı	BAG	BGT ve BAG+BGT	HbA1c	BAG+ HbA1c	BGT+ HbA1c	T2DM	BAG+BGT +HbA1c
Min	0.858	1.859	2.458	1.769	2.433	2.681	1.944	2.147
Maks	9.178	10.471	9.448	15.354	14.432	15.846	14.902	13.464
Ortalama	4.511	5.521	5.615	6.023	6.385	6.575	6.589	6.78
95% CI	4.147 - 4.875	5.127 - 5.916	4.963 - 6.267	5.725 - 6.32	6.098 - 6.672	5.752 - 7.398	6.306 - 6.872	6.321 - 7.238
Ortanca	4.234	5.295	5.369	5.723	5.954	6.032	6.414	6.572
95% CI	3.769 - 4.718	4.827 - 5.677	4.788 - 6.309	5.29 - 6.122	5.627 - 6.382	5.103 - 7.574	6.138 - 6.656	6.04 - 6.939
SD	1.8362	1.851	1.7769	2.2984	1.9948	2.5046	2.0188	2.0746
SEM	0.1836	0.1984	0.3191	0.1509	0.1455	0.4063	0.1435	0.2305



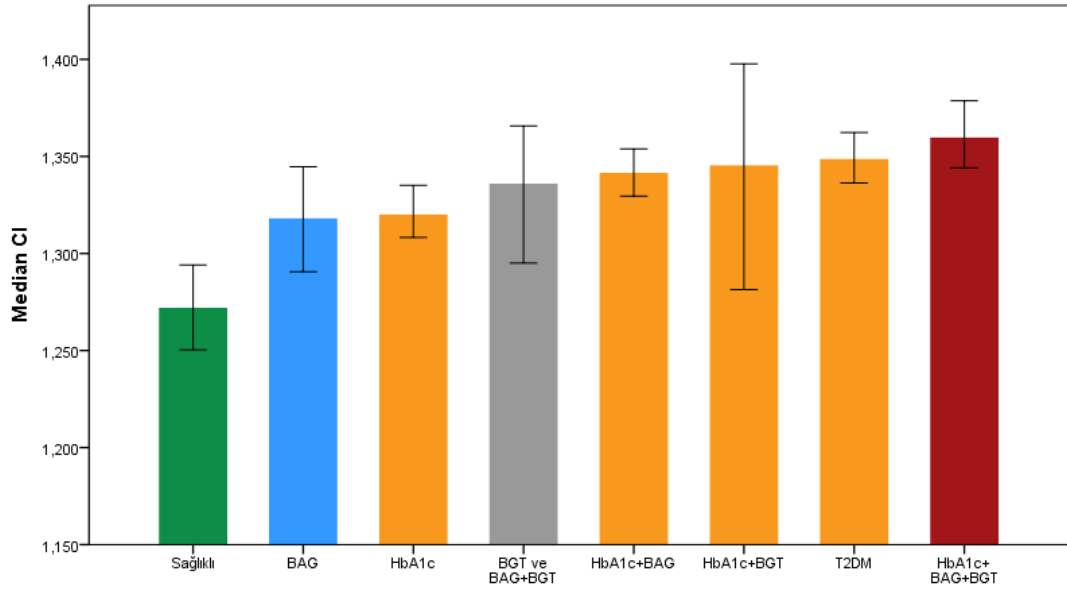
Şekil 6. Grupların beden yuvarlaklık indeksi değeri (Değerler ortanca $\pm$ %95 güven aralığı olarak ifade edilmiştir)

Alt gruplar BRI değerlerine göre incelendiğinde sağlıklı kontrol grubu ile izole BAG ($p=0.036$), izole HbA1c ($p<0.0001$), BAG+HbA1c ($p<0.0001$), BGT+HbA1c ($p<0.0001$), BAG+BGT+HbA1c ($p<0.0001$) grubu ve T2DM ($p<0.0001$) grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. İzole BAG grubu ile BAG+BGT+HbA1c ($p=0.002$) ve T2DM ($p=0.001$) grupları da istatistiksel olarak birbirlerinden farklı bulunmuştur. İzole HbA1c grubu ile BAG+BGT+HbA1c ($p=0.045$) ve T2DM ($p=0.042$) grubu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Buna göre sağlıklı kontrol, İzole BAG ve İzole HbA1c grubunun BRI ortanca değeri BAG+BGT+HbA1c grubu ve T2DM gruplarının BRI ortanca değerlerine göre anlamlı düşük bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunun BRI ortanca değeri yukarıdakilere ek olarak izole BAG, izole HbA1c, BAG+HbA1c ve BGT+HbA1c gruplarının BRI ortanca değerlerine göre anlamlı düşük bulunmuştur.

Alt grupların CI değerleri Tablo 12 ve Şekil 7’de görülmektedir.

Tablo 12. Grupların koniklik indeksi değerleri

	Sağlıklı	BAG	HbA1c	BGT ve BAG+BGT	BAG+ HbA1c	BGT+ HbA1c	BAG+BGT +HbA1c	T2DM
Min	1.042	1.106	1.036	1.17	0.978	1.122	0.954	1.167
Maks	1.525	1.516	1.736	1.454	1.614	1.893	1.569	1.689
Ortalama	1.264	1.312	1.323	1.32	1.341	1.354	1.354	1.353
95% CI	1.245 - 1.283	1.294 - 1.331	1.308 - 1.337	1.295 - 1.346	1.328 - 1.354	1.31 - 1.399	1.334 - 1.375	1.34 - 1.365
Ortanca	1.272	1.318	1.32	1.336	1.342	1.345	1.36	1.349
95% CI	1.251 - 1.293	1.294 - 1.344	1.309 - 1.335	1.297 - 1.365	1.330 - 1.354	1.282 - 1.393	1.344 - 1.378	1.337 - 1.361
SD	0.0962	0.0863	0.1122	0.0695	0.0911	0.1353	0.0932	0.0883
SEM	0.00962	0.00925	0.00736	0.01249	0.00664	0.02195	0.01036	0.00627



Şekil 7. Grupların koniklik indeksi değerleri (Değerler ortanca $\pm$ %95 güven aralığı olarak ifade edilmiştir)

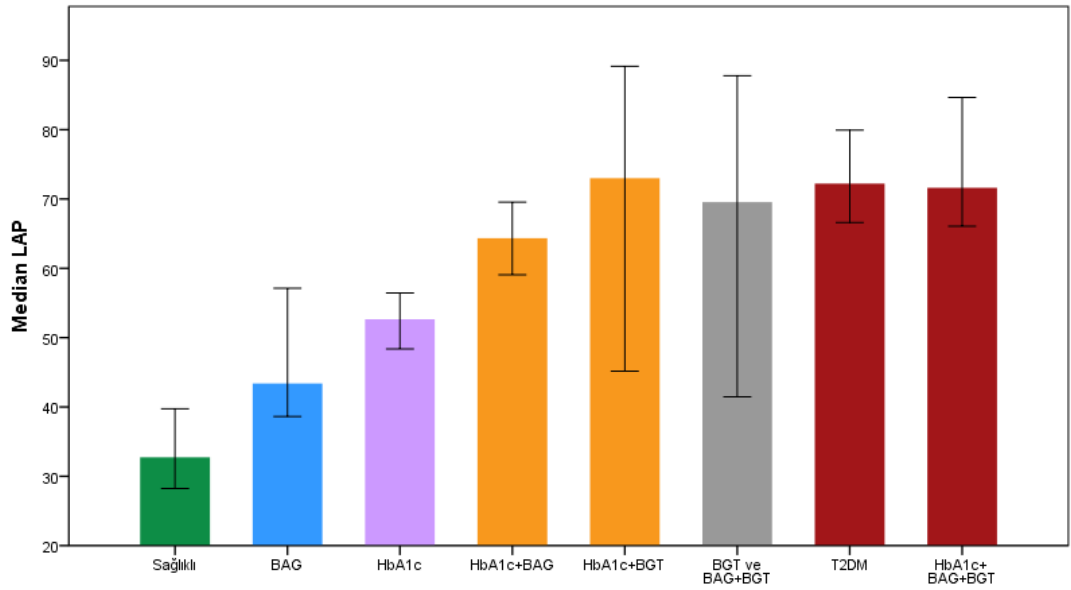
Alt gruplar CI değerlerine göre incelendiğinde sağlıklı kontrol grubu ile izole BAG ($p=0.041$), izole HbA1c ($p<0.0001$), BAG+HbA1c ($p<0.0001$), BGT+HbA1c ($p=0.002$), BAG+BGT+HbA1c ($p<0.0001$) grubu ve T2DM ($p<0.0001$) grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. İzole BAG grubu ile BAG+BGT+HbA1c ($p=0.05$) grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna göre sağlıklı kontrol grubunun CI ortalanca değeri izole BAG, izole HbA1c, BAG+HbA1c, BGT+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c grubu ve T2DM gruplarının CI ortalanca değerlerine göre anlamlı düşük bulunmuştur. İzole BAG grubunun da CI ortalanca değeri BAG+BGT+HbA1c grubunun CI ortalanca değerinden anlamlı düşük bulunmuştur.



Alt grupların LAP değerleri Tablo 13 ve Şekil 8'de görülmektedir.

Tablo 13. Grupların lipit birikim ürünleri değerleri

	Sağlıklı	BAG	HbA1c	BAG+ HbA1c	BGT ve BAG+BGT	BAG+BGT +HbA1c	T2DM	BGT+ HbA1c
Min	0.824	7.294	3.240	10.161	8.073	18.787	6.018	12.171
Maks	220.842	189.568	288.755	413.91	180.953	351.383	691.589	253.63
Ortalama	47.718	60.022	63.004	75.21	66.319	84.353	94.808	82.428
95% CI	39.277 - 56.159	50.803 - 69.242	57.256 - 68.753	67.866 - 82.553	52.229 - 80.408	72.630 - 96.076	83.707 - 105.91	64.074 - 100.783
Ortanca	32.737	43.378	52.648	64.345	69.550	71.627	72.214	73.004
95% CI	28.561 - 38.901	39.372 - 56.062	48.608 - 56.397	59.085 - 69.54	42.708 - 84.665	66.137 - 84.575	67.435 - 79.691	46.671 - 88.544
SD	42.542	43.257	44.437	51.038	38.412	53.017	79.21	55.841
SEM	4.254	4.638	2.917	3.722	6.899	5.891	5.629	9.059



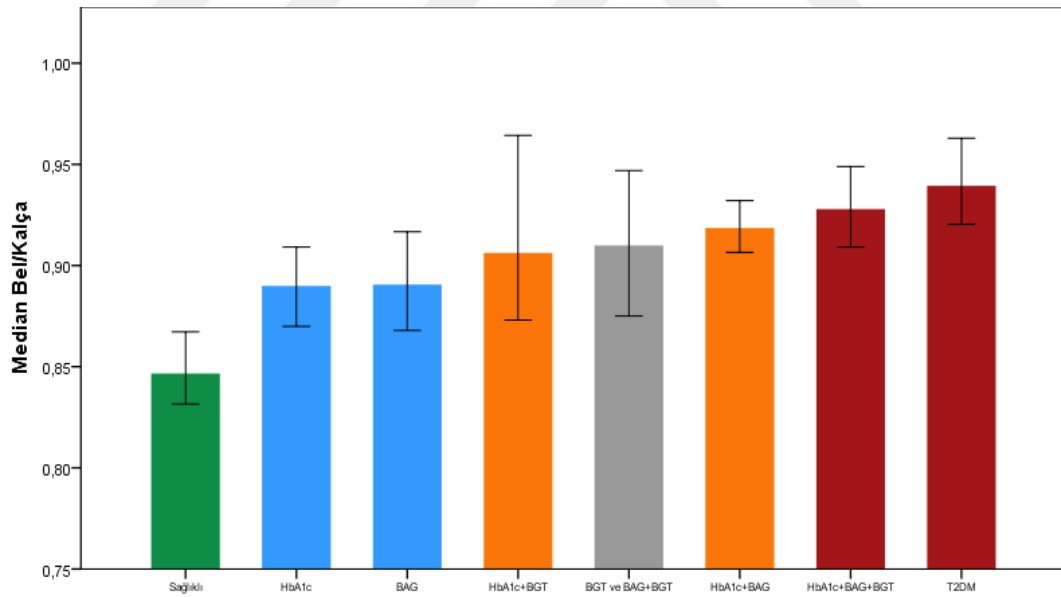
Şekil 8. Grupların lipit birikim ürünleri değerleri (Değerler ortanca $\pm$ %95 güven aralığı olarak ifade edilmiştir)

Alt gruplar LAP değerlerine göre incelendiğinde sağlıklı kontrol grubu ile izole HbA1c ($p=0.005$), BAG+HbA1c ($p<0.0001$), BGT+HbA1c ($p=0.001$), BAG+BGT+HbA1c ($p<0.0001$) grubu ve T2DM ($p<0.0001$) grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. İzole BAG grubu ile BAG+HbA1c ($p=0.048$), BAG+BGT+HbA1c ($p=0.002$) ve T2DM ($p<0.0001$) grupları arasında istatistiksel farklılık bulunmuştur. İzole HbA1c grubu ile BAG+BGT+HbA1c ($p=0.003$) grubu ve T2DM ($p<0.0001$) grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna göre sağlıklı kontrol grubunun LAP ortanca değeri izole HbA1c, BAG+HbA1c, BGT+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c grubu ve T2DM gruplarının LAP ortanca değerlerine göre anlamlı düşük bulunmuştur. İzole BAG ve izole HbA1c grubunun LAP ortanca değeri BAG+BGT+HbA1c grubu ve T2DM gruplarının LAP ortanca değerlerine göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bunlara ilaveten izole BAG grubunun LAP ortanca değeri BAG+HbA1c grubunun LAP ortanca değerinden anlamlı düşük bulunmuştur.

Alt grupların BKO değerleri Tablo 14 ve Şekil 9'da görülmektedir.

