

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**PREDİYABETİK HASTALARDA TRİGLİSERİD GLİKOZ
İNDEKSİ İLE TRİGLİSERİT/HDL ORANININ
METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

RIDVAN ULUS

BOLU, MAYIS- 2025

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**PREDİYABETİK HASTALARDA TRİGLİSERİD GLİKOZ
İNDEKSİ İLE TRİGLİSERİT/HDL ORANININ METABOLİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

RIDVAN ULUS

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN

BOLU, MAYIS- 2025

ETİK KURUL ONAY BELGESİ



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 602
Konu: Kararlar

24/11/2023

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Preditabetik hastalarda trigliserit/glukoz ile trigliserit/HDL oranının metabolik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Evaluation of the relationship between triglyceride/glucose index and triglyceride/HDL ratio with metabolic parameters in prediabetic patients.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr.Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Dr.Rıdvan ULUS
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2023/372	Tarih (Date) 07.11.2023
	Doç.Dr.Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Başkan Yardımcısı)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Akif Hakan KURT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Kübra DEĞİRMENÇİ (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi
Doç. Dr. Birgül CERİT (Üye)	Hemşirelik Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi
Dr. Öğr. Üyesi Aysu KIYAN (Üye)	Halk Sağlığı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Dr. Hatice Selen SOYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Ethem TORUN (Üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Araştırmalar Etik Kurulundan 502 sayısı ile etik izin alınmıştır.

RİDVAN ULUS

KABUL VE ONAY SAYFASI

Rıdvan ULUS tarafından hazırlanan “**Prediyabetik hastalarda Trigliserid Glukoz İndeksi ile Trigliserid/HDL oranının metabolik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğu ile kabul edilmiştir. 8/05/2025

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Genel Dahiliye Bilim Dalı

.....

Üye
Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

.....

Üye
Prof. Dr. Gülali AKTAŞ
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Genel Dahiliye Bilim Dalı

.....

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, her aşamada destek ve sabırla rehberlik eden danışman hocam Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, eğitim hayatım boyunca bana rehberlik eden, akademik gelişime katkı sağlayan ve bilgi birikimleriyle vizyonumu genişleten anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Prof. Dr. Gülali AKTAŞ, Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ'a, Doç. Dr. Müjgan GÜRLER, Doç. Dr. Mehmet Ali Kösekli ve Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI değerli hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bu süreçte bana destek olan değerli iş arkadaşlarım, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı uzmanları ve asistanlarına,

Tüm hayatım boyunca beni her koşulda destekleyen, her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

En büyük destekçim, her anımda yanımda olan ve sabrıyla, sevgisiyle bana güç veren zorlu ve yoğun geçen bu süreçte, beni her zaman anlayışla karşılayan, moral verip motivasyonumu hiç kaybetmemem için elinden geleni yapan sevgili eşim Zehra ULUS'a

Son olarak varlıkları, en yorgun anlarımda bile bana güç veren ve bu süreci daha anlamlı hale getiren canım oğlum Eren'e ve canım kızım Fatma İzgi'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım;

Rıdvan Ulus, 2025

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	iii
Error! Bookmark not defined.	
ETİK BEYAN	iv
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Prediyabet.....	5
2.1.1 Prediyabetin Tanımı ve Tanı Kriterleri	5
2.1.2 Prediyabet Epidemiyolojisi	7
2.1.3 Prediyabetin Patofizyoloji	8
2.1.4 Prediyabet Etiyolojisi	11
2.1.5 Prediyabette Tarama	12
2.1.6 Prediyabetle İlişkili Klinik Durumlar	12
2.1.7 Prediyabetin Tedavisi.....	16
2.1.7.2.1 Metformin Tedavisi.....	18
2.1.7.2.2 Tiyazolidindionlar	19
2.1.7.2.3 Akarbozlar	19
2.1.7.2.4 Orlistat	20
2.1.7.2.5 Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Analogları (GLP-1 RA).....	20
2.1.7.2.6 Bazal İnsülin Glargin	21
2.2 Lipid Metabolizması	22
2.2.1 Kolesterol	22
2.2.2 Trigliseritler	22
2.2.3 Lipoproteinler	23
2.3 Dislipidemi	26
2.3.1 Dislipidemi Tanısı.....	26
2.3.2 Dislipidemi Epidemiyolojisi	28
2.3.3 Dislipidemi Klinik Bulguları.....	29
2.3.4 Dislipidemi Taraması.....	30

2.3.5 Dislipidemi Tedavisi.....	31
2.3.5.2.1 Statinler.....	32
2.3.5.2.2 Kolesterol Emilim İnhibitörleri	33
2.3.5.2.3 Safra Asidi Bağlayıcıları	34
2.3.5.2.4 Fibrik Asid Deriveleri (Fibratlar).....	34
2.3.5.2.5 Nikotinik Asit (Niasin).....	35
2.3.5.2.6 Omega-3 Yağ Asitleri	35
2.3.5.2.7 Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Tip 9 (Pcsk9) İnhibitörleri	
35	
2.4 TyG İndeksi.....	36
2.4.1 T2DM.....	37
2.4.2 Metabolik Sendrom.....	37
2.4.3 Kardiyovasküler Hastalıklar	37
2.4.4 Diğer Hastalıklarla İlişkisi.....	38
2.5 Trigliserid/HDL Oranı	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı	40
3.2 İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR.....	42
4.1 Prediyabet ve Kontrol Grubunun Tanımlayıcı Verileri	42
4.2 Prediyabet Grubu ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri	44
4.3 TyG İndeksi ve TG/HDL Oranı Verileri.....	47
4.4 TyG İndeksi ve TG/HDL Oranlarının Prediyabet İle Korelasyon Analizi	47
4.5 Prediyabet Grubunu Belirlemede Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik	
Regresyon Analizi	48
4.6 TyG İndeksi ve TG/HDL Oranının Prediyabet Grubunu Belirlemedeki Etkisi	
49	
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
7. KAYNAKLAR	63

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1:TyG İndeksi ve TG/HDL Oranının prediyabet ayırt ediciliğinde ilişkin ROC eğrisi.....	49
--	----



TABLO LİSTESİ

Tablo2.1: Diyabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	6
Tablo 2.2: Prediyabet Risk Grupları.....	11
Tablo 2.3: Prediyabetle ilişkili Klinik Durumlar	13
Tablo 2.4: Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması	27
Tablo 2.5: Dislipidemi Taraması Sıklığı.....	31
Tablo 4.1: Prediyabet ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Verileri.....	42
Tablo 4.2: Prediyabet ve Kontrol Grubun Yaş ve Kan Basıncı Verileri....	42
Tablo 4.3: Prediyabet ve Kontrol Grubun Alışkanlık Verileri	43
Tablo 4.4: Prediyabet Grubu ve Kontrol Grubunun Klinik ve Antropometrik	43
Tablo 4.5 Prediyabet Grubu ve Kontrol Grubunun Klinik ve Antropometrik Verileri-2	44
Tablo 4.6: Prediyabet Grubu ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri-1	46
Tablo 4.7: Prediyabet Grubu ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri-2	46
Tablo 4.8: TyG İndeksi ve TG/HDL Oranı Verileri	47
Tablo 4.9: TyG İndeksinin Klinik ve Biyokimyasal Veriler ile Korelasyonu	47
Tablo4.10: TG/HDL Oranının Klinik ve Biyokimyasal Veriler ile Korelasyonu	48
Tablo 4.11: Prediyabette Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi ..	48

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

- ADA:** American Diabetes Association
- ALP:** Alkalen Fosfataz
- ALT:** Alanin Aminotransferaz
- APG:** Açlık Plazma Glukozu
- APO B:** Apolipoprotein B
- ASKVH:** Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
- ASM:** Aile Sağlığı Merkezi
- AST:** Aspartat Aminotransferaz
- ATP III:** Adult Treatment Panel III (Yetişkin Tedavi Paneli III)
- BAİBÜ:** Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi
- BAG:** Bozulmuş Açlık Glukozu
- BFT:** Böbrek fonksiyon testleri
- BGT:** Bozulmuş Glukoz Toleransı
- CANRISK:** Canadian Diabetes Risk Questionnaire (Kanada Diyabet Risk Anketi)
- CRP:** C-Reaktif Protein
- DASH:** Dietary Approaches to Stop Hypertension (Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımları)
- DM:** Diyabetes Mellitus
- DPP:** Diabetes Prevention Program (Diyabet Önleme Programı)
- DPP4:** Dipeptidil Peptidaz-4
- DPS:** Diabetes Prevention Study (Diyabet Önleme Çalışması, Finlandiya)
- DRS:** Diabetes Risk Score (Diyabet Risk Skoru)
- ESC:** European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
- FINDRISC:** Finnish Diabetes Risk Score (Fin Diyabet Risk Skoru)
- FSIVGTT:** Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (Sık Örneklemeli İntravenöz Glukoz Tolerans Testi)
- GDM:** Gestasyonel Diyabetes Mellitus
- GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı
- GGT:** Gamma Glutamil Transferaz
- GIP:** Gastrik İnhibitör Peptid
- GLP-1:** Glukagon Benzeri Peptid-1
- GLP-1 RA:** Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonisti

GLUT4: Glukoz Taşıyıcı Tip 4

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

HCT: Hematokrit

HDL: High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)

HMG-COA: 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-Koenzim A

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi)

HS-CRP: High Sensitivity C-Reactive Protein (Yüksek Duyarlılıklı CRP)

HT: Hipertansiyon

HTG: Hipertrigliseridemi

IDL: Intermediate Density Lipoprotein (Orta Yoğunluklu Lipoprotein)

IL-6: İnterlökin-6

ISI: Insulin Sensitivity Index (İnsülin Duyarlılık İndeksi)

KB: Kan Basıncı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KCFT: Karaciğer fonksiyon testi

KVO: Kardiyovasküler Olay

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

LP(A): Lipoprotein (a)

LPL: Lipoprotein Lipaz

MS: Metabolik Sendrom

NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı)

NASH: Non-Alcoholic Steatohepatitis (Alkol Dışı Steatohepatit)

NCEP: National Cholesterol Education Program

NLR: Nötrofil / Lenfosit Oranı

NPC1L1: Niemann-Pick C1-Like 1 (Kolesterol emiliminde rol alan transmembran taşıyıcı protein)

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PCSK-9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9

PG: Plazma Glukoz

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PPAR: Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör

PLT: Platelet

QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

STOP-NIDDM: Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
(İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabeti Önleme Çalışması)

T.Kolesterol: Total Kolesterol

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TG: Trigliserid

TG/HDL: Trigliserid/HDL Kolesterol Oranı

TNF-A: Tümör Nekrozis Alfa

TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik
Hastalıklar Prevalans Çalışması II

TyG: Trigliserid-Glukoz İndeksi

TZD: Tiyazolidindion

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

WBC: White Blood Cells

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

YA: Yağ asiti

XENDOS: XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (Obez
Bireylerde Diyabetin Önlenmesinde XENICAL Kullanımı çalışması)

ÖZET

**PREDİYABETİK HASTALARDA TRİGLİSERİD GLİKOZ İNDEKSİ
İLE TRİGLİSERİT/HDL ORANININ METABOLİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ
RIDVAN ULUS
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. TUBA TASLAMACIOĞLU DUMAN)**

BOLU, MAYIS-2025

XIII + 96

Giriş: Prediyabet, birçok metabolik komplikasyonun henüz başlamadığı ya da subklinik düzeyde seyrettiği bir dönemi temsil eder. Bu nedenle prediyabetin erken tanısı önemlidir. Son yıllarda Trigliserid-Glukoz (TYG) indeksi ve Trigliserid/HDL oranı gibi yeni biyobelirteçler prediyabetin belirlenmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu çalışmada, prediyabetik bireylerde TyG ve TG/HDL oranlarının metabolik parametrelerle ilişkisini değerlendirmeyi ve bu oranların prediyabeti öngörmedeki potansiyel tanısal değerini ortaya koymayı amaçladık.

Materyal-metot: Çalışmamıza prediyabetik bireyler ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol dahil edilmiştir. Çalışma da hastaların vital bulguları, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri kaydedildi. Gruplar arası bu parametreler ile TyG ve TG/HDL oranı istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya prediyabetik grupta 32 kadın, 17 erkek, kontrol grubunda 27 kadın, 20 erkek olmak üzere toplam 96 kişi alındı. Prediyabet grubunun yaş ortalaması 47 (23-70) yıl, kontrol grubunda 32 (18-69) yıl idi. Laboratuvar değerlerinden HbA1c, glikoz, ürik asit, GGT, trigliserid, LDH prediyabet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. TyG ile yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı, bel çevresi, ürik asit, HbA1c, glikoz ve GGT arasında; TG/HDL ile ise bel çevresi, ürik asit, HbA1c ve GGT arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. ROC eğrisi analizi ile TyG değerinin 4,51'in üzerinde ise prediyabeti göstermedeki özgüllüğü %61 ve duyarlılığı %68 olarak belirlenirken (p=0.007, AUC:0.61, %95 G.A.: 0.55-0.77) TG/HDL Oranının 2'nin üzerinde ise prediyabeti göstermedeki özgüllüğü %61 ve duyarlılığı %57 olarak belirlendi (p=0.02, AUC:0.64, %95 G.A.: 0.52-0.75).

Sonuç: TyG ve TG/HDL oranının prediyabet tanısında ve prediyabetik bireylerde metabolik komplikasyonların öngörülmesinde kullanılabilecek basit ve güvenilir parametreler olduğunu düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELELER: Prediyabet, Trigliserid Glukoz İndeksi, Trigliserit/HDL kolesterol oranı

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN TRIGLYCERIDE GLUCOSE INDEX AND TRIGLYCERIDE/HDL RATIO WITH METABOLIC PARAMETERS IN PREDIABETIC PATIENTS

PHD THESIS

RIDVAN ULUS

DEPARTMENT BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. TUBA TASLAMACIOĞLU DUMAN)

BOLU, MAY 2025

XIII + 96

Objective: Prediabetes represents a stage in which many metabolic complications have either not yet developed or remain at a subclinical level. Therefore, early diagnosis of prediabetes is critically important. In recent years, novel biomarkers such as the Triglyceride-Glucose (TyG) index and the Triglyceride-to-HDL cholesterol (TG/HDL-C) ratio have been increasingly utilized in the identification of prediabetes. This study aimed to evaluate the associations between the TyG index and TG/HDL-C ratio and various metabolic parameters in individuals with prediabetes, and to investigate the potential diagnostic value of these indices in predicting prediabetes.

Material and Method: Prediabetic individuals and healthy subjects, serving as the control group, were included in this study. Vital signs, anthropometric measurements, and laboratory parameters of all participants were recorded. TyG and TG/HDL-C indices were statistically analyzed between groups and in relation to associated markers.

Results: A total of 96 participants were included in the study, comprising 32 females and 17 males in the prediabetic group, and 27 females and 20 males in the control group. The mean age was 47 years (range: 23–70) in the prediabetic group and 32 years (range: 18–69) in the control group. Among laboratory parameters, HbA1c, glucose, uric acid, GGT, triglycerides, and LDH levels were significantly higher in the prediabetic group compared to the control group. A positive correlation was found between the TyG index and age, systolic and diastolic blood pressure, waist circumference, uric acid, HbA1c, glucose, and GGT levels. Similarly, the TG/HDL-C ratio was positively correlated with waist circumference, uric acid, HbA1c, and GGT. According to ROC curve analysis, a TyG index value above 4.51 predicted prediabetes with 61% specificity and 68% sensitivity ($p = 0.007$, AUC: 0.61, 95% CI: 0.55–0.77), while a TG/HDL-C ratio above 2 predicted prediabetes with 61% specificity and 57% sensitivity ($p = 0.02$, AUC: 0.64, 95% CI: 0.52–0.75).

Conclusion: We conclude that the TyG index and TG/HDL-C ratio are simple and reliable parameters that may be used to support the diagnosis of prediabetes and to predict metabolic complications in prediabetic individuals.

KEYWORDS: Prediabetes, Triglyceride-Glucose index, Triglyceride-to-HDL cholesterol ratio

1. GİRİŞ

Plazma glikoz düzeyleri normalden yüksek olan fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler, prediyabet olarak adlandırılır. Prediyabet, %5,7 ila 6,4 arasında bir HbA1c düzeyine, 100 ila 125 mg/dL arasında bir açlık glikoz konsantrasyonuna veya 140 ila 200 mg/dL arası 2 saatlik oral glikoz toleransına neden olan tablodur (1).

Dislipidemi, kan lipid profillerinde meydana gelen bozulmaları ifade eden bir metabolik durumdur. Genellikle, LDL kolesterol düzeyinin yüksek, HDL kolesterol düzeyinin düşük ve/veya trigliserid seviyesinin artmış olması şeklinde izlenir (2). Dislipidemi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin başlıca nedeni olan aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini arttıran en önemli önlenebilir risk faktörlerinden birisidir (3,4).

Metabolik sendrom ise bir bireyde kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet gelişme riskini arttıran, abdominal obezite, insülin direnci, hiperglisemi, yüksek trigliserid ile düşük HDL kolesterol düzeyleri seyreden dislipidemi ve hipertansiyon gibi bozuklukları içerir. Metabolik sendrom tanısı konulabilmesi için bireyde bu beş kriterden en az üçünün bulunması gerekmektedir (5).

Hem metabolik sendrom hem de dislipidemisinin prediyabet için geleneksel risk faktörleri olarak kabul edildiği iyi bilinmektedir çünkü bu iki durum periferik dokularda insülin direncini artırabilir (6). Bozulmuş doku duyarlılığı veya dolaşımdaki insüline yanıt vermeme ile karakterize edilen insülin direncinin başlaması ve diyabete ilerlemesi 10-20 yıllık bir dönemi kapsamaktadır (7-9). Dolayısı ile prediyabet için önemli olan insülin direncinin hızlı tanı alması gerekir. Homeostasis Model Değerlendirmesi (HOMA-IR) ile insülin direncinin belirlenmesi, insülin düzeylerinin sıklıkla hızlı dalgalanmalar göstermesi ve insülin ölçüm tekniklerindeki farklılıklar nedeniyle standardizasyonun sağlanamaması testin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle prediyabet patofizyolojisinde yer alan insülin direncinin tanısı için yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Son zamanlarda, trigliserid-glikoz (TyG) indeksi ve trigliseridin yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (TG/HDL) oranı ile ilgili bu konuda çeşitli çalışmalarda yapılmaktadır (10-13). Prediyabetin kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli

bir risk faktörü olduğuda göz önüne alındığında bu konu daha da önem kazanmaktadır. Biz de çalışmamızda prediyabetik tanısında TyG indeksi ve TG/HDL oranının değerlendirilmesini amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prediyabet

2.1.1 Prediyabetin Tanımı ve Tanı Kriterleri

Diyabetes mellitus, insülinin tamamen veya kısmen yetersizliği ya da periferik dokularda insülinin etkisine karşı gelişen direnç sonucu ortaya çıkan ve hiperglisemi ile karakterize edilen, birçok organ sistemini etkileyerek multisistemik komplikasyonlara yol açabilen bir metabolik hastalıktır (14).

Prediyabet ise diyabetes mellitusun gelişiminden önceki ara evreyi temsil eden bir metabolik durumdur. Prediyabetli bireylerde kan glikoz seviyeleri normal referans aralıklarının üzerinde seyretmekle birlikte, diyabetes mellitus tanısı koymak için gerekli eşik değerleri karşılamamaktadır. Bu durum, genellikle asemptomatik olduğu için birçok birey prediyabetli olduğunun farkında olmadan yaşamını sürdürmektedir (15).

Çoğu birey, aşikâr diyabet gelişmeden önce bir prediyabet aşamasından geçmektedir. Diyabet açısından risk altında bulunan bireyler, özellikle 40 yaş ve üzerindeki kişiler, açlık plazma glikozu (APG) ve/veya hemoglobin A1c (HbA1c) testleri ile taranmalıdır (16). Normal APG seviyeleri, yüksek oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonuçlarını dışlamadığı için prediyabetin varlığını göz ardı etmemek önemlidir (17). Bu bireylerin erken tanımlanması büyük önem taşımaktadır, çünkü T2DM gelişme riskleri oldukça yüksektir (18).

Prediyabetik bireyler kardiyovasküler hastalık açısından diyabetli bireylere benzer bir risk profiline sahiptir. Bunun yanı sıra, retinopati, böbrek hastalığı, kalp hastalıkları ve nörolojik bozukluklar gibi diyabete bağlı kronik komplikasyonların gelişme riski de artmış durumdadır. Diyabetes mellitus ilerledikçe tedavisi giderek daha karmaşık hale gelmekte ve metabolik kontrolün sağlanması zorlaşmaktadır. Mevcut bilimsel kanıtlar, diyabetin önlenmesine yönelik müdahalelerin, hastalığın erken evrelerinde uygulandığında en yüksek etkinliği gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, prediyabetin erken teşhisi ve yönetimi hem diyabetin

önlenmesi hem de ilişkili komplikasyonların azaltılması açısından kritik bir öneme sahiptir (18,19).

Tablo 2.1: Diyabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 sa. Açlıkta)	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2.sa. PG	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
OGTT 1.sa. PG	≥209 mg/dL				
Ratgele PG	≥200 mg/dL+ Diyabet septomları	-	-	-	-
HbA1c	≥%6,5 (≥48 mmol/ mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/ mol)

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.sa. PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glikoz tolerans testi, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin HbA1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu

Prediyabetin tanısı; bireylerin biyokimyasal parametreleri temel alınarak konulmaktadır (18).

1. Açlık Plazma Glikozu (Bozulmuş Açlık Glukozu): En az 8 saatlik açlık sonrası sabah ölçülen plazma glikoz düzeyinin 100-125 mg/dL olması.
2. Oral Glikoz Tolerans Testi (Bozulmuş glikoz toleransı): 75 g oral glikoz yükleme testi sonrası iki saatlik kan glikoz seviyesinin 140-199 mg/dL aralığında bulunması
3. HbA1c: %5,7-%6,4 arasında ölçülmesi

Prediyabet yukarıdaki kriterlerden herhangi birinin karşılayan diyabet gelişme riski yüksek bir metabolik durumdur (20).

2.1.2 Prediyabet Epidemiyolojisi

Prediyabetin görülme sıklığı; yaş, etnik köken ve çeşitli klinik risk faktörlerinden etkilenmektedir (21). Son yıllarda farklı ülkelerde gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar, yetişkinler arasında prediyabet prevalansının %9 ile %40 arasında değiştiğini göstermektedir. Prediyabetin yaygınlığına ilişkin veriler, çalışmalarda incelenen popülasyonun özellikleri ve tanı için kullanılan yöntemler nedeniyle önemli ölçüde farklılık gösterebilmektedir (21). American Diabetes Association (ADA) ve World Health Organization (WHO) tarafından belirlenen tanı kriterleri arasındaki farklılıklar, prediyabetin yaygınlığına ilişkin tahminlerde önemli farklılıklara neden olmaktadır. Bozulmuş açlık glikozu (BAG) temel alındığında, prediyabet prevalansı ADA kriterlerine göre %53,1, WHO kriterlerine göre ise %36,0 olarak tespit edilmiştir ve bu fark yaklaşık %20'lik bir değişime işaret etmektedir. Tüm bu değişkenlere rağmen, küresel ölçekte prediyabet sıklığının giderek arttığı gözlemlenmektedir (21).

2021 yılında 7014 yayın incelenerek yapılan ve 2023 yılında Diabetes Care dergisinde yayınlanan 'Diyabetin Küresel Prevalansı' isimli çalışmada; dünya genelinde 20-79 yaş aralığındaki yetişkinler arasında bozulmuş glikoz toleransının (BGT) prevalansı %9,1 olup, bu durum 464 milyon bireyi etkilemektedir. Mevcut projeksiyonlara göre, 2045 yılına kadar bu oranın %10,0'a yükselerek 638 milyon kişiye ulaşması öngörülmekte iken aynı çalışmada, BAG prevalansının %5,8 olduğu ve bu durumun 298 milyon yetişkini etkilediği tahmin edilmektedir. 2045 yılına kadar bu oranın %6,5'e çıkarak 414 milyon bireyi kapsayacağı öngörülmektedir (22). Uzun vadeli epidemiyolojik çalışmalar, prediyabet olarak da tanımlanan izole BAG ve izole BGT'nin her biri için yıllık yaklaşık %5 oranında tip 2 diyabetes mellitusa (T2DM) dönüşme riski taşıdığını ortaya koymaktadır (23). Ülkemizde ise 2010 yılında yayınlanan, en kapsamlı çalışma olan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II (TURDEP-II) çalışması verilerine göre ülkemizdeki erişkin nüfusun %42'si diyabetik ya da prediyabetiktir (24). Bu veriler, prediyabetin önümüzdeki yıllarda küresel sağlık alanında önemli bir yük oluşturmaya devam edeceğini göstermektedir (21).

2.1.3 Prediyabetin Patofizyoloji

Prediyabetin öncüsü olduğu T2DM birden fazla patofizyolojik olayın sorumlu olduğu karmaşık bir endokrin hastalıktır. Bunların arasında prediyabetin de patogeneğinde rol alan başta insülin direnci olmakla birlikte artan insülin salgılama talebi, amilin birikimi, azalmış β hücre kütlesi, glikotoksisite, bozulmuş inkretin salınımı, çevresel faktörler ve genetik yatkınlık gibi birçok faktör bulunmaktadır (25,26). Kas ve karaciğerde gelişen insülin direnci ile β -hücre yetmezliği, T2DM ve prediyabetin temel patofizyolojik mekanizmalarını oluşturmaktadır.

