



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREDİYABETİK BİREYLERİN METABOLİK FENOTİPLEMESİ:
BETA HÜCRE FONKSİYONU VE İNSÜLİN DİRENCİ
PREDOMİNANSINA DAYALI BİR ANALİZ**

Dr. Giunel MAMEDOVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Nisan 2025
İSTANBUL**



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREDİYABETİK BİREYLERİN METABOLİK FENOTİPLEMESİ:
BETA HÜCRE FONKSİYONU VE İNSÜLİN DİRENCİ
PREDOMİNANSINA DAYALI BİR ANALİZ**

Dr. Giunel MAMEDOVA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa KANAT

TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI
Uzm. Dr. Cündullah Torun

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Nisan 2025
İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Giunel MAMEDOVA'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “PREDİYABETİK BİREYLERİN METABOLİK FENOTİPLEMESİ: BETA HÜCRE FONKSİYONU VE İNSÜLİN DİRENCİ PREDOMİNANSINA DAYALI BİR ANALİZ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mustafa KANAT
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

İMZA

.....

Üyeler

Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Doç. Dr.Kağan GÜNGÖR
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Tez Savunma Tarihi: 28.04.2025

YAZAR BİLDİRİMİ

“PREDİYABETİK BİREYLERİN METABOLİK FENOTİPLEMESİ: BETA HÜCRE FONKSİYONU VE İNSÜLİN DİRENCİ PREDOMİNANSINA DAYALI BİR ANALİZ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Giunel MAMEDOVA

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Nisan, 2025

Dr. Giunel MAMEDOVA

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa KANAT katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkimi yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Giunel MAMEDOVA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, insani ve hekimlik değerleriyle örnek edindiğim, bana hep yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Aytekin OĞUZ, Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER, Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU, Prof. Dr. Banu MESÇİ ve Doç. Dr. Miraç VURAL KESKİNLER'e,

Tez yazım süreci ve asistanlık boyunca bana çok şey öğreten, yardım ve katkılarını benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mustafa KANAT ve Uzm. Dr. Cundullah TORUN'a

Zorlu asistanlık sürecinde destek ve dostluklarını her daim yanımda hissettiğim değerli meslektaşlarım Dr. Rukiye SOYLU KOÇ, Dr. Merve BEŞİŞİK TEMEL, Dr. Gizem SÖKE ORAL, Dr. Hüma SEÇKİN, Dr. Nazlı Deniz MACİT, Dr. Seda ŞENYURT ve Dr. Nadide ACAR DELİBAŞ 'a

Asistanlık sürecinde yollarımızın kesiştiği tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Uzun yıllardır dostluklarını benden esirgemeyen, iyi ve kötü günlerimde sevgilerini her daim yanımda hissettiğim değerli dostum Dr. Fidan ALIYEVA'a, ablam Uzm. Dr. Giunel MAMEDOVA ve abim Anar MAMEDOV'a

Asistanlığımın ilk gününden itibaren her koşulda desteğini ve sevgisini her saniye yanımda hissettiğim, hakkı ödenemeyecek olan, benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan kıymetli annem ve babam Sevda MAMEDOVA ve Almaz MAMEDOV'a, dualarını hiçbir zaman eksik etmeyen babaanneme Sehran MAMEDOVA'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Giunel MAMEDOVA

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET	10
ABSTRACT.....	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabet ve Prediyabet.....	3
2.1.1. Tanım, Epidemiyoloji, Patofizyoloji	3
2.1.1.1. Diyabetin tanımı ve sınıflandırması	3
2.1.1.2. Prediyabetin tanımı, risk faktörleri ve önemi.....	4
2.1.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.1.4. Patofizyoloji ve moleküler mekanizmalar	6
2.1.2. Tanı Kriterleri	7
2.1.3. Prediyabet Yönetimi	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
3.1. Ölçümler	12
3.2. İstatistiksel Analizler	13
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA.....	21
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	26
KAYNAKLAR	29
EKLER	34
EK 1: Etik Kurul Onay Formu.....	34
EK 2: İntihal Raporu.....	37