Tablo 14. Grupların bel kalça oranı değerleri

	Sağlıklı	HbA1c	BAG	BGT+ HbA1c	BGT ve BAG+BGT	BAG+ HbA1c	BAG+BGT + HbA1c	T2DM
Min	0.677	0.664	0.739	0.755	0.773	0.75	0.613	0.764
Maks	1.075	1.153	1.043	1.211	1.005	1.130	1.273	1.424
Ortalama	0.853	0.892	0.896	0.924	0.902	0.917	0.931	0.946
95% CI	0.837 - 0.869	0.882 - 0.903	0.88 - 0.912	0.891 - 0.957	0.877 - 0.926	0.906 - 0.927	0.911 - 0.95	0.933 - 0.958
Ortanca	0.847	0.89	0.891	0.906	0.91	0.919	0.928	0.939
95% CI	0.834 - 0.867	0.87 - 0.909	0.869 - 0.914	0.874 - 0.959	0.876 - 0.945	0.907 - 0.932	0.909 - 0.949	0.921 - 0.962
SD	0.0806	0.0786	0.0734	0.1003	0.066	0.0744	0.0896	0.0903
SEM	0.00806	0.00516	0.00787	0.01626	0.01186	0.00543	0.00995	0.00642



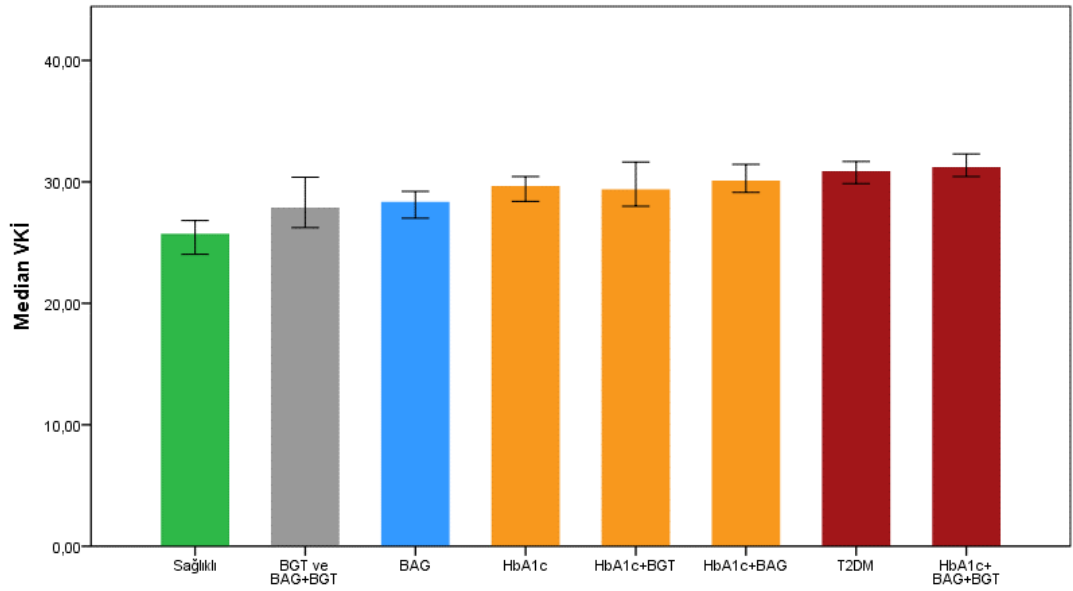
Şekil 9. Grupların bel kalça oranı değerleri (Değerler ortanca $\pm$ %95 güven aralığı olarak ifade edilmiştir)

Alt gruplar BKO değerlerine göre incelendiğinde sağlıklı kontrol grubu ile izole BAG ($p=0.020$), izole HbA1c ($p=0.003$), BAG+HbA1c ($p<0.0001$), BGT+HbA1c ($p=0.003$), BAG+BGT+HbA1c ($p<0.0001$) grubu ve T2DM ($p<0.0001$) grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. İzole BAG grubu ile T2DM ($p=0.001$) grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur. İzole HbA1c grubu ile BAG+BGT+HbA1c ($p=0.01$) ve T2DM ($p<0.0001$) grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna göre sağlıklı kontrol grubunun BKO ortanca değeri izole BAG, izole HbA1c, BAG+HbA1c, BGT+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c grubu ve T2DM gruplarının BKO ortanca değerlerine göre anlamlı düşük bulunmuştur. İzole BAG ve izole HbA1c grubunun BKO ortanca değerleri T2DM grubunun BKO ortanca değerlerine göre anlamlı düşük bulunmuştur. Ayrıca İzole HbA1c grubunun BKO ortanca değeri BAG+BGT+HbA1c grubunun BKO ortanca değerine göre anlamlı düşük bulunmuştur.

Alt grupların VKİ değerleri Tablo 15 ve Şekil 10'da görülmektedir.

Tablo 15. Grupların vücut kitle indeksi değerleri

	Sağlıklı	BGT ve BAG+BGT	BAG	BGT+ HbA1c	HbA1c	BAG+HbA1c	T2DM	BAG+BGT+ HbA1c
Min	15.496	19.628	15.794	20.438	16.218	18.929	16.955	23.03
Maks	39.657	39.472	39.915	42.667	56.094	67.748	52.539	51.69
Ortalama	26.342	28.715	28.865	30.671	30.069	31.339	31.434	31.922
95% CI	25.2 - 27.9	26.93 - 30.5	27.78 - 29.95	28.87 - 32.48	29.24 - 30.9	30.4 - 32.3	30.66 - 32.21	30.67 - 33.18
Ortanca	25.724	27.885	28.355	29.385	29.662	30.109	30.88	31.217
95% CI	24.03 - 26.79	26.36 - 30.23	27.21 - 29.08	28.03 - 31.25	28.4 - 30.43	29.14 - 31.43	29.88 - 31.64	30.45 - 32.25
SD	5.744	4.874	5.076	5.49	6.421	6.671	5.513	5.674
SEM	0.574	0.875	0.544	0.891	0.421	0.486	0.392	0.63



Şekil 10. Grupların vücut kitle indeksi değerleri (Değerler ortanca $\pm$ %95 güven aralığı olarak ifade edilmiştir)

Alt gruplar VKI değerlerine göre incelendiğinde sağlıklı kontrol grubu ile izole HbA1c ($p<0.0001$), BAG+HbA1c ($p<0.0001$), BGT+HbA1c ($p=0.004$), BAG+BGT+HbA1c ($p<0.0001$) grubu ve T2DM ($p<0.0001$) grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. İzole BAG grubu ile BAG+BGT+HbA1c ($p=0.027$) ve T2DM ($p=0.011$) grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Buna göre sağlıklı kontrol grubunun VKI ortanca değeri izole HbA1c, BAG+HbA1c, BGT+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c grubu ve T2DM gruplarının VKI ortanca değerlerine göre anlamlı düşük bulunmuştur. İzole BAG grubunun VKI ortanca değeri BAG+BGT+HbA1c ve T2DM gruplarının VKI ortanca değerine göre anlamlı düşük bulunmuştur.

Tüm hasta gruplarının antropometrik indeksler aracılığı ile birbirleriyle karşılaştırıldıkları detaylı yorumlar tartışma kısmında ele alınmıştır.

Alt grupların laboratuvar verileri Tablo 16'da görülmektedir.

Tablo 16. Grupların laboratuvar verileri

	Sağlıklı	BAG	HbA1c	BGT ve BAG + BGT	BGT + HbA1c	BAG + HbA1c	BAG + BGT + HbA1c	T2DM	p
AST (U/L)	18.5	20	19	21	21.5	20	20	20	0.0026
ALT (U/L)	16	17	16	21	19.5	19	18	19	0.0000
ALP (U/L)	51	73	69	55	67	76	79.5	79	0.0000
GGT (U/L)	14	16	16	24	22	21	19.5	26	0.0000
Hb (g/dL)	13.4	13.8	13.2	14.1	14.1	13.7	13.85	14.25	0.0000
WBC (g/dL)	6.84	7.2	7.265	6.43	7.305	7.235	8.145	7.79	0.0064
PLT (10 ³ xµl)	262.5	272	279	237	261.5	272	278	266	NS
İnsülin (mIU/mL)	7	9.5	8.01	8.8	8.65	9.1	10.5	9.8	0.0163
HDL-K (mg/dL)	56.5	54	55	54	54.5	52	50	50	0.0002
LDL-K (mg/dL)	123	125	131	143	141.5	141	137	139	0.0006
T.kol (mg/dL)	201.5	206	213	232	218.5	223	216	223	0.0022
Trigliserid (mg/dL)	99.5	113	112.5	147	132	130	137	145	0.0000
Üre (mg/dL)	22.8	23.2	25.7	25.3	25.6	27	27.4	28.1	0.0000
Kreatinin (mg/dL)	0.59	0.6	0.58	0.6	0.625	0.61	0.62	0.64	0.0029
Ürik asit (mg/dL)	4.2	4.45	4.8	5.5	4.65	5	5	5.25	0.0000
CRP (mg/dL)	0.2	0.2	0.3	0.35	0.3	0.3	0.5	0.425	0.0000
HOMA	1.619	2.37	1.877	2.333	2.025	2.369	2.813	3.281	0.0000

Değerler median olarak ifade edilmiştir.

p: Gruplar arasında karşılaştırma (Kruskal-Wallis testi)

Alt gruplar laboratuvar verilerine göre incelendiğinde trombosit dışındaki tüm laboratuvar verileri 8 grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Glukoz metabolizmasındaki bozukluğun, tüm metabolizmayı ve sistemleri etkilediğinin göstergesi olarak prediyabet grubunda tanımlayıcı kriterlerin sağlanma sayısı arttıkça, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, GGT), böbrek fonksiyon testleri (Üre, kreatinin), ürik asit düzeyi, lipid parametrelerindeki bozukluklar artış göstermiştir.

4.3.3 Prediyabetin İki Ana Gruba Ayrılması

Bütün antropometrik indekslerin prediyabet alt tiplerindeki ölçümlerini median değerlerine göre sıraladığımızda (Tablo 17) izole BAG ve izole HbA1c yüksekliği olanların ölçüm değerlerinin geri kalan prediyabetlere göre düşük olduğu görülmüştür. Bu durumda prediyabet hastalarını metabolik durumu daha iyi olanlar (izole BAG ve izole HbA1c) ve metabolik durumu daha kötü olanlar (BAG+HbA1c, BGT ve BAG+BGT, BGT+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c) olarak ikiye ayırmanın uygun olduğu görülmüştür.

Tablo 17. Prediyabet alt gruplarının antropometrik ölçüm değerlerine göre sıralamaları

	VAI	LAP	BSI	BRI	CI	VKI	BKO	Toplam	Prediyabet sınıflaması
BAG	1	1	2	1	1	2	2	10	İyi
HbA1c	2	2	2	3	2	4	1	16	
BGT ve BAG+BGT	3	4	5	2	3	1	4	22	Kötü
BGT+HbA1c	4	6	1	5	5	3	3	27	
BAG+HbA1c	5	3	4	4	4	5	5	30	
BAG+BGT+HbA1c	6	5	6	6	6	6	6	41	

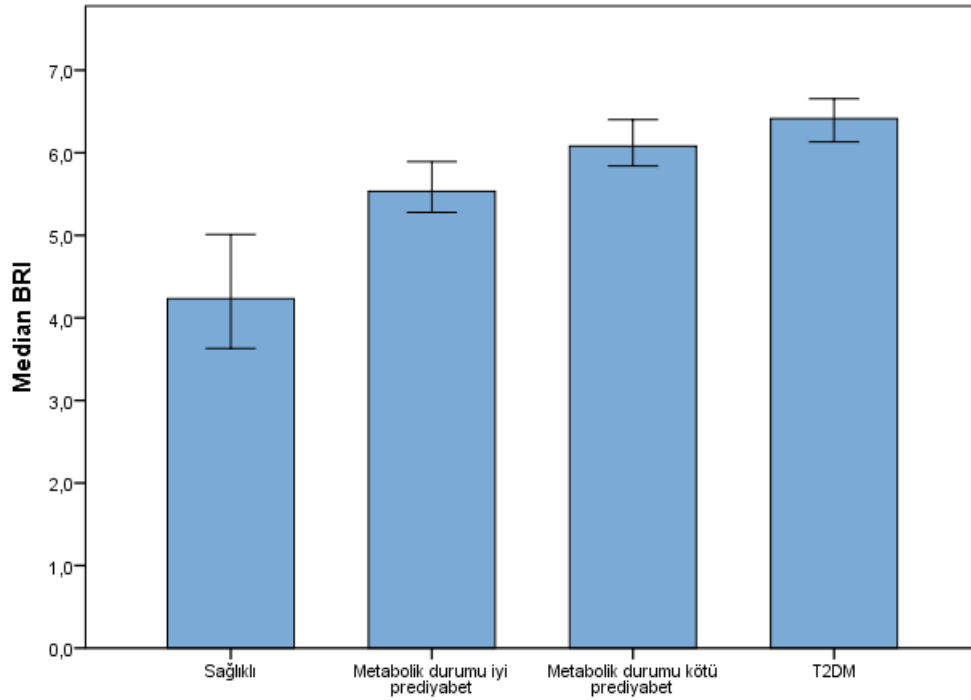
Bu durumda hastalarımızı sağlıklı, metabolik durumu daha iyi prediyabet, metabolik durumu daha kötü prediyabet ve T2DM olarak ayırdığımızda her gruptaki hasta sayıları sırasıyla 100 (%10.5), 319 (%33.4), 338 (%35.4), ve 198 (%20.7) olmuştur. Prediyabeti böyle bir ayırma tabi tutmanın hastaların prognozunu ön görme ve takip stratejilerini belirleme bakımından önemli olduğu düşünülmüştür. Bu ayırımın ne derecede gerçekçi olduğunu test etmek için antropometrik ölçümlerin bu dört grubu ayırmada ne derecede geçerli olduğu ve dört grup arasında metabolik parametreler bakımından fark olup olmadığı araştırmıştır. Bundan sonra dördü grup dendiğinde sağlıklı kontrol grubu, izole BAG veya izole HbA1c gruplarının dahil edildiği metabolik durumu daha iyi olanlar, BGT ve BAG+BGT, BGT+HbA1c, BAG+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c gruplarının dahil edildiği metabolik durumu daha kötü olanlar ve T2DM grupları anlaşılabacaktır.

4.3.4 Dörtlü Grubun Antropometrik Ölçümleri

Dörtlü gruba göre grupların kendi aralarında BRI değerlerine göre yapılan değerlendirme Tablo 18 ve Şekil 11’de görülmektedir.

Tablo 18. Dörtlü grupta vücut yuvarlaklık indeksleri

	BRI			
	Sağlıklı	Metabolik durumu daha iyi	Metabolik durumu daha kötü	T2DM
Min	0.858	1.769	2.147	1.944
Maks	9.178	15.354	15.846	14.902
Mean	4.511	5.886	6.43	6.589
Ortanca	4.234	5.534	6.081	6.414
95% CI	3.769 - 4.718	5.28 - 5.894	5.843 - 6.397	6.138 - 6.656
SD	1.8362	2.194	2.0721	2.0188



Karşılaştırılan 1. grup	Karşılaştırılan 2. grup	p
Sağlıklı	Metabolik durumu daha iyi	(p<0.0001)
Sağlıklı	Metabolik durumu daha kötü	(p<0.0001)
Sağlıklı	T2DM	(p<0.0001)
Metabolik durumu daha iyi	Metabolik durumu daha kötü	(p=0.003)
Metabolik durumu daha iyi	T2DM	(p<0.0001)
Metabolik durumu daha kötü	T2DM	(p=1.000)

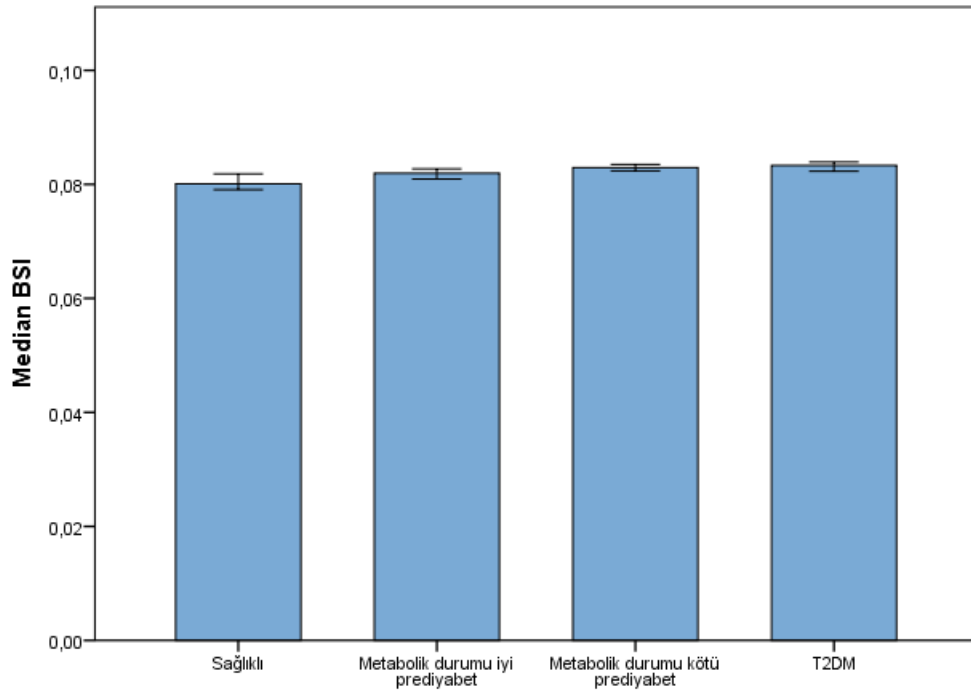
Şekil 11. Dörtlü grupta vücut yuvarlaklık indeksleri (Değerler ortalanca $\pm$ %95 güven aralığı olarak ifade edilmiştir)

Alt gruplar BRI ortalanca değerlerine göre incelendiğinde sağlıklı kontrol grubunun BRI ortalanca değeri, diğer 3 gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır. Metabolik durumu daha iyi olan prediyabet grubunun BRI ortalanca değeri, metabolik durumu daha kötü olan prediyabet grubuna ve T2DM grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Metabolik durumu daha kötü olan prediyabet grubu ile T2DM grubu arasında anlamlılık saptanmamıştır.