2.1.3.1 İnsülin Direnci

İnsülin, pankreasın langerhans adacıklarında bulunan β -hücreleri tarafından salgılanan ve granüllerde depolanabilen bir peptit hormonudur. Hücresel düzeyde glikoz alımını artırarak karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının düzenlenmesinde temel bir rol oynar (27). İnsülin direnci ise kas, yağ ve karaciğer gibi hedef dokuların, normal veya artmış insülin düzeylerine karşı yeterli metabolik yanıt oluşturamaması durumu olarak tanımlanmaktadır. Normal fizyolojik koşullarda insülin, hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak hücre içi sinyal yollarını aktive eder ve bu sayede glukozun hücre içine taşınmasını sağlar. Ancak insülin direncinin gelişmesiyle birlikte, sinyal iletim yollarında çeşitli bozulmalar meydana gelir ve glukoz taşıyıcı proteinlerin (GLUT4) hücre zarına translokasyonu azalır. Bu mekanizma sonucunda, glukozun hücre içine alımı yetersiz kalır ve hiperglisemi oluşur. Kan şekeri düzeylerini dengelemek amacıyla pankreas beta hücreleri daha fazla insülin salgılamaya başlar ve hiperinsülinemi gelişir. Ancak bu kompensatuvar yanıt zamanla yetersiz hale gelir, beta hücre fonksiyonlarında bozulma başlar ve T2DM gelişimi hızlanır. İnsülin direnci yalnızca glikoz metabolizmasını değil, aynı zamanda lipid metabolizmasını da olumsuz etkileyerek plazma trigliserid düzeylerinde artışa ve HDL seviyelerinde azalmaya neden olur. Ayrıca, hipertansiyon, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve sistemik inflamasyon gibi çeşitli kardiyometabolik bozukluklara da yol açabilir (28–30).

İnsülin direnci, T2DM ve obezite ile güçlü bir ilişki göstermesine rağmen, obez olmayan ve OGTT normal olan sağlıklı bireylerin yanı sıra esansiyel hipertansiyon hastalarının yaklaşık %25'inde de tespit edilmiştir. Ayrıca, insülin

direnci yalnızca patolojik durumlarla sınırlı olmayıp, puberte, gebelik, yaşlanma ve fiziksel inaktivite gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde de görülebilmektedir. Bunun yanı sıra, kortikosteroidler, oral kontraseptifler ve diüretikler gibi bazı ilaçların kullanımı da insülin direncine yol açabilmektedir (31,32). Bu nedenle insülin direncinin her zaman patolojik bir süreç olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır (33). Ayrıca her ne kadar insülin direnci zaman zaman yanlış bir şekilde prediyabet ile eş anlamlı olarak kullanılsa da bu iki durum birbirinden farklıdır. İnsülin direnci olmadan prediyabet gelişebileceği gibi her insülin direnci olan da prediyabetik değildir.

İnsülin direncinin değerlendirilmesi, metabolik bozuklukların tanı ve takibinde kritik bir öneme sahiptir. Bu nedenle insülin direncini ölçmek için birçok teknik geliştirilmiş olup bu amaçla kullanılan yöntemler, doğrudan ve dolaylı ölçüm teknikleri olarak iki ana gruba ayrılır. Doğrudan ölçüm yöntemi olan ve insülin direnci ölçümünde Altın standart olarak kabul edilen hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemi, insülin duyarlılığını ölçen en güvenilir testtir; ancak uygulama zorlukları ve yüksek maliyeti nedeniyle klinik pratikte sınırlı kullanıma sahiptir. Bir diğer doğrudan ölçüm yöntemi ise Sık Örneklemeli İntravenöz Glukoz Tolerans Testidir (FSIVGTT) ve insülin duyarlılığını ve beta hücre fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılır. Bu test sırasında, intravenöz yolla glukoz yüklemesi yapılır ve ardından belirli aralıklarla kan örnekleri alınarak plazma glukoz ve insülin seviyeleri ölçülür. Hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemi ile benzer sebepler bu yöntemde klinik pratikte çok tercih edilmez (34,35).

İnsülin direncini doğrudan ölçen yöntemlerin uygulanabilirliğinin zor olması ve pahalı olması nedeniyle daha pratik ve maliyet-etkin dolaylı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan ve klinik pratik en çok kullanılan yöntem Homeostatik Model Değerlendirmesi-İnsülin Direncidir (HOMA-IR). HOMA-IR APG ve insülin düzeyleri kullanılarak insülin direncini tahmin eder (36). Benzer şekilde, Matsuda İnsülin Duyarlılık İndeksi (ISI), OGTT sırasında farklı zaman noktalarındaki glukoz ve insülin ölçümlerini değerlendirerek insülin duyarlılığını belirler ve HOMA-IR'ye ek olarak insülin direncinin tespitinde değerli bilgiler sunar (37). Ayrıca, Kantitatif İnsülin Duyarlılık Kontrol İndeksi (QUICKI) ve TyG

indeksi gibi diğer indeksler de insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (38).

Son yıllarda rutinde basitçe ve düşük maliyetle uygulanabilir bir yöntem olan TyG indeksi kullanıldığı görülmektedir. Bunun sebebi ise doğrudan yöntemlerin zahmetli ve pahalı olmasıdır. Dolaylı yöntemlerden olan ve klinikte en çok kullanılan HOMA-IR yönteminde ise insülin hormonunun seviyesinin ölçülmesi gerekir. Bunun getirdiği zorluklar; dolaşımdaki insülinin rutin olarak ölçülememesi, insülinin kararsız bir hormon olması, insülin değerinin bir standardizasyonunun olmaması ve özellikle birinci basamak sağlık kuruluşları başta olmak üzere, laboratuvar imkânları kısıtlı olan merkezlerde insülinin bakılamaması gibi sınırlayıcı durumlardır. Tüm bu nedenler farklı ve klinikte uygulanabilirliği kolay bir yöntem arayışına neden olmuştur (39–41).

2.1.3.2 β -hücre yetmezliği

β -hücre yetmezliği, pankreasın langerhans adacıklarında bulunan β -hücrelerinin, fizyolojik gereksinimlere uygun şekilde insülin salgılayamaması ile karakterize bir durumdur. Bu yetmezlik, genellikle insülin sekresyonunun azalması, glikoz yanıtının bozulması ve β -hücre kütlesinde azalma gibi mekanizmaları içerir. β -hücre disfonksiyonu, T2DM'nin temel patofizyolojik mekanizmalarından biri olmakla birlikte, prediyabet evresinde de önemli bir rol oynar. Özellikle glukotoksisite, lipotoksisite, kronik inflamasyon, endoplazmik retikulum stresi ve oksidatif stres, β -hücre fonksiyonunu bozan başlıca faktörler arasında yer alır. Başlangıçta insülin sekresyonundaki bozulma kompanse edilebilse de zamanla kompensatuar hiperinsülinemi yetersiz hale gelir ve açlık ve postprandiyal glikoz düzeylerinde artış meydana gelir. Bu süreç hem diyabetin ilerlemesi hem de tedavi planının belirlenmesi açısından klinik öneme sahiptir (42–44).

Güncel veriler, β -hücre yetmezliğinin sanılandan çok daha erken ortaya çıktığını ve sürecin önceki değerlendirmelere kıyasla daha ciddi seyredebildiğini göstermektedir (27). Prediyabet evrelerinde, insülin duyarlılığına bağlı olarak insülin sekresyonunda azalma gözlemlenebilir. Ancak, bu süreç altta yatan mekanizmaların farklılığı nedeniyle bireyler arasında değişkenlik gösterebilir ve T2DM'ye ilerleme riskinde farklılıklara yol açabilir (45).

İnsülin direnci, β -hücrelerini artan insülin sekresyonuna zorlayarak T2DM'nin ilerleyici β -hücre yetmezliğinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, insülin duyarlılığını artırmaya yönelik müdahaleler, hastalığın önlenmesi ve yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak, insülin direncinin β -hücre yetmezliğine neden olan kesin mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Genel olarak, β -hücrelerinin sürekli olarak yüksek düzeyde insülin salgılamaya zorlanması zamanla fonksiyon kaybına ve tükenmeye yol açtığı düşünülmektedir (27).

2.1.4 Prediyabet Etiyolojisi

Prediyabet gelişiminde rol oynayan risk faktörleri ile T2DM'nin risk faktörleri benzerdir(46). Bu faktörler arasında genetik yatkınlık, çevresel etmenler, insülin sekresyonundaki bozukluklar ve insülin direnci temel rol oynamaktadır (47).

Tablo 2.2: Prediyabet Risk Grupları

45 yaş üzeri tüm bireyler
Yaştan bağımsız olarak VKİ ≥ 25 kg/m² olan ve aşağıdaki risk gruplarından birine mensup kişiler • 1. dereceden bir veya 2. dereceden iki veya daha fazla yakınında diyabet bulunan kişiler • Koroner, periferik veya serebrovasküler hastalığı bulunanlar • İri bebek doğuran (>4000 gr) veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar • Düşük doğum tartılı doğan kişiler (2500 gram ve altı) • Hipertansif bireyler (KB >140/90 mmHg) • Dislipidemi olan bireyler (HDL 150 mg/dL) • Polikistik over sendromu olan kadınlar • İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları [akantozis nigrikans veya skin tags (et beni)] bulunan kişiler • Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler • Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler • Majör depresyon tanısı almış kişiler • Solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar • Nonalkolik steatohepatit • Ürik asit yüksekliği • Uyku apne sendromu • Diyabet gelişim riski taşıyan ilaç (kortikosteroidler, beta blokerler, antipsikotikler, tiyazid diüretikler, immunsupresifler) kullanan kişiler

2.1.5 Prediyabette Tarama

ADA prediyabet ve T2DM açısından yüksek risk taşıyan ve asemptomatik bireylerde düzenli tarama yapılmasını önermektedir (48). Türkiye Diyabet Vakfı öncülüğünde 29-30 Ekim 2016 tarihlerinde düzenlenen Prediyabet Çalıştayı'nda, prediyabet tanısında kullanılacak testler ve tanı kriterleri belirlenmiş; bu testlerin tanısallı doğruluğu ve maliyet etkinliği göz önünde bulundurularak hangi bireylere, hangi durumlarda uygulanması gerektiği ortaya konulmuştur. Ayrıca, prediyabet için "ılımlı hiperglisemi," "diyabet gelişimi için yüksek riskli durum," "preklinik diyabet" ve "erken diyabet" gibi sinonim terimlerin de kullanılabileceği ifade edilmiştir (33).

Prediyabetin yaygın bir halk sağlığı sorunu olmasına rağmen, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkin bireylerin yalnızca %11,6'sının prediyabet tanısına sahip olduğunun farkında olduğu belirtilmektedir (49). Türkiye yapılan çalışmalarda ise diyabet ve prediyabeti olan bireylerin yaklaşık yarısının henüz tanı almadığını ortaya konmaktadır.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), prediyabet ve diyabet açısından riskli bireylerin veya toplulukların taranmasında, topluma özgü olarak doğrulanmış risk değerlendirme anketlerinin (örneğin FINDRISK veya ADA risk anketi) kullanılmasını önermektedir (50). Bununla birlikte prediyabet taramalarında inavaziz testler olan birinci basamak sağlık kurumları bünyesinde Aile Sağlığı Merkezleri (ASM)'nde yapılabilmekte ve saha taramalarında da kapiller venöz kan ölçümleriyle BAG-BGT, HbA1c taramaları gerçekleştirilebilmektedir (51).

2.1.6 Prediyabetle İlişkili Klinik Durumlar

T2DM tanısı konduğunda hastaların %10-20'sinde çeşitli komplikasyonların mevcut olması, prediyabetin klinik olarak sessiz bir evre olmadığına işaret etmektedir. Bu durum, prediyabetin yalnızca diyabetin erken bir aşaması olmanın ötesinde, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların

yanı sıra diğerk sağıık risklerinin de gelişimine zemin hazırlayan önemli bir metabolik bozukluk olduğunu göstermektedir (33).

Tablo 2.3: Prediyabetle İlişkili Klinik Durumlar

- T2DM
- Metabolik sendrom
- Kardiyovasküler hastalık risk artışı
- Hipertansiyon
- Obstriktif uyku apne sendromu
- Mikrovasküler hastalıklar
- Erektile disfonksiyon
- Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve steatohepatit
- Bilişsel disfonksiyon
- Periodontal bozukluklar
- Kanseri

2.1.6.1 T2DM Gelişimi

Prediyabet, diyabetin erken evresini temsil eden bir metabolik bozukluk olup, çoğu durumda zamanla T2DM gelişmesine zemin hazırlar (52). Bireysel düzeyde kan şekeri regülasyonu ve T2DM ilerleme süreci, genetik yatkınlık ile sosyal ve fiziksel çevrenin karmaşık etkileşimi sonucunda şekillenmektedir. Prediyabetli bireylerde T2DM gelişme riski belirgin şekilde yüksektir (33). Yapılan kohort çalışmaları, prediyabetin diyabete yıllık progresyon hızının %5–10 arasında değiştiğini ortaya koymuştur. Örneğin, Diabetes Prevention Program (DPP) çalışmasında, yaşam tarzı değişiklikleri yapılmayan prediyabetik bireylerin her yıl yaklaşık %11'inin T2DM geliştirdiği, toplamda ise 3 yıllık sürede %28'inin diyabetik duruma geldiği gösterilmiştir (53). Başka bir çalışmada ise prediyabetin diyabet gelişme riskini 4.66 ila 12.13 kat artırdığını ve HbA1c düzeylerinin %6.0–%6.5 aralığında olmasının diyabet gelişme riskinde %50 oranında artışa neden olduğunu ortaya konmuştur (33).

İleri yaş, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), abdominal obezite, ailede diyabet öyküsü, insülin direnci ve fiziksel inaktivite, progresyon hızını artıran başlıca risk faktörleridir. Ayrıca, β -hücre fonksiyonunun giderek azalması ve insülin sekresyonundaki bozulma da bu geçişin temel fizyopatolojik mekanizmaları

arasında yer alır. Prediyabetin diyabete dönüşümü, yalnızca glikoz regülasyonunun kaybı ile değil, aynı zamanda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskinin de artması ile ilişkilidir (53–55)

2.1.6.2 Metabolik sendrom

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve T2DM riskini belirgin şekilde artıran, birbiriyle ilişkili metabolik bozuklukların bir arada bulunmasıyla karakterize klinik bir tablodur. Bu sendromun temel bileşenleri arasında abdominal obezite, hiperglisemi, hipertansiyon, yüksek trigliserid düzeyleri ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) düzeylerinde azalma yer almaktadır. Tanı kriterleri farklı kuruluşlarca benzer şekilde belirlenmiştir. Örneğin, Adult Treatment Panel III (ATP III) kriterlerine göre, bireyde bu beş bileşenden en az üçü mevcutsa metabolik sendrom tanısı konulmaktadır. Bu kriterlere göre, bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm; trigliserid ≥ 150 mg/dL; HDL kolesterol erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL; kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg ve açlık plazma glikozu ≥ 100 mg/dL olması tanı koydurucudur. Metabolik sendromun temelinde genellikle insülin direnci yer almakta olup, bu durum glikoz ve lipid metabolizmasını bozarak inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gibi komplikasyonlara zemin hazırlar. Bu nedenle metabolik sendrom, sadece metabolik dengesizlik değil, aynı zamanda sistemik inflamatuvar bir durum olarak da kabul edilmektedir (56,57).

Literatür, prediyabetin ilerleyen süreçte yalnızca diyabete değil, aynı zamanda metabolik sendrom gelişimine de zemin hazırladığını ortaya koymaktadır. Özellikle viseral yağlanma ve insülin direncine bağlı olarak gelişen trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü ve kan basıncı yüksekliği, metabolik sendromun prediyabetik bireylerde sık görülmesine neden olmaktadır. 2020 yılında yapılan bir çalışmada, prediyabetik bireylerin %57'sinde eş zamanlı metabolik sendrom saptanmış, bu bireylerde bel çevresi artışı ve trigliserid düzeyleri metabolik sendrom gelişimi ile güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde başka bir çalışmada prediyabetik bireylerin %63'ünde metabolik sendrom saptanmış ve bu oran normoglisemik bireylerdeki %26 prevalansa göre oldukça yüksek bulunmuştur. Ayrıca, Çin'de yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, prediyabetli bireylerin üçte birinden fazlasının beş yıl içinde metabolik sendrom

kriterlerini karşıladığı ve abdominal obezite ile açlık glikoz düzeylerinin bu ilerlemede bağımsız prediktörler olduğu rapor edilmiştir (58–61).

2.1.6.3 Kardiyovasküler Hastalık

Özellikle BAG ve BGT varlığında, endotelial disfonksiyon, arteriyel sertlik ve subklinik ateroskleroz gibi erken vasküler değişiklikler meydana gelir. Prediyabetik bireylerde, glikoz düzeyleri diyabet tanı eşiğini geçmemiş olsa da insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve abdominal obezite gibi eşlik eden metabolik anormallikler, aterosklerotik süreci başlatmakta ve hızlandırmaktadır. Bu nedenle, prediyabetli bireylerde koroner arter hastalığı, inme ve kardiyovasküler mortalite riski, normoglisemik bireylere göre anlamlı ölçüde daha yüksektir. Büyük ölçekli çalışmalar, prediyabetin kardiyovasküler hastalık riskini %20–30 oranında artırdığını ortaya koymuştur. Ayrıca, ADA ve European Society of Cardiology (ESC) gibi kuruluşlar, prediyabeti kardiyometabolik risk göstergesi olarak kabul etmekte ve bu bireylerde erken müdahale ve yaşam tarzı değişikliği önermektedir (62,63).

2.1.6.4 Yağlı Karaciğer Hastalığı

Prediyabette genellikle insülin direnci, abdominal obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik bozukluklarla birlikte görülür ve bu bileşenlerin bir araya gelmesiyle nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gelişme riski artar. Yapılan çalışmalar, prediyabetik bireylerde NAFLD gelişiminin önemli bir risk taşıdığını göstermektedir. Örneğin, bir çalışmada, prediyabetik bireylerin %63'ünde NAFLD saptanmış ve bu oran normoglisemik bireylerdeki %26 prevalansa göre oldukça yüksek bulunmuştur. Ayrıca, NAFLD'nin şiddeti ile HbA1c, açlık insülin düzeyi ve insülin direnci arasında güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir, bu da NAFLD'nin şiddetinin T2DM gelişimi riskini tahmin etmede kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, prediyabetin NAFLD'ye ilerleme potansiyelini de vurgulamaktadır. Dolayısıyla, prediyabetik bireylerde NAFLD bileşenlerinin erken tanımlanması ve yönetimi, ileride oluşabilecek özellikle karaciğere özgü komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşır (64–66).

2.1.7 Prediyabetin Tedavisi

Mevcut veriler, prediyabetin T2DM’de görülen hem makrovasküler hem de giderek artan mikrovasküler komplikasyonlarla anlamlı bir ilişki içinde olduğunu ortaya koymaktadır. Prediyabet, yalnızca T2DM’ye dönüşüm riski açısından değil, aynı zamanda neden olabileceği sağlık sorunları nedeniyle de dikkatle ele alınmalı, doğru bir şekilde tanılanmalı ve düzenli takip edilerek uygun tedavi stratejileri uygulanmalıdır. Bu doğrultuda, bireysel risk faktörleri göz önünde bulundurularak erken müdahaleler ile prediyabetin önlenmesi mümkündür. Güncel kılavuzlar, prediyabetin önlenmesinin ileri dönemde oluşabilecek sağlık risklerini ve ekonomik yükü azaltmada en etkili yaklaşım olduğunu vurgulamaktadır (33).

BGT ve BAG'nin temelinde yatan iki önemli mekanizma olan insülin direnci ve β hücre fonksiyon bozukluğu, prediyabetin patogeneğinde kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle, prediyabetin başarılı bir şekilde yönetilebilmesi için bu iki temel faktör hedef alınmalı ve diyabetin geri döndürülemez hale gelmeden önce etkin bir şekilde önlenmesi sağlanmalıdır (52).

2.1.7.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı müdahale programlarının temel amacı, fiziksel aktiviteyi artırmak ve diyet değişiklikleri yoluyla obeziteyi hedef alarak prediyabet ve T2DM’nin değiştirilebilir risk faktörlerini yönetmektir. Amerika Birleşik Devletleri Diyabet Önleme Programı (DPP) ve Finlandiya Diyabet Önleme Çalışması (DPS) gibi büyük ölçekli çalışmalar, yaşam tarzı değişikliklerinin prediyabetin ilerlemesini önlemedeki etkinliğini ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, kilo kaybı, düzenli egzersiz ve sağlıklı beslenme gibi müdahalelerin insülin duyarlılığını artırarak ve β -hücre fonksiyonlarını koruyarak diyabet gelişme riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. DPP çalışması, yaşam tarzı değişikliklerinin T2DM riskini %58 oranında düşürdüğünü ortaya koyarken, DPS çalışması da benzer şekilde, bireylerin sağlıklı beslenme alışkanlıkları edinmeleri ve düzenli fiziksel aktivite yapmaları durumunda diyabet gelişme olasılıklarının azaldığını göstermiştir. Bu bulgular, prediyabet yönetiminde bireyselleştirilmiş yaşam tarzı değişikliklerinin önemini vurgulamakta ve diyabetin önlenebilir bir hastalık olduğu gerçeğini desteklemektedir (67–69).

Da Qing Diyabet Önleme Çalışması, DPP ve DPS ve gibi büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalar, yaşam tarzı değişikliklerinin ve kişiye özel kalorisi azaltılmış beslenme planlarını içeren davranışsal terapilerin T2DM'nin önlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu çalışmalar, yaşam tarzı müdahalelerinin sadece diyabet gelişimini önlemekle kalmayıp, aynı zamanda kardiyometabolik belirteçler üzerinde de olumlu etkiler sağladığını ortaya koymuştur. Özellikle kan basıncı, lipid profili ve inflamasyon seviyelerinde görülen iyileşmeler, yaşam tarzı değişikliklerinin genel metabolik sağlık üzerindeki kapsamlı faydalarını vurgulamaktadır (70–73).

DPP çalışmasında, yoğun yaşam tarzı değişikliklerinin diyabet riskini %58 oranında azalttığı, buna karşılık metformin tedavisinin bu riski %31 oranında düşürdüğü bildirilmiştir (70). Bu bulgular, yaşam tarzı değişikliklerinin, farmakolojik yaklaşımlara kıyasla daha etkili bir koruyucu strateji sunduğunu göstermektedir. DPP ve benzeri çalışmaların uzun dönem takip sonuçları, yaşam tarzı müdahalelerinin koruyucu etkisinin yıllar sonra bile devam ettiğini ortaya koymuştur. Bu durum, yaşam tarzı değişikliklerinin yalnızca kısa vadeli bir fayda sağlamadığını, aynı zamanda bireylerin uzun vadeli metabolik sağlıklarını iyileştirdiğini ve diyabet gelişimini önlemede sürdürülebilir bir çözüm sunduğunu göstermektedir (70–72).

DPP ve benzeri çalışmalarda hedeflenen iki ana unsur olan ilk 6 ay içinde %7 kilo kaybı ve haftada en az 150 dakika orta tempolu egzersiz (örneğin tempolu yürüyüş) bireylerin enerji alımı, günlük alışkanlıkları ve VKİ dikkate alınarak düzenlenmiştir. Kalori kısıtlaması, mevcut günlük alımın 500-1000 kkal altında olacak şekilde planlanmış, egzersiz ise haftalık en az 700 kkal harcayacak biçimde düzenlenmiştir. Haftada en az 3 gün ve toplamda 150 dakika süreyle (en az 10 dakikalık periyotlar halinde) egzersiz yapılması önerilmiştir. Beslenme açısından, metabolik hedeflere ulaşmada Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı diyet, bitkisel bazlı diyetler ve Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diyeti gibi beslenme modelleri üzerinde çalışmalar yapılmış ve çoğunda benzer olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulgular, bireyselleştirilmiş beslenme ve egzersiz müdahalelerinin diyabet riskini anlamlı ölçüde azaltılabileceğini ortaya koymaktadır (14,70–72).

2.1.7.2 Farmakolojik Tedavi

Prediyabetli bireylerde, bazı farmakolojik ajanların diyabete progresyonu geciktirdiği veya prediyabet prevalansını azalttığı gösterilmiştir. Bu ilaçlar arasında:

- **Metformin:** Diyabet gelişme riskini yaklaşık %31 oranında azalttığı bildirilmiştir (özellikle VKİ ≥ 35 kg/m² olanlarda daha etkili) (70,74).
- **Tiyazolidindionlar:** İnsülin duyarlılığını artırarak prediyabetin ilerlemesini yavaşlatabilir. Hepatosteatozda etkilidirler (75).
- **Akarboz:** Karbonhidrat emilimini yavaşlatarak postprandiyal hiperglisemiyi azaltır (76,77)
- **Orlistat:** Kilo kaybı sağlayarak insülin duyarlılığını artırabilir (78).
- **Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Analogları (GLP-1 RA):** Kan şekeri regülasyonunu iyileştirir, kilo kaybına yardımcı olur ve β -hücre fonksiyonlarını koruyabilir (52,79,80).
- **Bazal İnsülin Glargin:** Erken dönemde glisemik kontrolü sağlayarak β -hücre rezervini koruyabilir (14,81).

Bu ilaçlar, diyabet gelişme riskine ve hasta özelliklerine göre bireyselleştirilerek prediyabet yönetiminde kullanılabilir. Ancak, öncelikli yaklaşım her zaman yaşam tarzı değişiklikleri olmalıdır ve farmakolojik tedavi yalnızca yüksek riskli bireylerde düşünülmelidir (14).

2.1.7.2.1 Metformin Tedavisi

Metformin, ucuz, etkili ve uzun dönemde güvenli olması nedeniyle prediyabetli bireylerde ilk tercih edilen farmakolojik ajan olarak önerilmektedir. DPP çalışması, metforminin diyabet gelişimini önlemede yaşam tarzı değişikliklerinden daha az etkili olduğunu gösterse de 10 yıllık takip verilerine göre maliyet-etkin bir seçenek olduğu belirlenmiştir (70,74).

2.1.7.2.2 Tiyazolidindionlar

Tiyazolidindionlar, prediyabetten T2DM gelişimini önlemede oldukça etkili ajanlar arasında yer almaktadır. Yapılan birçok çalışma, bu ilaçların diyabet gelişme riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir:

- TRIPOD çalışması: Troglitazon %50 risk azalması sağlamıştır (82).
- DREAM çalışması: Rosiglitazon %60 risk azalması ile ilişkilendirilmiştir (83).
- ACT-NOW çalışması: Pioglitazon %72 oranında diyabet gelişimini engellemiştir (75).
- IDPP-2 çalışması: Pioglitazon ve yaşam tarzı değişiklikleri (YTD) arasında anlamlı fark saptanmamıştır (84).