KISALTMALAR

HbA1c.....	Hemoglobin A1c
OGTT.....	Oral Glukoz Tolerans Testi
T2DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
WHO.....	World Health Organisation
ADA	American Diabetes Association
1hPG	1. saat plazma glukoza
2hPG	2. saatlik plazma glukoza
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
Anti-GAD	Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz
IFG.....	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucose Tolerance
İD-PD.....	İnsülin Direnci Ön Planda Olan Prediyabet
N-PD	Normal Metabolik Yanıtlı Prediyabet
KT-PD.....	Karma Tip Prediyabet
BHY-PD	Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan Prediyabet
BMI	Body Mass Index
DM	Diabetes Mellitus
GDM.....	Gestasyonel diyabet
FPG	Fasting Plasma Glucose
HDL	High Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
HOMA-B	Homeostaz Modeli Değerlendirmesi Beta Hücre Fonksiyonu
HOMA-IR	Homeostaz Modeli Değerlendirmesi İnsülin Direnci
IA-2.....	Adacık Antijeni 2
IDF	International Diabetes Federation
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
SAID.....	Şiddetli Otoimmün Diyabet
SIDD	Şiddetli İnsulin Eksikliği Olan Diyabet
SIRD	Şiddetli İnsulin Dirençli Diyabet

MOD	Hafif Obeziteye Bağlı Diyabet
MARD	Hafif Yaşa Bağlı Diyabet
AGE	Advanced glycation end products
RAGE	Receptor for AGEs
ROS.....	Reaktif Oksijen Türleri
NGSP	Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
DPP	Diabetes Prevention Program
CGM	Sürekli glukoz monitorizasyonu
KAH.....	Koroner arter hastalığı
NGT	Normal Glukoz Toleransı



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Asemptomatik yetişkinlerde diyabet veya prediyabet taramak için kriteriler..	7
Tablo 2.2.	Diyabet tanı kriterileri	8
Tablo 3.1.	Prediyabetik hastaların farklı metabolik alt grupları (metabolik fenotipleri).	11
Tablo 4.1.	Obezite sınıflaması	15
Tablo 4.2.	Farklı metabolik profillere sahip beş hasta grubunun (beta hücre yetmezliği ön planda olan prediyabet subgrubu, diyabetik grup, karma tip prediyabet subgrubu, normal metabolik yanıtı prediyabet subgrubu, ve insülin direnci ön planda olan prediyabet subgrubu,) biyokimyasal parametrelerinin (yaş, BMI, HbA1c, C-peptid, lipid profili) karşılaştırmalı analizi ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri (p-değerleri).....	17
Tablo 4.3.	Beş farklı hasta grubuna (Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan Prediyabet subgrubu , Karma Tip Prediyabet subgrubu, Normal Metabolik Yanıtlı Prediyabet subgrubu, İnsülin Direnci Ön Planda Olan Prediyabet subgrubu, Diyabetik grup) göre bazı kategorik özelliklerin dağılımı gösterilmektedir. .	19

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1.	Hastaların prevalansı	14
Şekil 4.2.	Farklı BMI gruplarındaki medyan HOMA-B değerleri ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırma.	15
Şekil 4.3.	Farklı BMI gruplarındaki ortalama HOMA-IR değerleri ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırma.	16
Şekil 4.4.	40 yaş ve altı ile 60 yaş üstü gruplarda normal metabolik yanıt ve diğer yanıtların dağılımı. *Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan Prediyabet subgrubu, Diyabetik grup, Karma Tip Prediyabet subgrubu, İnsülin Direnci Ön Planda Olan Prediyabet subgrubu.....	18
Şekil 4.5.	Pearson korelasyon katsayılarını gösteren bir ısı haritası. Heat map formatında sunulmuş korelasyon matrisidir.	20

ÖZET

PREDİYABETİK BİREYLERİN METABOLİK FENOTİPLEMESİ: BETA HÜCRE FONKSİYONU VE İNSÜLİN DİRENCİ PREDOMİNANSINA DAYALI BİR ANALİZ

Diyabet, günümüzde en yaygın kronik hastalıklardan biri olup, belirti vermeden ilerleyebilmesi nedeniyle sıklıkla “sessiz katil” olarak adlandırılmaktadır. Hastaların daha prediyabetik evrede veya daha öncesinde belirlenmesinin hastaların mortalite ve morbidite riskinde anlamlı düşüşe neden olduğu bilinmektedir. Tarama amaçlı yapılan testlerin özgüllüğü ve duyarlılığı arasında fark olması nedeni diyabet hastaları atlanabilmektedir. Bu çalışmada açlık kan glukozu ve HbA1c ölçümleriyle prediyabet tanısı alan bireyleri oral glukoz tolerans testi (OGTT) 75 g testi sonuçlarına göre değerlendirip metabolik alt gruplara ayırmayı, diyabet tanısı konulan vakaların sıklığını belirlemeyi ve bu grupların demografik, klinik ve laboratuvar özellikler açısından karşılaştırılmasını hedefledik.