Dörtlü gruba göre grupların kendi aralarında BSI değerlerine göre yapılan değerlendirme Tablo 19 ve Şekil 12’de görülmektedir.

Tablo 19. Dörtlü grupta vücut şekil indeksleri

	BSI			
	Sağlıklı	Metabolik durumu daha iyi	Metabolik durumu daha kötü	T2DM
Min	0.0678	0.0649	0.0528	0.0709
Maks	0.101	0.115	0.114	0.104
Mean	0.0801	0.082	0.0828	0.0832
Ortanca	0.0801	0.0819	0.0829	0.0833
95% CI	0.0791 - 0.0818	0.0809 - 0.0827	0.0824 - 0.0835	0.0823 - 0.0839
SD	0.005323	0.006456	0.00597	0.005473



Karşılaştırılan 1. grup	Karşılaştırılan 2. grup	p
Sağlıklı	Metabolik durumu daha iyi	(p=0.026)
Sağlıklı	Metabolik durumu daha kötü	(p<0.0001)
Sağlıklı	T2DM	(p<0.0001)
Metabolik durumu daha iyi	Metabolik durumu daha kötü	(p=0.215)
Metabolik durumu daha iyi	T2DM	(p=0.113)
Metabolik durumu daha kötü	T2DM	(p=1.000)

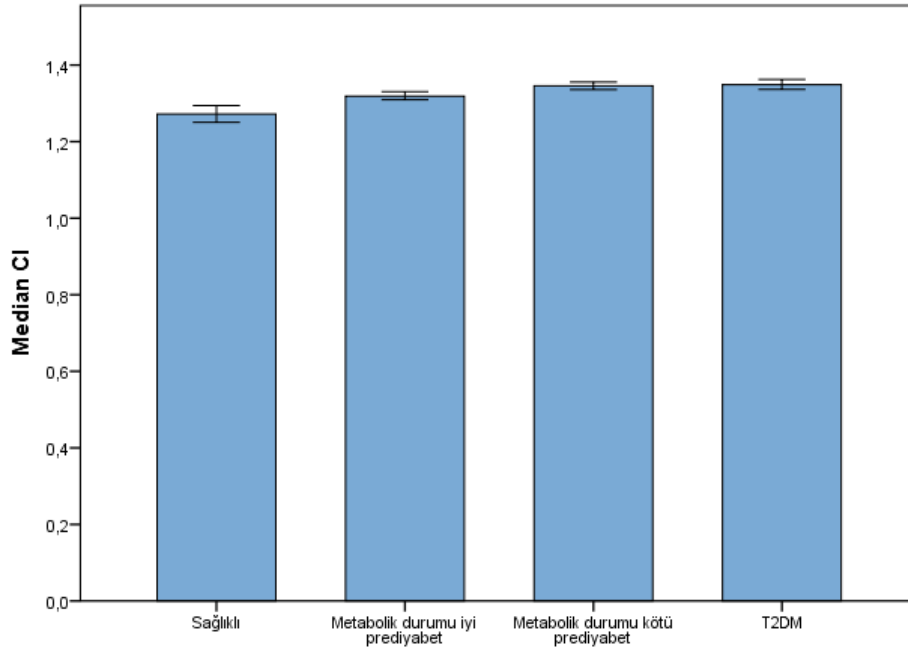
Şekil 12. Dörtlü grupta vücut şekil indeksleri (Değerler ortanca $\pm$ %95 güven aralığı olarak ifade edilmiştir)

Alt gruplar BSI ortalanca değerlerine göre incelendiğinde sağlıklı kontrol grubunun BSI ortalanca değeri, diğer 3 gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır. Metabolik durumu daha iyi prediyabet grubu, metabolik durumu daha kötü prediyabet grubu ve T2DM grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Dörtlü gruba göre grupların kendi aralarında CI değerlerine göre yapılan değerlendirme Tablo 20 ve şekil 13’de görülmektedir.

Tablo 20. Dörtlü grupta koniklik indeksleri

	CI			
	Sağlıklı	Metabolik durumu daha iyi	Metabolik durumu daha kötü	T2DM
Min	1.042	1.036	0.954	1.167
Maks	1.525	1.736	1.893	1.689
Mean	1.264	1.320	1.344	1.353
Ortanca	1.272	1.319	1.346	1.349
95% CI	1.251 - 1.293	1.310 - 1.33	1.336 - 1.355	1.337 - 1.361
SD	0.0962	0.1057	0.0959	0.0883



Karşılaştırılan 1. grup	Karşılaştırılan 2. grup	p
Sağlıklı	Metabolik durumu daha iyi	(p<0.0001)
Sağlıklı	Metabolik durumu daha kötü	(p<0.0001)
Sağlıklı	T2DM	(p<0.0001)
Metabolik durumu daha iyi	Metabolik durumu daha kötü	(p=0.004)
Metabolik durumu daha iyi	T2DM	(p=0.003)
Metabolik durumu daha kötü	T2DM	(p=1.000)

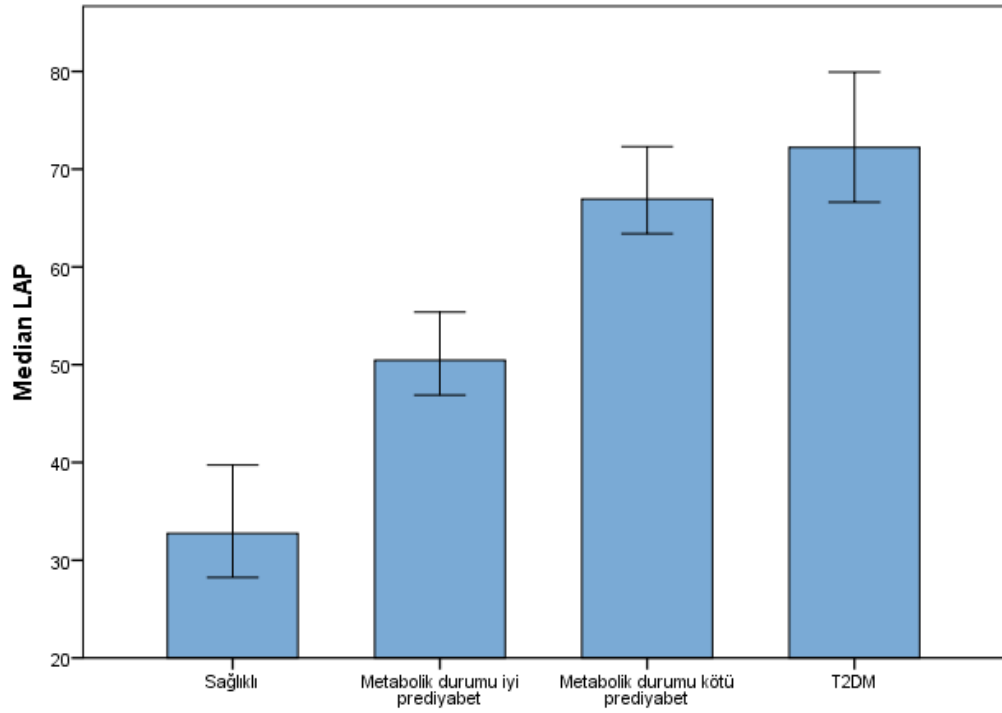
Şekil 13. Dörtlü grupta koniklik indeksleri (Değerler ortalanca $\pm$ %95 güven aralığı olarak ifade edilmiştir)

Alt gruplar CI ortalanca değerlerine göre incelendiğinde sağlıklı kontrol grubunun CI ortalanca değeri, diğer 3 gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır. Metabolik durumu daha iyi prediyabet grubunun CI ortalanca değeri, metabolik durumu daha kötü prediyabet grubu ve T2DM grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Metabolik durumu daha kötü prediyabet grubu ile T2DM grubu CI ortalanca değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Dörtlü gruba göre grupların LAP değerleri Tablo 21 ve Şekil 14’de görülmektedir.

Tablo 21. Dörtlü grupta lipit birikim ürünleri indeksleri

	LAP			
	Sağlıklı	Metabolik durumu daha iyi	Metabolik durumu daha kötü	T2DM
Min	0.824	3.24	8.073	6.018
Maks	220.842	288.755	413.91	691.589
Mean	47.718	62.191	77.397	94.808
Ortanca	32.737	50.457	66.930	72.214
95% CI	28.561 - 38.901	46.935 - 55.213	63.497 - 72.265	67.435 - 79.691
SD	42.5421	44.0712	51.1357	79.2098



Karşılaştırılan 1. grup	Karşılaştırılan 2. grup	p
Sağlıklı	Metabolik durumu daha iyi	(p=0.002)
Sağlıklı	Metabolik durumu daha kötü	(p<0.0001)
Sağlıklı	T2DM	(p<0.0001)
Metabolik durumu daha iyi	Metabolik durumu daha kötü	(p<0.0001)
Metabolik durumu daha iyi	T2DM	(p<0.0001)
Metabolik durumu daha kötü	T2DM	(p=0.298)

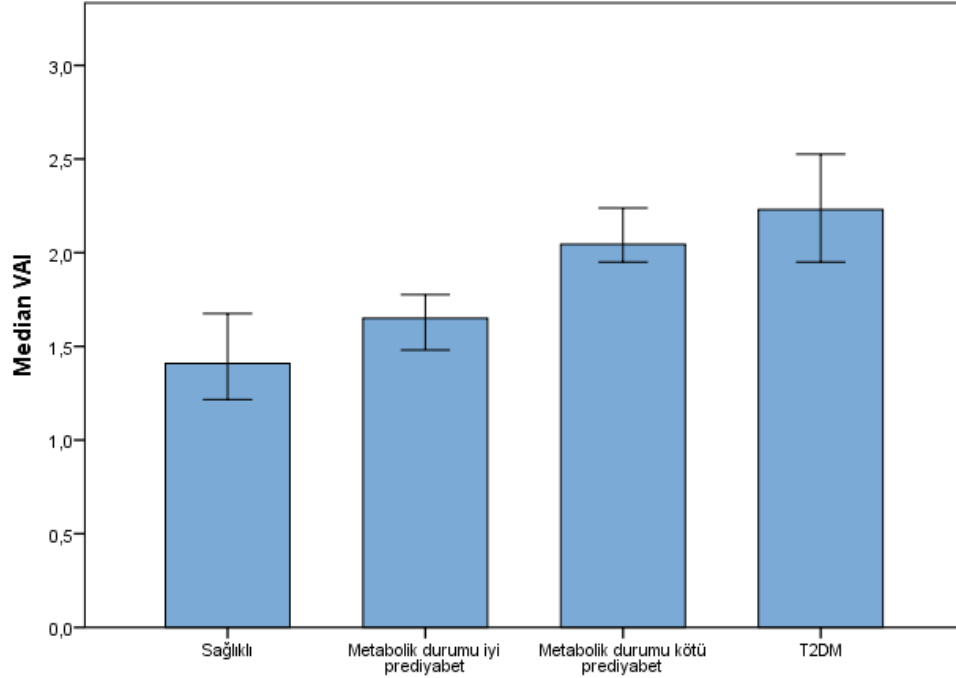
Şekil 14. Dörtlü grupta lipit birikim ürünleri indeksleri (Değerler ortanca $\pm$ %95 güven aralığı olarak ifade edilmiştir)

Alt gruplar LAP ortanca değerlerine göre incelendiğinde tüm alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır.

Dörtlü grupların VAI değerleri Tablo 22 ve Şekil 15’de görülmektedir.

Tablo 22. Dörtlü grupta visseral adipozite indeksleri

	VAI			
	Sağlıklı	Metabolik durumu daha iyi	Metabolik durumu daha kötü	T2DM
Min	0.365	0.241	0.491	0.511
Maks	7.32	15.336	17.967	31.541
Mean	1.859	2.031	2.454	2.967
Ortanca	1.409	1.65	2.044	2.23
95% CI	1.244 - 1.675	1.486 - 1.776	1.951 - 2.235	1.958 - 2.525
SD	1.3356	1.5037	1.8346	2.8998



Karşılaştırılan 1. grup	Karşılaştırılan 2. grup	p
Sağlıklı	Metabolik durumu daha iyi	(p=0.869)
Sağlıklı	Metabolik durumu daha kötü	(p<0.0001)
Sağlıklı	T2DM	(p<0.0001)
Metabolik durumu daha iyi	Metabolik durumu daha kötü	(p<0.0001)
Metabolik durumu daha iyi	T2DM	(p<0.0001)
Metabolik durumu daha kötü	T2DM	(p=0.788)

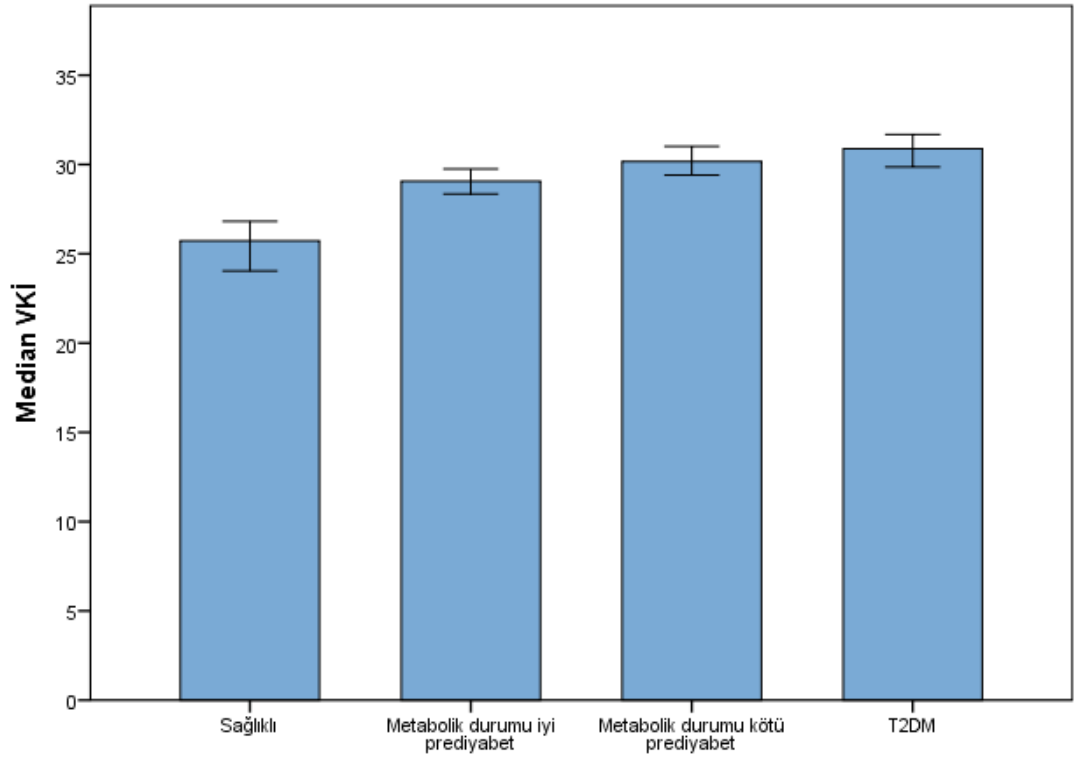
Şekil 15. Dörtlü grupta visseral adipozite indeksleri (Değerler ortanca $\pm$ %95 güven aralığı olarak ifade edilmiştir)

Alt gruplar VAI ortalanca değerlerine göre incelendiğinde sağlıklı kontrol grubunun ve metabolik durumu daha iyi prediyabet grubunun VAI ortalanca değerleri, metabolik durumu daha kötü prediyabet grubunun ve T2DM grubunun VAI ortalanca değerlerine göre anlamlı düşük saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunun VAI ortalanca değeri ile metabolik durumu daha iyi prediyabet grubunun VAI ortalanca değeri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Metabolik durumu daha kötü prediyabet grubu ile T2DM grubu VAI ortalanca değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Dörtlü gruba göre grupların kendi aralarında VKI değerlerine göre yapılan değerlendirme Tablo 23 ve şekil 16'da görülmektedir.