Her ne kadar etkili olsa da yan etkiler (kilo artışı, ödem, kemik kırık riski), uzun dönem güvenlilik kaygıları ve maliyet gibi faktörler nedeniyle birinci basamak tedavi olarak metformin tercih edilmektedir.

Bununla birlikte, pioglitazon, non-alkolik steatohepatit (NASH) veya kombine prediyabet (BAG + BGT) varlığında, ayrıca T2DM açısından yüksek risk taşıyan güçlü aile öyküsü olan bireylerde bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Bunun yanı sıra, dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL), hipertansiyon ve polikistik over sendromu (PKOS) varlığında da tercih edilebilir. Ayrıca, metformin tedavisinin etkili olmadığı ya da tolere edilemediği prediyabetli bireylerde ve akantozis nigrikans gibi insülin direnci ile ilişkili klinik durumlarda da pioglitazon kullanımına başvurulabilir.

Tiyazolidindionların prediyabet tedavisindeki yeri hasta bazlı bireyselleştirilmiş yaklaşımla değerlendirilmeli ve özellikle yüksek riskli hastalarda alternatif bir seçenek olarak düşünülmelidir (33).

2.1.7.2.3 Akarbozlar

Bu ilaç grubu, karbonhidratların sindirim sürecini uzatarak ve glikoz emilim hızını azaltarak T2DM'nin yönetiminde potansiyel bir fayda sağlayabilir. STOP

İnsülin Bağımlı Olmayan Diyabet Mellitleri (STOP-NIDDM) çalışması kapsamında gerçekleştirilen 3,3 yıllık takip süresince, akarbozun BGT'nin T2DM'ye dönüşme riskini %25 oranında azalttığı belirlenmiştir (77). Benzer şekilde, Japonya'da yürütülen bir başka çalışmada, akarboz grubunda bulunan bir ajan olan vogliboz tedavisinin 48 haftalık bir süre boyunca diyabet gelişimini %40 oranında engellediği rapor edilmiştir (76). Bununla birlikte, her iki çalışmada da katılımcılar arasında belirgin yan etkiler gözlemlenmiştir. Özellikle gastrointestinal sisteme yönelik advers etkiler ön planda olup, gaz ve ishal en sık bildirilen semptomlar arasında yer almaktadır (76,77)

STOP-NIDDM çalışmasında katılımcıların %37'si, Japonya'da gerçekleştirilen çalışmada ise %7'si bu yan etkiler nedeniyle klinik denemeyi tamamlayamamıştır (76,77). α -glukozidaz inhibitörlerinin glisemik değişkenliği iyileştirme potansiyeline sahip olduğu görülse de insülin duyarlılığı üzerinde doğrudan bir etkilerinin olmadığı ve bu nedenle, T2DM'ye ilerlemesini daha etkin bir şekilde önleyebilmek için diğer anti-diyabetik ajanlarla kombine tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi gerekmektedir (52).

2.1.7.2.4 Orlistat

Orlistat, gastrointestinal lipaz enzimlerini inhibe ederek diyetle alınan yağların yaklaşık %30'unun emilimini azaltan bir anti-obezite ajanıdır. Yapılan 1,5 yıllık bir çalışmada, düşük kalorili diyet eşliğinde orlistat kullanımı sonucunda kilo kaybının desteklendiği ve BGT'nin T2DM'ye ilerleme riskinin azaldığı gösterilmiştir (52). Obez bireylerde Diyabetin Önlenmesinde Xenical Kullanımı (XENDOS) çalışması, Orlistatın uzun süreli kullanımının diyabet gelişimi üzerindeki etkilerini değerlendirmiş ve dört yıllık tedavi sürecinde, Orlistat grubunda diyabet insidansının plasebo grubuna kıyasla %37 oranında azaldığını ortaya koymuştur (78).

2.1.7.2.5 Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Analogları (GLP-1 RA)

Gastrik inhibitör polipeptit (GIP) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), pankreatik β -hücrelerden insülin salgılanmasını uyaran iki önemli inkretin hormonudur. GLP-1, glukagon sekresyonunu inhibe etmesi, mide boşalmasını geciktirmesi ve iştahı baskılaması yoluyla glisemik kontrolü iyileştirerek T2DM'ye

ilerlemesini yavaşlatabilir. Bu mekanizmalar, besin alımının azalmasına ve dolayısıyla kilo kaybına katkıda bulunur. Ancak hem GIP hem de GLP-1, Dipeptidil Peptidaz-IV (DPP4) enzimi tarafından hızla degradasyona uğradığından, terapötik olarak doğrudan kullanımları sınırlıdır. Bu engelin aşılması amacıyla GLP-1 reseptör agonistleri geliştirilmiştir. DPP4 enzimine dirençli olan bu ajanlar, GLP-1'in fizyolojik etkilerini taklit ederek kan şekeri regülasyonunu destekler. Klinik kullanımdaki iki yaygın GLP-1 reseptör agonisti liraglutid ve eksenatid olup, bu ajanların uzun süreli kullanımı ile β -hücre fonksiyonlarının iyileştiği ve kilo kaybının desteklendiği gösterilmiştir. 2023 yılında yayımlanan bir meta-analizde, GLP-1 reseptör agonistlerinin prediyabetik bireylerde normoglisemiye dönüş oranını %76 oranında artırdığı ve yeni T2DM gelişimini %72 oranında azalttığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, bu tedavinin HbA1c, APG, vücut ağırlığı, bel çevresi, trigliserid ve low density lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler sağladığı saptanmıştır. Semaglutidin, kardiyovasküler hastalık (KVH) riski taşıyan ancak T2DM tanısı bulunmayan bireylerdeki etkinliğini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen büyük ölçekli SELECT çalışmasında, semaglutid tedavisinin majör advers kardiyovasküler olaylar (kalp krizi, inme ve kardiyovasküler nedenli ölüm) riskini %20 oranında azalttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, semaglutid uygulamasının endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği, LDL ve trigliserid düzeylerini anlamlı ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca, semaglutid grubunda ortalama %10,2 oranında vücut ağırlığı kaybı sağlandığı da saptanmıştır (52,80,85–87).

2.1.7.2.6 Bazal İnsülin Glargin

2012 yılında sonuçları yayımlanan ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) çalışması, kardiyovasküler riski yüksek prediyabetik veya T2DM'li bireylerde uzun süreli insülin glargin kullanımının klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmada, katılımcılar 6 yılın üzerinde bir süre boyunca insülin glargin veya standart tedavi ile izlenmiş; kardiyovasküler sonlanımlar ve kanser insidansı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, insülin glargin grubunda yeni gelişen diyabet insidansının azaldığı, ancak hipoglisemi oranlarında artış ve hafif düzeyde kilo alımı gözlemlendiği rapor edilmiştir (14,81).

2.2 Lipid Metabolizması

2.2.1 Kolesterol

Kolesterol, vücut için önemli bir lipittir. Hücre membranının yapısında yer alır, safra asitlerinin oluşumuna katkıda bulunur ve steroid hormonlarının sentezinde kullanılır. Dokuların ihtiyaç duyduğu kolesterol, Apolipoprotein B (Apo B) içeren lipoproteinler tarafından taşınır (88). Hücrelerin sağlıklı işleyişi için belirli bir miktarda kolesterole ihtiyaç duyulsa da aşırı seviyeleri sağlık sorunlarına yol açabilir. Normal kolesterol düzeylerine sahip bireylerle karşılaştırıldığında, yüksek kolesterolü olan kişilerde kardiyovasküler hastalıklar, inme ve diğer sağlık sorunlarının riski artmaktadır. Kolesterol düzeyi yükseldikçe bu hastalıkların ortaya çıkma riski de artar (89).

2.2.2 Trigliseritler

Trigliseritler (TG), bir gliserol molekülüne ester bağıyla bağlanmış üç yağ asidinden (YA) oluşan lipitlerdir. TG sentezi, başlıca adipoz doku ve hepatositlerde gerçekleşir. Adipoz dokuda lipit damlacıkları şeklinde depolanan TG'ler, enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere yağ asitlerini depolar. TG hidrolizi sonucunda açığa çıkan yağ asitleri, enerji üretiminin yanı sıra biyosentetik reaksiyonlar için karbon kaynağı olarak da işlev görür ve özellikle asetil-CoA üretiminde rol oynar. Yüksek karbon içeriği ve sıvı ortamların dışında depolanabilmesi nedeniyle TG'ler, organizma için en verimli enerji deposudur. TG'ler adipoz dokuda depolanırken, kas ve diğer dokular enerji sağlamak amacıyla bunları kullanabilir. TG kaynakları eksojen (besinlerden alınan) ve endojen (karaciğerde sentezlenen) olarak ikiye ayrılır. Günlük diyetle alınan lipit miktarı ortalama 15–40 g olup, büyük bir kısmını TG'ler, daha küçük bir kısmını ise fosfolipitler, kolesterol ve kolesterol esterleri oluşturur (90–92).

İnce bağırsakta, bir TG molekülünün tam hidrolizi sonucu üç yağ asidi ve bir gliserol açığa çıkar. Sindirim sonrasında ince bağırsakta bulunan misellerde az miktarda TG, ancak bol miktarda 2-monogliserid, serbest yağ asitleri, gliserol, fosfolipitler, serbest kolesterol ve safra tuzları yer alır. İnce bağırsak mukozasında, 2-monogliseridlerden sentezlenen eksojen TG'ler, protein tabakasıyla kaplanarak şilomikron adı verilen, suda çözünebilen lipoproteinlere dönüşür. Şilomikronlar

lenf yoluyla dolaşıma katılır ve ağırlıklarının yaklaşık %85'ini TG'ler oluşturur. Dolaşımdaki şilomikronlar, lipoprotein lipaz (LPL) enzimi tarafından TG içeriklerinin büyük kısmını kaybederek daha küçük çaplı şilomikron kalıntılarına dönüşür. LPL, TG metabolizmasında kritik bir enzim olup, kalp, iskelet kası, adipoz doku, meme bezi ve diğer dokuların kapiller endoteline bağlı olarak bulunur. LPL aktivitesi insülin ve heparin tarafından artırılır. Diyetle karbonhidrat tüketimi arttığında, glukoz ve insülinin etkisiyle karaciğerde serbest yağ asitleri sentezlenir ve TG'lere dönüştürülerek çok düşük yoğunluklu lipoproteine (VLDL) katılır. Bu süreç, karbonhidrattan zengin beslenmenin plazma TG düzeylerini yükselttiğini göstermektedir (90–92).

2.2.3 Lipoproteinler

Plazmadaki lipoproteinler, enerji kullanımı, lipid birikimi, steroid hormon üretimi ve safra asidi oluşumu için lipidleri dokulara taşır. Lipoproteinler; esterleşmiş ve esterleşmemiş kolesterol, trigliseritler ve fosfolipitlerin yanı sıra yapısal bileşenler, hücrel reseptörlere bağlanmada görev alan ligandlar ve enzim aktivatörleri veya inhibitörleri olarak işlev gören apolipoproteinlerden oluşur. Kanda Şilomikronlar, VLDL, orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), LDL, Lipoprotein (a) (Lp(a)) ve HDL olmak üzere 6 ana lipoprotein vardır (93).

2.2.3.1 Şilomikronlar

Şilomikronlar, plazma lipoproteinleri arasında en düşük yoğunluğa sahip olan ve yaklaşık 1000 Å çapında bulunan lipoprotein grubudur. Yapılarında bulunan başlıca lipit bileşeni trigliseritler olup, toplam kütlelerinin yaklaşık %85'ini oluşturur. Şilomikronların primer görevi, ekzojen lipitleri bağırsaklardan dokulara taşımaktır. Dolaşıma katıldıktan sonra, şilomikronlar LPL tarafından etkilenir. LPL, trigliseritlerin hidrolizini katalize ederek yağ asitlerinin salınımını sağlar ve şilomikronları trigliseritten fakir, kolesterolden zengin şilomikron kalıntılarına dönüştürür. LPL'nin etkisiyle oluşan şilomikron kalıntıları, dolaşımdan uzaklaştırılmak üzere karaciğer tarafından tutulur (94).

2.2.3.2 Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL)

VLDL'ler, plazma santrifüj edildiğinde 300-700 Å çapında partiküller olarak görülür. Yapısal olarak büyük oranda karaciğerde sentezlenen trigliseritlerden

oluşur ve bu trigliseritler VLDL'nin yaklaşık %55-56'sını oluşturur. VLDL, endojen olarak sentezlenen trigliseritlerin periferik dokulara taşınmasında görev alır. Dolaşıma katılan VLDL'ler, şilomikronlara benzer şekilde periferik dokularda LPL tarafından parçalanır ve trigliserit içeriklerinin büyük bir kısmını kaybeder. Bu süreçte, VLDL'den HDL'ye trigliserit transferi, HDL'den VLDL'ye ise kolesterol transferi gerçekleşir. Sonuç olarak, VLDL trigliserit açısından fakirleşirken, kolesterol esteri içeriği artar. Çapı küçülen ve yoğunluğu artan VLDL, dolaşımdaki LDL'nin öncüsü haline gelir (94).

2.2.3.3 Orta Yoğunluklu Lipoprotein (IDL)

Dansitesi 1.006-1.019 g/ml arasında olan IDL, plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. LDL'nin öncüsü olan IDL, lipazların etkisiyle plazmada VLDL'nin katabolizması sonucu oluşan ara ürünleri temsil eder (94).

2.2.3.4 Lipoprotein (a) [Lp(a)]

LDL'ye benzer bir partikül olup, yapısında kolesterol, fosfolipit ve trigliserit bulunur. Apo B-100 ve Apo (A) bileşenlerinden oluşan bu lipoprotein, ateroskleroz gelişimi ile yakından ilişkilidir (95).

2.2.3.5 Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)

Yaklaşık 200 Å çapa sahip olan LDL, boyut olarak öncülleri olan VLDL ve IDL'ye göre daha küçük, ancak daha yoğun bir partiküldür. LDL partiküllerinin yaklaşık %75'i lipitlerden oluşur ve bu lipitlerin büyük kısmını kolesterol oluşturur; kolesterol, LDL'in yaklaşık %50'sini temsil eder. LDL'nin temel görevi, kolesterolü karaciğerden periferik dokulara taşımaktır. Plazmadaki LDL'nin büyük çoğunluğu, VLDL'in katabolizması sonucu oluşur. LDL'de bulunan tek apoprotein Apo B-100'dür. Plazmadan LDL'nin uzaklaştırılması, büyük oranda hepatositler tarafından gerçekleştirilir. Bu süreçte Apo B-100 yapısal belirleyici olarak görev yaparken, hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerinin sayısı da etkinliği belirleyen önemli bir faktördür. LDL, bilinen en aterojenik lipoprotein olarak kabul edilmektedir. Plazma LDL konsantrasyonunun artışı, ateroskleroz gelişimi açısından önemli bir risk göstergesi olarak değerlendirilir (94,96).

2.2.3.6 Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)

HDL'ler, lipoproteinler içerisinde yoğunluk olarak en fazla, çap olarak en küçük olan partiküllerdir. HDL, karaciğer ve ince bağırsak duvarında sentezlenir. Ters yönlü kolesterol taşınmasında görev alarak, periferel dokulardan kolesterolü alır ve ihtiyaç duyan hücrelere ya da atılım amacıyla karaciğere taşır. Özellikle damar endoteli gibi dokulardan kolesterolün karaciğere taşınması, HDL'nin antiaterojenik etkisinin temelini oluşturur. Ayrıca HDL, antiinflatuar, antitrombojenik, antiapoptotik ve antioksidan özellikleriyle de ateroskleroz gelişimini engelleyici etkilere sahiptir. HDL partikülleri ağırlıklı olarak kolesterol ve fosfolipitlerden oluşur. Apolipoprotein olarak AI, A-II, A-IV, CI, C-II, C-III ve E ile ilişkilidir. Apo AI, HDL partikülünün temel yapısal bileşenlerinden biridir. HDL kolesterol düzeyinin düşük olması, koroner arter hastalığı riskini artıran önemli bir faktör olarak birçok çalışmada gösterilmiştir (97,98).

2.3 Dislipidemi

Dislipidemi, dolaşımdaki yağların miktarlarında meydana gelen anormallikler olarak tanımlanır. Bu durumdan en çok korkulan sonuç, ateroskleroz gelişimi ve buna bağlı olarak ortaya çıkan makrovasküler hastalık riskidir. Başka bir tanıma göre Dislipidemi, kandaki lipoprotein düzeylerindeki artış, azalma ve lipoprotein işlev bozukluklarını kapsayan geniş bir kavramdır ve bu yönüyle yalnızca lipit düzeylerindeki artışı ifade eden hiperlipidemiden ayrılır. Hiperlipidemi, genellikle VLDL, LDL ve trigliserit düzeylerindeki artışla tanımlanırken; dislipidemi, aynı zamanda HDL kolesterol düzeylerindeki azalmayı da içermektedir. Dislipidemide total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeylerinin yüksekliği ile HDL düzeylerinin düşüklüğü tek başına ya da birlikte görülebilir (99,100).

Dislipidemiler, primer ve sekonder olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Primer dislipidemiler genetik kökenli bozukluklar iken, sekonder dislipidemiler altta yatan hastalıklar veya çevresel etkenlere bağlı olarak gelişir. Bir lipoprotein bozukluğunun genetik (primer) olarak değerlendirilebilmesi için öncelikle sekonder nedenlerin dışlanması gerekir. Yetişkin bireylerde sekonder hiperlipidemiye en sık yol açan faktörler arasında uygunsuz diyet, alkol tüketimi, oral kontraseptif kullanımı, metabolik sendrom ve ilişkili hastalıklar ile bazı farmakolojik ajanlar (örneğin tiyazid diüretikler, glukokortikoidler ve beta-blokerler) yer alır. Sekonder dislipidemi, en sık metabolik sendrom bileşenlerinin bir arada bulunduğu durumlarda gözlenir. Bu sendrom; abdominal obezite, yüksek kan basıncı ve bozulmuş glukoz toleransı gibi bozuklukları içerir. Dislipidemisi olan bireylerde, olmayanlara göre 15 yıl içerisinde makrovasküler hastalık gelişme riski yaklaşık 8 kat daha fazladır (99–101).

2.3.1 Dislipidemi Tanısı

Epidemiyolojik çalışmalar, serum lipit düzeyleri ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu doğrultuda, serum lipid düzeylerinin ASKVH riski açısından “optimal”, “sınırdan yüksek” ve “yüksek riskli” şeklinde sınıflandırılması mümkündür. Bazı kılavuzlar bu şekilde bir sınıflamaya yer vermezken, bazıları farklı cut-off değerleri ve risk kategorilerine dayalı çeşitli sınıflamalar önermiştir.

TEMD Dislipidemi Kılavuzu'nda ise klinik uygulamada pratiklik sağlayacak, kolay anlaşılır bir sınıflama sunulmuş ve serum lipit düzeyleri Tablo 2.5'te belirtilen şekilde gruplandırılmıştır. Genel olarak $TK \geq 200$ mg/dl, $TG \geq 150$ mg/dl, $HDL \leq 50$ mg/dl, $LDL \geq 160$ mg/dl kriterlerinden bir veya daha fazlasının saptanması ile dislipidemi tanısı konur (88).

Tablo 2.4: Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması

	Optimal	Sınırdan yüksek	Yüksek
Total-K (mg/dL)	<200	200-239	>240
LDL-K (mg/dL)	<100 <70*	130-159	>160 ≥190**
HDL-K (mg/dL)	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
Trigliserid	<150	150-499 (Hafif HTG)	500-1000 (Orta HTG) ≥1000 (Şiddetli HTG)
Apo B (mg/dL)	<90 <80*		
*ASKVH veya risk eşdeğeri durumlar için, **Çok yüksek, HTG =Hipertrigliseridemi,			

Dislipidemi taramasında; total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL ve HDL-dışı kolesterol düzeylerinin değerlendirilmesi gereklidir. Total kolesterol düzeyinin kardiyovasküler risk hesaplamasında önemi olmakla birlikte, tek başına kullanılması bazı durumlarda yanıltıcı olabilir. İnsanda total kolesterol esas olarak üç ana lipoprotein fraksiyonu olan VLDL, LDL ve HDL'de yer alırken; daha az miktarda IDL ve lipoprotein(a) da bulunur. Standart lipid profili; Total kolesterol, HDL ve TG düzeylerini içerir. Bu parametrelerle LDL düzeyi hesaplanabilir (88).

Klinik uygulamada lipoproteinlerin plazma konsantrasyonları doğrudan ölçülmek yerine, içeriklerindeki kolesterol miktarına göre değerlendirilir. LDL düzeyi genellikle Friedewald formülü ($LDL = \text{Total kolesterol} - HDL - TG/5$) ile hesaplanır. Ancak bu formülün geçerliliği TG düzeyi 200 mg/dL'nin üzerine çıktığında azalmakta, 400 mg/dL üzerinde ise kullanılamamaktadır. Açlık TG düzeyinin >250 mg/dL olduğu, diyabet veya aterosklerotik damar hastalığı öyküsü bulunan bireylerde LDL düzeyinin doğrudan ölçülmesi daha güvenilir kabul edilmektedir (88,102).

Plazma lipid düzeyleri, tekrarlanan ölçümlerde bireysel, çevresel veya analitik faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bu değişkenlik özellikle TG düzeylerinde belirgindir ve ölçümler arasında %20'yi aşan farklar gözlenebilir. Total kolesterol düzeylerinde ise bu değişkenlik genellikle %5-10 arasında kalır (88,102).

Plazma lipid düzeylerindeki değişkenliği etkileyen başlıca faktörler şunlardır:

- Yaş, cinsiyet ve gebelik gibi fizyolojik durumlar
- Enfeksiyonlar, cerrahi girişimler, miyokard infarktüsü gibi akut stres durumları
- Kullanılan ilaçlar
- Diyet, fiziksel aktivite ve mevsimsel değişiklikler gibi çevresel faktörler
- Analitik ve teknik faktörler (örneğin kanın alınma şekli, örnekleme tüpü, laboratuvar cihazları)

Lipid ölçümlerinin doğruluğunu artırmak için dikkat edilmesi gereken teknik noktalar:

- Kan alınırken venöz stazdan kaçınılmalıdır.
- Serum örnekleri antikoagülan içermeyen tüplere alınmalıdır.
- Ölçüm sonuçlarına göre tedavi kararı vermeden önce, lipid panelinin en az bir kez daha tekrarlanması önerilir.

Bu nedenle, klinik kararların doğruluğu için lipid düzeylerinin yalnızca tek bir ölçümle değil, en az iki ayrı ölçümle değerlendirilmesi uygun bir yaklaşımdır (88).

2.3.2 Dislipidemi Epidemiyolojisi

Dislipidemi prevalansı, gelişmiş ülkelerde olduğu kadar gelişmekte olan birçok ülkede de genetik faktörler, beslenme alışkanlıklarının değişimi, obezitenin artışı, fiziksel aktivitenin azalması ve diğer olumsuz yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle artış göstermektedir. Bu durum, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik bozukluklar gibi sağlık sorunlarının prevalansını artırmaktadır (103,104).

Dislipidemi, yalnızca yaşam tarzı ile ilişkili bir hastalık değildir. Dünyada en sık görülen otozomal dominant kalıtmı tek gen hastalığı olan ailesel hiperkolesterolemi, yaşam tarzından bağımsız olarak gelişen kolesterol yüksekliği ve erken aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) ile ilişkilidir. Tedavi edilmezse, ailesel hiperlipidemili erkekler 50 yaşına kadar %50, tedavi edilmeyen kadınlar ise 60 yaşına kadar %30 ölümcül veya ölümcül olmayan ASKVH riski taşır. Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi prevalansı, farklı toplumlarda 1/100 ile 1/500 arasında bildirilmiştir (105).

Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaşayan her iki yetişkinden birinde dislipidemi mevcuttur (106). Ülkemizde ise 4309 bireyin katılımıyla yapılan bir çalışmada %43'ünde yüksek TK, %41,5'inde düşük HDL, %36,2'sinde yüksek LDL ve %35,7'sinde yüksek TG vardı. Bu ölçümlerden en az bir lipid anormallliği erkeklerin %78,7'sinde ve kadınların %80,4'ünde tespit edildi (104).

2.3.3 Dislipidemi Klinik Bulguları

Dislipidemisi olan olgular çoğu zaman asemptomatiktir. Bu nedenle, uygun takip ve tedavi stratejilerinin belirlenebilmesi için her hastaya sistematik bir yaklaşım gereklidir. Dislipidemili olguların değerlendirilmesinde ilk adım, kapsamlı bir anamnez alınması ve detaylı bir sistemik fizik muayenenin yapılmasıdır. Anamnezde hastanın yaşı ve cinsiyeti dikkate alınmalıdır; çünkü bu faktörler, primer korunma açısından toplam kardiyovasküler risk skorunu etkileyerek tedavi kararlarını şekillendirir. Ayrıca, sekonder dislipidemiye yol açabilecek hastalıklar ve kullanılan ilaçlar ayrıntılı şekilde sorgulanmalı; ailesel dislipidemi öyküsü, dislipidemiye bağlı komplikasyonlar ile dislipidemiye sıklıkla eşlik eden hastalıklar ve kardiyovasküler risk faktörleri de öğrenilmelidir (88).

Fizik muayene sırasında hastanın boyu, kilosu ve bel çevresi ölçülerek VKİ hesaplanmalı, arteriyel kan basıncı ölçülmelidir. Kalp ve periferik damarlar, nörolojik sistem, gastrointestinal sistem ve göz dahil olmak üzere sistemik muayeneler eksiksiz gerçekleştirilmelidir. Ayrıca, sekonder dislipidemi nedenlerine ilişkin bulgular (hipotiroidi, Cushing hastalığı, nefrotik sendrom, akromegali, kronik karaciğer hastalıkları, romatolojik hastalıklar vb.) fizik muayenede özellikle araştırılmalıdır (88).