Retrospektif, gözlemsel ve tek merkezli olarak yapılan bu çalışmaya 1 Ocak 2024 – 1 Ocak 2025 tarihleri arasında hastanemiz iç hastalıkları polikliniklerine herhangi bir şikayetle başvuran ve açlık kan glukozu ve HbA1c değerlerine göre prediyabet tanısı almış olan, sonrasında OGTT 75 gr testi yapılmış olan yetişkin hastalar dahil edildi. Diyabet tanısı olan veya antidiyabetik ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu hastaların OGTT sonuçları, demografik ve metabolik parametreleri kayıt altına alındı. İnsülin direncinin homeostatik model ile değerlendirmesi (HOMA-IR) ve beta hücre fonksiyonunun homeostatik model ile değerlendirmesi (HOMA-B) indeksleri kullanılarak insülin direnci ve beta-hücre fonksiyonları değerlendirildi. Elde edilen verilere dayanarak hastalar metabolik özelliklerine göre alt gruplara ayrıldı.

Prediyabetik olarak izlenen 93 hastanın 4’ünde (%4,3) OGTT’nin 2. saat plazma glukoz değeri ≥ 200 mg/dL bulunarak diyabet tespit edildi. Bu hastaların ortalama HbA1c düzeyi $6,15 \pm 0,26$ ile prediyabet aralığında olmasına rağmen, OGTT 2. saat düzeyleri

diyabet tanı eşiğinin belirgin şekilde üzerinde bulundu. Kalan 89 prediyabetik hasta metabolik profillerine göre dört alt gruba ayrıldı: İnsülin direnci ön planda olan prediyabet (İD-PD) %35,5 (n=33) ile en sık görülen fenotip olurken, Normal metabolik yanıtı prediyabet (N-PD) %30 (n=28), Karma tip prediyabet (KT-PD) %20,4 (n=19) ve Beta hücre yetmezliği ön planda olan prediyabet (BHY-PD) %9,7 (n=9) oranında saptandı. Alt gruplar arasında cinsiyet, vücut kütle indeksi ve ailede diyabet öyküsü açısından anlamlı fark izlenmedi. Buna karşın, diyabet tanısı alan hastalar ile N-PD grubundaki hastalar karşılaştırıldığında yaş ortalamaları arasında belirgin fark bulundu (diyabetik grup $67,3 \pm 3,6$ yıl; N-PD grup $47,8 \pm 14,1$ yıl; $p<0,01$). 60 yaş üstü grupta diyabet geliştiği gözlenmiş olup bu yaş grubunda diyabet saptanma oranı %12,5 ile daha genç gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksekti. HOMA-IR değeri vücut kütle indeksi arttıkça anlamlı olarak yükselirken, HOMA-B değerinin özellikle obezite sınıfı II ve III'te belirgin olarak arttığı görüldü ($p<0,05$). Bu durum, artan kilo ile insülin direncinin derinleştiğini ve ileri obez bireylerde kompanzatuvar hiperinsülineminin beta-hücre fonksiyonunda göreceli bir artış sağladığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın bulguları, açlık glukozu veya HbA1C'ye göre prediyabet tanısı almış kişilerin OGTT 75 gr ile değerlendirilmesinin, diyabeti olan hastaları gözden kaçırmamak adına önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca prediyabetik hastaların metabolik açıdan homojen olmadığı, her birinde diyabet gelişimine zemin hazırlayan insülin direnci veya beta-hücre disfonksiyonu gibi mekanizmaların farklı oranlarda katkıda bulunabildiği anlaşılmıştır. Nitekim çalışmamızda prediyabetik olgular alt fenotiplere ayrılarak bu farklılıklar ortaya konmuş ve hasta bazında bireyselleştirilmiş yaklaşımların gerekliliği vurgulanmıştır. Öte yandan, OGTT'nin 1. saatinde bakılan plazma glukozunun erken dönemde bozulmuş glukoz toleransını saptamada değerli olabileceği görüldü. Çalışmamızda prediyabetik hastaların büyük bir kısmında ($1hPG > 155$ mg/dL saptanan 54 hasta) 1. saat glukoz düzeyleri yüksekti ve bu hastaların diyabete ilerleme riskinin daha yüksek olabileceği düşünüldü. Sonuç olarak, bu çalışma, prediabetin farklı alt gruplar halinde sınıflandırılabilirliğini ve her bir grupta farklı patofizyolojik özelliklerin baskın olabileceğini göstererek, tip 2 diyabetin önlenmesi için hedefe yönelik, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Prediyabet, Diyabet, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT), HbA1c, Açlık Kan Glukozu, İnsulin Direnci, Beta Hücre Yetmezliği, HOMA-IR, HOMA-B, Metabolik Fenotip.