Tablo 23. Dörtlü grupta vücut kitle indeksleri

	VKI			
	Sağlıklı	Metabolik durumu daha iyi	Metabolik durumu daha kötü	T2DM
Min	15.496	15.794	18.929	16.955
Maks	39.657	56.094	67.748	52.539
Mean	26.342	29.740	31.163	31.434
Ortanca	25.724	29.066	30.173	30.880
95% CI	24.035 - 26.786	28.349 - 29.745	29.520 - 30.937	29.877 - 31.645
SD	5.7440	6.0993	6.2046	5.513



Karşılaştırılan 1. grup	Karşılaştırılan 2. grup	p
Sağlıklı	Metabolik durumu daha iyi	(p<0.0001)
Sağlıklı	Metabolik durumu daha kötü	(p<0.0001)
Sağlıklı	T2DM	(p<0.0001)
Metabolik durumu daha iyi	Metabolik durumu daha kötü	(p=0.019)
Metabolik durumu daha iyi	T2DM	(p=0.001)
Metabolik durumu daha kötü	T2DM	(p=1.000)

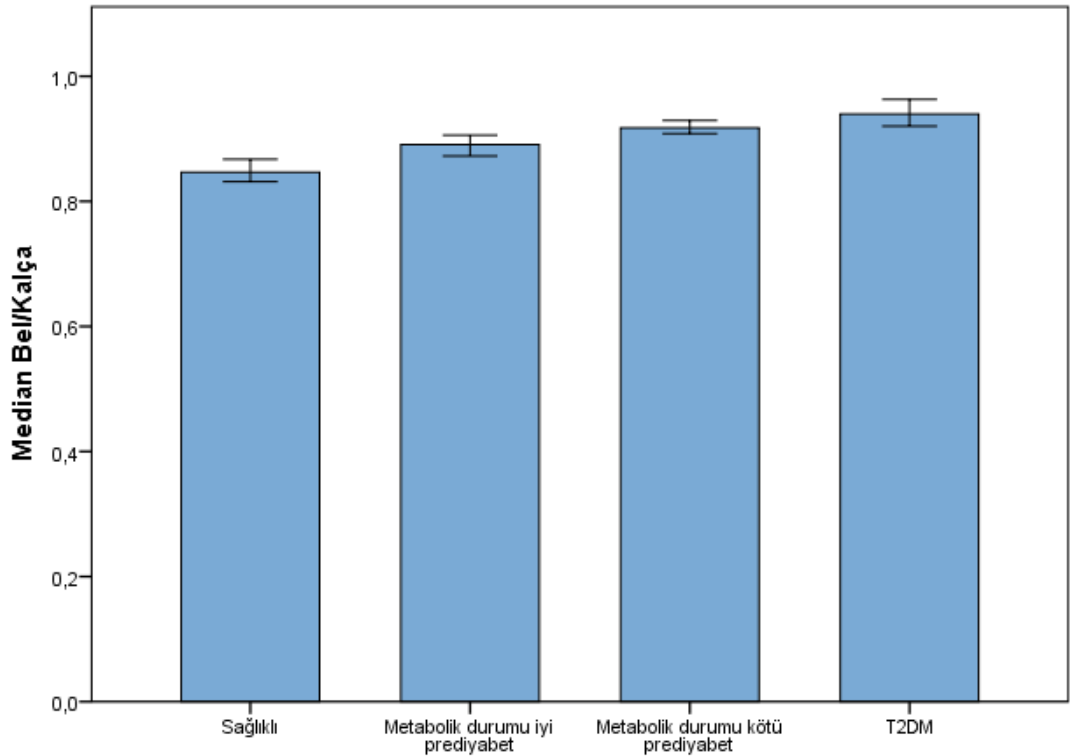
Şekil 16. Dörtlü grupta vücut kitle indeksleri (Değerler ortanca $\pm$ %95 güven aralığı olarak ifade edilmiştir)

Alt gruplar VKI ortanca değerlerine göre incelendiğinde sağlıklı kontrol grubunun VKI ortanca değeri, diğer 3 gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır. Metabolik durumu daha iyi prediyabet grubunun VKI ortanca değeri, metabolik durumu daha kötü prediyabet grubuna ve T2DM grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Metabolik durumu daha kötü prediyabet grubu ile T2DM grubu arasında anlamlılık saptanmamıştır.

Dörtlü gruba göre grupların kendi aralarında BKO değerlerine göre yapılan değerlendirme Tablo 24 ve Şekil 17’de görülmektedir.

Tablo 24. Dörtlü grupta bel kalça oranları

	Bel/Kalça Oranı			
	Sağlıklı	Metabolik durumu daha iyi	Metabolik durumu daha kötü	T2DM
Min	0.677	0.664	0.613	0.764
Maks	1.075	1.153	1.273	1.424
Mean	0.853	0.893	0.919	0.946
Ortanca	0.847	0.891	0.917	0.939
95% CI	0.834 - 0.867	0.873 - 0.904	0.909 - 0.929	0.921 - 0.962
SD	0.0806	0.0771	0.0808	0.0903



Karşılaştırılan 1. grup	Karşılaştırılan 2. grup	p
Sağlıklı	Metabolik durumu daha iyi	(p<0.0001)
Sağlıklı	Metabolik durumu daha kötü	(p<0.0001)
Sağlıklı	T2DM	(p<0.0001)
Metabolik durumu daha iyi	Metabolik durumu daha kötü	(p=0.001)
Metabolik durumu daha iyi	T2DM	(p<0.0001)
Metabolik durumu daha kötü	T2DM	(p=0.014)

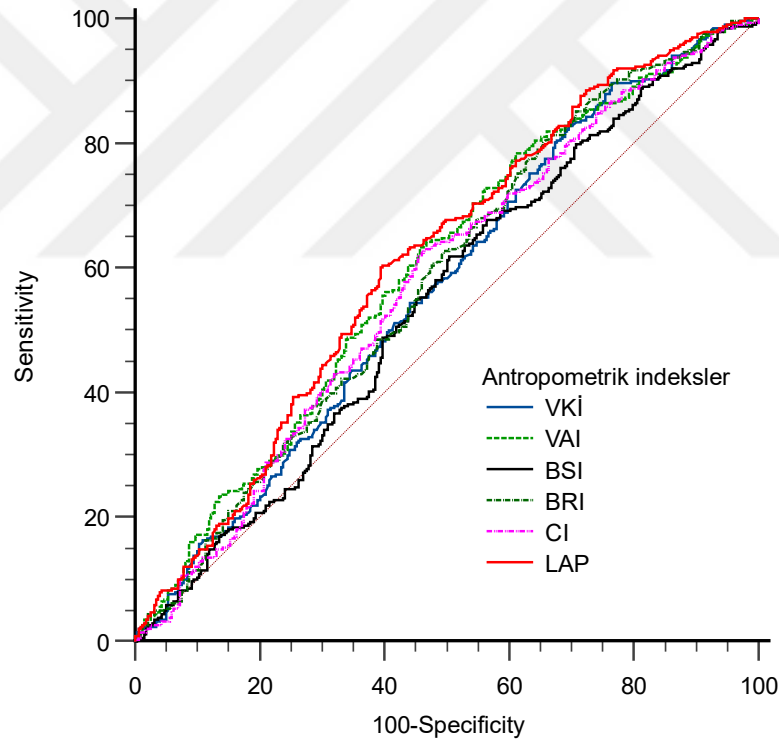
Şekil 17. Dörtlü grupta bel kalça oranları (Değerler ortalama $\pm$ %95 güven aralığı olarak ifade edilmiştir)

Alt gruplar BKO ortalama değerlerine göre incelendiğinde tüm alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır.

Antropometrik indekslerin prediyabetin iyi ve kötü alt gruplarını ayırmadaki istatistiksel değerleri Tablo 25 ve Şekil 18'de görülmektedir.

Tablo 25. Antropometrik indekslerin prediyabetin iyi ve kötü ayırımını yapmadaki istatistiksel değerleri

	AUC	p	Sınır değeri	Sensitivite	Spesivite
VAI	0.598	<0.01	1.7145	63.3	54.2
BRI	0.580	<0.01	4.8164	80.2	34.5
BSI	0.547	0.038	0.0818	61.8	49.5
LAP	0.610	<0.01	58.6429	60.1	60.5
CI	0.576	<0.01	1.3265	61.8	54.5
VKI	0.568	<0.01	26.2188	82.8	30.4
BKO	0.591	<0.01	0.8725	72.8	44.5



Şekil 18. Antropometrik indekslerin prediyabetin iyi ve kötü ayırımını yapmadaki istatistiksel değerleri

Tablo 25’de görüldüğü üzere antropometrik indekslerin prediyabetin iyi ve kötü alt gruplarını ayırdıkları sınır değerlerin p’leri anlamlı bulunmuştur. LAP indeksinin en yüksek AUC değerine sahip olduğu, VKI (p=0.0429) ve BSI

($p=0.0196$) indekslerinden daha güçlü şekilde prediyabetin iyi – kötü alt grup ayrımını yapabildiği bulunmuştur.

4.3.5 Dörtlü Grubun Hipertansiyon ve Laboratuvar Verileri

BSI hariç bütün antropometrik indeks değerleri prediyabetin metabolik açıdan daha iyi ve kötü alt grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Bu farklılık yapılan prediyabet ayrımının gerçekçi bir ayırım olduğunu göstermiştir. Prediyabet ayırımımızın hipertansiyon varlığı ve laboratuvar verileri bakımından da doğruluğunun kanıtlanması açısından aşağıdaki analizler yapılmıştır.

Tüm olgular içerisindeki hipertansiyon yandaş hastalığının 4'lü grup arasındaki dağılım Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Dörtlü grup arasında hipertansiyon oranları

Gruplar	Sayı (n)	Hipertansiyon (n)	%
Sağlıklı	100	10	10
BAG veya HbA1c	319	45	14.1
Diğerleri	338	84	24.9
T2DM	198	64	32.3
TOTAL	955	203	21.3

Dörtlü grup arasında hipertansiyon yüzdeleri açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0.0001$). Sağlıklı kontrol grubundan T2DM grubuna doğru hipertansiyon ek hastalığı olan olgu oranında artış görülmüştür.

Tablo 27. Dörtlü grupta laboratuvar değerleri ve istatistiksel farklılıkları

	Sağlıklı	Metabolik durumu iyi prediyabet	Metabolik durumu kötü prediyabet	T2DM	p1	p2
AST (U/L)	18.5	19	21	20	0.0006	0.048
ALT (U/L)	16	16	19	19	<0.0001	0.005
ALP (U/L)	51	70	76	79	<0.0001	NS
GGT (U/L)	14	16	21	26	<0.0001	0.0001
Hb (g/dL)	13.4	13.4	13.8	14.25	<0.0001	0.002
WBC (g/dL)	6.84	7.26	7.47	7.79	0.0079	NS
PLT (10 ³ xµl)	262.5	276	270.5	266	NS	NS
İnsülin (mIU/mL)	7	8.55	9.24	9.8	<0.0001	NS
HDL kolesterol (mg/dL)	56.5	55	52	50	0.0001	0.011
LDL kolesterol (mg/dL)	123	130	140.5	139	0.0003	0.026
Total kolesterol (mg/dL)	201.5	211	221	223	<0.0001	NS
Trigliserid (mg/dL)	99.5	113	132.5	145	<0.0001	0.0001
Üre (mg/dL)	22.8	25.15	26.3	28.1	0.0002	NS
Kreatinin (mg/dL)	0.59	0.58	0.61	0.64	<0.0001	NS
Ürik asit (mg/dL)	4.2	4.8	5	5.25	<0.0001	0.046
CRP (mg/dL)	0.2	0.3	0.37	0.425	0.0021	0.038
HOMA	1.619	2.02	2.404	3.281	<0.0001	0.026

Değerler median olarak ifade edilmiştir.

p1: Tüm grupların karşılaştırılması (Kruskal-Wallis testi)

p2: Metabolik durumu iyi ve kötü prediyabetlerin karşılaştırması (Dunn Testi)

NS: non-significant (istatistiksel olarak anlamlı değil)

Tüm olgular 4'lü grup olarak bölünüp laboratuvar verilerine göre incelendiğinde trombosit dışındaki tüm laboratuvar verileri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Literatürde metabolik sendromda, aterosklerozda ve alkol dışı yağlı karaciğer hastalığında yükseldiğine dair kanıtlar olan AST, ALT, GGT, hemoglobin, LDL-K, trigliserid, ürik asit, CRP ve HOMA-IR değerleri metabolik durumu daha iyi ve daha kötü prediyabet grupları arasında bakıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu da prediyabeti isabetli bir şekilde böldüğümüz konusunda bizi desteklemektedir.

4.4 Olgularımızda insülin düzeyi ve insülin direnci

Prediyabet ve T2DM patogeneğinde insülin direnci ve insülin yüksekliği temel rol oynamaktadır. Bu sebeple gruplarımızda insülin düzeyinin ve HOMA skorunun dağılımı da prediyabetin alt gruplarının değerlendirilmesi bakımından önemlidir.

4.4.1 HOMA-IR'ın Antropometrik İndekslerle ilişkisi

HOMA-IR skorunun antropometrik ölçümlerle korelasyonu Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28. HOMA-IR ve antropometrik indekslerle ilişkisi

HOMA		BSI	CI	VAI	BKO	BRI	LAP
	Korelasyon katsayısı	0.124	0.343	0.361	0.385	0.500	0.517
	p	0.002	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	Sayı	605	605	605	605	605	605

İnsülin direncini en iyi gösteren antropometrik indeksi bulabilmek için antropometrik indeksler HOMA-IR ile artan korelasyon katsayılarına göre dizilmiştir. Buna göre HOMA-IR ile en korele hareket eden indeks LAP olarak belirlenmiştir ve LAP'ın korelasyon katsayısı, BRI'nın korelasyon katsayısı ($p=0.6908$) dışındaki diğer antropometrik indekslerin korelasyon katsayılarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Diğer bir deyişle insülin direncini en çok gösteren indeks LAP olarak değerlendirilmiştir.

HOMA-IR'nin sağlıklı-prediyabet ayrımı, prediyabet-diyabet ayrımı ve 4'lü gruplara göre belirlediğimiz prediyabetin iyi-kötü alt tiplerine göre yaptığı sınır değerler Tablo 29'de gösterilmiştir.