2.3.4 Dislipidemi Taraması

Bir hastalık için tarama yapılabilmesi adına, o hastalığın toplumda yaygın görülmesi, tedavisinin mümkün olması, kolay uygulanabilir ve maliyeti düşük bir tarama testinin bulunması gerekmektedir. Bu kriterler, dislipideminin neden taranması gereken bir sağlık sorunu olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Dislipidemi çoğunlukla asemptomatik seyretmekte olup, erken dönemde fark edilmeyen olgularda aterosklerotik süreci başlatarak kardiyovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Ancak erken tanı ve uygun önlemlerin zamanında alınması sayesinde ASKVH riskini azaltmak mümkündür. Toplumda oldukça yaygın görülmesi nedeniyle, herhangi bir ilave hastalığı ya da kardiyovasküler risk faktörü bulunmayan bireylerde dahi dislipidemi açısından uygun şekilde tarama yapılması yararlıdır. Günümüzde kan lipid düzeyleri; hızlı, kolay, ekonomik ve güvenilir yöntemlerle ölçülebilmektedir. Bu sayede dislipidemi taraması aracılığıyla bireylerin gelecekteki kardiyovasküler riskleri de güvenilir şekilde değerlendirilebilmektedir (88).

Tarama sıklığını belirleyen başlıca faktörler bireyin yaşı, cinsiyeti ve mevcut diğer risk faktörleridir. Global risk değerlendirmesinin bir parçası olarak, genç erişkinlerde her 5 yılda bir tarama önerilmektedir. Bununla birlikte, 40 yaş üzeri erkeklerde ve 50 yaş üzeri (ya da menopoz sonrası) kadınlarda taramanın 2 yılda bir yapılması uygun görülmektedir. T2DM, ASKVH ya da kronik böbrek hastalığı (KBH) bulunan bireylerde veya risk faktörlerinin varlığı durumunda ise dislipidemi taraması yılda en az bir kez yapılmalıdır (88).

Tablo 2.5: Dislipidemi Taraması Sıklığı

Asemtomatik, ASKVH veya ASKVH risk faktörü bulunmayan kişiler • Yirmi yaşından itibaren 5 yılda bir • Kırk yaşından itibaren erkeklerde 2 yılda bir • Elli yaşından itibaren (veya menopoz sonrası) kadınlarda 2 yılda bir defa • Atmış beş yaşından sonra, yılda bir
Yıllık olarak dislipidemi taraması gereken hastalıklar ve risk faktörleri • ASKVH düşündüren klinik bulgular • Tip 1 veya Tip 2 DM • Birinci derece yakınarda erken (erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <65 yaş) ASKVH öyküsü • Birinci derece yakınarda dislipidemi öyküsü • Hipertansiyon (Gebelik hipertansiyonu dahil) • Obezite • Sigara içimi • KBH [Hesaplanmış Glomerül Filtrasyon Hızı (eGFR) <60 ml/dk]] • Kronik inflamatuvar hastalıklar (Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis ve psöriazis vb.) • Genetik dislipidemilere ait klinik bulgular (Ksantom, ksantelasma ve arkus kornea vb) • HIV enfeksiyonu

2.3.5 Dislipidemi Tedavisi

2.3.5.1 İlaç Dışı Dislipidemi Tedavisi

Dislipidemi tedavisindeki en önemli hedefler LDL ve TG seviyelerini düşürüp HDL seviyelerini yükseltmektir. Neredeyse tüm hastalıklarda olduğu gibi tedavi sürecinde en önemli basamaklarından birisi de ilaç tedavisinin yanında veya tek başına kişinin yaşam tarzı ve beslenmesidir. Bu yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet tedavisi ile dislipidemi de kolesterol seviyelerini düşürdüğü ve kardiyovasküler olayları azalttığı pek çok çalışmada gözlemlenmiştir. Fazla miktarda rafine karbonhidrat ve tuz içeren gıdaların tüketimi yerine; meyve, nişastalı olmayan sebzeler, baklagiller, balık, bitkisel yağlar, yoğurt ve kepekli tahılların daha fazla tüketilmesi, kırmızı ve işlenmiş et ürünlerinin ise daha az tüketilmesiyle kardiyovasküler olay insidansının azaldığı, çeşitli epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir. Ayrıca, süt yağı da dahil olmak üzere hayvansal kaynaklı yağların, bitkisel yağ kaynaklarıyla değiştirilmesinin, KVH riskini azaltabileceği bildirilmiştir. Doymuş yağ asitleri, LDL düzeyleri üzerinde en belirgin etkiye sahip diyet bileşenleri olarak öne çıkmaktadır. Trans yağ asitleri ve

doymuş yağ asitlerinin, doymamış yağ asitleriyle değiştirilmesi, kardiyovasküler riskin azaltılmasında en etkili yaklaşımlardan biri olarak değerlendirilmektedir (107–109).

Fazla kilo ve obezite, özellikle abdominal obezite, dislipidemi gelişimine olumsuz katkıda bulunan başlıca faktörler arasında yer almaktadır. Sedanter yaşam tarzı da benzer şekilde, tek başına ya da diğer risk faktörleri ile birlikte bulunduğu, istenmeyen kardiyovasküler sonuçların ortaya çıkma riskini artırmaktadır. Fazla kilolu veya obez bireylerde, kalori alımının azaltılması ve enerji harcamasının artırılması yoluyla lipid profiline ait bozukluklar önemli ölçüde düzeltilebilmektedir. Vücut ağırlığında sağlanan %5–10'luk bir azalma, kardiyovasküler riski belirgin şekilde azaltabilmektedir. Bu risk azalmasının, kilo kaybı ve düzenli fiziksel aktivitenin, özellikle diyabet ve hipertansiyon gibi eşlik eden risk faktörleri üzerindeki olumlu etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kilo kaybı, günlük yaklaşık 300–500 kcal'lık bir kalori açığı ile sağlanabilir. Bu kalori açığını oluşturmak amacıyla uygulanan diyet ve egzersiz programlarının birlikte kullanılması, en etkin sonuçların elde edilmesini sağlar. Ayrıca, dislipidemisi olan bireylerde aşırı kilo olmasa dahi, günde en az 30 dakikalık düzenli fiziksel aktivite, dislipidemi ile mücadelede anlamlı katkı sağlamaktadır. Dislipidemili bireylerde günde 30-60 dk olmak üzere haftada 3-6 gün aerobik egzersiz ile haftada 2 gün direnç egzersiz önerileri verilmelidir. Asıl olan, sürdürülebilir yaşam tarzı değişikliğinin sağlanmasıdır. Bu nedenle egzersiz programı; hastanın yaşı, fiziksel yetisi, ek hastalıkları ve isteklerine göre kişiselleştirilmelidir (88,110–112).

2.3.5.2 Dislipideminin Farmakolojik Tedavisi

2.3.5.2.1 Statinler

Statinler, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederek karaciğerde kolesterol sentezini azaltırlar. Hücre içi kolesterol düzeyindeki bu azalma, hepatosit yüzeyinde LDL reseptörlerinin ekspresyonunu artırır. Bu artış sayesinde, kandan LDL'nin uzaklaştırılması hızlanır ve plazma düzeylerinde LDL, TG ve Apo B içeren diğer lipoproteinler dahil olmak üzere belirgin bir azalma gözlenir. Ayrıca statinler, HDL seviyesini hafifçe yükseltirken, toplam kolesterol,

LDL ve TG düzeylerinde düşüş sağlar. Bu etkileri sayesinde, KVH riskinin azaltılmasında temel tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul edilmektedirler (88,113).

Çocuklar ve yetişkinler için onay almış birçok statin mevcut olup, bunlar arasında lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin yer almaktadır. Statinlerin emilim, biyoyararlanım, plazma proteinlerine bağlanma oranları, ekskresyon ve çözünürlük gibi farmakokinetik özellikleri birbirinden farklıdır. Statinlerin bazıları uzun yarı ömürlü olup, bu nedenle günün herhangi bir saatinde alınabilmektedir. Ancak, kolesterol sentezinin başlıca gece saatlerinde gerçekleştiği dikkate alındığında, bu statinlerin yatmadan önce alınması önerilmektedir. Statinlerin LDL düşürücü etkisi, genellikle 1-2 hafta içinde başlamaktadır ve 4-6 hafta içinde tam olarak stabil hale gelmektedir. Bu nedenle, tedaviye başlanıldığında etkilerin tam olarak görülmesi için bu sürelerin göz önünde bulundurulması önemlidir (88,113,114).

Statinler genellikle iyi tolere edilirler. Diğer lipid düşürücü ajanlara kıyasla statinlerin yan etkileri daha düşüktür. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, karın ağrısı, konstipasyon, bulantı, iştahsızlık, diyare gibi gastrointestinal semptomların yanında daha ciddi olan miyopati, hepatotoksisite ve T2DM statinlerin en ciddi yan etkileridir. Rabdomiyoliz, statinlerin nadir görülen ancak en ciddi yan etkisidir. Statinler, aktif karaciğer hastalığı bulunan hastalar veya aminotransferaz seviyelerinde açıklanamayan kalıcı yükselmeler görülen hastalarda, gebelik ve emzirme dönemi sırasında kontrendikedir (88,115).

Çok sayıda randomize kontrollü çalışma, vasküler hastalığı olan veya olmayan dislipidemik hastalarda HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile tedavinin LDL seviyelerini etkili bir şekilde düşürdüğünü ve majör kardiyovasküler olayları azalttığını göstermektedir. Bu kanıtlara dayanarak, statin tedavisi, kardiyovasküler riskin azaltılması açısından güçlü bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (116–118).

2.3.5.2.2 Kolesterol Emilim İnhibitörleri

Ezetimib, bir kolesterol emilim inhibitörü olup, hiperkolesterolemi tedavisinde genellikle diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanılır. Ezetimib,

yağda eriyen vitaminlerin emilimini bozmadan, diyetle alınan kolesterolün ve biliyer kolesterolün intestinal emilimini engeller. İnce bağırsak fırçamsı yüzeyinde ve karaciğerde, kolesterolün hücre içine alınmasından sorumlu Niemann-Pick C1-like protein (NPC1L1) ekspresyonunu inhibe ederek kolesterol emilimini bloke eder. Bu mekanizma, karaciğere dönen kolesterol miktarını azaltır ve LDL reseptör ekspresyonunu artırarak LDL'nin kandan temizlenmesini hızlandırır. Ezetimib'in önerilen dozu, günde bir kez 10 mg olup, sabah veya akşamları yemeklerden bağımsız olarak alınabilir (88,119).

2.3.5.2.3 Safra Asidi Bağlayıcıları

Safra asidi bağlayıcılar olan kolesevelam, kolestiramin ve kolestipol safra asidini bağlayan reçinelerdir. Bu reçineler, bağırsaktan emilmezler ve sindirim enzimlerinden etkilenmezler. Safra asitlerine bağlanarak enterohepatik döngüyü bozarlar, böylece kolesterolün bağırsaktan emilimi engellenir. Safra asidinden yoksun kalan karaciğer, kendi kolesterol havuzunu kullanarak safra asidi sentezler ve bu süreç, LDL reseptör ekspresyonunu artırarak kanda LDL düzeylerinde düşüşe yol açar. Safra asidi sekestranları, hipertrigliseridemi olmayan hiperkolesterolemili hastalarda endikedir. Ayrıca, statin intoleransı yaşayan hastalarda (örneğin miyalji ve miyopati) tercih edilebilir. Hem primer hem de sekonder korunma sağlamak amacıyla, hedef değerlere ulaşmak için niasin ve kolesterol emilim inhibitörü ezetimib ile kombinasyon halinde kullanılabilirler. Eğer hastalar tam dozları tolere ederse, safra asidi sekestranları, LDL seviyesini %15 ila %30 arasında düşürebilir (88,120,121).

2.3.5.2.4 Fibrat Asid Deriveleri (Fibratlar)

Fibratlar, orta ve şiddetli hipertrigliseridemi (HTG) varlığında (TG >500 mg/dL) pankreatit riskini önlemek için, hafif HTG olgularında ise (TG = 150-500 mg/dL) ASKVH riskini azaltmak için kullanılabilen ajanlardır. Fibratlar, peroksizom proliferator aktive edici reseptör (PPAR- α) agonistleri olup, lipid ve lipoprotein metabolizmasının çeşitli basamaklarını düzenleyen genleri etkiler. Bu etkinin sonucunda; açlık ve tokluk trigliserid düzeylerinde ve TG içeriği zengin partiküller düzeylerinde %20-35'lik bir düşüş gözlenirken HDL düzeylerinde ise %6-18 oranında bir artış sağlanır, aynı zamanda LDL konsantrasyonunu anlamlı bir şekilde değiştirmeksizin, küçük yoğun LDL miktarını azaltarak daha aterojenik

LDL'yi etkili bir şekilde düşürür. Ancak çok yüksek TG düzeylerinde fibratların bu etkiyi göstermediği belirtilmiştir. Bu nedenle, fibrat tedavisinin etkili olabilmesi için başlangıç lipid düzeylerinin göz önünde bulundurulması önemlidir. Mevcutta kullanılan fibrat molekülleri arasında fenofibrat ve gemfibrozil bulunur. Fibratlar, özellikle lipid profili üzerinde etkili bir tedavi seçeneği sunar ve genellikle yüksek TG ve düşük HDL seviyelerini düzeltmek için tercih edilir (88,122).

2.3.5.2.5 Nikotinik Asit (Niasin)

Nikotinik asit, karaciğerde diasilgliserol açıltransferaz-2'yi inhibe ederek VLDL salgılanmasının azalmasına böylece plazmadaki IDL ve LDL partikül seviyelerinin azalmasına yol açar. Ayrıca HDL düzeyini artırıp LDL ve TG düzeylerini etkili bir şekilde düşüren, kuvvetli bir ajandır (123,124).

2.3.5.2.6 Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-3 poliansature yağ asitleri, özellikle balık yağı olarak bilinen yağlarda bulunan ve HTG tedavisinde kullanılan etkili bileşiklerdir. Omega-3 yağ asitleri, PPAR'lar ile etkileşime girerek, ApoB salgılanmasını azaltır. Ancak, bu etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Omega-3 yağ asitlerinin trigliserit düzeylerini düşürme yeteneği, onları HTG tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ajan haline getirmiştir. Bu yağ asitleri, özellikle balık yağı takviyeleri şeklinde kullanılır ve genellikle diğer tedavi yöntemlerine ek olarak, trigliserid seviyelerini etkili bir şekilde kontrol etmek için tercih edilir. Omega-3 yağ asitlerinin, yüksek trigliserid seviyeleri ile ilişkili pankreatit riskini azaltma ve kardiyovasküler sağlığı iyileştirme potansiyeli de önemli bir avantajdır (88,125).

2.3.5.2.7 Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Tip 9 İnhibitörleri

Proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9 (PCSK-9), karaciğerde bulunan ve kolesterol metabolizmasını düzenleyen önemli bir proteazdır. PCSK-9, LDL reseptörlerinin hücre yüzeyinde stabilitesini etkileyerek, LDL'nin karaciğer tarafından alınmasını engeller. Yani, PCSK-9'un artmış aktivitesi, daha fazla LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir. Genetik polimorfizm veya PCSK-9 monoklonal antikorları kullanımı, PCSK-9 aktivitesini azaltarak LDL seviyelerinin düşmesine ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık riskinin azalmasına neden olabilir.

Özellikle, PCSK-9 monoklonal antikorları LDL'yi statin tedavisi ile birlikte kullanıldığında, LDL seviyelerinde yaklaşık %60 oranında bir azalma sağlanabilmektedir. Bu, özellikle statin tedavisinin yeterli olmadığı hastalar için önemli bir tedavi seçeneği sunar. Ayrıca, statin kullanan hastalarda PCSK-9 düzeylerinin artması, statinlerin kolesterol düşürücü etkisini sınırlayabilmektedir. Bu durum, PCSK-9 monoklonal antikorları ile kombine tedavi kullanılarak aşılabılır, bu sayede daha etkili bir kolesterol düşüşü sağlanabilir ve kardiyovasküler risk azaltılabilir (88,126–128).

2.4 TyG İndeksi

TyG indeksi, insülin direncini değerlendirmek için kullanılan basit ve düşük maliyetli bir biyobelirteçtir. İlk olarak 2008 yılında Simental Mendia ve arkadaşları tarafından insülin direncinin göstergesi olarak TyG indeksinin kullanılabileceği önerilmiştir. Bu indeks, açlık plazma glukozu ve trigliserid düzeylerinin doğal logaritmalarının çarpımının yarısı alınarak, $\text{Ln} [\text{Açlık Trigliserid (mg/dL)} \times \text{Açlık Glukoz (mg/dL)/2}]$ formülü ile hesaplanır (129).

Daha sonra Simental-Mendía ve Guerrero-Romero 2020 yılında yayınladıkları makalede bu formülü; $\text{Ln}[\text{açlık trigliseriti (mg/dl)} \times \text{açlık glukozu (mg/dl)}]/2$ olarak yeniden düzenlemişler ve bu formül literatürde daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntem, HOMA-IR testi yerine serum trigliserit testi kullanarak kaynakları sınırlı ülkelerde daha uygulanabilir hale getirmektedir (130).

Literatürde TyG indeksinin insülin direncini belirlemedeki etkinliğini gösteren, insülin direnci için altın standart olarak kabul edilen hiperinsülinemik-öglisemik klemp yöntemiyle karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Örneğin, 2010 yılında Guerrero-Romero ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, TyG indeksinin hiperinsülinemik-öglisemik klemp yöntemiyle karşılaştırılmasında; TyG indeksinin insülin direncini belirlemede %96.5 duyarlılık ve %85 özgüllük gösterdiği rapor edilmiştir (131). 2020 yılında Sánchez-García ve Ark. Tarafından yapılan başka bir çalışmada TyG indeksinin insülin direncini tanımada duyarlılığı %96, özgüllüğü %85 olarak bulunmuştur (132) Diğer bir örnek ise, 2015 yılında Mohd Nor ve arkadaşları tarafından obez ergenler üzerinde yapılan bir çalışmada, TyG indeksinin insülin direncini belirlemede %75 duyarlılık ve %75 özgüllük sergilediği belirlenmiştir (133).

TyG indeksi, ilk olarak 2008 yılında insülin direncinin pratik bir göstergesi olarak önerilmişse de bu tarihten sonra yapılan araştırmalar, TyG indeksinin çeşitli metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde önemli bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymuştur. Sonrasında birçok çalışma yapılmış. Bu çalışmalar daha çok, insülin direnci ve diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok metabolik hastalıkları öngörmedeki yeri araştırılmış (134–137).

2.4.1 T2DM

TyG indeksi, insülin direncinin değerlendirilmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllük sergileyen bir parametre olarak dikkat çekmektedir. Bu özellikleri sayesinde hem pediatrik hem de erişkin bireylerde insülin direncinin saptanmasında güvenilir bir araç olarak kullanılabilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, TyG indeksinin T2DM gelişimini öngörmeye etkili olduğu ve pankreatik β -hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yardımcı bir belirteç olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur (138).

2.4.2 Metabolik Sendrom

Farklı popülasyonlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, TyG indeksinin metabolik sendromun varlığını belirlemede etkili bir parametre olduğu gösterilmiştir. 2022 yılında Ülkemizde yapılan bir çalışmada yetişkin bireylerde metabolik sendromun (MS) belirlenmesinde kullanılan indekslerin karşılaştırılmış ve MS'yi belirlemede TyG indeksi en iyi öngördürücü olduğu saptanmıştır. TyG indeksi, metabolik sendromla ilişkili risk faktörlerinin tanımlanmasında kolay uygulanabilir ve maliyet etkin bir yöntem olarak ön plana çıkmaktadır (138,139).

2.4.3 Kardiyovasküler Hastalıklar

TyG indeksi ile kardiyometabolik risk faktörleri, vasküler disfonksiyonlar ve kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Özellikle kompleks koroner arter girişimi uygulanan hastalarda, TyG indeksinin gelecekte gelişebilecek kardiyovasküler olayları öngörmeye etkili bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bilimsel çalışmalarla ortaya konmuştur (140).

2.4.4 Diğer Hastalıklarla İlişkisi

Son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalar, TyG indeksi ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve bazı üreme sistemi hastalıkları gibi diğer tıbbi durumlar arasında da anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, TyG indeksinin yalnızca insülin direnci ve kardiyovasküler risklerin değerlendirilmesinde değil, aynı zamanda geniş bir klinik yelpazeye sahip olabileceğini ve farklı hastalıkların takibinde de kullanılabilirliğini göstermektedir (141).

Sonuç olarak; TyG indeksi, düşük maliyeti, kolay uygulanabilirliği ve güvenilirliği sayesinde insülin direnci, diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde önemli bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, TyG indeksinin farklı popülasyonlar ve klinik durumlar için daha geniş bir geçerlilik kazandığı ve standart kesim noktalarının belirlenmesi gerektiği konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bu sayede, TyG indeksinin klinik uygulamadaki potansiyeli daha da güçlendirilebilir.

2.5 Trigliserid/HDL Oranı

Trigliserid/HDL (TG/HDL) oranı, ilk kez Gaziona ve arkadaşları tarafından miyokard infarktüsünün bağımsız bir prediktörü olarak tanımlanmış ve diğer lipid parametreleri ve lipid oranlarına kıyasla daha üstün bir aterojenik indeks olarak öne sürülmüştür. Rutin açlık lipid profilinin bileşenlerinden olan trigliserit ve HDL değerlerinin oranlanmasıyla elde edilen TG/HDL oranı, kolaylıkla elde edilebilen bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu oranın insülin direnci ile ilişkisi ve kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki risk ve prognostik değerlendirmedeki önemi, çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır (142–145).

TG/HDL oranı, insülin direncinin dolaylı bir belirteci olarak önerilmiştir. Bunun nedeni, insülin direnci ile sonuçlanan metabolik süreçlerin aynı zamanda lipid metabolizmasında değişikliklere yol açması ve bu değişikliklerin serum trigliserid ve HDL seviyelerinde belirgin bir şekilde yansmasıdır. Non-diyabetik gruplardaki çalışmalar TG/HDL oranının kardiyovasküler risk faktörü olmanın yanı sıra insülin rezistansının da bir göstergesi olduğunu ortaya koymuştur (146–148).

Nitekim Von Bibra ve arkadaşları, insülin rezistansını; Sung ve arkadaşları ise yüksek kardiyovasküler riski öngördürken, TG/HDL oranının metabolik sendromdan daha etkin bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (149,150).

TG/HDL oranı, insülin direncine bağlı lipid metabolizmasındaki değişiklikleri gösteren, geleneksel ve daha karmaşık biyobelirteçlere alternatif olarak, uygun maliyetli ve basit bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Bu konuda yapılan bir incelemede, yetişkinler ve çocuklar da dahil olmak üzere 49.782 katılımcıyı içeren 32 çalışma analiz edilmiştir. Bu çalışmalarda, insülin direncini ölçmek için öncelikle HOMA-IR kullanılarak kesitsel analiz yapılmıştır. Analiz, TG/HDL oranının etnik kökenler ve cinsiyetler arasında değişen öngörücü gücünü ortaya koyarken, belirli eşiklerin Afrikalı Amerikalılar'a kıyasla Kafkasyalılar, Asyalılar ve Hispanikler için daha yüksek doğruluk sağladığını, ayrıca kadınlara kıyasla erkeklerde de daha fazla doğruluk sağladığını göstermektedir. Çalışma, farklı kilolarda ve yaşlarda hem yetişkinler hem de çocuklar için geçerli olan TG/HDL oranının, kadınlar için 2,53 ve erkekler için 2,8 ortalama sınır değerlerine sahip olduğunu önermektedir. Sonuçlar, TG/HDL oranının insülin direncinin değerlendirilmesinde basit ve erişilebilir bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemekte, ancak etnik ve cinsiyet farklılıklarını yansıtan özel sınır değerleri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (151).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BAİBÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 24/11/2023 tarih ve 502 sayılı etik onayı alındı. BAİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Kasım 2023- Ocak 2025 tarihleri arasında başvuran 18-70 yaş arası prediyabetik bireyler ve sağlıklı kontrole başvuran kişiler dahil edildi. Çalışma grupları prediyabetik bireyler ve sağlıklı kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. %5,7 ile 6,4 arasında bir HbA1c düzeyine, 100 ila 125 mg/dL arasında bir açlık glikoz konsantrasyonuna veya 140 ila 200 mg/dL arası 2 saatlik oral glikoz toleransına sahip olan hastalar Prediyabetik olarak kabul edildi. Ayrıca bu tarihlerde polikliniğimize genel kontrol amaçlı başvuran sağlıklı kişiler de kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Diyabetes mellitus tanısı olanlar, romatolojik hastalığı olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, tiroit fonksiyon bozukluğu olanlar, ailevi lipid bozukluğu olanlar, evre 4-5 kronik böbrek hastalığı, evre 3-4 kalp yetmezliği, malignitesi olanlar, gebelik durumu, kronik karaciğer hastalığı, ileri yaş (>70 yaş) ve <18 yaş, steroid kullanımı gibi lipid ve glukoz parametrelerini bozacak ilaç kullanımı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alındı.

Çalışma hastalarının alışkanlıkları (sigara ve alkol kullanımı), kan basınçları ve antropometrik ölçümleri (boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ile biyoelektrik impedans ölçümü olarak kliniğimizde var olan TANİTA isimli cihaz kullanılarak %kas, %yağ, %su oranları) kaydedildi. Çalışma grubundaki kişilerin rutin poliklinik kontrolünde bakılan laboratuvar değerlerinden APG, HbA1c, insülin, total kolesterol, HDL, Trigliserid, LDL, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gamma glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), üre, kreatinin, sodyum, potasyum, ürik asit, c-reaktif protein (CRP), albümin ve hemogram verileri kaydedildi. Hastaların bu rutin kontrollerde ek tetkik istenmedi. Ayrıca, kaydedilen bu antropometrik ve biyokimyasal veriler kullanılarak çeşitli metabolik parametreler hesaplandı. VKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine

bölünmesiyle elde edildi ($VKI=kg/m^2$). HOMA-IR değeri, açlık plazma glukozu (mg/dL) ile açlık insülin düzeyinin ($\mu U/mL$) çarpımının 405'e bölünmesiyle hesaplandı ($HOMA-IR=[Glukoz \times İnsülin] /405$). TyG indeksi, açlık trigliserid ve açlık glukoz düzeylerinin çarpımının doğal logaritmasının alınmasıyla elde edildi ($TyG=\ln[Trigliserid \times Glukoz]/2$). TG/HDL oranı ise, trigliserid düzeyinin (mg/dL), HDL düzeyine (mg/dL) bölünmesiyle hesaplandı. Bu verilerin tümü prediyabetik grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

3.2 İstatistiksel Analiz

Analizler Statistical Package for Social Sciences 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Prediyabetik bireyler ve kontrol grubunun verileri Kolmagorov Smirnov testine göre eğer homojen dağılım gösteriyorlarsa t testi ile analiz edildi ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Homojen dağılım göstermeyen veriler Mann Whitney U testi ile analiz edildi ve ortanca (min-max) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası Ki Kare testi ile gerçekleştirildi ve % olarak ifade edildi. Çalışma parametrelerinin TyG indeksi ve TG/HDL oranı ile korelasyonu Pearson Korelasyon Analizi Testi ile değerlendirildi. Prediyabetik bireylerde TyG indeksi ve TG/HDL Oranının prediyabet durumu ile ilişkisi lojistik regrasyon analizi ile değerlendirilmiş; modele TyG, yaş, bel çevresi, ürik asit, kilo, HOMA, LDH, CRP, albümin gibi potansiyel etkileyici değişkenlerde dahil edilmiştir. TyG indeksi ve TG/HDL oranının prediyabeti göstermedeki özgüllük ve duyarlılığı ROC analizi testiyle tespit edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1 Prediyabet ve Kontrol Grubunun Tanımlayıcı Verileri

Çalışma grupları 47 prediyabetik birey ve 49 kişilik kontrol grubu olacak şekilde 2 grup olarak belirlendi. Prediyabet grubu 27 kadın ve 20 erkek; kontrol grubu 32 kadın ve 17 erkekten oluşmakta idi. Gruplar arası cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,497$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Prediyabet ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Verileri

	Prediyabet	Kontrol	p
Kadın	32 (%33,3)	27 (%28,1)	0,497
Erkek	17 (%17,7)	20 (%20,8)	

Pearson 'ın ki-kare testi

Prediyabet grubunun yaş ortalaması 47 (23-70) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 32 (18-69) yıl idi. Grupların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 4.2).

Prediyabet grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 129,3 (100-160) mmHg, kontrol grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 121,2 (100-145) mmHg idi. Prediyabet grubunun diyastolik kan basıncı ortalaması 82 (60-100) mmHg, kontrol grubunun diyastolik kan basıncı ortalaması 78,2 (60-100) mmHg idi. Prediyabet grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçları yüksek olup istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0,02$, $p=0,042$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Prediyabet ve Kontrol Grubun Yaş ve Kan Basıncı Verileri

	Prediyabet	Kontrol	p
Yaş(yıl)	47 (23-70)	32 (18-69)	<0,001
Sistolik Kan Basıncı (mmhg)	129,3 (110-160)	121,2 (100-145)	0,02
Diyastolik Kan Basıncı (mmhg)	85,2 (60-100)	78,1 (60-100)	0,042

Mann Whitney U test

Sigara içenler prediyabet grubunda 18 (%18,8) kişi, kontrol grubunda 9 (%9,4) kişi idi. Sigara içmeyenler prediyabet grubunda 29 (%30,2), kontrol grubunda 40 (%41,7) kişi idi. Alkol kullananlar prediyabet grubunda 4 (%4,2) kişi, kontrol grubunda 6 (%6,2) kişi idi. Alkol kullanmayanlar prediyabet grubunda 43 (%44,8), kontrol grubunda 43 (%44,8) kişi idi. Gruplar arasında sigara kullanımında istatistiksel olarak anlamlı fark varken alkol kullanımında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,03$ / $p=0,549$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Prediyabet ve Kontrol Grubun Alışkanlık Verileri

	Prediyabet	Kontrol	p
Sigara Kullanan	18 (%18,8)	9 (%9,4)	0,03
Sigara Kullanmayan	29 (%30,2)	40 (%41,7)	
Alkol Kullanan	4 (%4,2)	6 (%6,2)	0,549
Alkol Kullanmayan	43 (%44,8)	43 (%44,8)	

Pearson 'ın ki-kare testi

Olguların ayrıntılı vücut analizinde kas ağırlığı, sıvı ağırlığı, yağ ağırlığı, kilo, boy, VKİ ve kalça çevresinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken bel çevresinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bel çevresi prediyabet grubunda $100,5 \pm 16,5$ cm iken kontrol grubunda ise $89,7 \pm 17,1$ cm idi ($p:0,02$) (Tablo 4.4-4.5).

Tablo 4.4: Prediyabet Grubu ve Kontrol Grubunun Klinik ve Antropometrik Verileri-1

	Prediyabet (n=47)	Kontrol (n=49)	
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	p
Boy (cm)	164 (144-186)	162 (150-195)	0,357
VKİ (kg/m ²)	30,95 (17,2-51,4)	26,41 (17,8-52,6)	0,061
Sıvı Ağırlığı (kg)	37,1 (24,6-61,8)	35,5 (26,8-56)	0,317

Mann whitney U test.

Tablo 4.5 Prediyabet Grubu ve Kontrol Grubunun Klinik ve Antropometrik Verileri-2

	Prediyabet (n=47)	Kontrol (n=49)	
	Ort. $\pm$ SD	Ort. $\pm$ SD	P
Kilo (kg)	82,85 $\pm$ 17,5	79,1 $\pm$ 20,4	0,348
Bel çevresi (cm)	100,5 $\pm$ 16,5	89,7 $\pm$ 17,1	0.02
Kalça çevresi (cm)	111,2 $\pm$ 13,8	106 $\pm$ 14,8	0,76
Yağ ağırlığı (kg)	27 $\pm$ 11,8	24,5 $\pm$ 13,5	0,344
Yağ oranı (%)	31,4 $\pm$ 9,4	29,6 $\pm$ 9,9	0,359
Kas ağırlığı (kg)	51,5 $\pm$ 11,4	51,7 $\pm$ 11	0,942
Kas Oranı (%)	65 $\pm$ 9	66,9 $\pm$ 9,3	0,313
Sıvı Oranı (%)	46,4 $\pm$ 7,86	48,7 $\pm$ 6,9	0,143

Student t Test.

4.2 Prediyabet Grubu ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri

Hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde APG düzeyi prediyabet grubunda 90 (69-125) mg/dl, kontrol grubunda 85 (69-99) mg/dl idi. HbA1c düzeyi prediyabet grubunda %5.9(5,7-6,4), kontrol grubunda %5 (3.9-5,6) idi. İnsülin düzeyi prediyabet grubunda 8 (2.7-49,6) mIU/l, kontrol grubunda 7,3 (3,4-26) mIU/l idi. HOMA-IR prediyabet grubunda 1,8 (0,57-15,31) kontrol grubunda 1,51 (0,69-8,86) idi. HbA1c ve glukoz düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut iken insülin ve HOMA-IR düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (HbA1c için $p < 0.001$, glukoz için $p = 0,036$ İnsülin için $p = 0,472$) (Tablo 4.6-Tablo 4.7).

Hastaların karaciğer fonksiyon testleri incelendiğinde; AST prediyabet grubunda 21 (14-112)u/l, kontrol grubunda 21(13-44)u/l idi. ALT prediyabet grubunda 21 (7-162)u/l, kontrol grubunda 18(10-84)u/l idi. ALP prediyabet grubunda 79,4 $\pm$ 26,9 u/l, kontrol grubunda 76,2 $\pm$ 22,4 u/l idi. Total bilirubin prediyabet grubunda 0,59 (0,15-2,3) mg/dl, kontrol grubunda 0,55(0,18-2,45)

mg/dl idi. AST (p=0.968), ALT (p=0.108), ALP (p=0.541) ve Total bilirubin (p=0.95) düzeyleri prediyabet grubu ve kontrol grubunda benzerdi. GGT düzeyi prediyabet grubunda 28 (5-151) U/L, kontrol grubunda 19 (7-112) U/L idi (p=0.001). LDH düzeyi prediyabet grubunda 181 (101-273) U/L, kontrol grubunda 201 (115-386) U/L idi (p=0.009). GGT ve LDH düzeyleri gruplar arasında anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 4.6-Tablo 4.7).

Gruplar arasında serum lipid profili değerlendirildiğinde; HDL, LDL, Total kolesterol düzeyleri prediyabet ve kontrol grubunda benzerdi (sırasıyla p=0.34, p=0.083 ve p=0.63). Triglicerid düzeyi prediyabet grubunda 117 (51-598) mg/dl, kontrol grubunda 85 (26-366) mg/dl idi. Triglicerid düzeyleri prediyabet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (p=0.009) (Tablo 4.6-Tablo 4.7).

Hastaların böbrek fonksiyon testleri değerlendirildiğinde kreatinin prediyabet grubunda $0,82 \pm 18$ mg/dl, kontrol grubunda $0,78 \pm 0,17$ mg/dl idi. Üre prediyabet grubunda 29 (13-62) mg/dl, kontrol grubunda 22(15-46) mg/dl idi. Sodyum prediyabet grubunda 139 (134-144) mmol/l, kontrol grubunda 139 (135-145) mmol/l idi. Potasyum prediyabet grubunda 4,4 (3,5-5,5) mmol/l, kontrol grubunda 4,4 (3,6-5,3) mmol/l idi. Ürik asit prediyabet grubunda $5,9 \pm 1,6$ mg/dl, kontrol grubunda $5 \pm 1,5$ mg/dl idi. Hastanın kreatinin (p=0,302), üre (p=0,63), sodyum (p=0,938) ve potasyum (p=0,718) düzeyleri prediyabet grubu ve kontrol grubunda benzerdi. Ürik asit değerlerinde ise prediyabet ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptandı. (p=0,003) (Tablo 4.6-Tablo 4.7).

Hastaların inflamasyon parametreleri incelendiğinde; CRP prediyabet grubunda 2,5 (2-17,2) mg/dl, kontrol grubunda 2,5 (2-20) mg/dl idi. Albümin prediyabet grubunda 4,7 (3,9-5,2) g/l, kontrol grubunda 4,7 (3,8-5,5) g/l idi. CRP (p=0,806), albümin (p=0,854) düzeyleri prediyabet grubu ve kontrol grubunda benzerdi. Hemogram parametreleri değerlendirildiğinde; WBC (p=0.65), HTC (p=0.77), NEU (p=0.41), LYM (p=0.49), PLT (p=0.1), MPV (p=0.509) ve HGB (p=0.965) düzeyleri prediyabet grubunda ve kontrol grubunda benzerdi (Tablo 4.6-Tablo 4.7).

Tablo 4.6: Prediyabet Grubu ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri-1

	Prediyabet (n=47)	Kontrol (n=49)	p
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	
CRP (mg/L)	2,5 (2-17,2)	2,5 (2-20)	0,806
Albümin (g/L)	4.7 (3.9-5.2)	4.7 (3.8-5.5)	0.854
HOMA-IR	1,8(0,57-15,31)	1,51(0,69-8,86)	0,187
Sodyum (mmol/L)	139 (134-144)	139 (135-145)	0,938
Potasyum (mmol/L)	4.4 (3.5-5.5)	4.4 (3.6-5.3)	0.718
HbA1c (%)	5.9 (5,4-6,4)	5 (3,9-5,6)	<0.001
İnsülin (mIU/l)	8 (2,7-49,6)	7,3 (3,4-26)	0,472
Glukoz (mg/dl)	90 (69-125)	85 (69-100)	0,036
ALT (U/L)	21 (7-162)	18 (10-84)	0,108
AST (U/L)	21 (14-112)	21 (13-44)	0,968
GGT (U/L)	28 (8-151)	19 (7-112)	0,001
LDH (U/L)	181 (101-273)	201 (115-386)	0.009
T.Bilirubin (mg/dl)	0.59 (0.15-2,3)	0.55 (0.18-2.45)	0.95
D.Bilirubin (mg/dl)	0.21 (0.1-0.7)	0.21 (0.1-0.7)	0.626
Üre (mg/dl)	29 (13-62)	22 (15-46)	0.63
TG (mg/dl)	117 (51-598)	85 (26-366)	0,009
T.Kolesterol (mg/dl)	194 (89-336)	181 (116-435)	0,63
PLT (K/uL)	266 (63-531)	271 (206-583)	0,1
MPV	10,1 (8,7-12,7)	10,3(8,6-12,7)	0,509

Mann whitney U test.

Tablo 4.7: Prediyabet Grubu ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri-2

	Prediyabet (n=47)	Kontrol (n=49)	p
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	
Ürik asit (mg/dl)	5 ,9± 1.6	5 ± 1.5	0,003
KREATİNİN	0,82 ± 0,18	0,78 ± 0,17	0,302
ALP	79,4 ± 26,9	76,2 ± 22,4	0,541
LDL	116,5 ± 36,9	104,6 ± 29	0,083
HDL (mg/dl)	49 ± 13,94	51,5 ±10,9	0,34
WBC (K/uL)	7,26 ± 1.86	7.43 ±1.92	0.65
HGB (g/dl)	14,1 ± 1.86	14,1 ± 1.75	0.965
HTC (%)	42,5 ± 4.71	42,8 ± 4.87	0.77
NEU	4 ± 1,3	4,2 ± 1,37	0,41
LYM	2,4 ± 0,58	2,28 ± 0,61	0,49

Student t Test.

4.3 TyG İndeksi ve TG/HDL Oranı Verileri

TyG indeksi prediyabet grubunda $4,65 \pm 0,32$ kontrol grubunda $4,46 \pm 0,30$ idi. TyG indeksi gruplara arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti ($p=0,005$). TG/HDL oranı prediyabet grubunda $3,65 \pm 3,67$ kontrol grubunda $2,31 \pm 2,04$ idi. TG/HDL oranı gruplara arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti ($p=0,031$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: TyG İndeksi ve TG/HDL Oranı Verileri

	Prediyabet (n=47)	Kontrol (n=49)	p
	Ort. $\pm$ SD	Ort. $\pm$ SD	
TyG	$4,65 \pm 0,30$	$4,46 \pm 0,30$	0.005
TG/HDL	$3,65 \pm 3,67$	$2,31 \pm 2,04$	0,031

Student t Test.

4.4 TyG İndeksi ve TG/HDL Oranının Klinik ve Biyokimyasal Veriler ile Korelasyonu Analizi

TyG indeksi ile yaş ($r=0.431$ $p<0.001$), sistolik kan basıncı ($r=0.327$ $p=0.001$), diyastolik kan basıncı ($r=0.275$ $p=0.007$), bel çevresi ($r=0.428$ $p<0.001$), ürik asit ($r=0.487$ $p<0.001$), HbA1c ($r=0.330$ $p=0.001$), glukoz ($r=0.414$ $p<0.001$) ve GGT ($r=0.466$ $p<0.001$) değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (Tablo 4.9).

TG/HDL oranı ile bel çevresi ($r=0.225$ $p=0.028$), ürik asit ($r=0.350$ $p<0.001$), HbA1c ($r=0.227$ $p=0.026$), GGT ($r=0.456$ $p<0.001$) değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.9: TyG İndeksinin Klinik ve Biyokimyasal Veriler ile Korelasyonu

	TyG	
	r	p
Yaş	0,431	<0.001
Sistolik Kan Basıncı	0,327	0.001
Diyastolik Kan Basıncı	0,275	0.007
Bel Çevresi	0,478	<0.001
Ürik asit	0,487	<0.001
HbA1c	0,330	0,001
Glukoz	0,414	<0.001
GGT	0,466	<0.001
Laktat Dehidrogenaz	-0,083	0.419

Tablo 4.10: TG/HDL Oranının Klinik ve Biyokimyasal Veriler ile Korelasyonu

	TG/HDL	
	r	p
Yaş	0,182	0,076
Sistolik Kan Basıncı	0,150	0,145
Diastolik Kan Basıncı	0,123	0,234
Bel Çevresi	0,225	0,028
Ürik asit	0,350	<0.001
HbA1c	0,227	0,026
Glukoz	0,109	0,290
GGT	0,456	<0.001
Laktat Dehidrogenaz	-0,040	0,700

4.5 Prediyabetik Bireylerde TyG İndeksi ve TG/HDL Oranının Prediyabet Durumu ile İlişkisinin Lojistik Regresyon Analizi

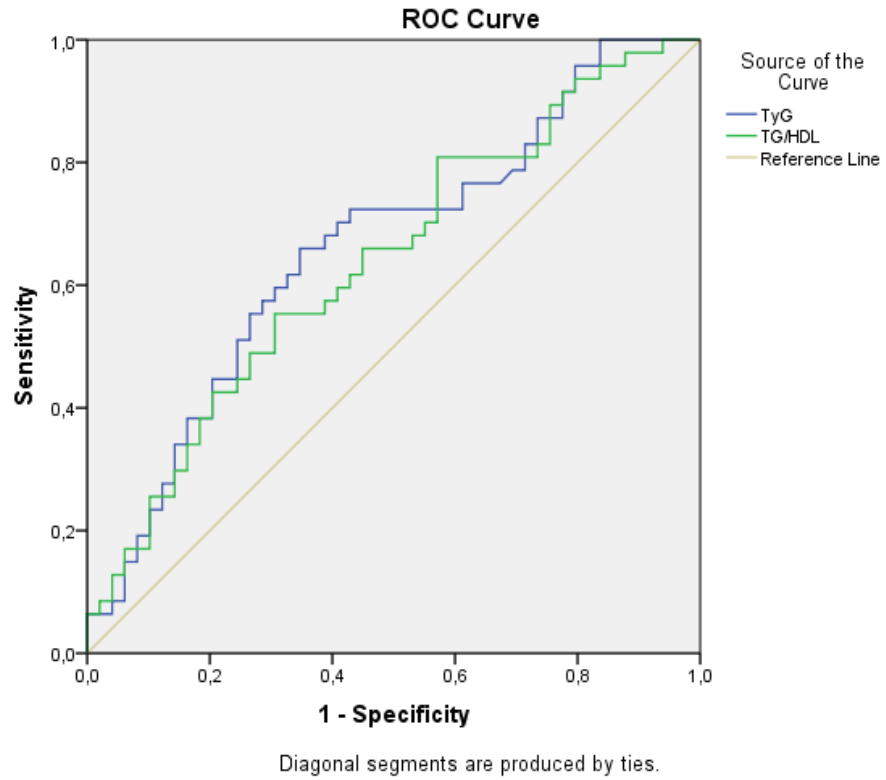
Regresyon analizine göre, TyG, yaş, bel çevresi, ürik asit, kilo, HOMA, LDH, CRP, albumin hesaba katıldığında TyG, yaş, bel çevresi, kilo, LDH değerleri prediyabet için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edildi. Buna göre TyG düzeyindeki her 1 birimlik artışın prediyabet riskini 0,04 kat ($p=0.034$, OR:0,04, %95 GA: 0,001-0,66), yaştaki her 1 birimlik artışın prediyabet riskini 1,1 kat ($p=0,038$ OR:1,072, %95 GA: 1,00-1,14), bel çevresindeki her 1 birimlik artışın prediyabet riskini 1,3 kat ($p=0,004$ OR:1,181, %95 GA: 1,05-1,32), kilodaki her 1 birimlik artışın prediyabet riskini 0,85 kat ($p=0,002$ OR:0,854, %95 GA: 0,77-0,94), LDH düzeyindeki her 1 birimlik artışın prediyabet riskini 0,97 kat ($p=0,003$ OR:0,977, %95 GA: 0,96-0,99) artırdığı saptandı. (Tablo 4.11)

Tablo 4.11: Prediyabette Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler	OR	OR için %95 Güven aralığı		p değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
TyG	0,04	0,001	0,66	=0.034
YAŞ	1,072	1,00	1,14	=0,038
BEL ÇEVRESİ	1,181	1,05	1,32	=0,004
KİLO	0,854	0,77	0,94	=0,002
LDH	0,977	0,96	0,99	=0,003

4.6 TyG İndeksi ve TG/HDL Oranının ROC Eğrisi Analizi

TyG İndeksi ve TG/HDL Oranının prediyabet tanısını ayırt etmede ne kadar etkili bir faktör olduğunu saptamak için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi (Şekil 4.1). ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı (TyG için $p=0.007$, AUC:0.61, %95 G.A.: 0.55-0.77 TG/HDL için $p=0.02$, AUC:0.64, %95 G.A.: 0.52-0.75) olarak hesaplandı. TyG için optimum cut-off değeri 4,5 olarak belirlendi (duyarlılık=%68, özgüllük=%61). TG/HDL oranı için ise optimum cut-off değeri 2 olarak belirlendi (duyarlılık=%57, özgüllük=%61).



Şekil 4.1:TyG İndeksi ve TG/HDL Oranının prediyabet ayırt ediciliğinde ilişkin ROC eğrisi

(TyG $p=0.007$, AUC:0.61, %95 G.A.: 0.55-0.77)

(TG/HDL için $p=0.02$, AUC:0.64, %95 G.A.: 0.52-0.75)

5. TARTIŞMA

Prediyabetik bireylerde TyG indeksi ile TG/HDL oranının metabolik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi başlıklı çalışmamızın ana sonuçları:

- Laboratuvar verileri incelendiğinde; GGT, LDH, trigliserid, ürik asit, TyG ve TG/HDL oranı, prediyabet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
- TyG indeksi ile yapılan korelasyon analizlerinde, yaş, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, antropometrik ölçümlerden bel çevresi ve laboratuvar parametrelerinden ürik asit, HbA1c, glikoz ve GGT düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır.
- TG/HDL oranı ile korelasyon analizinde ise bel çevresi, ürik asit, HbA1c ve GGT düzeyleri ile korole saptanmıştır.
- TyG indeksinin ROC eğrisi analizine göre 4,51'in üzerinde olması durumunda prediyabeti öngörmedeki duyarlılığı %68, özgüllüğü ise %61 olarak hesaplanmıştır.
- TG/HDL oranının ROC eğrisinde 2'nin üzerinde olduğunda, prediyabeti öngörme açısından %57 duyarlılık ve %61 özgüllük saptanmıştır.
- Regresyon analizleri sonucunda, TyG indeksi, yaş, bel çevresi, kilo ve LDH düzeyinin prediyabet için bağımsız risk faktörleri olduğu belirlenmiştir (TyG, yaş, bel çevresi, ürik asit, kilo, HOMA-IR, CRP ve albümin parametreleri dikkate alınmıştır). Buna göre:
 - TyG indeksindeki her 1 birimlik artış, prediyabet riskini 0,04 kat artırmaktadır.
 - Yaştaki her 1 yıllık artış, prediyabet riskini 1,1 kat artırmaktadır.
 - Bel çevresindeki her 1 cm'lik artış, prediyabet riskini 1,3 kat artırmaktadır.
 - Kilodaki her 1 kg'lık artış, prediyabet riskini 0,85 kat artırmaktadır.
 - LDH düzeyindeki her 1 birimlik artış ise prediyabet riskini 0,97 kat artırmaktadır.

Prediyabetin prevalansı küresel ölçekte yaklaşık olarak %10 olarak saptanmış ve bu oranda ilerleyen yıllarda artış beklenmektedir. Türkiye’de ise durum daha endişe verici bir tablo çizmektedir. 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında 20 yaş üzeri bireylerde prediyabet prevalansı %30’un üzerinde saptanmış ve neredeyse her 3 bireyden birinin prediyabetik olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (152).

Prediyabetin gelişiminde yaş faktörü önemli bir rol oynamakta olup yaş ilerledikçe prediyabet prevalansının anlamlı şekilde arttığı çok sayıda çalışmada ortaya konmuştur. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda, 18 yaş üzeri bireylerde prediyabet prevalansı %38.0 olarak rapor edilmiştir. Bu prevalans, yaş arttıkça belirgin biçimde yükselmektedir; 18-44 yaş arası bireylerde %27.8 olan oran, 45-64 yaş arası grupta %44.8’e, 65 yaş ve üzeri grupta ise %48.8’e çıkmaktadır (153). Benzer sonuçlar, 2.776 bireyin dahil edildiği başka bir çalışma ile de desteklenmiştir. Bu çalışmada, prediyabet prevalansı yaşlı bireylerde (%52.3), orta yaş grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (154). Türkiye’de de durum benzer olup 20 yaş ve üzeri 24.499 katılımcıyla yapılmış olan TURDEP-II çalışmasında 20-29 yaş grubunda prediyabet oranı %20 civarındayken, 50-59 yaş grubunda bu oran %40’ın üzerine çıkmış olup bu durum ve prediyabet prevalansının yaşla birlikte arttığını göstermiştir (152). Çalışmamızda literatür ile benzer olarak prediyabetik bireylerin yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Prediyabet için yapılan birçok çalışmada cinsiyetin bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair bir sonuç bulunamamıştır. Dünyadaki veriler özellikler prediyabet prevalansının erkeklerde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Örneğin ABD Ulusal Diyabet İstatistik Raporu’unda (2017-2020) prediyabetin erkeklerde %41 kadınlarda %32 olarak saptanmıştır (153). Erkek bireylerde prediyabet prevalansının daha yüksek olmasının nedeni olarak kardiyovasküler risk faktörlerinin erkek hastalarda daha çok görülmesine bağlı olabileceği yine insülin direnci, abdominal obezite ve yaşam tarzı faktörleri gibi diğer metabolik sorunlarla ilgili olabileceği düşünülmektedir (155). Türkiye’de ise prediyabetin cinsiyete göre dağılımı hakkında sınırlı veri olsada genel eğilim diyabetteki cinsiyet farkları benzer olduğunu yönündedir. TURDEP- II çalışmasında diyabetin kadınlarda %17,2 erkeklerde ise %16 olarak saptanmıştır ve dünyadaki araştırmaların aksine

prediyabet sıklığının kadınlarda daha fazla olduğu belirtirmiştir (156). Bizim çalışmamızda prediyabet ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmazken, prediyabetik gruptaki kadın bireylerin fazla sayıda olması Türkiye'deki araştırmalara benzer şekilde prediyabet sıklığının kadınlarda daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Sigara dumanında bulunan toksik bileşiklerin, insülin sinyal yollarını bozarak insülin direnci gelişimine yol açtığı, bunun da glikoz homeostazının bozulmasına neden olabileceği öne sürülmektedir (157). Bu mekanizmalar, sigara tüketiminin yalnızca kardiyovasküler hastalıklar açısından değil, aynı zamanda prediyabet ve diyabet gelişimi yönünden de önemli bir modifiye edilebilir risk faktörü olduğunu göstermektedir (157). Sağlık çalışanları arasında yürütölen bir çalışmada, sigara içen bireylerde prediyabet ve diyabet prevalansının, sigara içmeyen bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (158). Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışma gibi sigara kullanım alışkanlıklarının prediyabetik bireylerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (159,160). Alkol kullanımı açısından ise gruplara arasında anlamlı fark saptanmadı. Prediyabet özelinde alkol tüketiminin etkilerini değerlendiren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Buna rağmen Türkiye Diyabet Vakfı tarafından yayımlanan "Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi'nde, alkol tüketiminin özellikle erkek bireylerde prediyabet gelişimi açısından belirleyici risk faktörlerinden biri olarak değerlendirildiği ifade edilmektedir (157). Bu değerlendirmeyi ise alkollü içeceklerin yüksek kalori içermesi, düzenli ve fazla miktarda tüketildiklerinde vücut ağırlığında artışa neden olabildiğini dayandırmaktadır. Zaman içerisinde kilo artışı ve özellikle abdominal obezite gelişimi, insülin duyarlılığının azalmasına yol açmakta ve insülin direnci ile sonuçlanmaktadır. Sonuç olarak alkol tüketimi, prediyabet gelişiminde doğrudan olmasa da dolaylı yoldan etkili olabilen bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (157).