Tablo 29. HOMA-IR sınır değerler

		AUC	p	Sınır değer	Sensitivite	Spesivite
HOMA	Sağlıklı- Prediyabet	0.688	<0.01	1.9704	71.1	61.7
	Prediyabet - Diyabet	0.677	<0.01	2.4138	69.5	59
	İyi-kötü prediyabet	0.583	0.003	1.5279	80.4	31.6

Tablo 29’de görüldüğü üzere HOMA-IR’nin sağlıklı-prediyabet, prediyabet-diyabet ve prediyabetin iyi - kötü alt gruplarını ayırdıkları sınır değerlerin p’leri anlamlı bulunmuştur. Ancak HOMA-IR için belirlenen sınır değerlerin sensitivite ve spesivite yüzdeleri düşük bulunmuştur.

V. TARTIŞMA

DM dünya çapında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda dünya çapında olduğu gibi ülkemizde de prevalansı artış eğilimindedir (2). Bu artışın insani ve ekonomik yükü ağırlaştıkça diyabeti önlemeye yönelik girişimler de yaygınlaşmaktadır. Çoğu kişi prediyabetin diyabet için yüksek riskli bir durumu temsil ettiği konusunda hemfikirdir ancak diyabetin önlenmesi için farmakoterapinin başlatılıp başlatılmayacağı, ne zaman tedavi başlatılacağı veya hangi tedavinin başlatılacağı, diyabetin komplikasyonlarının ve metabolik etkilerinin hangi aşamada başladığı dahil pek çok konuda halen fikir birliği yoktur. Prediyabet adı verilen, diyabet tanı kriterlerinin karşılanmadığı ancak kan şekeri, HbA1c veya OGTT'nin normal sınırlar içerisinde olmadığı dönemin sandığımız kadar homojen bir hastalık olmadığına dair son zamanlarda giderek artan sayıda çalışma literatüre eklenmektedir(125).

Prediyabet ve diyabet tanısı koyabilmek veya henüz tanı konmamış hastaları daha erken yakalayabilmek için kolay ulaşılabilir, laboratuvar tabanlı olmayan parametrelerin ve risk faktörlerinin arayışı bilim insanlarının çalışmalarına yön vermiştir. Literatürde bu tarz çalışmaların toplandığı bir derlemede en önemli öngördürücülerin yaş, diyabet aile hikayesi, hipertansiyon yandaş hastalığı ve abdominal obezite olduğu gösterilmiştir (126). Abdominal obezite ve bunun en önemli komponenti olan visceral yağlanmanın diyabet için önemli bir değiştirilebilir risk faktörü olduğu bilinmektedir (127, 128). Obeziteyi tanımlamak için ilk kullanılan ölçümler VKİ, bel/kalça çevresi ve bel/boy oranı gibi basit, ulaşılabilir ve kolay uygulanabilir şekilde dizayn edilen ölçümler olmuştur (88). Ancak bu basit ölçümlerin abdominal obezitenin bileşenlerinden biri olan visceral yağ kütlesini ayırt edebilirliği düşük bulunmuştur. Aynı zamanda günümüz teknoloji ve bilgisayar sistemlerindeki gelişmeler ile doku ve organlar üzerinde ölçüm yapımı için daha sofistike aparatlar geliştirilmiş olmasına rağmen çoğu zaman bu

yöntemlerin kolay ulaşılabilir olmaması, maliyet etkin sayılmamaları ve bazen de invaziv yöntemler arasında olmalarından dolayı kolay ulaşılabilen, tekrarlanabilen, maliyet etkin, yüksek sensitivite ve spesifisitede, kardiyovasküler hastalıkları yakalayabilecek yeni antropometrik ölçümler türetilmiştir. Çalışmamızda bu yeni türetilen antropometrik indekslerin prediyabet ve diyabet ile ilişkisi araştırılmış ve prediyabetin alt grupları birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Çalışmamıza sağlıklı kontrol grubu olarak 100 hasta (%10.5), izole BAG 87 hasta (%9.1), izole HbA1c 232 hasta (%24.3), izole BGT 8 hasta (%0.8), BAG+BGT 23 hasta (%2.4), BAG+HbA1c 188 hasta (%19.7), BGT+HbA1c 38 hasta (%4), BAG+BGT+HbA1c 81 hasta (%8.5), tip 2 diyabet 198 hasta (%20.7) alınmıştır.

Çalışmamıza katılan olguların arasında kan şekeri yüksekliği olduğunu bilerek polikliniğimize başvuran hasta sayısı 168 (%20.7) olarak saptanmıştır. Bu durum toplum içerisinde fark edilmeyen kan şekeri yüksekliği oranının hayli fazla olduğu anlamına gelmektedir. Benzer olarak, Center for Disease Control (CDC)'e göre ABD'de her 10 prediyabet hastasının 8'i kendi hastalığını bilmemektedir (129). Bu durum polikliniklerde diyabet tanısının atlanmaması için glukoz parametreleri açısından tarama yapılmasının ve hastaların bu konuda bilinçlendirilmesinin önemini göstermiştir.

Çalışmamıza katılan olguların soygeçmişleri sorgulandığında anne tarafında (dayı, teyze, annecanne, annenin babası) daha çok diyabet hastası olması anneden kalıtılan genler açısından dikkat çekmektedir. Bu bilgi literatür ile de uyumludur ve ileride tarama programlarının yönlendirilmesi açısından fikir verebilir (130).

Çalışmamızda, öncelikle sağlıklı olgular, prediyabetikler ve T2DM hastalarının antropometrik indeksler bakımından farklılıkları araştırılmıştır (Tablo 7). Kullandığımız bütün indeksler (BRI, BSI, CI, LAP, VAI, BKO, VKİ) sağlıklı ve prediyabet hastalarında ve sağlıklı ve T2DM hastalarında istatistiksel olarak farklı çıkmıştır. Bu durum, grupların metabolik açıdan önemli farklar barındırdığını göstermektedir. BRI, LAP, VAI, BKO, VKİ bakımından

prediyabet ve T2DM hastaları arasında farklılık saptanmıştır. Ancak BSI, CI bakımında istatistiksel bir farklılık görülmemiştir. Bu durum bazı prediyabet hastalarının metabolik açıdan T2DM hastalarına daha yakın olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim sağlıklı-prediyabet ve prediyabet-T2DM ayırmaları bakımından antropometrik indekslerin ayırt ettiriciliğini anlamak ve birer sınır değeri belirlemek için yapılan ROC analizleri bu indekslerin sağlıklı-prediyabet ayırımında daha güçlü olduklarını, ama prediyabet-T2DM ayırımında daha zayıf olduklarını göstermiştir (Tablo 8). Antropometrik indeksler arasında BKO diyabetik grubu ayırmada, BRI sağlıklı grubu ayırmada en anlamlı indeks olarak hesaplanmıştır. Antropometrik indekslerin geniş dağılımı prediyabet hastalarının homojen bir grup olmadığını bize düşündürmektedir. Bu durumda prediyabet tanısında kullanılan üç farklı testin izole veya kombine birlikteliklerini hesaba katarak prediyabet hastalarının izole BAG, izole HbA1c, izole BGT, BAG+BGT, BGT+HbA1c, BAG+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c olarak ayrılmasının anlamlı olup olmadığı test edilmiştir. Gerçekte prediyabetin heterojen bir grup olduğu düşüncesi son 10 yıldır gündeme gelmiştir (131). Yeni yapılan çalışmalar prediyabetin tek bir hastalık antitesi olmadığını, farklı patolojilere ve hastalık gelişim yörüngelerine sahip çoklu hastalıkları barındırdığının altını çizmektedir (132). Hepatik glukoneogeneze bozulma, pankreas beta hücre disfonksiyonu, periferik veya hepatik insülin direnci gibi farklı mekanizmaların hastaların açlık plazma glukozlarında veya tokluk kan glukozlarında ayrı ayrı bozukluklara sebep olması hastaları BAG ve BGT gibi sınıflandırmalara ayırmamıza sebep olmuştur. Ancak bu ayırım yeterli midir sorusu sadece bizim değil birçok araştırmacının aklını kurcalamıştır. Literatürde prediyabeti farklı alt gruplara bölen ve bu alt grupları birbirleriyle karşılaştıran birçok yeni çalışma yapılmıştır. Almanya’da Wagner ve arkadaşlarının 2021 yılında Nature Medicine adlı dergide yayınladıkları makalede prediyabeti 6 farklı alt gruba bölmüşler ve bu grupların diyabete ilerleme hızlarını ve komplikasyonlar yönünden karşılaştırmalarını yapmışlardır (133). Vistisen ve arkadaşlarının 2018 yılında The Whitehall II adlı çalışma grubundan yaptıkları bir makalede HbA1c ile prediyabet tanısı alan hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların açlık plazma glukozu veya tokluk plazma

glukozu yüksekliği ile tanı alan gruptan daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmiştir (134). Aynı çalışma grubundan çıkan başka bir makalede ise yeni tanı diyabet hastalarında, tanıyı açlık kan şekeri yüksekliği ve tokluk kan şekeri yüksekliği ile beraber alan grubun sadece açlık kan şekeri veya sadece tokluk kan şekeri yüksekliği ile alan gruba göre daha yüksek oranda VKI'ne sahip oldukları ve daha yüksek oranda kardiyovasküler hastalık riski taşıdıkları belirtilmiştir (135). Çok yakın zamanda yayınladıkları çalışmalarında, Zheng ve arkadaşları çok büyük bir Çinli kohortunda prediyabetik hastaları yine 6 farklı metabolik profil kümesine kabaca kan şekeri metabolizması değerlerine, karaciğer enzim yüksekliklerine, HOMA-IR skorlarına, lipit profillerine ve VKI, BKO gibi antropometrik ölçümlerine göre bölmüşler ve bu alt grupların ortalama 3 yıllık takiplerinde normal kan şekeri metabolizmasına dönmesini ya da diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalık geliştirmesini takip etmişlerdir. Bu takibin sonucuna göre prediyabetin hangi alt grubunda tedaviye öncelik verilmesi gerekliliğine cevap aramışlardır (131). Bu bahsedilen çalışmada hastaların gruplanmasında sadece o kohortun özelliklerine göre yapılmış, evrensel standardize edilmemiş bir yöntem kullanılmıştır. Amerika'da Perreault ve arkadaşlarının 2008 yılında prediyabet hasta grubunda yaptıkları bir çalışmada BAG+BGT kombine grubunda izole BAG grubuna oranla daha fazla beta hücre yetmezliği saptanmıştır (136). Biz de 7 gruba ayırdığımız prediyabet hastalarımızı, bu ayırımın anlamını değerlendirmek üzere antropometrik indeksler bakımından gözden geçirdik.

Çalışmamızda VAI sağlıklı kontrol grubunu, BAG+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c ve T2DM grubundan anlamlı şekilde ayırt edebilmiştir. VAI bakımından BAG+BGT+HbA1c ve T2DM grupları arasında fark bulunmamıştır. VAI'nin diyabet öngördürücüsü olarak kullanıldığı birçok çalışma ve derleme literatürde mevcuttur (18). Liu ve arkadaşlarının 2016 yılında Çin'de 2754 kişiyle yaptığı çalışmada yüksek VAI skoru ile diyabet varlığı korelasyon göstermiştir (137). Yine Çin'de Wei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VAI, VKI ve bel çevresinin diyabet ile ilişkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada VAI daha yüksek oranda diyabet insidansı ile ilişkili bulunmuştur (138). VAI'nin prediyabet öngördürücülüğü için de yararlı bir indeks olduğuna

dair çalışmalar da mevcuttur (139, 140). Ancak literatürde aksini iddia eden çalışmalara da rastlanılmıştır. VAI ve LAP gibi yeni visceral adipozite indekslerinin diyabet riskinin tahmininde basit antropometrik indekslere veya lipid parametrelerine göre hiçbir avantajı olmadığı karşıt bir çalışmada belirtilmiştir (141).

Çalışmamızda BSI sağlıklı kontrol grubunu BAG+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c ve T2DM grubundan anlamlı şekilde ayırt edebilmiştir. BSI bakımından da BAG+BGT+HbA1c ve T2DM hastaları arasında fark saptanmamıştır. Bawadi ve arkadaşlarının 2019 yılında Katarda yaptığı çalışmada BSI'nin diyabetle ilişkisi VKİ den daha güçlü bulunmuştur (142). Ancak BSI'nin diyabet öngördürücüsü olarak VKİ, bel çevresi ve BKO ile karşılaştırıldığı 2 çalışmada da geleneksel antropometrik ölçümlerden üstün olmadığı belirtilmiştir (106, 107).

Çalışmamızda BRI sağlıklı kontrol grubunu izole BAG, izole HbA1c, BAG+HbA1c, BGT+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c ve T2DM den anlamlı şekilde ayırt edebilmiştir. şekil 6'da görüldüğü gibi BRI skorları en yüksek gruplar BAG+BGT+HbA1c grubu ve T2DM grubu olmuştur. Zhao ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı çalışmada BRI'nın diyabet ile VKİ'den daha güçlü bir ilişki gösterdiği ortaya konmuştur (113). 2018 yılında Çin'de yayınlanan 15078 katılımcıyla yapılan çalışmada BRI, BSI ve VKİ'nin diyabeti öngörmedeki üstünlüklerinin karşılaştırıldığı ve BRI'in aralarındaki en kuvvetli diyabetle ilişkili antropometrik ölçüm olduğu görülmüştür (113).

CI, sağlıklı kontrol grubunu izole BAG, izole HbA1c, BAG+HbA1c, BGT+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c ve T2DM den anlamlı şekilde ayırt edebilmiştir. şekil 7' de görüldüğü gibi CI skorları en yüksek gruplar BAG+BGT+HbA1c grubu ve T2DM grubu olmuştur. Brezilya'da Andrade ve arkadaşlarının 573 kadın olguyu analiz ettiği bir çalışmada, CI yüksek olan hasta grubunda DM sıklığı %22 olduğu bununla birlikte CI yüksek olan grupta ortalama açlık kan şekeri ve diyabet gelişme olasılığı diğer gruptan daha fazla olduğu belirtilmiştir (119).

Çalışmamızda BAG+BGT+HbA1c ve T2DM grubunun LAP değerleri sağlıklı kontrol grubundan, izole BAG grubundan ve izole HbA1c grubunun LAP değerinden anlamlı yüksek bulunmuştur. Ahn ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada LAP'ın diyabet taraması için kullanılabileceği belirtilmiştir (143). Yang ve arkadaşlarının Güney Kore'de 4281 katılımcıyı 3 yıl takip ettikleri çalışmada yüksek LAP grubunda diyabet gelişme oranının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (144). Çin'de yapılan Guangzhou kalp çalışmasında LAP'ın diyabet öngördürücülüğü trigliserid-glukoz indeksi ve VAI indekslerinden daha az ilişkili olsa da anlamlı bulunmuştur (145).

Çalışmamızda BKO sağlıklı kontrol grubunu izole BAG, izole HbA1c, BAG+HbA1c, BGT+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c ve T2DM gruplarından anlamlı şekilde ayırt edebilmiştir. En yüksek skoru izole HbA1c ile bile farklılık gösteren T2DM grubu oluşturmuştur. Hollanda'da 2021 yılında çoklu etnik kökene sahip olgular arasında yapılan bir çalışmada BKO'nın da aralarında bulunduğu VKI, bel çevresi ve biyoelektrik empedans cihazı ile vücut yağ yüzdesinin ölçüldüğü parametreler içerisinde T2DM'nin en tutarlı belirleyicisinin BKO olduğu gösterilmiştir (146). Ancak literatürde bunun tersine BKO'nın VKI'den ve bel çevresinden anlamlı üstünlüğü bulunamadığı hatta diyabetik hasta popülasyonunu, bel/boy oranından daha az oranda yansıttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (147, 148).