Prediyabet ve hipertansiyon (HT) hem Dünya'da hem de Türkiye'de yüksek prevalansa sahip bir tablo olmakla beraber ortak risk faktörleri olması nedeniyle sıklıkla birlikte görölmektedir. Yapılan birçok çalışmada yüksek kan basıncı değerlerinin prediyabet için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (161–163). Yaklaşık 15 bin yetişkin birey ile yapılan büyük bir toplum çalışmasında HT'li

bireylerde prediyabet prevalansı HT olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (164). TURDEP-II çalışmasında HT'li bireylerde glikoz metabolizması bozuklukları (prediyabet ve diyabet) daha sık görülmüştür (156). Bizim çalışmamızda da sistolik ve diyastolik kan basınçları literatürle uyumlu olarak prediyabetik hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı.

Prediyabet hastalarında insülin direnci en önemli mekanizma olup bu hastalar klinik olarak metabolik sendrom ile iç içedir. Metabolik sendrom; kardiyovasküler hastalıklar ve T2DM açısından yüksek risk oluşturan, birbirleriyle ilişkili çeşitli metabolik bozuklukların bir arada görüldüğü klinik bir sendromdur. Bu sendromun temel bileşenleri arasında abdominal obezitenin bir belirteci olan artmış bel çevresi, insülin direnci, BGT, T2DM, HT, yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyleri ile seyreden dislipidemi yer almaktadır (165). Her ne kadar çalışmamızda doğrudan metabolik sendrom değerlendirilmemiş olsa da bu sendromun patofizyolojisinde insülin direncinin merkezi bir yer tutması ve prediyabetle doğrudan ilişkili olması nedeniyle, metabolik sendrom tanı kriterlerine ait parametreler çalışmamızda özellikle değerlendirilmiştir. Hem prediyabet hem de metabolik sendromda insülin direnci temel mekanizma olup abdominal yağlanma da bu konuda önemlidir (166). Abdominal yağlanmanın değerlendirilmesinde bel çevresi gibi antropometrik ölçümlerin yanı sıra biyoimpedans analizi ile vücut yağ dağılımını değerlendiren cihazlar dışında abdominal BT ve MR altın standart olarak kullanılmaktadır. Güncel literatürde TG/HDL oranı, TyG indeksi ve bazı adipokinler de abdominal yağlanmanın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (167–170).

Literatürde prediyabet ve abdominal obezite birlikteliği birçok çalışmada değerlendirilmiştir (171–173). Tang ve ark. 17.232 birey üzerinde yaptıkları çalışmada, VKİ'si normal ancak abdominal obezitesi olan bireylerde prediyabet ve kardiyometabolik hastalık riskinin anlamlı düzeyde arttığını göstermiş (171). Abdominal yağlanma hem kadınlarda hem de erkeklerde prediyabet riskini artırmakla birlikte, kadınlarda bu riskin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Choi ve ark. yaptığı bir çalışmada, abdominal yağlanmanın kadınlarda prediyabet gelişim riskini 2,5 kat artırdığı bildirmiştir. Benzer şekilde, Haghighatdoost ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise bu riskin erkeklerde kadınlara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır (172,174). Yedi yıllık

prospektif bir takip çalışmasında, bel çevresinde %5'ten fazla artış görülen bireylerde prediyabet gelişme riskinin anlamlı şekilde arttığı; bu riskin erkeklerde %57, kadınlarda ise %74 oranında daha yüksek olduğu gösterilmiştir (175). Aynı durum kalça çevresi için geçerli olmamakla birlikte aksine kalça bölgesindeki yağ dokusunun metabolik açıdan daha inert karakter taşımasına bağlı olarak kalça çevresindeki artış prediyabet riskini azalttığına dair literatür çalışmaları mevcuttur (176–179). Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak, prediyabet ve metabolik sendromun önemli belirteçlerinden biri olan bel çevresi, prediyabetik bireylerde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak kilo, VKİ, kalça çevresi ve biyoimpedans analizlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır

ADA'ya göre Prediyabet, %5,7 ila 6,4 arasında bir HbA1c düzeyine, 100 ila 125 mg/dL arasında bir açlık glikoz konsantrasyonuna veya 140 ila 200 mg/dL arası 2 saatlik oral glikoz toleransına neden olan tablodur. (180) Ancak sadece bu kriterlerle prediyabet hastalarının bir kısmı tanı alabildiği literatürde görülmüştür. 140 bin hastanın incelendiği bir meta analizde APG testinin prediyabet tanısındaki duyarlılığı %49, özgüllüğü ise %98 olarak bildirilmiştir (181). Başka bir çalışmada ise HbA1c testinin prediyabet tanısında yaklaşık %50 oranında duyarlılığa ve %80 oranında özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (182). Prediyabet tanısında kullanılan bir diğer yöntem ise 75 gram OGTT; patofizyolojik süreçleri ve glikoz metabolizmasındaki bozulmaları en kapsamlı şekilde değerlendirebilmesi nedeniyle altın standart olarak kabul edilmektedir (183,184). Bununla birlikte, OGTT testinin uygulanmasının zaman alıcı olması, hasta uyumunun düşük düzeyde seyretmesi, testin maliyetinin yüksekliği ve sağlık personeli açısından iş gücü gerektirmesi gibi nedenlerle, klinik pratikte kullanım alanı sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle duyarlılıkları düşük olmasına rağmen HbA1c ve APG gibi testler, daha kolay uygulanabilir olmaları ve pratiklikleri nedeniyle tercih edilmektedir (182,185). Bizde benzer sebeple çalışmamızı tasarlarken prediyabetik hastalarımızı APG düzeyi ve HbA1c değerlerini baz alarak belirledik. Dolayısıyla çalışmamızda HbA1c ve APG seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık. OGTT testi ayrı olarak yapmadık.

Prediyabetik bireylerde yalnızca glukoz metabolizmasında değil, aynı zamanda lipid metabolizmasında da belirgin değişiklikler gözlenmektedir. Literatürdeki çok sayıda çalışma, bu bireylerde trigliserid düzeylerinin arttığını,

buna karşılık HDL düzeylerinin azaldığını ortaya koymuştur (186–190). Örneğin, 2022 yılında yapılan bir çalışmada, prediyabetik bireylerin TG düzeyleri ortalama 127,9 mg/dL olarak saptanmış ve normoglisemik bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada HDL düzeyi ortalama 43,9 mg/dL olarak ölçülmüş ve bu değerlerin düşüklüğünün artmış kardiyovasküler risk ve prediyabet ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (191). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer bir eğilim gözlenmiş; prediyabetik bireylerde TG düzeyi 117 mg/dL olarak ölçülmüş ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. HDL düzeyleri ise çalışmamızda prediyabetik bireylerde ortalama 49 mg/dL olarak tespit edilmiş, her ne kadar kontrol grubuna göre düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumu, çalışmamızın sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip olması ve çalışma grubumuzun çoğunluğunun HDL düzeylerinin fizyolojik olarak daha yüksek seyreden kadın bireylerden oluşmasına bağlamaktayız (192). Bununla birlikte, LDL ve total kolesterol düzeyleri açısından hem çalışmamızda hem de literatürdeki birçok çalışmada gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (193,194).

Prediyabetik hastalarda bel çevresinin artması ve hepatosteatoz sıklığı oldukça fazladır. Hepatosteatozun patofizyolojik mekanizması başta insülin direnci olmak üzere, abdominal obezite, dislipidemi, düşük fiziksel aktivite ve proinflatuvar sitokin artışı gibi metabolik bozukluklar etrafında şekillenmektedir (195). İnsülin direnci, hepatik yağ birikimini artırmakta; artan lipotoksisite ve oksidatif stres, hepatosit hasarı, inflamasyon ve ilerleyici fibrozise yol açarak NASH gelişimini kolaylaştırmaktadır (196,197). Son yıllarda yapılan araştırmalar, prediyabetik bireylerde NASH gelişme riskinin belirgin biçimde arttığını göstermektedir (198–201). Örneğin, Armstrong ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, prediyabetik bireylerde NASH prevalansı %37,9 olarak saptanmış ve bu oran normoglisemik bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (202). Prediyabetik bireylerde aynı zamanda GGT başta olmak üzere ALT, AST ve ALP gibi karaciğer fonksiyon testleri de birçok çalışmada yüksek bulunmuş (203–205). Örneğin 14.865 katılımcıyı içeren geniş ölçekli bir çalışmada, KCFT düzeyleri prediyabetik ve diyabetik bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş; bu enzimler arasında en anlamlı olanı da GGT olarak rapor edilmiştir (205). Başka bir çalışmada ise Lee ve ark.

GGT düzeylerinin hem hepatosteatoz hem de glukoz metabolizma bozuklukları ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmiş ve GGT'yi metabolik sendromun erken bir belirteci olarak önermiştir (206). Bizim çalışmamızda da literatürde de sıkça vurgulandığı gibi GGT düzeyleri prediyabetik grupta anlamlı düzeyde yüksek saptanmış ancak ALT, AST ve ALP düzeyleri prediyabetik grupta daha yüksek seyretmekle birlikte, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç, GGT'nin NASH için daha erken ve duyarlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Prediyabetik bireylerde hepatik inflamasyonun erken evrede saptanması hem diyabet hem de siroz gibi geri dönüşsüz durumların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Klinik açıdan bakıldığında ALT ve GGT gibi enzimlerin üst sınırdan seyretmesi ya da ultrasonografik olarak hepatosteatoz bulgularının saptanması, bu bireylerin NAFLD ve daha ilerleyici formu olan NASH açısından yüksek risk taşıdığını göstermektedir (199,207). Çalışmamızda bu açıdan ileri tetkik yapılmamıştır ancak bu konuda çalışmalar yapılması prediyabeti tanıma açısından önemlidir.

Çalışmamızda literatürde pek kullanılmamış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir diğer parametre LDH olmuştur. LDH, hücrel yıkım durumlarında kana salınan, glukozun enerjiye dönüşüm sürecinde görev alan ve pek çok doku ve hücrede bulunan bir enzimdir (208). Prediyabetik bireylerde LDH düzeylerinin artış göstermesinin arkasında, prediyabetin patofizyolojisine özgü mekanizmalar yer almaktadır. Bu olası mekanizmalar üç temel başlıkta açıklanabilir: Bunlardan ilki, insülin direncine bağlı olarak hücrelerin glukozu yanıtının azalması, enerji üretim süreçlerinin bozulmasına ve buna bağlı olarak hücrel stres ve doku hasarının artmasına neden olmaktadır (209). İkincisi, NAFLD'nin prediyabetik bireylerde sık görülmesi ve karaciğer hücrelerinde trigliserid birikimine bağlı gelişen hepatosit stres, LDH'nin hücre dışına salınımını tetiklemektedir (209). Üçüncü olarak ise, prediyabetin mikrovasküler komplikasyonların erken evresini temsil etmesi, mikrosirkülasyonda bozulmalara ve buna bağlı gelişen hipoksiye neden olarak hücrel hasarı artırmakta ve LDH düzeylerinin yükselmesine katkıda bulunmaktadır (209). Çalışmamızda, LDH düzeyleri prediyabetik grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve aynı zamanda bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. LDH düzeyindeki her bir birimlik artışın, prediyabet gelişme riskini 0,97 kat artırdığı saptanmıştır. LDH

ile ilgili çalışmaların çoğunluğunun prelinik düzeyde olması, bu araştırmaların hem maliyetli hem de uygulanabilirlik açısından sınırlı olmasına neden olmaktadır. Ayrıca, literatürde benzer nitelikte klinik çalışma sayısının yetersiz oluşu ve LDH'nin birçok farklı dokuya ait hasarı yansıtan non-spesifik bir biyobelirteç olması, prediyabet tanısında tek başına kullanılmasını güçleştirmektedir. Ancak tüm bu sınırlılıklara rağmen, LDH'nin prediyabetle ilişkisini değerlendiren daha geniş kapsamlı ve klinik temelli çalışmaların gelecekte planlanabileceği düşünülmektedir.

Uzun yıllar yalnızca diyabete geçiş süreci olarak kabul edilen prediyabet; günümüzde mikrovasküler komplikasyonlarla, özellikle de nefropati ile ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (210–212). Yapılan çok sayıda araştırma, prediyabetik bireylerde mikroalbuminüri, GFR'de azalma ve böbrek yapısında subklinik düzeyde erken değişiklikler gelişebileceğini ortaya koymuştur. Örneğin, Chen ve ark. 2016 yılında yaptığı bir çalışmada, prediyabetik bireylerde mikroalbuminüri prevalansı %13,9 olarak bildirilmiş ve bu oran normoglisemik bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (213). Benzer şekilde, TURDEP-II çalışmasında da Türk toplumundaki prediyabetik bireylerin %7,5'inde albüminüri tespit edilmiş ve böbrek fonksiyonlarında subklinik düzeyde bozulmaların daha diyabet gelişmeden önce başlayabileceği vurgulanmıştır (214). Japonya'da yapılan başka bir çalışmada, prediyabetin proteinüri gelişimiyle anlamlı şekilde ilişkili olduğu, ancak GFR azalma ile doğrudan bir ilişkisinin saptanmadığı bildirilmiş olup bu durumun nefropatinin erken bulgularından biri olan proteinürinin GFR'ye kıyasla daha güçlü bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (215). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak incelediğimiz böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin, GFR) açısından prediyabetik grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Çalışmamızda nefropatinin erken dönem göstergesi olan mikroalbuminüri parametresi çalışılmadığı için prediyabetin nefropati ile olan ilişkisi net olarak değerlendirilememiştir. Prediyabetik bireylerde serum elektrolit düzeylerine ilişkin literatürdeki çalışmalar oldukça sınırlı olup T2DM hastalarından elde edilen bulgularla benzer sonuçlar elde edilmiştir. T2DM'li bireylerde yapılan çalışmalarda serum sodyum ve klorür düzeylerinde azalma, potasyum düzeylerinde ise artış saptanmış ancak bazı çalışmalarda, potasyum düzeylerindeki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı

olmadığı ve bu artışların tüm çalışmalar tarafından desteklenmediği bildirilmiştir (216,217). Çalışmamızda da serum elektrolit parametleri değerlendirilmiş olup gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Prediyabet ile serum ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki, son yıllarda giderek popüler olan bir araştırma konusu haline gelmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, prediyabetik bireylerde serum ürik asit düzeylerinin normoglisemik bireylere kıyasla daha yüksek olduğu; ürik asit artışının prediyabet gelişimine neden olduğu ve prediyabetin metabolik etkilerine katkı sağladığı gösterilmiştir (218–222). Örneğin Rotterdam'da yürütülen bir çalışmada, serum ürik asit düzeylerindeki her bir standart sapma artışının, normoglisemik bireylerde prediyabet gelişme riskini %10 artırdığı bulunmuştur (220). Bu biyokimyasal değişimin temelinde yer alan en önemli mekanizmalardan biri, insülin direnci ile ilişkili böbrek metabolizması bozukluklarıdır. Artan insülin düzeyleri, böbrek proksimal tübüllerindeki ürik asidin geri emilimini hızlandırmakta ve üriner atılımını azaltmaktadır. Bu durum, serum ürik asit düzeylerinin yükselmesine yol açmaktadır. Bununla birlikte, prediyabetik bireylerde sıklıkla eşlik eden oksidatif stres, serbest oksijen radikallerinin artmasına ve buna bağlı olarak pürin metabolizmasının hızlanmasına neden olmakta; bu da ürik asit üretimini tetiklemektedir (223). Prediyabetin neden olduğu endotelial disfonksiyon ve azalmış GFR, böbreklerin ürik asidi süzme kapasitesini düşürerek hiperürisemiye katkı sağlamaktadır (224). Ayrıca, prediyabetik bireylerde sık görülen abdominal obezite ve yüksek kalorili beslenme alışkanlığı ürik asit düzeylerinde artışa neden olan dolaylı faktörlerdir (225,226). Bizim çalışmamızda da literatürle paralel olarak prediyabetik bireylerde serum ürik asit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Prediyabet, düşük dereceli kronik inflamasyon ile seyreden bir preklinik metabolik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Bu inflamatuvar süreç, T2DM'nin gelişiminde kritik bir rol oynamakta olup, hücrese düzeyde insülin sinyal iletimini bozarak insülin direncinin artmasına neden olmaktadır (227,228). Literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda, prediyabetik bireylerde yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı ve bu artışın glukoz regülasyonundaki bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (229–232). Örneğin, Pradhan ve arkadaşlarının yürüttüğü prospektif bir çalışmada, hs-CRP düzeylerinin

prediyabetik bireylerde anlamlı biçimde yüksek olduğu ve bunun diyabet gelişimi açısından bağımsız bir risk göstergesi olabileceği bildirilmiştir (233). Bizim çalışmamızda inflamasyon belirteçlerinden CRP değerinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca inflamasyon göstergesi olan ve hemogramdan türetilen belirteçlerde (NLR, MPV, RDW, PLR) son yıllarda diyabet, diyabetik nefropati açısından oldukça popüler çalışmalara konu olmuştur (234–237). Örneğin nötrofil/lenfosit oranı (NLR) hemogramdan kolaylıkla hesaplanabilen bir parametredir. Artmış inflamasyon düzeyini, dolaylı olarak artmış kardiyovasküler risk ile metabolik bozulmayı yansıtan göstergeler arasında yer almaktadır (238–241). Yapılan bir çalışmada NLR ile HbA1c düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmış ve NLR'nin glisemik kontrolün bir belirtici olabileceği gösterilmiştir (241). Başka bir çalışmada ise, prediyabetik bireylerde yüksek NLR düzeylerinin tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalite riskini artırdığı bildirilmiştir (240). Çalışmamızda ise, NLR oranı doğrudan hesaplanmamış olmakla birlikte, başta nötrofil ve lenfosit değerleri olmak üzere hemogram parametrelerinin hiçbirinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Prediyabette tanı kriterleri olsa da daha önce bahsettiğimiz gibi bu kriterlerle bile tanı koyulamayan hastalar olmaktadır. Bu nedenle glikoz, HbA1c, OGTT dışında bel çevresi gibi metabolik sendromunda tanı kriteri olan kıymetli parametreler dışında ek parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Güncel literatüre baktığımızda TyG indeksinin prediyabet tanısında kullanıldığı görülmüştür (129). TyG indeksi ile ilgili literatürdeki çalışmalar ağırlıklı olarak insülin direnci, prediyabet, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve diyabet başlıkları etrafında yoğunlaşmaktadır (242–245). TyG indeksinin KVH riski ile olan ilişkisi değerlendirilen bir çalışmada; TyG indeksindeki her bir birim artışın KVH riskini %16 oranında artırdığı bulunmuştur (242). Diyabet ile ilişkisini değerlendiren retrospektif kohort çalışmasında ise 8.576 birey 5 yıl boyunca takip edilmiş ve Her 1 birimlik TyG indeksi artışı, T2DM gelişme riskini 3.35 kat artırmıştır (246). Başka bir çalışmada TyG indeksinin metabolik sendromu saptamadaki gücünün HOMA-IR ile karşılaştırılması araştırılmış ve TyG indeksinin Metabolik sendromu saptamada HOMA-IR'den daha üstün olduğunu gösterilmiştir (247).

İnsülin direncini göstermede HOMA-IR indeksini ek olarak TyG indeksinin de çalışmalarla cut-off değeri hesaplanmıştır. Yapılan çalışmalarda TyG'nin insülin

direncini göstermedeki cut-off noktalarının genellikle 8.1 ile 8.8 arasında değiştiği, bazı çalışmalarda ise bu değerin 4.49 ile 4.75 arasında raporlandığı görülmektedir. İki farklı aralığın ortaya çıkmasının temel nedeninin TyG çalışmaları incelendiğimizde formülde yer alan 1/2 çarpanının logaritmik işlemde önce veya sonra kullanılmasıyla ilgili olduğu görülmüştür. Cut-off noktalarındaki bu farklılıkların, aynı zamanda çalışma tasarımları, popülasyon özellikleri ve TyG indeksinin kardiyovasküler hastalık, insülin direnci veya metabolik sendrom gibi farklı klinik parametrelerle ilişkilendirilerek değerlendirilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (248–254). Bizim çalışmamızda ROC analizine göre kullandığımız $\text{Ln}[\text{açlık trigliseriti (mg/dl)} \times \text{açlık glukozu (mg/dl)}]/2$ formülü ile hesapladığımız TyG indeksi cut-off değeri 4,51 bulunmuş olup incelediğimiz çalışmalarda kullandığımız formülle çalışan çalışmalara benzer olduğu görülmüştür. Yine duyarlılık ve özgüllük açısından baktığımızda prediyabeti göstermede bu cut-off değerinin %68 duyarlılık ve %61 özgüllükte olduğu görülmüştür. Literatür baktığımızda da erişkin bireyler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, TyG indeksinin prediyabet tanısındaki tanısal performansı değerlendirilmiş ve TyG için belirlenen ≥ 4.762 'lik cut-off değerinin prediyabeti öngörmedeki duyarlılığı %84.5, özgüllüğü ise %80.5 olarak saptanmıştır.

Prediyabet tanısında literatürde TyG indeksi dışında TG/HDL oranında çalışmalara konu olduğu görülmüştür. TG/HDL oranı, trigliserid düzeyinin HDL düzeyine bölünmesiyle elde edilen ve özellikle insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riski ile çalışmalarda kullanılmış bir lipid parametresidir (255–257). TG/HDL oranı ile yapılan çok sayıda çalışmada, bu oranın artışıyla birlikte prediyabete ilerleme riskinin, prediyabetik bireylerde ise diyabete geçiş riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (258–260). Örneğin Japonya'da gerçekleştirilen bir çalışmada, TG/HDL oranı yüksek olan erkeklerde prediyabete ilerleme riskinin 1,77 kat, kadınlarda ise 1,58 kat arttığı rapor edilmiştir (260). Ayrıca, TG/HDL oranı ile prediyabetik bireylerin normoglisemiye dönüşü arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Örneğin, 15.107 prediyabetik bireyin incelendiği retrospektif bir kohort çalışmasında, TG/HDL oranı azaldıkça normoglisemiye dönüş olasılığının arttığı saptanmıştır (261). Öte yandan, yapılan bir diğer çalışmada yüksek TG/HDL oranının artmış aterosklerotik kalp hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuş; ayrıca, 28.476 koroner kalp hastalığı olan bireyin

değerlendirildiği bir çalışmada, prediyabet ile en güçlü ilişkinin TG/HDL oranında gözlendiği bildirilmiştir (262,263). Literatürde, TyG indeksine kıyasla daha az sayıda çalışma bulunan TG/HDL oranına ilişkin cut-off değerlerinin genellikle 2 ile 4 arasında değiştiği, ancak çoğunlukla 3'ün üzerinde saptandığı bildirilmektedir. Örneğin, Kore'de ergen bireylerde yapılan bir çalışmada, TG/HDL oranının metabolik sendromu öngörmede 3.3 cut-off değerinin %80 duyarlılık ve %75 özgüllük ile yüksek doğrulukla kullanılabileceği gösterilmiştir (264). Bir başka çalışmada ise, TG/HDL oranının insülin direncini öngörmede 2.2 cut-off değerinde %72.4 duyarlılık ve %65.1 özgüllük elde edilmiştir (265). 28 bin katılımcı ile Çin'de yapılan bir çalışmada ise prediyabet için cut-off değeri 1.60 saptanırken T2DM için değer 2.79 olarak saptanmıştır (261). TG/HDL oranına ait cut-off değerlerindeki bu geniş varyasyonun, cinsiyete bağlı lipid metabolizmasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Nitekim bir çalışmada, TG/HDL oranının cinsiyete göre farklı cut-off değerleriyle kardiyovasküler hastalık riskini öngörmede kullanılabileceği bildirilmiş; erkekler için 3.26, kadınlar için ise 2.72 cut-off değerleri belirlenmiştir (266). Bizim çalışmamızda değerlendirilen TG/HDL oranı için de belirlenen eşik değer 2'nin üzerinde olması durumunda, bu oran prediyabeti öngörmede %57 duyarlılık ve %61 özgüllük göstermiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, prospektif tasarıma sahip olup tek merkezde yürütülmesi nedeniyle olgu sayısının sınırlı kalmış olmasıdır. Bir diğer önemli kısıtlılık ise, prediyabetik bireylerin belirlenmesinde altın standart yöntem olan OGTT'nin uygulanabilirliğinin güç olması, zaman alması ve hasta uyumunun düşük olması nedeniyle; OGTT yerine HbA1c ve APG gibi özgüllüğü daha düşük testlerin tercih edilmesidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Prediyabet yalnızca diyabet gelişimi açısından bir risk faktörü değil, aynı zamanda dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, insülin direnci ve proteinüri gibi çok sayıda metabolik bozuklukla da ilişkilidir. Prediyabet, birçok metabolik komplikasyonun henüz başlamadığı ya da subklinik düzeyde seyrettiği bir dönemi temsil ettiğinden, erken tanı ve müdahale ile hem bireylerin yaşam kalitesi artırılabilir hem de sağlık sistemine olan ekonomik yük azaltılabilir.