Çalışmamızda VKİ, sağlıklı kontrol grubunu HbA1c, BAG+HbA1c, BGT+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c ve T2DM gruplarından anlamlı şekilde ayırt edebilmiştir. İzole BAG grubu ile de ayırım gösteren BAG+BGT+HbA1c ve T2DM grupları arasında BAG+BGT+HbA1c en yüksek skoru almıştır. En çok bilinen ve kullanılan antropometrik indekslerden sayılan VKI'nin literatürde diyabet ve komplikasyonları ile ilişkilendirildiği birçok çalışma mevcuttur (149). Hindistan'da 2017 yılında yapılan bir çalışmada BKO ve bel/boy oranı ile diyabet ayırt ettiriciliği bakımından karşılaştırıldığı bir çalışmada ismi geçen antropometrik indekslerden daha anlamlı bulunmuştur (150).

Antropometrik indekslerin prediyabet alt gruplarındaki değerleri bir arada incelendiğinde (Tablo 16) izole BAG ve izole HbA1c gruplarının geri kalan prediyabet gruplarından daha iyi özelliklere sahip oldukları görülmüştür. Ancak izole BAG ve izole HbA1c grubunun BRI, CI, LAP, BKO, VKI gibi birçok indekste sağlıklı kontrol grubu ile anlamlı farklılık göstermesi bu iki prediyabet alt grubunun sağlıklı kontrol grubu ile de birlikte değerlendirilmemesi gerektiğini bize göstermiştir. Aynı zamanda bu iki prediyabet alt grubu diğer prediyabet alt gruplarının aksine BAG+BGT+HbA1c ve T2DM grubundan da anlamlı olarak ayrılmıştır. Bu aşamadan sonra prediyabetin alt tiplerinin metabolik durumu daha iyi ve daha kötü gruplar olarak adlandırılmasına karar verilmiştir. Metabolik durumu daha iyi prediyabet grubuna izole BAG ve izole HbA1c alınmıştır. Geri kalan prediyabet alt grupları (BGT ve BAG+BGT, BGT+HbA1c, BAG+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c) metabolik durumu daha kötü prediyabet grubu çatısı altında birleştirilmiştir. Bu şekilde “4’lü grup” olarak adlandırılan sınıflama yapılmıştır.

Dörtlü grup şeklinde ayırdığımız sağlıklı kontrol, metabolik durumu daha iyi prediyabet, metabolik durumu daha kötü prediyabet, T2DM grupları antropometrik indeksler aracılığıyla yeniden birbirleriyle karşılaştırılmış ve başta en fazla LAP olmak üzere BSI dışındaki tüm indekslerde metabolik durumu daha iyi prediyabet, metabolik durumu daha kötü prediyabet arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir. Bu durum prediyabetin iyi ve kötü ayırımını doğru ve gerçekçi yaptığımız konusunda bizi desteklemiştir. Diyabetin prognozu, diyabet komplikasyonları ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu literatürde gösterilmiş olan hipertansiyon varlığı ve AST, ALT, GGT, hemoglobin, LDL-K, HDL-K, trigliserid, ürik asit, CRP ve HOMA-IR gibi bazı laboratuvar verilerinin bu ayırımla ilişki göstermesi de metabolik durumu daha iyi prediyabet ve kötü prediyabet ayırımının prediyabet hastalarının yönetiminde dikkate alınması gereken, anlamlı bir ayırım olduğunu göstermiştir (151–155). Örneğin, artan adipöz dokunun kronik subklinik inflamasyon aracılığı ile insülin direncini ve T2DM gelişimini desteklediği düşünülmektedir. Adipöz dokudan salınan tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin-6 gibi sitokinler CRP üretimini artırmaktadır (151). Bizim

çalışmamızda da iyi prediyabetiklerde CRP ortalaması 0.599 mg/dL bulunmuşken, kötü diyabetiklerde 0.679 mg/dL bulunmuştur ($p=0.038$). GGT düzeyinin de metabolik sendromda kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (153). Metabolik açıdan daha kötü prediyabetiklerde, iyi prediyabetiklerden daha yüksek GGT düzeyi olması (21 U/L'ye 16 U/L; $p<0,0001$) kötü prediyabetiklerin metabolik bakımdan daha büyük riske sahip olduğunu düşündürmüştür. Başta ALT olmak üzere AST ve GGT yüksekliğinin yeni tanı almış T2DM hastalarındaki metabolik sendromun artmış kan basıncı, artmış trigliserid seviyesi ve abdominal obezite komponentleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (156). Bizim çalışmamızda da metabolik açıdan daha iyi ve kötü prediyabetik gruplar arasında ALT ve AST nin sırasıyla 16 U/L – 19 U/L ($p=0.005$) ve 19 U/L – 21 U/L ($p=0.048$) olması bahsi geçen literatürle uyumlu bulunmuştur. Artmış ürik asitin karaciğer hücresinde AMP-aktivasyonlu protein kinazı bloke ederek glukoneogenezi uyardığı, endotelial nitrik oksit salınımını azaltarak hem insülin direnci hem de endotelial disfonksiyon üzerinden kan basıncının yükselmesine yol açtığı, adipositlerde oksidatif stresi indükleyerek adiponektin sentezini azalttığı ve bunun da insülin direncine katkıda bulunduğu, bu mekanizmalar üzerinden diabetes mellitus gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (157). Bizim çalışmamızda da metabolik durumu daha iyi prediyabet grubunun ürik asit seviyesi 4.8 mg/dL, metabolik durumu daha kötü prediyabet grubunun ürik asit seviyesi 5 mg/dL, T2DM grubunun ürik asit seviyesi 5.25 mg/dL bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş görülmüştür ($p<0.0001$). Finlandiya'da 437 katılımcılı bir çalışmada, tüm katılımcılarda başlangıç hemoglobin düzeyleri ile 20 yıllık takiplerinde BAG, BGT ve T2DM gelişme prevalansları karşılaştırılmış ve prediyabet gelişen 129 kişinin ve T2DM gelişen 98 kişinin, normoglisemik kişilere göre başlangıçtaki hemoglobin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (158). Bizim çalışmamızda da yeni tanı T2DM hastalarının hemoglobin seviyesi 14.25 mg/dL, metabolik durumu daha kötü prediyabet grubunun hemoglobin seviyesi 13.8 mg/dL ve matabolik durumu daha iyi prediyabet grubunun hemoglobin seviyesi 13.4 mg/dL ölçülmüştür ($p=0.002$). Kan basıncı ve T2DM arasındaki ilişkinin

araştırıldığı 30 prospektif çalışmanın meta-analizinde, sistolik kan basıncındaki her 20 mm/Hg'lık ve diyastolik kan basıncındaki her 10 mm/Hg'lık artış sırasıyla %58 ve %52 daha yüksek yeni tanı T2DM riski ile ilişkilendirilmiştir (159). Bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubundan T2DM grubuna doğru giderek artan oranda (%10, %14.1, %24.9, %32.3) hipertansiyon ek hastalığı görülmüştür. Diyabetik sürece doğru zamanla artan insülin direnci adipositlerde lipolizi artırır ve serbest yağ asitlerinin dolaşıma salınmasına neden olur. Bu serbest yağ asitlerinin karaciğere taşınması VLDL-K (Very low density lipoprotein) sentezinin artmasına neden olmaktadır. İnsülin ile uyarılan lipoprotein lipazın diyabetik süreçte azalmış aktivitesiyle beraber serumdan temizlenemeyen VLDL-K ve şilomikron gibi serbest yağ asitlerinden zengin lipoproteinlerin oranı zamanla artmaktadır. Artmış VLDL-K yükü, karşılaması yetersiz de olsa LDL-K artışına neden olur. Yine artmış VLDL-K yükü, trigliserid ve kolesterol esteri alışverişi yaptığı HDL'nin de düzeyinin düşmesine katkıda bulunur (160). Bizim çalışmamızda da metabolik açıdan daha iyi ve daha kötü prediyabet grupları arasında sırasıyla LDL-K (130 mg/dL – 140.5 mg/dL), HDL-K (55 mg/dL – 52 mg/dL), trigliserid (113 mg/dL – 132.5 mg/dL) açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (Sırasıyla $p=0.026$, $p=0.011$, $p=0.0001$) .

Prediyabet hastalarının bir kısmı T2DM hastalığına ilerlerken bir kısmı sadece basit yaşam tarzı değişiklikleriyle tekrar normoglisemik hale dönmekte ve T2DM komplikasyonlarına maruz kalmamaktadır (161). Hangi prediyabetik hastaların diyabet progresyonuna daha yakın olduğu sorusu akıllara gelmiştir ve prognozun belirlenmesi açısından prediyabetin metabolik bakımdan iyi ve kötü alt gruplara ayrılması fikri ortaya çıkmıştır. Literatürde bu amaçla prediyabet hasta gruplarının diyabete progresyonu yönünden birbirleriyle karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan 103 tanesinin toplandığı Cochrane derlemesinde T2DM gelişme kümülatif insidansı en fazla $HbA1c > 6\%$ grubunda olmak üzere, BAG+BGT , $HbA1c > 5.7\%$, izole BAG, izole BGT şeklinde sıralanmıştır (162). Ancak daha önce de bahsedildiği gibi prediyabetin çalışmamızdaki şekliyle alt gruplara ayrıldığı bir literatüre rastlanılmamıştır. Bu nedenle başka çalışmalarda olmayan gruplarımızın

diyabet progresyonu yönünden değerlendirildiği örnek karşılaştırılmalı veri sunulamamaktadır.

Toplumda prediyabet çok yaygın olarak bulunmaktadır. Bütün hastalar T2DM riskine sahip olarak değerlendirilir ve takip ve tedaviye alınırsa bu durumun sağlık sistemi ve ülke ekonomisi için büyük bir yük teşkil edeceği bilinmektedir. Diyabet tedavisinde olduğu gibi yaşam tarzı değişikliği prediyabet tedavisinde de medikal tedaviden çok daha faydalı bulunmuştur (163). ADA ve TEMD klavuzlarında belirtildiği üzere prediyabetik hastalar içerisinde 60 yaşın altındakilerde, beden kitle indeksi ≥ 35 kg/m² hesaplananlarda, daha önce gestasyonel diyabet öyküsü, birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü, hipertansiyon, hipertrigliseridemi veya HDL-K düşüklüğü olanlarda BAG ve BGT birlikteliği varsa veya HbA1c prediyabet düzeyinde ise yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak medikal tedavi önerilmiştir (21). Çalışmamızın diğer önemli bir bulgusu BAG+BGT+HbA1c grubunun antropometrik indeksler bakımından T2DM hastalarıyla aynı düzeyi göstermiş olduğunun kanıtlanmasıdır. Hiçbir antropometrik indeks BAG+BGT+HbA1c ve T2DM arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu nedenle BAG+BGT+HbA1c özelliği gösteren hastaların prognozlarının T2DM hastalarına benzeyebileceği ve T2DM gibi ele alınıp takip ve tedavi edilmelerinin uygun olacağı anlaşılmaktadır.

Diyabetin komplikasyonlarının prediyabetik dönemden başladığı iyi bilinmektedir (61). Ancak mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonlar için düzenli tarama yapılması konusunda herhangi bir profesyonel kuruluş resmi olarak prediyabetli bireyler için tavsiyede bulunmamaktadır. Bunun nedeni, bu taramaların etkinliği ve maliyet etkinliği hakkında yetersiz veri bulunmasıdır (163). Çalışmamızda metabolik açıdan daha kötü olarak sınıflandırdığımız BGT ve BAG+BGT, BGT+HbA1c, BAG+HbA1c, BAG+BGT+HbA1c grupları komplikasyonların taranmaya başlanacağı prediyabetik popülasyonun seçiminde gelecekteki daha kapsamlı çalışmalara yol gösterici olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda antropometrik indekslerin insülin direnci ile aralarındaki ilişkiye bakılması hedeflenmiş ve bu amaçla insülin direnci göstergesi olarak olguların HOMA-IR'leri hesaplanmıştır. HOMA-IR ile antropometrik indekslerin korelasyon katsayılarına bakıldığında hepsi anlamlı saptanmıştır. Literatürde antropometrik indeksler ile HOMA-IR'nin korele artış gösterdiğini gösteren çalışmalar da bizi desteklemektedir (164). Hesapladığımız tüm indeksler arasında HOMA-IR ile en yüksek korelasyon katsayısına sahip indeks LAP olarak görülmüştür ve LAP'ın korelasyon katsayısı BRI'nın korelasyon katsayısı dışındaki diğer tüm antropometrik indekslerin korelasyon katsayısından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer bir deyişle insülin direncini en çok yansıtan indeks LAP olarak bulunmuştur. Bu tespitimiz 2012 yılında Xia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LAP'ının diyabetik olmayan bireylerde insülin direncini VKI ve bel çevresinden daha iyi gösterdiği bilgisi ile uyumludur (165).

Daha önce de belirttiğimiz gibi dünya çapında belirlenmiş net bir HOMA-IR değeri bulunmamaktadır. Her etnik grupta araştırılan hastalıklara bağlı olarak bulunan değerler birbirinden farklıdır (124). Çalışmamızda HOMA-IR'nun sağlıklı kontrol grubu, prediyabet, T2DM gruplarını birbirinden ayırt edebilirliğine bakmak istenmiş ve bu gruplar arasında sınır değerleri hesaplanmıştır. Diyabet için anlamlı HOMA-IR >2.41 olarak bulunmuştur. Sağlıklı için anlamlı HOMA-IR <1.97 olarak bulunmuştur. Ancak bulunan sınır değerlerin ROC eğrilerindeki AUC değerleri, sensitivite ve spesifite oranları düşük bulunduğu için HOMA-IR nin diyabet tanısı olarak güvenilirliği düşük bulunmuştur. Bu tespiti destekleyen birçok çalışmaya literatürde karşılaşılmıştır. Carillo-Larco ve arkadaşlarının 2018 yılında Peru'da yaptıkları çalışma HOMA-IR'nin diyabet için tanı testinden ziyade risk grubunu belirlemek için kullanılmasının daha doğru olduğunu belirtmişlerdir (166). Khayamzadeh ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada ise HOMA-IR'nin prediyabet ve diyabet ile pozitif korelasyon göstermesine rağmen tek başına iyi bir tanı kriteri olmadığını vurgulamaktadır (152). Park ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı çalışmada HOMA-IR nin diyabet

öngördürücülüğü, antropometrik indekslerden biri olan Trigliserid-glukoz indeksi ile karşılaştırıldığında daha başarısız bulunmuştur (20).

Çalışmanın güçlü yanları, oldukça yüksek sayıda hastada çalışılmış olması, hastaların retrospektif dosya taramalarıyla değil, poliklinik başvurusu sırasında toplanmış olması çalışmanın güçlü yanlarından. Prediyabet grubu ilk defa bir çalışmada bu kadar fazla alt gruba ayrılmıştır. Ülkemizde ve dünyada tek bir çalışmada birçok yeni lipid bazlı antropometrik ölçümün beraber hesaplandığı ve birbirleriyle prediyabet öngördürücülüğü açısından karşılaştırıldığı ilk çalışma olmuştur. Prediyabet hastaları ilk kez metabolik durum yönünden daha iyi prediyabet ve daha kötü prediyabet olarak ikiye ayrılmış ve bu ayrımın anlamlı ve gerçekçi bir ayırım olduğu gösterilmiştir. Ancak prospektif kohort çalışmalarla iyi prediyabet ve kötü prediyabet hastalarının gerçekten prognoz bakımından da birbirinden farklı olup olmadığı kanıtlanmalıdır. Ayrıca iyi prediyabet hastalarının ne kadarının normoglisemik hale döndüğü de takip edilmelidir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, çalışmanın kesitsel bir çalışma olması ve yaptığımız prediyabet ayırımlarının prognozu ne derecede yansıttığının prospektif olarak test edilememiş olmasıdır. Ayrıca tek merkezden yapılmış olması, yaptığımız ayrımın prospektif bir çalışmayla gerçek prognozla ilişkisinin gösterilememiş olması, prediyabeti böldüğümüz alt gruplarda izole BGT grubunun toplam 8 kişi olması ve BAG+BGT grubuyla beraber istatistiksel değerlendirilmeye sokulması çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır.