Prediyabet tanısında, klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan APG ve HbA1c testleri, yüksek özgüllüğe sahip olmalarına rağmen düşük duyarlılıkları nedeniyle bazı bireylerin tanı alamamasına neden olmaktadır. Prediyabetik hasta popülasyonu bir buzdağına benzetildiğinde, mevcut tanı yöntemleriyle saptanamayan ve buzdağının su altındaki büyük kısmını temsil eden asemptomatik bireylerin varlığı dikkat çekmektedir. Bu bireylere erken tanı koyabilmek amacıyla, yeni biyobelirteçlerin araştırılması klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

Bu bağlamda, TyG indeksi ile TG/HDL oranının prediyabet tanısında güvenilir ek bir yöntem olabileceğini düşünüyoruz. Ucuz, maliyeti düşük olan ve OGTT'ye göre oldukça kolay uygulanabilen bu laboratuvar parametleri ile prediyabet tanısı koyabilmek klinik olarak elimizi güçlendirmektedir. Ancak bu konuda çok merkezli çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Feb 5];41(Supplement_1):S13–27. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc18-S002>
2. Cleeman JI. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). J Am Med Assoc. 2001 May 16;285(19):2486–97.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J [Internet]. 2017 Aug 21 [cited 2025 Feb 5];38(32):2459–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444290/>
4. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Arch Med Res [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2025 Feb 5];46(5):328–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135634/>
5. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation [Internet]. 2004 Jan 27 [cited 2025 Apr 22];109(3):433–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14744958/>
6. Wang HY, She GT, Sun LZ, Lu H, Wang YP, Miao J, et al. Correlation of serum vitamin D, adipose tissue vitamin D receptor, and peroxisome proliferator-activated receptor γ in women with gestational diabetes mellitus. Chin Med J (Engl). 2019 Nov 5;132(21):2612–20.
7. Hulman A, Simmons RK, Brunner EJ, Witte DR, Færch K, Vistisen D, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity and insulin secretion in South Asian and white individuals before diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal analysis from the Whitehall II cohort study. Diabetologia [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Feb 5];60(7):1252–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28409212/>

8. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR, Martin BC, et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* [Internet]. 1992 Oct 17 [cited 2025 Feb 5];340(8825):925–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1357346/>
9. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Medicine*. 1999;16(5):442–3.
10. Mazidi M, Kengne AP, Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Lipid accumulation product and triglycerides/glucose index are useful predictors of insulin resistance. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Feb 5];32(3):266–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395839/>
11. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [cited 2025 Feb 5];95(7):3347–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484475/>
12. Chiang JK, Lai NS, Chang JK, Koo M. Predicting insulin resistance using the triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2011 Oct 17 [cited 2025 Feb 5];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22004541/>
13. Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, Shaw M, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 Aug [cited 2025 Feb 5];34(8):1869–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21730284/>
14. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2024. Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes_mellitus2024.pdf
15. Alvarez S, Coffey R, Mathias PM, Algotar AM. Prediabetes. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 2023 Jul 17 [cited 2025 Apr 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459332/>

16. Khetan AK, Rajagopalan S. Prediabetes. Can J Cardiol [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Feb 7];34(5):615–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731022/>
17. Fonseca VA. Identification and treatment of prediabetes to prevent progression to type 2 diabetes. Clin Cornerstone [Internet]. 2007 [cited 2025 Feb 7];8(2):10–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18357952/>
18. Bennasar-Veny M, Fresneda S, López-González A, Busquets-Cortés C, Aguiló A, Yañez AM. Lifestyle and Progression to Type 2 Diabetes in a Cohort of Workers with Prediabetes. Nutrients [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Apr 1];12(5):1538. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7284825/>
19. Siu AL. Screening for abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus: U.S. preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 Apr 1];163(11):861–8. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M15-2345>
20. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. JAMA [Internet]. 2023 Apr 11 [cited 2025 Feb 7];329(14):1206–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37039787/>
21. Sci-Hub | Prediyabeti anlamak: ortaya çıkan bir hastalık için tanım, yaygınlık, yük ve tedavi seçenekleri. Güncel Tıbbi Araştırma ve Görüş, 1–1 | 10.1080/03007995.2019.1601455 [Internet]. [cited 2025 Feb 7]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1080/03007995.2019.1601455>
22. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, Ozkan B, Echouffo-Tcheugui JB, Boyko EJ, et al. Global Prevalence of Prediabetes. Diabetes Care [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Apr 1];46(7):1388. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10442190/>
23. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathophysiology of prediabetes. Curr Diab Rep [Internet]. 2009 [cited 2025 Feb 10];9(3):193–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19490820/>
24. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013 Feb; 28 (2): 169-180.
25. Kalin MF, Goncalves M, John-Kalarickal J, Fonseca V. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Principles of Diabetes Mellitus: Third Edition [Internet].

2017 Jul 7 [cited 2025 Apr 1];45(12):267–77. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-319-20797-1_13-2

26. Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine* [Internet]. 2013 [cited 2025 Apr 1];43(3):504–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23132321/>
27. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2025 Apr 1];58(4):773–95. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/db09-9028>
28. DeFronzo RA. The triumvirate: β -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* [Internet]. 1988 [cited 2025 Apr 26];37(6):667–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3289989/>
29. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2016 Jan 4 [cited 2025 Apr 26];126(1):12–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26727229/>
30. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Apr 26];98(4):2133–223. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30067154/>
31. Magliano DJ, Shaw JE, Shortreed SM, Nusselder WJ, Liew D, Barr ELM, et al. Lifetime risk and projected population prevalence of diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2008 Dec [cited 2025 Apr 2];51(12):2179–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18810385/>
32. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Mar [cited 2025 Apr 2];30(3):753–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17327355/>
33. Türkiye Diyabet Vakfı, Prediyabet Çalışma Grubu. Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı; 2023. Available from: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Prediyabet_2023.pdf
34. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta K, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Jan 1

- [cited 2025 Apr 5];19(1):160–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25593845/>
35. Feldhahn JR, Rand JS, Martin G. Insulin sensitivity in normal and diabetic cats. *J Feline Med Surg* [Internet]. 1999 [cited 2025 Apr 5];1(2):107–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11919024/>
 36. Placzowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Indirect insulin resistance detection: Current clinical trends and laboratory limitations. *Biomedical Papers*. 2019;163(3):187–99.
 37. Lorenzo C, Haffner SM, Stancáková A, Kuusisto J, Laakso M. Fasting and OGTT-derived measures of insulin resistance as compared with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp in nondiabetic Finnish offspring of type 2 diabetic individuals. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 Apr 5];100(2):544–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387258/>
 38. Minh H Van, Tien HA, Sinh CT, Thang DC, Chen CH, Tay JC, et al. Assessment of preferred methods to measure insulin resistance in Asian patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Apr 5];23(3):529–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33415834/>
 39. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2025 Apr 26];6(4):299–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19067533/>
 40. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: Advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Jan [cited 2025 Apr 26];294(1):15–26. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpendo.00645.2007>
 41. Sun Y, Ji H, Sun W, An X, Lian F. Triglyceride glucose (TyG) index: A promising biomarker for diagnosis and treatment of different diseases. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Apr 26];131. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39510865/>
 42. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*

- [Internet]. 2009 Apr [cited 2025 Apr 22];58(4):773–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19336687/>
43. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. J Clin Invest [Internet]. 2006 Jul 3 [cited 2025 Apr 22];116(7):1802–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16823478/>
 44. Hambrock A, Kayar T, Stumpp D, Osswald H. Effect of two amino acids in TM17 of Sulfonylurea receptor SUR1 on the binding of ATP-sensitive K⁺ channel modulators. Diabetes [Internet]. 2004 Dec [cited 2025 Apr 22];53 Suppl 3(SUPPL. 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15561900/>
 45. Bacha F, Hannon TS, Tosur M, Pike JM, Butler A, Tommerdahl KL, et al. Pathophysiology and Treatment of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Youth. Diabetes Care [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 1];47(12):2038–49. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dci24-0029>
 46. Cubeddu LX, Hoffmann IS. Insulin resistance and upper-normal glucose levels in hypertension: A review. J Hum Hypertens. 2002;16:S52–5.
 47. Kashyap SR, DeFronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. Diab Vasc Dis Res [Internet]. 2007 Mar [cited 2025 Apr 2];4(1):13–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17469039/>
 48. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2015 [cited 2025 Apr 2];38 Suppl:S8–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25537714/>
 49. Sci-Hub | Prediyabet: Neden Umursamalıyız? Methodist DeBakey Kardiyovasküler Dergisi, 14(4), 289 | 10.14797/mdcj-14-4-289 [Internet]. [cited 2025 Feb 7]. Available from: <https://sci-hub.se/10.14797/mdcj-14-4-289>
 50. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. [cited 2025 Apr 2]; Available from: www.bayt.com.tr
 51. Topuz İ, Gözüm S, Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü A, Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği Ana Bilim Dalı A. Toplumda Prediyabet Riski ve Tanılama Yöntemleri: Güncel Ölçüm Araçlarına İlişkin Derleme Prediabetes Risk and Diagnostic Methods in the Community: A Review of Current Measuring Models. Kafkas J Med Sci 2020. :214–24.

52. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Apr 2];55(9):546. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6780236/>
53. WC K, E BC, SE F, RF H, JM L, EA W, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Feb 7 [cited 2025 Apr 22];346(6):393–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832527/>
54. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2016 [cited 2025 Apr 22];355. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881363/>
55. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* [Internet]. 2012 [cited 2025 Apr 22];379(9833):2279–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22683128/>
56. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* [Internet]. 2005 Apr 16 [cited 2025 Apr 22];365(9468):1415–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15836891/>
57. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* [Internet]. 2005 Oct 25 [cited 2025 Apr 22];112(17):2735–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157765/>
58. Kashyap SR, Desouza C, Aroda VR, Kim SH, Neff LM, Wu SS, et al. Glycemic and metabolic sub-classification of prediabetes and risk factors for cardiovascular disease in the D2d cohort. *Am J Prev Cardiol* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Apr 22];15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37650052/>
59. Seo EH, Kim H, Kwon O. Association between Total Sugar Intake and Metabolic Syndrome in Middle-Aged Korean Men and Women. *Nutrients* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Apr 22];11(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31480603/>
60. Sheng G, Kuang M, Yang R, Zou Y. Association of metabolic score for insulin resistance with progression or regression of prediabetes: evidence from a multicenter Chinese medical examination cohort study. *Front Endocrinol*

- (Lausanne) [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 22];15:1388751. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11589820/>
61. Yang H, Liu Y, Huang Z, Deng G. Achieving prediabetes reversal in China: a nationwide longitudinal study on the role of blood glucose and lipid management in middle-aged and elderly adults. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 22];15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39911240/>
 62. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JHY, Mai L, Li J, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2025 Apr 22];370:848–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669282/>
 63. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Disclosures: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Suppl. 1):S337–S343. doi:10.2337/dc25-S018
 64. Rajput R, Ahlawat P. Prevalence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease in prediabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019 Sep 1;13(5):2957–60.
 65. Choi W, Park M, Park S, Park JY, Hong AR, Yoon JH, et al. Combined impact of prediabetes and hepatic steatosis on cardiometabolic outcomes in young adults. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 22];23(1):1–8. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-024-02516-4>
 66. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, et al. Prevalence of Prediabetes and Diabetes and Metabolic Profile of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2025 Apr 22];35(4):873–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc11-1849>
 67. WC K, E BC, SE F, RF H, JM L, EA W, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Feb 7 [cited 2025 Apr 24];346(6):393–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832527/>
 68. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* [Internet].

- 2001 May 3 [cited 2025 Apr 24];344(18):1343–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11333990/>
69. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes* [Internet]. 2015 [cited 2025 Apr 2];6(2):296. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4360422/>
 70. WC K, E BC, SE F, RF H, JM L, EA W, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Feb 7 [cited 2025 Apr 24];346(6):393–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832527/>
 71. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 May 3 [cited 2025 Apr 24];344(18):1343–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11333990/>
 72. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* [Internet]. 1997 [cited 2025 Apr 24];20(4):537–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9096977/>
 73. Association AD. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Apr 2];43(Supplement_1):S32–6. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc20-S003>
 74. Patel D, Ayesha IE, Monson NR, Klair N, Patel U, Saxena A, et al. The Effectiveness of Metformin in Diabetes Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* [Internet]. 2023 Sep 28 [cited 2025 Apr 24];15(9):e46108. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10611985/>
 75. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Mar 24 [cited 2025 Apr 2];364(12):1104–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21428766/>
 76. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet*

- [Internet]. 2009 [cited 2025 Apr 24];373(9675):1607–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395079/>
77. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2002 Jun 15 [cited 2025 Apr 2];359(9323):2072–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12086760/>
 78. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Jan [cited 2025 Apr 2];27(1):155–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14693982/>
 79. Salamah HM, Marey A, Abugdida M, Abualkhair KA, Elshenawy S, Elhassan WAF, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on prediabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 24];16(1):129. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11177512/>
 80. Sørensen KK, Gerds TA, Køber L, Fosbøl EL, Poulsen HE, Møller AL, et al. Comparing Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus metformin in drug-naïve patients: A nationwide cohort study. *J Diabetes* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Apr 24];16(10):e70000. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1753-0407.70000>
 81. HC G, J B, GR D, R D, H J, AP M, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Jul 26 [cited 2025 Apr 24];367(4):319–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22686416/>
 82. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* [Internet]. 2002 [cited 2025 Apr 2];51(9):2796–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12196473/>
 83. Gerstein HC, Yusuf S, Holman RR, Bosch J, Anand S, Avezum A, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2006 Sep 23 [cited 2025 Apr 2];368(9541):1096–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16997664/>

84. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Selvam S, Kumar CKS, Seeli AC, et al. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2). *Diabetologia* [Internet]. 2009 Jun [cited 2025 Apr 2];52(6):1019–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19277602/>
85. Kumar S, Blaha MJ. GLP-1 RA for cardiometabolic risk reduction in obesity – How do we best describe benefit and value? *Am J Prev Cardiol* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 May 2];18:100682. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11152602/>
86. Salamah HM, Marey A, Abugdida M, Abualkhair KA, Elshenawy S, Elhassan WAF, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on prediabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetology and Metabolic Syndrome* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 2];16(1):1–22. Available from: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-024-01371-3>
87. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Dec 14 [cited 2025 May 2];389(24):2221–32. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2307563>
88. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. Dislipidemi tanı ve tedavi kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2021. Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20211026164301-2021tbl_kilavuzb66456ad2f.pdf
89. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Lipid bozuklukları (kan yağlarında bozukluklar) [Internet]. [erişim 3 Nisan 2025]. Available from: <https://temd.org.tr/halk/hastaliklar/lipid-bozukluklari-kan-yaglarinda-bozukluklar>
90. Borén J, Taskinen MR. Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoproteins. *Handb Exp Pharmacol* [Internet]. 2021 Oct 22 [cited 2025 Apr 24];270:133–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584295/>
91. Ahmed S, Shah P, Ahmed O. Biochemistry, Lipids. *StatPearls* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Apr 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525952/>

92. Çetinkalp Ş, Üniversitesi E, Fakültesi T, Ve E, Hastalıkları M, Dalı B. Soru 1- Trigliserit nedir? Normal fizyolojideki yeri nedir? Turk Kardiyol Dern Ars. 2017;45:1–63.
93. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Apr 3];41(1):111–88. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
94. Yalçın A, Çetin M. Plazma Lipoproteinleri ve Klinik Önemi. J Fac Vet Med. 2001;20:123–9.
95. Aslan V, Akcay G. Investigation of Endocrine Disease Frequency in Dyslipidemia. Archives of Basic and Clinical Research [Internet]. 2023 Feb 2 [cited 2025 Apr 3];5(1):185–93. Available from: [/tr/yayin/detay/1179076/investigation-of-endocrine-disease-frequency-in-dyslipidemia](https://tr.yayin/detay/1179076/investigation-of-endocrine-disease-frequency-in-dyslipidemia)
96. Borén J, John Chapman M, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J [Internet]. 2020 Jun 21 [cited 2025 Apr 24];41(24):2313–30. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>
97. Cleeman JI. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA [Internet]. 2001 May 16 [cited 2025 Apr 5];285(19):2486–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11368702/>
98. Rye KA, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. J Lipid Res [Internet]. 2014 Feb [cited 2025 Apr 5];55(2):168. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3886656/>
99. Poda M. Kalıtsal Dislipdemi Fenotipleri ve Genetik ilişkiler Üzerine Derleme. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi [Internet]. 2011 Dec 5 [cited 2025 Apr 5];1(2):14–9. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/iudtaed/issue/8971/111898>

100. Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med* [Internet]. 1971 [cited 2025 Apr 5];75(3):471–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5568160/>
101. Alwaili K, Alrasadi K, Awan Z, Genest J. Approach to the diagnosis and management of lipoprotein disorders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2009 Apr [cited 2025 Apr 5];16(2):132–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19306526/>
102. Lee Y, Siddiqui WJ. Cholesterol Levels. *StatPearls* [Internet] [Internet]. 2023 Jul 24 [cited 2025 Apr 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542294/>
103. Wietlisbach V, Paccaud F, Rickenbach M, Gutzwiller F. Trends in cardiovascular risk factors (1984-1993) in a Swiss region: results of three population surveys. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 1997 [cited 2025 Apr 5];26(4):523–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9245675/>
104. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, Kaya A, Demir O, Coskun R, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 5];8(2):206–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636181/>
105. Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, Vila À, Plana N, García-Gil M, et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population- Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Apr 5];11(4):1013–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826564/>
106. Goff DC, Bertoni AG, Kramer H, Bonds D, Blumenthal RS, Tsai MY, et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation* [Internet]. 2006 Feb [cited 2025 Apr 5];113(5):647–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461837/>
107. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2003 [cited 2025 Apr 5];77(5):1146–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12716665/>

108. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Apr 5];104(5):1209–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557656/>
109. Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 Apr 5];37(13):1079–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26582177/>
110. Yalın S, Gök H, Toksöz R. Sedanter bireylerde kısa dönem düzenli egzersiz-diyet programının lipid profili üzerindeki etkileri. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2001 Sep;1(3):179–188. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12101821/>
111. Zhao S, Zhong J, Sun C, Zhang J. Effects of aerobic exercise on TC, HDL-C, LDL-C and TG in patients with hyperlipidemia: A protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)* [Internet]. 2021 Mar 12 [cited 2025 Apr 25];100(10):E25103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33725906/>
112. Berisha H, Hattab R, Comi L, Giglione C, Migliaccio S, Magni P. Nutrition and Lifestyle Interventions in Managing Dyslipidemia and Cardiometabolic Risk. *Nutrients* [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2025 Apr 25];17(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40077646/>
113. Stroes E. Statins and LDL-cholesterol lowering: An overview. *Current Medical Research and Opinion, Supplement* [Internet]. 2005 [cited 2025 Apr 25];21(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16138936/>
114. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [Internet]. 2022 Aug 23 [cited 2025 Apr 25];328(8):746–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35997723/>
115. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Apr 25];39(2):E38–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580575/>
116. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and

- women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA [Internet]. 1998 May 27 [cited 2025 Apr 5];279(20):1615–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9613910/>
117. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet [Internet]. 2002 Jul 6 [cited 2025 Apr 5];360(9326):7–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12114036/>
 118. Sizar O, Khare S, Patel P, Talati R. Statin Medications. StatPearls [Internet]. 2024 Feb 29 [cited 2025 Apr 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430940/>
 119. Mauro VF, Tuckerman CE. Ezetimibe for management of hypercholesterolemia. Annals of Pharmacotherapy [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2025 Apr 25];37(6):839–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12773075/>
 120. Ast M, Frishman WH. Bile acid sequestrants. J Clin Pharmacol [Internet]. 1990 [cited 2025 Apr 5];30(2):99–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2179278/>
 121. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013 Dec 10;2013(12).
 122. Katsiki N, Nikolic D, Montalto G, Banach M, Mikhailidis DP, Rizzo M. The Role of Fibrate Treatment in Dyslipidemia: An Overview. Curr Pharm Des [Internet]. 2013 Apr 8 [cited 2025 Apr 25];19(17):3124–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23317397/>
 123. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. Arch Intern Med [Internet]. 2004 Apr 12 [cited 2025 Apr 5];164(7):697–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078639/>
 124. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. Am J Cardiol [Internet]. 2008 Apr 17 [cited 2025 Apr 5];101(8A). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18375237/>
 125. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the

- management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Apr 5];41(1):111–88. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
126. Arca M, Celant S, Olimpieri PP, Colatrella A, Tomassini L, D’Erasmus L, et al. Real-World Effectiveness of PCSK9 Inhibitors in Reducing LDL-C in Patients With Familial Hypercholesterolemia in Italy: A Retrospective Cohort Study Based on the AIFA Monitoring Registries. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 25];12(21). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37850449/>
 127. Dixon DL, Nancy L, McFarlane RH. The Impact of PCSK9 Modulation on Cardiovascular Outcomes: Recent Advances and the Managed Care Implications. *American Journal of Managed Care* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Apr 25];28(8 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36493346/>
 128. Agnello F, Mauro MS, Rochira C, Landolina D, Finocchiaro S, Greco A, et al. PCSK9 inhibitors: current status and emerging frontiers in lipid control. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 25];22(1–3):41–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37996219/>
 129. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2025 Apr 6];6(4):299–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19067533/>
 130. Simental-Mendía LE, Guerrero-Romero F. The correct formula for the triglycerides and glucose index. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Apr 6];179(7):1171. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32415336/>
 131. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [cited 2025 Apr 6];95(7):3347–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484475/>
 132. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, González-Nava V, Díaz González-Colmenero A, Solís RC, et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic

Review. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2020 [cited 2025 Apr 26];2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256572/>

133. Mohd Nor NS, Lee SJ, Bacha F, Tfayli H, Arslanian S. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic–euglycemic clamp. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 Apr 6];17(6):458–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pedi.12303>
134. Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaez D, Martinez-Bello D, Abat MEM, Alhabib KF, Avezum Á, et al. Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Apr 26];4(1):e23–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36521498/>
135. Jiang M, Li X, Wu H, Su F, Cao L, Ren X, et al. Triglyceride-Glucose Index for the Diagnosis of Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study of 298,652 Individuals Receiving a Health Check-Up in China. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2022 [cited 2025 Apr 26];2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35814916/>
136. Pranata R, Huang I, Irvan, Lim MA, Vania R. The association between triglyceride-glucose index and the incidence of type 2 diabetes mellitus—a systematic review and dose–response meta-analysis of cohort studies. *Endocrine* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Apr 26];74(2):254–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34086260/>
137. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2010 [cited 2025 Apr 26];95(7):3347–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484475/>
138. Kurniawan LB, Info A. Triglyceride-Glucose Index As A Biomarker Of Insulin Resistance, Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome, And Cardiovascular Disease: A Review. *EJIFCC* [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 6];35(1):44. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11063788/>
139. Karahan Yilmaz S, Binali E, Karahan Yilmaz S, Özçiçek F, Mertoğlu C. Yetişkin bireylerde metabolik sendromun belirlenmesinde obeziteyle ilişkili

geleneksel ve yeni indekslerin karşılaştırılması. Cukurova Medical Journal [Internet]. 2022 Mar 31 [cited 2025 Apr 6];47(1):62–70. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/cumj/issue/68810/1002607>

140. He J, Song C, Yuan S, Bian X, Lin Z, Yang M, et al. Triglyceride-glucose index as a suitable non-insulin-based insulin resistance marker to predict cardiovascular events in patients undergoing complex coronary artery intervention: a large-scale cohort study. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 6];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38184591/>
141. Sun Y, Ji H, Sun W, An X, Lian F. Triglyceride glucose (TyG) index: A promising biomarker for diagnosis and treatment of different diseases. Eur J Intern Med. 2025 Jan 1;131:3–14.
142. Baneu P, Văcărescu C, Drăgan SR, Cirin L, Lazăr-Höcher AI, Cozgarea A, et al. The Triglyceride/HDL Ratio as a Surrogate Biomarker for Insulin Resistance. Biomedicines [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Apr 26];12(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39062066/>
143. Chen Y, Chang Z, Liu Y, Zhao Y, Fu J, Zhang Y, et al. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and cardiovascular events in the general population: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Apr 26];32(2):318–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34953633/>
144. Özcan Çetin EH, Çetin MS, Könte HC, Yaman NM, Tekin Tak B, Ekizler FA, Özeke Ö, Topaloğlu S, Aras D. Triglycerit/HDL oranının, koroner arter hastalığı varlığını ve plak morfolojisini öngördürmedeki yeri. Turk J Clin Lab. 2019;10(4):467–473. doi:10.18663/tjcl.551119
145. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. Circulation [Internet]. 1997 Oct 21 [cited 2025 Apr 6];96(8):2520–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9355888/>
146. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, March CE, Balbín E, et al. Comparison of the abilities of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the metabolic syndrome to identify insulin resistance. Diab Vasc Dis Res [Internet]. 2013 Jul [cited 2025 Apr 6];10(4):346–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23624761/>

147. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurua M, Sisniegues CEL, Sisniegues BCL, et al. Use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to identify cardiovascular disease in hypertensive subjects. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 6];8(10):724–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25418494/>
148. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Leiva Sisniegues CE, March CE, et al. Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria. *J Intern Med* [Internet]. 2013 Jun [cited 2025 Apr 6];273(6):595–601. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23331522/>
149. Sung KC, Reaven G, Kim S. Ability of the plasma concentration ratio of triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol to identify increased cardio-metabolic risk in an east Asian population. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 6];105(1):96–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24842244/>
150. Von Bibra H, Saha S, Hapfelmeier A, Müller G, Schwarz PEH. Impact of the Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and the Hypertriglyceremic-Waist Phenotype to Predict the Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Horm Metab Res* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Apr 6];49(7):542–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28597452/>
151. Baneu P, Văcărescu C, Drăgan SR, Cirin L, Lazăr-Höcher AI, Cozgarea A, et al. The Triglyceride/HDL Ratio as a Surrogate Biomarker for Insulin Resistance. *Biomedicines* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Apr 6];12(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39062066/>
152. TURDEP-II Çalışma Grubu. TURDEP-II Sonuçlarının Özeti. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 2010. Available from: https://cdn.istanbul.edu.tr/statics/istanbultip.istanbul.edu.tr/wp-content/uploads/attachments/021_turdep.2.sonucclarinin.aciklamasi.pdf
153. Wagenknecht LE, Lawrence JM, Isom S, Jensen ET, Dabelea D, Liese AD, et al. Trends in incidence of youth-onset type 1 and type 2 diabetes in the USA, 2002–18: results from the population-based SEARCH for Diabetes in Youth study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Apr 1;11(4):242–50.
154. Yan Z, Cai M, Han X, Chen Q, Lu H. The Interaction Between Age and Risk Factors for Diabetes and Prediabetes: A Community-Based Cross-Sectional Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* [Internet]. 2023 [cited

- 2025 Apr 9];16:85. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9843502/>
155. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, Ozkan B, Echouffo-Tcheugui JB, Boyko EJ, et al. Global Prevalence of Prediabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Apr 9];46(7):1388–94. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc22-2376>
 156. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2025 Apr 9];28(2):169. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3604592/>
 157. Türkiye Diyabet Vakfı, Prediyabet Çalışma Grubu. Prediyabet tanı ve tedavi rehberi. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı; 2023. Available from: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Prediyabet_2023.pdf
 158. Ak N, Utlu ES. Bir şehir hastanesinde çalışanların prediyabet ve diabetes mellitus sıklığının değerlendirilmesi. *Turk J Diab Obes*. 2023;7(3):198–205. doi:10.25048/tudod.1330251
 159. Aeschbacher S, Schoena T, Clair C, Schillinger P, Schönenberger S, Risch M, et al. Association of smoking and nicotine dependence with pre-diabetes in young and healthy adults. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2025 Apr 19];144. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25295968/>
 160. Munkhaugen J, Hjeltnes J, Otterstad JE, Helseth R, Sollid ST, Gjertsen E, et al. Managing patients with prediabetes and type 2 diabetes after coronary events: individual tailoring needed - a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2025 Apr 19];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30075751/>
 161. Zhou TL, Kroon AA, Reesink KD, Schram MT, Koster A, Schaper NC, et al. Blood pressure variability in individuals with and without (pre)diabetes: The Maastricht Study. *J Hypertens* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Apr 19];36(2):259–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885385/>
 162. Hu Z, Gao F, Qin L, Yang Y, Xu H. A Case-Control Study on Risk Factors and Their Interactions with Prediabetes among the Elderly in Rural Communities of Yiyang City, Hunan Province. *J Diabetes Res* [Internet]. 2019 [cited 2025 Apr 19];2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30911549/>

163. Phan DH, Vu TT, Doan VT, Le TQ, Nguyen TD, Van Hoang M. Assessment of the risk factors associated with type 2 diabetes and prediabetes mellitus: A national survey in Vietnam. *Medicine* [Internet]. 2022 Oct 14 [cited 2025 Apr 19];101(41):E31149. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36253989/>
164. Akter S, Mizanur Rahman M, Abe SK, Sultana P. Prevalence of diabetes and prediabetes and their risk factors among Bangladeshi adults: a nationwide survey. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2014 Mar [cited 2025 Apr 9];92(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24700980/>
165. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* [Internet]. 2005 Sep 24 [cited 2025 Apr 12];366(9491):1059–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16182882/>
166. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* [Internet]. 2011 Sep [cited 2025 Apr 12];95(5):875–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855697/>
167. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1996 Sep [cited 2025 Apr 23];64(3 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8780375/>
168. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* [Internet]. 2012 Mar [cited 2025 Apr 23];13(3):275–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22106927/>
169. Liberty IA, Kodim N, Sartika RAD, Trihandini I, Tjekyan RMS, Zulkarnain, et al. Triglyceride/Glucose Index (TyG Index) as a marker of glucose status conversion among reproductive-aged women in Jakarta, Indonesia: The Bogor cohort study (2011-2016). *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Apr 23];15(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34562866/>
170. Ghani ZA, Qaddori H, Al-Mayah Q. Triglyceride/high-density lipoprotein ratio as a predictor for insulin resistance in a sample of healthy Iraqi adults. *J Med Life* [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 23];16(5):668–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37520476/>

171. Zhong P, Tan S, Zhu Z, Zhu Z, Liang Y, Huang W, et al. Normal-weight central obesity and risk of cardiovascular and microvascular events in adults with prediabetes or diabetes: Chinese and British cohorts. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Apr 23];39(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37525502/>
172. Sangrós FJ, Torrecilla J, Giráldez-García C, Carrillo L, Mancera J, Mur T, et al. Association of General and Abdominal Obesity With Hypertension, Dyslipidemia and Prediabetes in the PREDAPS Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2018 Mar [cited 2025 Apr 23];71(3):170–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28789915/>
173. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA* [Internet]. 2012 Sep 12 [cited 2025 Apr 23];308(11):1150–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22990274/>
174. Haghighatdoost F, Amini M, Feizi A, Iraj B. Are body mass index and waist circumference significant predictors of diabetes and prediabetes risk: Results from a population based cohort study. *World J Diabetes* [Internet]. 2017 [cited 2025 Apr 23];8(7):365. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751960/>
175. Tao LX, Yang K, Huang FF, Liu XT, Li X, Luo YX, et al. Association of Waist Circumference Gain and Incident Prediabetes Defined by Fasting Glucose: A Seven-Year Longitudinal Study in Beijing, China. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2025 Apr 23];14(10):1208. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5664709/>
176. Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. *International Journal of Obesity* 2004 28:3 [Internet]. 2004 Jan 13 [cited 2025 Apr 23];28(3):402–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/0802567>
177. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CDA, Kostense PJ, et al. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr*. 2003 May 1;77(5):1192–7.
178. Conway B, Xiang YB, Villegas R, Zhang X, Li H, Wu X, et al. Hip Circumference and the Risk of Type 2 Diabetes in Middle-aged and Elderly Men and

Women: the Shanghai Women and Shanghai Men's Health Studies. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2011 May [cited 2025 Apr 23];21(5):358. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3121190/>

179. Parker ED, Pereira MA, Stevens J, Folsom AR. Association of Hip Circumference With Incident Diabetes and Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2025 Apr 23];169(7):837. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2727216/>
180. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 16. baskı. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2024.
181. Duong KNC, Tan CJ, Rattanasiri S, Thakkestian A, Anothaisintawee T, Chaiyakunapruk N. Comparison of diagnostic accuracy for diabetes diagnosis: A systematic review and network meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2023 Jan 24 [cited 2025 Apr 12];10:1016381. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>,
182. Güven Çetin E, Demir N, Kalkan K, Öztürkmen YA, Nazif P, Yıldırım Yücelen S, Çalım A, Borlu F, Altuntaş Y. Tip 2 diyabetes mellitus tanısında hemogloblin A1c'nin oral glukoz tolerans testi ve açlık plazma glukozu ile uyumu. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2020;54(3):351–356. doi:10.14744/SEMB.2018.97992
183. Phillips PJ. Oral glucose tolerance testing. *Aust Fam Physician*. 2012;41(6):391–3. Available from: <https://www.racgp.org.au/afp/2012/june/oral-glucose-tolerance-testing>
184. Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Apr 23];47(Supplement_1):S20–42. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc24-S002>
185. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Apr 12];47(Suppl 1):S20–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38078589/>
186. Mo Z, Hu H, Han Y, Cao C, Zheng X. Association between high-density lipoprotein cholesterol and reversion to normoglycemia from prediabetes: an analysis based on data from a retrospective cohort study. *Scientific*

- Reports 2024 14:1 [Internet]. 2024 Jan 2 [cited 2025 Apr 23];14(1):1–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-50539-w>
187. Neves JS, Newman C, Bostrom JA, Buysschaert M, Newman JD, Medina JL, et al. Management of dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular risk in prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Aug 1;190:109980.
 188. Mohammadi F, Yadegar A, Rabizadeh S, Ayati A, Seyedi SA, Nabipoorashrafi SA, et al. Correlates of normal and decreased HDL cholesterol levels in type 2 diabetes: a cohort-based cross-sectional study. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 23];23(1):18. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10797913/>
 189. Tirosh A, Shai I, Bitzur R, Kochba I, Tekes-Manova D, Israeli E, et al. Changes in Triglyceride Levels Over Time and Risk of Type 2 Diabetes in Young Men. *Diabetes Care* [Internet]. 2008 Oct [cited 2025 Apr 23];31(10):2032. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2551650/>
 190. Zheng D, Dou J, Liu G, Pan Y, Yan Y, Liu F, et al. Association Between Triglyceride Level and Glycemic Control Among Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Apr 23];104(4):1211–20. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-01656>
 191. Jasim OH, Mahmood MM, Ad'hiah AH. Significance of Lipid Profile Parameters in Predicting Pre-Diabetes. *Arch Razi Inst* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Apr 12];77(1):277. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9288615/>
 192. Silverman DI, Ginsburg GS, Pasternak RC. High-density lipoprotein subfractions. *Am J Med* [Internet]. 1993 [cited 2025 Apr 12];94(6):636–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8506891/>
 193. Al Amri T, Bahijri S, Al-Raddadi R, Ajabnoor G, Al Ahmadi J, Jambi H, et al. The Association Between Prediabetes and Dyslipidemia Among Attendants of Primary Care Health Centers in Jeddah, Saudi Arabia. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2019 [cited 2025 Apr 23];12:2735. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6935271/>
 194. Jasim OH, Mahmood MM, Ad'hiah AH. Significance of Lipid Profile Parameters in Predicting Pre-Diabetes. *Arch Razi Inst* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Apr 23];77(1):277. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9288615/>

195. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* [Internet]. 2010 Nov [cited 2025 Apr 12];52(5):1836–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21038418/>
196. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2009 Nov [cited 2025 Apr 12];13(4):545–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19818304/>
197. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 12];2(11):901–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24731669/>
198. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Apr 23];64(1):73–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707365/>
199. Ng CH, Chan KE, Chin YH, Zeng RW, Tsai PC, Lim WH, et al. The effect of diabetes and prediabetes on the prevalence, complications and mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Apr 23];28(3):565. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9293620/>
200. Teimouri A, Ebrahimpour Z, Feizi A, Iraj B, Saffari E, Akbari M, et al. Pre-diabetes and cardiovascular risk factors in NAFLD patients: a retrospective comparative analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Feb 7;16:1416407.
201. Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Apr 12];65(8):1136–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26477269/>
202. Tu K, Li J, Verma VK, Liu C, Billadeau DD, Lamprecht G, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein promotes activation of hepatic stellate cells by regulating Rab11-dependent plasma membrane targeting of transforming growth factor beta receptors. *Hepatology* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2025 Apr 12];61(1):361–74. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2015/01000/vasodilator_stimulated_phosphoprotein_promotes.42.aspx

203. Jasim OH, Mahmood MM, Ad'hiah AH. The significance of Liver Function Tests in detecting prediabetes as a prognostic factor. *Res J Pharm Technol* [Internet]. 2022 Aug 30 [cited 2025 Apr 23];15(8):3697–702. Available from: <https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2022-15-8-62>
204. Gao F, Pan JM, Hou XH, Fang QC, Lu HJ, Tang JL, et al. Liver Enzymes Concentrations Are Closely Related to Prediabetes: Findings of the Shanghai Diabetes Study II (SHDS II). *Biomedical and Environmental Sciences*. 2012 Feb 1;25(1):30–7.
205. Faramarzi E, Mehrtabar S, Molani-Gol R, Dastgiri S. The relationship between hepatic enzymes, prediabetes, and diabetes in the Azar cohort population. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2025 Feb 14 [cited 2025 Apr 12];25(1):41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39953488/>
206. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2025 Apr 12];27(1):127–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095717/>
207. Sanyal D, Mukherjee P, Raychaudhuri M, Ghosh S, Mukherjee S, Chowdhury S. Profile of liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease in patients with impaired glucose tolerance and newly detected untreated type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Apr 23];19(5):597. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4566337/>
208. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *American Journal of Emergency Medicine*. 2020 Sep 1;38(9):1722–6.
209. Türkiye Diyabet Vakfı, Prediyabet Çalışma Grubu. Prediyabet tanı ve tedavi rehberi. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı; 2023. Erişim adresi: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Prediyabet_2023.pdf
210. Chen C, Liu G, Yu X, Yu Y, Liu G. Association between Prediabetes and Renal Dysfunction from a Community-based Prospective Study. *Int J Med Sci* [Internet]. 2020 [cited 2025 Apr 23];17(11):1515. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7359400/>
211. Chen C, Liu G, Yu X, Yu Y, Liu G. Association between Prediabetes and Renal Dysfunction from a Community-based Prospective Study. *Int J Med Sci*

- [Internet]. 2020 [cited 2025 Apr 23];17(11):1515. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7359400/>
212. Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, Golden SH, Jaar BG. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Apr 23];33(12):1615–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26997583/>
 213. Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, Golden SH, Jaar BG. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Apr 13];33(12):1615–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26997583/>
 214. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2025 Apr 13];28(2):169–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23407904/>
 215. Furukawa M, Onoue T, Kato K, Wada T, Shinohara Y, Kinoshita F, et al. Prediabetes is associated with proteinuria development but not with glomerular filtration rate decline: A longitudinal observational study. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Apr 23];38(8):e14607. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8361992/>
 216. Pawar BG, Eerike M, Pyati AK, Varatharajan S, Mali K, Konda VGR. Correlation of Serum Electrolyte Imbalances With Diabetic Duration and Medication Use: A Cross-Sectional Comparative Study. *Cureus* [Internet]. 2024 Sep 24 [cited 2025 Apr 27];16(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39449943/>
 217. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, De Baaij JHF. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: A vicious circle? *Diabetes* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Apr 27];65(1):3–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26696633/>
 218. Liu J, Zhao Z, Mu Y, Zou X, Zou D, Zhang J, et al. Gender Differences in the Association between Serum Uric Acid and Prediabetes: A Six-Year Longitudinal Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018, Vol 15, Page 1560 [Internet]. 2018 Jul 23 [cited 2025 Apr 23];15(7):1560. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/7/1560/htm>

219. He Y, Ye M, Xia Y, Zhong Z, Li Q. Serum uric acid and prediabetes progression and regression: a retrospective cohort study. *Postgrad Med J* [Internet]. 2024 Dec 26 [cited 2025 Apr 23]; Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/postmj/qgae183>
220. Van Der Schaft N, Brahimaj A, Wen KX, Franco OH, Dehghan A. The association between serum uric acid and the incidence of prediabetes and type 2 diabetes mellitus: The Rotterdam Study. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Apr 23];12(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632742/>
221. Park RJ, Kang MG. Association Between Serum Uric Acid and Prediabetes in the Korean General Population. *Asia Pacific Journal of Public Health* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 Apr 23];31(8):719–27. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1010539519886705?utm_source=chatgpt.com
222. Timsans J, Kauppi J, Rantalaiho V, Kerola A, Hakkarainen K, Lehto T, et al. Serum Uric Acid Is Associated with Insulin Resistance in Non-Diabetic Subjects. *Journal of Clinical Medicine* 2025, Vol 14, Page 2621 [Internet]. 2025 Apr 11 [cited 2025 Apr 13];14(8):2621. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/8/2621/htm>
223. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* [Internet]. 2008 Jun [cited 2025 Apr 13];27(6):608–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18600514/>
224. Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: Possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol* [Internet]. 2005 [cited 2025 Apr 13];25(1):43–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15660334/>
225. Hızlı H. Hafif kilolu ve obez kadınlarda prediyabet ve dislipidemi risk göstergelerinin araştırılması [Yüksek lisans tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2014. Erişim adresi: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=yHARBviwijWrzsJ0hmNv6A&no=JCX88P8b_E-CtfQOJrSplQ
226. Çalapku M, Erkam SENCAR M, Öztürk Ünsal İ, Murat BAYRAM S, Sakiz D, Özbek M, et al. Tip 1 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Ürik Asit Düzeyinin Değerlendirilmesi ve Ürik Asit Düzeyinin Mikrovasküler Komplikasyonlar ile İlişkisinin İncelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi*

- Dergisi [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 13];47(1):85–9. Available from: <https://doi.org/10.32708/uutfd.893970>
227. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* [Internet]. 2006 Jul 3 [cited 2025 Apr 13];116(7):1793–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16823477/>
 228. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* [Internet]. 2006 Dec 14 [cited 2025 Apr 13];444(7121):860–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17167474/>
 229. Festa A, D’Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* [Internet]. 2000 Jul 4 [cited 2025 Apr 13];102(1):42–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10880413/>
 230. Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Campos FMF, Sandrim VC, Gomes KB. IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/ polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 Oct 1;61(5):438–46.
 231. Bashir H, Bhat SA, Majid S, Hamid R, Koul RK, Rehman MU, et al. Role of inflammatory mediators (TNF- α , IL-6, CRP), biochemical and hematological parameters in type 2 diabetes mellitus patients of Kashmir, India. *Med J Islam Repub Iran* [Internet]. 2020 [cited 2025 Apr 23];34(1):5. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7139256/>
 232. Mabrouk A AZ, Soha S M, Ahmed H I. Evaluation of Some Inflammatory Cytokines Levels as A Marker for Diabetes. *Int J Immunol Immunother*. 2022 Sep 5;9(1):065.
 233. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* [Internet]. 2001 Jul 18 [cited 2025 Apr 13];286(3):327–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11466099/>
 234. Leucuța DC, Fumeaux PA, Almășan O, Popa Ștefan L, Ismaiel A. Inflammatory Markers as Predictors of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Lithuania)* [Internet]. 2025 Feb 1 [cited 2025 May 1];61(2):216. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11857583/>
 235. Kavvasoğlu B, Akdemir SN, Kurt M. A routine but overlooked parameter for impaired glucose control: Red cell distribution width. *Eur Rev Med*

236. Aygün K, Sakalli AA, Küçükerdem HS, Aygün O, Gökdemir Ö. Assessment of neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume values in patients with diabetes mellitus diagnosis: A case–control study. *Medicine* [Internet]. 2024 Sep 13 [cited 2025 May 1];103(37):e39661. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11404952/>
237. Dik Y. How is NLR and PLR affected in Type 2 diabetes mellitus compared to healthy population? *Medical Science and Discovery* [Internet]. 2020 Feb 21 [cited 2025 May 1];7(2):405–8. Available from: <https://medscidiscovery.com/index.php/msd/article/view/351>
238. Tang Y, Li L, Li J. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: a cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 27];15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39055056/>
239. Lee D, Park MJ, Kim MY, Cho JJ, Yoon JL. The Correlation between Carotid IntimaMedia Thickness and Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Prediabetes Patients. *Korean J Fam Med* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Apr 27];42(6):464–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34871487/>
240. Dong G, Gu X, Qiu C, Xie Y, Hu Z, Wu L. Neutrophil-lymphocyte ratio is a predictor for all-cause and cardiovascular mortality in individuals with prediabetes in a National study. *Endocrine* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Apr 27];87(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39438396/>
241. Mohammed AM, Khaleel M, R. M. P, Jalily QA, Dhanekula K, Dinesh Eshwar M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Potential Biomarker to Managing Type 2 Diabetes Mellitus and Predicting Disease Progression. *Cureus* [Internet]. 2024 Feb 29 [cited 2025 Apr 27];16(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38558583/>
242. Wan Y, Zhang Z, Ling Y, Cui H, Tao Z, Pei J, et al. Association of triglyceride-glucose index with cardiovascular disease among a general population: a prospective cohort study. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Apr 23];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37845738/>

243. Zhang L, Zeng L. Non-linear association of triglyceride-glucose index with prevalence of prediabetes and diabetes: a cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 23];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38152130/>
244. Nabipoorashrafi SA, Seyedi SA, Rabizadeh S, Ebrahimi M, Ranjbar SA, Reyhan SK, et al. The accuracy of triglyceride-glucose (TyG) index for the screening of metabolic syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Apr 23];32(12):2677–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36336547/>
245. Pan Y, Zhao M, Song T, Tang J, Kuang M, Liu H, et al. Role of Triglyceride-Glucose Index in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* [Internet]. 2024 Sep [cited 2025 Apr 23];17:3325. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11380872/>
246. Luo H, Yang Q, Xu H, Wu S, Wang W, Zhou R, et al. Association between triglyceride-glucose index and the risk of type 2 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2025 Apr 15 [cited 2025 Apr 23];69(2):e230493. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12002598/>
247. Son DH, Lee HS, Lee YJ, Lee JH, Han JH. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Apr 23];32(3):596–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35090800/>
248. Couto AN, Pohl HH, Bauer ME, Schwanke CHA. Accuracy of the triglyceride-glucose index as a surrogate marker for identifying metabolic syndrome in non-diabetic individuals. *Nutrition*. 2023 May 1;109:111978.
249. Wan H, Cao H, Ning P. Superiority of the triglyceride glucose index over the homeostasis model in predicting metabolic syndrome based on NHANES data analysis. *Scientific Reports* 2024 14:1 [Internet]. 2024 Jul 5 [cited 2025 Apr 23];14(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-66692-9>
250. Sun X, Wu Z, Guo D, Chen S, Song C, Ran X, et al. Triglyceride-glucose index as a superior marker of insulin resistance for predicting long-term major adverse cardiovascular events following coronary artery bypass grafting in China. *Scientific Reports* 2025 15:1 [Internet]. 2025 Feb 22 [cited 2025 Apr 23];15(1):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47111111/>

- 23];15(1):1–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-025-87967-9>
251. Ferreira JRS, Zandonade E, De Paula Alves Bezerra OM, Salaroli LB. Cutoff point of TyG index for metabolic syndrome in Brazilian farmers. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 Oct 25 [cited 2025 Apr 23];65(6):704–12. Available from: <https://www.scielo.br/j/aem/a/QqD3tfpt7PPYkdPMR9ffv8v/>
 252. Fang C, Peng N, Cheng J, Zhang X, Gu W, Zhu Z, et al. The association between TyG index and cardiovascular mortality is modified by antidiabetic or lipid-lowering agent: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Apr 23];24(1):1–15. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-025-02620-z>
 253. Kurniawan LB, Info A. Triglyceride-Glucose Index As A Biomarker Of Insulin Resistance, Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome, And Cardiovascular Disease: A Review. *EJIFCC* [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 23];35(1):44. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11063788/>
 254. Salazar J, Bermúdez V, Calvo M, Olivar LC, Luzardo E, Navarro C, et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Res* [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 23];6:1337. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5760971/>
 255. Hajian-Tilaki K, Heidari B, Bakhtiari A. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratios are predictors of cardiovascular risk in Iranian adults: Evidence from a population-based cross-sectional study. *Caspian J Intern Med* [Internet]. 2020 [cited 2025 Apr 23];11(1):53. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6992727/>
 256. Wakabayashi I, Daimon T. Comparison of discrimination for cardio-metabolic risk by different cut-off values of the ratio of triglycerides to HDL cholesterol. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2019 Jul 27 [cited 2025 Apr 23];18(1):1–10. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-019-1098-0>
 257. Gamsızkan Z, Onmez A, Sahin İE, Erdemir G, Ünal S. Can we use the triglyceride/HDL ratio to determine insulin resistance in obesity screening and follow-up in primary care? *Ankara Med J*. 2022;(3):451–460. doi:10.17098/amj.1076469

258. Chen B, Zeng J, Fan M, You Q, Wang C, Wang K, et al. A longitudinal study on the impact of the TyG Index and TG/HDL-C ratio on the risk of type 2 diabetes in Chinese patients with prediabetes. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 27];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39175004/>
259. Sun Y, Wang Z, Huang Z, Hu H, Han Y. The Association Between the Triglyceride-to-High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and the Risk of Progression to Diabetes From Prediabetes: A 5-year Cohort Study in Chinese Adults. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Jul 18 [cited 2025 Apr 27];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35923622/>
260. Shimodaira M, Minemura Y, Nakayama T. Elevated triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol ratio as a risk factor for progression to prediabetes: a 5-year retrospective cohort study in Japan. *J Diabetes Metab Disord* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Apr 27];23(1):655–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38932848/>
261. Huang Z, Han Y, Hu H, Cao C, Liu D, Wang Z. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with regression to normoglycemia from prediabetes in adults: a 5-year cohort study in China. *J Transl Med* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Apr 27];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38037094/>
262. Yang T, Liu Y, Li L, Zheng Y, Wang Y, Su J, et al. Correlation between the triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and other unconventional lipid parameters with the risk of prediabetes and Type 2 diabetes in patients with coronary heart disease: a RCSCD-TCM study in China. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Apr 27];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35659300/>
263. Scicali R, Giral P, D'Erasmo L, Cluzel P, Redheuil A, Di Pino A, et al. High TG to HDL ratio plays a significant role on atherosclerosis extension in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes subjects. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Apr 27];37(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558162/>
264. Chu SY, Jung JH, Park MJ, Kim SH. Risk assessment of metabolic syndrome in adolescents using the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Mar 1;24(1):41–8.
265. Yeh WC, Tsao YC, Li WC, Tzeng IS, Chen LS, Chen JY. Elevated triglyceride-to-HDL cholesterol ratio is an indicator for insulin resistance in middle-aged

and elderly Taiwanese population: A cross-sectional study. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2019 Oct 11 [cited 2025 Apr 23];18(1):1–7. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-019-1123-3>

266. da Silva EF, Cotta RMM, Mendonça ÉT, de Oliveira DM, Cardoso SA, Colodette RM, et al. Optimal Cutoff of the TG/HDL-c ratio for Cardiovascular Risk in Hypertensive and Diabetic Patients Monitored by Primary Health Care in a city in Minas Gerais. *International Journal of Cardiovascular Sciences* [Internet]. 2021 Aug 20 [cited 2025 Apr 23];34(5):55–65. Available from: <https://www.scielo.br/j/ijcs/a/3xx76DnVjjnDsJTndpvzKXC/?lang=en>