Tüm bu veriler prediyabetin çok heterojen bir grup olduğunu düşündürmüştür. Tüm prediyabetik hastalara aynı şekilde yaklaşılması gerekmektedir. Muhtemelen metabolik durumu daha iyi prediyabet hastaları basit yaşam tarzı değişikliği tedbirleriyle normoglisemik hale gelebileceklerdir. Tersine BAG+BGT+HbA1c hastalarının da en az tip 2 diyabet kadar dikkat edilmesi gereken bir grup olduğu ve bu grubun da tedavi başlangıcı açısından değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Ayrıca çalışmamızın bir diğer amacı olan antropometrik indekslerin, her ne kadar sağlıklı kontrol grubundan T2DM grubuna doğru anlamlı şekilde artış gösterse de, T2DM tanısı koymak

için geçerli parametreler olmadıkları anlaşılmıştır. Antropometrik indeksler arasında LAP indeksi, hem HOMA-IR ile en korele artış gösteren indeks olması hem de metabolik durum yönünden iyi ve kötü olarak adlandırdığımız prediyabetik grubu en iyi ayıran indeks olması yönüyle diğerk antropometrik indekslerden pozitif yönde ayrışmıştır. Ancak bizim çalışmamızda yer almayan birçok antropometrik indeks bulunmaktadır ve bu antropometrik indekslerin de dahil edildiği daha kapsamlı geniş katılımlı prospektif izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.



VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Prediyabet, kan glukozu seviyesinin normalin üzerinde ancak diyabet eşiklerinin altında olması olarak tanımlanmaktadır. Ancak içerisinde birçok fizyopatolojinin birbiri içerisine girdiği heterojen bir süreç olduğu son on yıldır anlaşılmaya başlanmıştır. Prediyabetin alt sınıflara ayrılması ve bu grupların karşılaştırılması ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda, ülkemizde ve dünyada hiç yapılmadığı şekliyle prediyabet 7 alt gruba ayrılmış ve bu alt grupların antropometrik indeksler aracılığı ile birbirleriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Antropometrik indeksler aracılığıyla prediyabet hastaları metabolik durumu daha iyi prediyabet ve kötü prediyabet olarak ikiye ayrılabilmiştir. Metabolik durumu daha iyi prediyabet hastaları metabolik sendrom, ateroskleroz, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı ve diyabet prognozuyla ilişki gösteren AST, ALT, GGT, CRP, LDL-K, HDL-K, trigliserid ve ürik asit düzeyi bakımından metabolik durumu daha kötü prediyabet hastalarından belirgin farklılık göstermiştir. Bu hastaların prognozunun daha iyi olacağını düşündürmektedir. Elbette prospektif çalışmalarda ortaya konmalıdır, ama iyi prediyabet hastalarının basit yaşam tarzı değişiklikleriyle normoglisemik hale dönmeleri beklenebilir. Buna karşılık metabolik durumu daha kötü prediyabet hastaları, özellikle de BAG+BGT+HbA1c özelliğindeki hastaların prognozlarının T2DM hastalarına benzeyebileceği ve T2DM gibi ele alınıp takip ve tedavi edilmelerinin uygun olacağı anlaşılmaktadır.

Çalışmamız ilk defa prediyabet hastalarını bu şekilde ayırarak ele alan ve bunu antropometrik indekslere dayandıran bir çalışma olması özelliğiyle çok önemlidir.

Antropometrik indekslerin ve HOMA-IR'nin diyabet tanısı koymak için çok geçerli parametreler olmadıkları anlaşılmıştır ve tüm antropometrik indeksler ve HOMA-IR sağlıklı grubunu, diyabetik gruptan daha iyi ayırt edebilmişlerdir.

HOMA-IR ile tüm antropometrik indeksler anlamlı şekilde korelasyon göstermiştir ve en korele seyreden indeks LAP olmuştur.

Prediyabetin bir süreç olarak farkındalığını arttırabilmek için yapabileceğimiz en iyi şey, onu hastalık olarak adlandırmaya başlamaktır. Hastalar metabolik durumu daha iyi veya kötü prediyabet özelliklerine ve antropometrik indekslerine göre değerlendirildiği takdirde hem diyabetin komplikasyonlarının önüne geçilmiş olacak, hem de hastaların erken dönemde prediyabet özelliklerinden kurtulabilmeleri sağlanmış olabilecektir.



VII. ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda, prediyabet ve yeni tanı tip 2 DM tanısı alan hastalarda antropometrik indekslerin ve metabolik parametrelerin değerlendirilmesi, antropometrik indekslerin ve metabolik parametrelerin karbonhidrat metabolizma bozukluğu derecesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi, antropometrik indekslerin karbonhidrat metabolizma bozukluğu derecesini ayırt etme yönünden birbirleriyle karşılaştırılması ve bu ayırmadaki sınır değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 01.01.2021 ve 04.01.2023 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran 87 izole BAG, 232 izole HbA1c yüksekliği, 31 izole BGT ve BAG+BGT, 188 BAG+HbA1c yüksekliği, 38 BGT+HbA1c yüksekliği, 81 BAG+BGT+HbA1c yüksekliği, 198 yeni tanı tip 2 diyabet olmak üzere toplam 855 hasta ve 100 normoglisemik sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu herhangi bir nedenle başvuran olgular arasından AKŞ, HbA1c ve 75 g OGTT sonucu normal değerler arasında olan olgulardan oluşturulmuştur. Hastaların demografik, özgeçmiş ve soygeçmiş öykü bilgileri not edildi. Poliklinikte antropometrik ölçümleri yapıldı ve not edildi. İstatistiksel değerlendirmeler Mann Whitney U testi, Ki-kare testi ve Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Gruplar arasında ayırım yapacak sınır değerler ROC analizi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Kan şekeri yüksekliği olduğunu bilerek polikliniğimize başvuran hasta sayımız tüm olgularımızın beşte birini oluşturmuştur. Sağlıklı kontrol grubu, prediyabet alt grupları ve aşikar diyabet grupları arasında antropometrik indeksler açısından istatistiksel olarak anlamlı birçok farklılık gözlenmiştir. Prediyabet ve T2DM ayırmada en değerli antropometrik indeksler LAP ve BKO olarak bulunmuştur. Çoğu antropometrik indekste İzole BAG ve izole HbA1c, prediyabetin diğer alt gruplarından iyi yönde ayrılmıştır ve BAG+BGT+HbA1c grubu, T2DM grubuyla beraber hareket etmiştir. İzole BAG ve izole HbA1c grupları ile diğer prediyabet hastaları arasında BSI dışındaki diğer antropometrik indeks ve AST, ALT, GGT, CRP, LDL-K, HDL-K, trigliserid,

hemoglobin, ürik asit ve HOMA-IR skoru bakımından farklılık bulunmuştur. Bu ayırımın gerçekçi bir ayırım olacağı kanaatine varılmıştır. Antropometrik indeksler ve HOMA-IR diyabet tanısı koymada güvenilir bulunmamıştır. Tüm antropometrik indeksler, HOMA-IR ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde korelasyon göstermişlerdir. En anlamlı korelasyonu gösteren indeks LAP olmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda prediyabetin çok heterojen bir grup olduğu anlaşılmıştır. Antropometrik indeksler ve metabolik parametreler aracılığıyla izole BAG ve izole HbA1c gruplarının prediyabetin metabolik durumu daha iyi özellikte olanlarını oluşturduğu gösterilmiştir. BAG+BGT+HbA1c hastalarının T2DM hastaları kadar metabolik yönden risk altında oldukları gösterilmiştir. Antropometrik indekslerin T2DM tanısı koymak için geçerli parametreler olmadıkları anlaşılmıştır. Ancak çalışmamızda yer almayan birçok antropometrik indeks bulunmaktadır ve bu antropometrik indekslerin de dahil edildiği daha kapsamlı geniş katılımlı prospektif izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, Prediyabet, BAG, BGT, Antropometrik ölçümler.

VIII. ABSTRACT

Introduction and Objective: Our study aimed to evaluate the anthropometric indexes and metabolic parameters in patients with prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus, to assess the relationship between anthropometric indexes and metabolic parameters with the degree of carbohydrate metabolism disorder, to compare the anthropometric indexes with each other in terms of their ability to distinguish the degree of carbohydrate metabolism disorder, and to determine the threshold values for this differentiation.

Materials and Methods: Between January 1st, 2021 and January 4th, 2023, a total of 855 patients were included in our study, consisting of 87 cases with isolated elevated fasting blood glucose (BAG), 232 cases with isolated elevated HbA1c, 31 cases with isolated elevated postprandial blood glucose (BGT), 188 cases with elevated BAG and HbA1c, 38 cases with elevated BGT and HbA1c, 81 cases with elevated BAG, BGT, and HbA1c, and 198 newly diagnosed type 2 diabetes patients who presented to the Internal Medicine and Endocrinology and Metabolism outpatient clinics of Celal Bayar University Medical Faculty. A healthy control group was composed of individuals who presented for any reason, had normal fasting blood glucose, HbA1c, and 75 g oral glucose tolerance test results. Demographic, medical history, and family history data of the patients were recorded. Anthropometric measurements were performed and noted in the outpatient clinic. Statistical analyses were conducted using the Mann Whitney U test, Chi-square test, and Kruskal Wallis test. The cut-off values that would discriminate between groups were investigated using ROC analysis.

Results: One-fifth of all our cases have been patients who applied to our clinic with the knowledge of having high blood sugar levels. Statistically significant differences in terms of anthropometric indices have been observed between the healthy control group, prediabetic subgroups, and overt diabetes groups. LAP and BKO were found to be the most valuable anthropometric

indices for distinguishing between prediabetes and type 2 diabetes. In most of the anthropometric indices, Isolated BAG and Isolated HbA1c were separated positively from other prediabetes subgroups and the BAG+BGT+HbA1c group moved together with the T2DM group. There were differences in other anthropometric indices and AST, ALT, GGT, CRP, LDL-C, HDL-C, triglyceride, hemoglobin, uric acid, and HOMA-IR score between the Isolated BAG and Isolated HbA1c groups and other prediabetic patients except for the BSI. It was concluded that this distinction would be realistic. Anthropometric indices and HOMA-IR were not found to be reliable in diagnosing diabetes. All anthropometric indices showed statistically significant correlation with HOMA-IR. LAP was the most significant index showing correlation.

Conclusion: It was observed in our study that prediabetes is a highly heterogeneous group. Through the use of anthropometric indexes and metabolic parameters, it was shown that the isolated IFG and isolated HbA1c groups consist of individuals with a better metabolic state in prediabetes. It was also demonstrated that patients with IFG+IGT+HbA1c are at similar metabolic risk as patients with type 2 diabetes mellitus. Anthropometric indexes were not found to be valid parameters for diagnosing type 2 diabetes mellitus in our study. However, there are many anthropometric indexes that were not included in our study, and there is a need for more comprehensive and large-scale prospective follow-up studies that include these indexes.

Key words: Diabetes Mellitus, Prediabetes, BAG, BGT, Anthropometric measurements.

IX. KAYNAKLAR

1. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551–1556.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169.
3. Bringer J, Fontaine P, Detournay B, et al. Prevalence of diagnosed type 2 diabetes mellitus in the French general population: The INSTANT study. *Diabetes Metab* 2009; 35: 25–31.
4. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, et al. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany: An Analysis of Statutory Health Insurance Data on 65 Million Individuals From the Years 2009 and 2010. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 177.
5. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes* 2015; 6: 1246–1258.
6. Nwose EU, Richards RS, Bwititi PT, et al. Prediabetes and cardiovascular complications study (PACCS): International collaboration 4 years' summary and future direction. *BMC Res Notes* 2017; 10: 1–6.
7. Kouli GM, Panagiotakos DB, Kyrou I, et al. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2017; 27: 881–889.
8. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral Adiposity IndexA reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010; 33: 920–922.
9. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014; 129: 49–73.
10. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral Adiposity IndexA reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010; 33: 920–922.
11. Krakauer NY, Krakauer JC. A New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index. *PLoS One* 2012; 7: e39504.
12. Xia C, Li R, Zhang S, et al. Lipid accumulation product is a powerful index for recognizing insulin resistance in non-diabetic individuals. *European Journal of Clinical Nutrition* 2012 66:9 2012; 66: 1035–1038.

13. Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity* 2013; 21: 2264–2271.
14. Valdez R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 955–956.
15. Kahn HS. The 'lipid accumulation product' performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: A population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 1–10.
16. Xia MF, Chen Y, Lin HD, et al. A indicator of visceral adipose dysfunction to evaluate metabolic health in adult Chinese. *Sci Rep* 2016; 6: 1–8.
17. Venkatasubramanian C, Regi M. Comparative Adiposity Study of a Body Shape Index and Body Adiposity Index with BMI using DEXA as Gold Standard. *Int J Res Appl Sci Eng Technol* 2018; 6: 3503–3508.
18. Nusrianto R, Tahapary DL, Soewondo P. Visceral adiposity index as a predictor for type 2 diabetes mellitus in Asian population: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13: 1231–1235.
19. Wang D, Fang R, Han H, et al. Association between visceral adiposity index and risk of prediabetes: A meta-analysis of observational studies. *J Diabetes Investig* 2022; 13: 543–551.
20. Park HM, Lee HS, Lee YJ, et al. The triglyceride-glucose index is a more powerful surrogate marker for predicting the prevalence and incidence of type 2 diabetes mellitus than the homeostatic model assessment of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 180: 109042.
21. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara: TEMD, 2022.
22. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
23. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023; 46: S5–S9.
24. Dinççağ N. Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum Up to Date on Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18: 181–223.
25. Misra S. Rise in diabetic ketoacidosis during the COVID-19 pandemic: several questions remain. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 763–765.
26. Shapiro R, McManus M, Garrick L, et al. Nonenzymatic glycosylation of human hemoglobin at multiple sites. *Metabolism* 1979; 28: 427–430.
27. Trivelli LA, Ranney HM, Lai H-T. Hemoglobin Components in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 284: 353–357.

28. Nathan DM, Group for the DR. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care* 2014; 37: 9.
29. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2007. *Diabetes Care* 2007; 30: S4–S41.
30. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010; 33: 562–568.
31. de Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999 42:8 1999; 42: 926–931.
32. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007; 30: 2453–2457.
33. Syed IA. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: Abbreviated report of a WHO consultation. *World Health Organization* 2011; 61: 383.
34. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2005; 36: 197–209.
35. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, et al. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000–2002. *Diabetes Care* 2005; 28: 1599–1603.
36. Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, et al. Review articles diabetes in identical twins a study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981; 20: 87–93.
37. Kahn CR. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1066–1085.
38. Elks ML. Fat oxidation and diabetes of obesity: The Randle hypothesis revisited. *Med Hypotheses* 1990; 33: 257–260.
39. Wysham C, Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgrad Med* 2020; 132: 676–686.
40. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2019; 18: 117–124.
41. Group TDC and CTR. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
42. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res* 2021; 18: 14791641211058856.

43. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic Kidney Disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care* 2014; 37: 2864–2883.
44. Jayakumar A. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. *Yale J Biol Med* 2012; 85: 559.
45. Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2021; 128: 1580–1591.
46. Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol* 2019; 39: 560–569.
47. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–1579.
48. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136–154.
49. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29–36.
50. Mascarenhas J V., Albayati MA, Shearman CP, et al. Peripheral arterial disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43: 149–166.
51. Zhu C, Yue P, Lü J, et al. Treatment of diabetic foot gangrene using the STAGE Principle: a case series. *Int J Low Extrem Wounds* 2019; 18: 200–207.
52. Baliga BS, Weinberger J. Diabetes and stroke: Part one—Risk factors and pathophysiology. *Current Cardiology Reports* 2006 8:1 2006; 8: 23–28.
53. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998; 352: 837–853.
54. You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, et al. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997; 28: 1913–1918.
55. Lithner F, Asplund K, Eriksson S, et al. Clinical characteristics in diabetic stroke patients. *Diabete Metab* 1988; 14: 15–19.
56. Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care* 2007; 30: 3131–3140.
57. Hatzitolios AI, Didangelos TP, Zantidis AT, et al. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease: which are the actual data? *J Diabetes Complications* 2009; 23: 283–296.
58. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology* 2018 17:1 2018; 17: 1–19.

59. DAWBER TR, MEADORS GF, MOORE FE. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951; 41: 279.
60. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al. Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022; 145: 722–759.
61. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Pre-diabetes and what it means: The epidemiological evidence. *Annu Rev Public Health* 2021; 42: 59.
62. Kaya A, Şahin İ, Yılmaz M. Prediyabet tanı ve tedavi rehberi. birinci baskı. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı, 2017.
63. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report website, <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html> (accessed 21 January 2023).
64. Karve A, Hayward RA. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults. *Diabetes Care* 2010; 33: 2355–2359.
65. Montesi L, Caletti MT, Marchesini G. Diabetes in migrants and ethnic minorities in a changing World. *World J Diabetes* 2016; 7: 34.
66. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1c level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33: 1665–1673.
67. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *New England Journal of Medicine* 2010; 362: 800–811.
68. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Jayyousi A. Prediabetes and risk of diabetes and associated complications: impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: does it matter? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19: 394–399.
69. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet* 2010; 375: 2215–2222.
70. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: S157–S163.
71. Davies MJ, Raymond NT, Day JL, et al. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 433–440.
72. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet* 2012; 379: 2279–2290.
73. Qiao Q. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 61–69.

74. Nathan DM, Chew E, Christophi CA, et al. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 2007; 24: 137–144.
75. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, et al. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: Implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes Care* 2009; 32: 2027–2032.
76. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31: 464–469.
77. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: Results from the Australian diabetes, obesity, and lifestyle study (AusDiab). *American Journal of Kidney Diseases* 2004; 44: 792–798.
78. Qiao Q, Larsen S, Borch-Johnsen K, et al. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397–405.
79. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. *Medical Clinics of North America* 2011; 95: 327–339.
80. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2011; 108: 3B–24B.
81. Xu W, Caracciolo B, Wang HX, et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes* 2010; 59: 2928–2935.
82. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 946–951.
83. Seicean S, Lester Kirchner H, Gottlieb DJ, et al. Sleep-disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal-weight and overweight/obese individuals The Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1001–1006.
84. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care* 2012; 35: 873–878.
85. Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP, et al. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 866–875.
86. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494.

87. Pryzbek M, Liu J. Association between upper leg length and metabolic syndrome among US elderly participants—results from the NHANES (2009–2010). *J Geriatr Cardiol* 2016; 13: 58.
88. Schneider HJ, Glaesmer H, Klotsche J, et al. Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 589–594.
89. BAI Calculator | Body Adiposity Index, <https://www.omnicalculator.com/health/bai> (accessed 19 March 2023).
90. Body Roundness Index (BRI) Calculator | webFCE, <https://webfce.com/bri-calculator/> (accessed 19 March 2023).
91. Defining Adult Overweight & Obesity | Overweight & Obesity | CDC, <https://www.cdc.gov/obesity/basics/adult-defining.html> (accessed 18 March 2023).
92. Garvey WT, Mechanick JL. OBESITY AND CARDIOVASCULAR DISEASE. *Hurst's The Heart*, 14e, accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1191186596 (2017).
93. Gray DS. Diagnosis and prevalence of obesity. *Medical Clinics of North America* 1989; 73: 1–13.
94. Organization WH. Waist circumference and waist-hip ratio : report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583> (2011).
95. Consultation WE. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization. 2008 Dec;2008:8-11.
96. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006 444:7121 2006; 444: 881–887.
97. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, et al. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 2002; 23: 706–713.
98. Hardy J, Kuter H, Campbell M, et al. Reliability of anthropometric measurements in children with special needs. *Arch Dis Child* 2018; 103: 757–762.
99. Kang YM, Jung CH, Cho YK, et al. Visceral adiposity index predicts the conversion of metabolically healthy obesity to an unhealthy phenotype. *PLoS One* 2017; 12: e0179635.
100. Chen HY, Chiu YL, Chuang YF, et al. Visceral adiposity index and risks of cardiovascular events and mortality in prevalent hemodialysis patients. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 1–9.
101. Xia MF, Chen Y, Lin HD, et al. A indicator of visceral adipose dysfunction to evaluate metabolic health in adult Chinese. *Sci Rep* 2016; 6: 1–8.
102. Nascimento JXPT, Chein MBDC, De Sousa RML, et al. Importance of lipid accumulation product index as a marker of CVD risk in PCOS women. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 1–8.

103. Taverna MJ, Martínez-Larrad MT, Frechtel GD, et al. Lipid accumulation product: a powerful marker of metabolic syndrome in healthy population. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 559–567.
104. Dai H, Wang W, Chen R, et al. Lipid accumulation product is a powerful tool to predict non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults. *Nutr Metab (Lond)* 2017; 14: 1–9.
105. Dhana K, Kavousi M, Ikram MA, et al. Body shape index in comparison with other anthropometric measures in prediction of total and cause-specific mortality. *J Epidemiol Community Health* 2016; 70: 90–96.
106. Fujita M, Sato Y, Nagashima K, et al. Predictive power of a body shape index for development of diabetes, hypertension, and dyslipidemia in Japanese adults: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2015; 10: e0128972.
107. Chang Y, Guo X, Chen Y, et al. A body shape index and body roundness index: Two new body indices to identify diabetes mellitus among rural populations in northeast China. *BMC Public Health* 2015; 15: 1–8.
108. Malara M, Kęska A, Tkaczyk J, et al. Body shape index versus body mass index as correlates of health risk in young healthy sedentary men. *J Transl Med* 2015; 13: 1–5.
109. Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 2264–2271.
110. Tian S, Zhang X, Xu Y, et al. Feasibility of body roundness index for identifying a clustering of cardiometabolic abnormalities compared to BMI, waist circumference and other anthropometric indices: The China health and nutrition survey, 2008 to 2009. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4642.
111. Zaid M, Ameer F, Munir R, et al. Anthropometric and metabolic indices in assessment of type and severity of dyslipidemia. *J Physiol Anthropol* 2017; 36: 19.
112. Zhang K, Zhao Q, Li Y, et al. Feasibility of anthropometric indices to identify dyslipidemia among adults in Jilin Province: A cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 2018; 17: 1–10.
113. Zhao Q, Zhang K, Li Y, et al. Capacity of a body shape index and body roundness index to identify diabetes mellitus in Han Chinese people in Northeast China: a cross-sectional study. *Diabetic Medicine* 2018; 35: 1580–1587.
114. Liu Y, Liu X, Guan H, et al. Body roundness index is a superior obesity index in predicting diabetes risk among hypertensive patients: a prospective cohort study in China. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 736073.
115. Valdez R, Seidell JC, Ahn YI, et al. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 77–82.

116. Mueller WH, Meininger JC, Liehr P, et al. Conicity: A new index of body fat distribution—what does it tell us? *Am J Hum Biol* 1996; 8: 489–496.
117. Pitanga FJG, Lessa I. Anthropometric indexes of obesity as an instrument of screening for high coronary risk in adults in the city of Salvador-Bahia. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85: 26–31.
118. Flora MS, Mascie-Taylor C, Rahman M. Conicity index of adult Bangladeshi population and their socio-demographic characteristics. *Ibrahim Medical College Journal* 1970; 3: 1–8.
119. Andrade MD, de Freitas MCP, Sakumoto AM, et al. Association of the conicity index with diabetes and hypertension in Brazilian women. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60: 436–442.
120. Pitanga FJG, Lessa I. Sensitivity and specificity of the conicity index as a coronary risk predictor among adults in Salvador, Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2004; 7: 259–269.
121. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
122. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: Implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5457–5464.
123. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI_{0,120}): Comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 177–184.
124. Gokcel A, Baltali M, Tarim E, et al. Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital-based study. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 126–130.
125. Faerch K, Hulman A, P.J. Solomon T. Heterogeneity of pre-diabetes and type 2 diabetes: Implications for prediction, prevention and treatment responsiveness. *Curr Diabetes Rev* 2016; 12: 30–41.
126. Cheng WH-G, Mi Y, Dong W, et al. Non-laboratory-based risk prediction tools for undiagnosed pre-diabetes: A systematic review. *Diagnostics* 2023, Vol 13, Page 1294 2023; 13: 1294.
127. Lv X, Zhou W, Sun J, et al. Visceral adiposity is significantly associated with type 2 diabetes in middle-aged and elderly Chinese women: A cross-sectional study. *J Diabetes* 2017; 9: 920–928.
128. Jung SH, Ha KH, Kim DJ. Visceral fat mass has stronger associations with diabetes and prediabetes than other anthropometric obesity indicators among Korean adults. *Yonsei Med J* 2016; 57: 674–680.
129. Diabetes Quick Facts | Basics | Diabetes | CDC, <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/quick-facts.html> (accessed 25 March 2023).

130. Lyssenko V, Groop L, Prasad RB. Genetics of type 2 diabetes: It matters from which parent we inherit the risk. *The Review of Diabetic Studies* 2015; 12: 233–242.
131. Zheng R, Xu Y, Li M, et al. Data-driven subgroups of prediabetes and the associations with outcomes in Chinese adults. *Cell Rep Med* 2023; 4: 100958.
132. Perreault L. Prediabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR et al. (Eds). *Diabetes mellitus and carbohydrate metabolism---DiabetesManager*. First Edition, South Dartmouth (MA): MDText.com, 2022: Chapter 12.
133. Wagner R, Heni M, Tabák AG, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nature Medicine* 2021 27:1 2021; 27: 49–57.
134. Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, et al. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with prediabetes defined by different criteria: The Whitehall II Study. *Diabetes Care* 2018; 41: 899–906.
135. Færch K, Witte DR, Tabák AG, et al. Trajectories of cardiometabolic risk factors before diagnosis of three subtypes of type 2 diabetes: A post-hoc analysis of the longitudinal Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 43–51.
136. Perreault L, Bergman BC, Playdon MC, et al. Impaired fasting glucose with or without impaired glucose tolerance: Progressive or parallel states of prediabetes? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: 428–435.
137. Liu PJ, Ma F, Lou HP, et al. Visceral adiposity index is associated with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus in chinese adults aged 20-50. *Ann Nutr Metab* 2016; 68: 235–243.
138. Wei J, Liu X, Xue H, et al. Comparisons of visceral adiposity index, body shape index, body mass index and waist circumference and their associations with diabetes mellitus in adults. *Nutrients* 2019; 11: 1580.
139. Gu D, Ding Y, Zhao Y, et al. Visceral adiposity index was a useful predictor of prediabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126: 596–603.
140. Wang D, Fang R, Han H, et al. Association between visceral adiposity index and risk of prediabetes: A meta-analysis of observational studies. *J Diabetes Investig* 2022; 13: 543–551.
141. Kavaric N, Klisic A, Ninic A. Are visceral adiposity index and lipid accumulation product reliable indices for metabolic disturbances in patients with type 2 diabetes mellitus? *J Clin Lab Anal* 2018; 32: e22283.
142. Bawadi H, Abouwatfa M, Alsaed S, et al. Body shape index is a stronger predictor of diabetes. *Nutrients* 2019; 11: 1018.
143. Ahn N, Baumeister SE, Amann U, et al. Visceral adiposity index (VAI), lipid accumulation product (LAP), and product of triglycerides and glucose (TyG) to discriminate prediabetes and diabetes. *Scientific Reports* 2019 9:1 2019; 9: 1–11.

144. Yang SH, Yoon J, Lee Y-J, et al. Lipid accumulation product index predicts new-onset type 2 diabetes among non-obese Koreans: a 12-year longitudinal study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 2022; 15: 3729–3737.
145. Deng H, Hu P, Li H, et al. Novel lipid indicators and the risk of type 2 diabetes mellitus among Chinese hypertensive patients: findings from the Guangzhou Heart Study. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 1–11.
146. Zethof M, Mosterd CM, Collard D, et al. Differences in body composition convey a similar risk of type 2 diabetes among different ethnic groups with disparate cardiometabolic risk—The HELIUS Study. *Diabetes Care* 2021; 44: 1692–1698.
147. Xu Z, Qi X, Dahl AK, et al. Waist-to-height ratio is the best indicator for undiagnosed type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: e201-7.
148. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, et al. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 115–128.
149. Gray N, Picone G, Sloan F, et al. The relationship between BMI and onset of diabetes mellitus and its complications. *South Med J* 2015; 108: 29.
150. Awasthi A, Rao CR, Hegde DS, et al. Association between type 2 diabetes mellitus and anthropometric measurements – a case control study in South India. *J Prev Med Hyg* 2017; 58: E56.
151. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, et al. Role of C-reactive protein in diabetic inflammation. *Mediators Inflamm* 2022; 2022: 3706508.
152. Khalili D, Khayamzadeh M, Kohansal K, et al. Are HOMA-IR and HOMA-B good predictors for diabetes and pre-diabetes subtypes? *BMC Endocrine Disorders* 2023 23:1 2023; 23: 1–9.
153. Nagalakshmi C, Savadi B, Santhosh N, et al. Can gamma glutamyl transferase serve as a marker to predict the risk of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus? *Indian Journal of Medical Biochemistry* 2019; 23: 347–349.
154. Lee SH, Kim HS, Park YM, et al. HDL-cholesterol, its variability, and the risk of diabetes: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 5633–5641.
155. Zhao J, Zhang Y, Wei F, et al. Triglyceride is an independent predictor of type 2 diabetes among middle-aged and older adults: A prospective study with 8-year follow-ups in two cohorts. *J Transl Med* 2019; 17: 1–7.
156. Zhang Y, Lu X, Hong J, et al. Positive correlations of liver enzymes with metabolic syndrome including insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Endocrine* 2010; 38: 181–187.
157. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med* 2016; 29: 3.

158. Tapio J, Vähänikkilä H, Kesäniemi YA, et al. Higher hemoglobin levels are an independent risk factor for adverse metabolism and higher mortality in a 20-year follow-up. *Sci Rep*; 11, /pmc/articles/PMC8497471/ (2021).
159. Emdin CA, Anderson SG, Woodward M, et al. 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* 2015; 66: 1552–1562.
160. Goldberg IJ. Diabetic dyslipidemia: Causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 965–971.
161. Sallar A, Dagogo-Jack S. Regression from prediabetes to normal glucose regulation: State of the science. *Exp Biol Med* 2020; 245: 889–896.
162. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf M-I, et al. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD012661.
163. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, et al. Diagnosis and management of prediabetes: a review. *JAMA* 2023; 329: 1206–1216.
164. Štěpánek L, Horáková D, Cibičková L, et al. Can visceral adiposity index serve as a simple tool for identifying individuals with insulin resistance in daily clinical practice? *Medicina (B Aires)* 2019; 55: 545.
165. Xia C, Li R, Zhang S, et al. Lipid accumulation product is a powerful index for recognizing insulin resistance in non-diabetic individuals. *European Journal of Clinical Nutrition* 2012 66:9 2012; 66: 1035–1038.
166. Carrillo-Larco RM, Jaime Miranda J, Gilman RH, et al. The HOMA-IR performance to identify new diabetes cases by degree of urbanization and altitude in Peru: The CRONICAS cohort study. *J Diabetes Res* 2018; 2018: 7434918.