ABSTRACT

METABOLIC PHENOTYPING OF PREDIABETIC INDIVIDUALS: AN ANALYSIS BASED ON BETA-CELL FUNCTION AND INSULIN RESISTANCE PREDOMINANCE

Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases worldwide and is often referred to as the “silent killer” due to its asymptomatic progression. It is well known that early identification of patients in the prediabetic stage or even earlier can significantly reduce mortality and morbidity risks. However, due to differences in the sensitivity and specificity of screening tests, diabetic patients may be missed. In this study, we aimed to evaluate individuals diagnosed with prediabetes based on fasting plasma glucose (FPG) and HbA1c measurements using the 75 g oral glucose tolerance test (OGTT), categorize them into metabolic subgroups, determine the frequency of diabetes diagnosis within this group, and compare their demographic, clinical, and laboratory characteristics.

This retrospective, observational, single-center study included adult patients who presented to the internal medicine outpatient clinics of our hospital with any complaint between January 1, 2024, and January 1, 2025, and were diagnosed with prediabetes based on FPG and HbA1c values, and subsequently underwent a 75 g OGTT. Patients with a prior diagnosis of diabetes or those using antidiabetic medications were excluded. The OGTT results and demographic and metabolic parameters of the patients were recorded. Insulin resistance and beta-cell function were evaluated using the homeostasis model assessment indices (HOMA-IR and HOMA-B). Based on the obtained data, patients were categorized into metabolic subgroups.

Among the 93 patients monitored as prediabetic, 4 patients (4.3%) were diagnosed with diabetes based on a 2-hour plasma glucose level ≥ 200 mg/dL during OGTT. Although the mean HbA1c level of these patients was $6.15 \pm 0.26\%$ within the prediabetic range, their 2-hour OGTT values were clearly above the diagnostic threshold for diabetes. The remainin

89 prediabetic patients were categorized into four subgroups based on metabolic profiles: Insulin Resistance Predominant Prediabetes (IR-PD) was the most common phenotype with 35.5% (n=33); Normal Metabolic Response Prediabetes (NM-PD) was 30% (n=28); Mixed Type Prediabetes (MT-PD) was 20.4% (n=19); and Beta-Cell Dysfunction Predominant Prediabetes (BCD-PD) was 9.7% (n=9). There were no significant differences among the subgroups in terms of gender, body mass index (BMI), or family history of diabetes. However, a significant difference was observed in the mean age between patients diagnosed with diabetes and those in the NM-PD group (diabetic group: 67.3 ± 3.6 years; NM-PD group: 47.8 ± 14.1 years; $p < 0.01$). Diabetes was more frequently observed in individuals over 60 years of age, with a detection rate of 12.5%, which was significantly higher compared to younger age groups. The HOMA-IR value increased significantly with BMI, while HOMA-B values were particularly elevated in individuals with class II and III obesity ($p < 0.05$). This suggests that increased weight deepens insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia in severely obese individuals may lead to a relative increase in beta-cell function.

Our findings indicate that evaluating individuals diagnosed with prediabetes based on FPG or HbA1c using the 75 g OGTT is crucial to avoid missing patients with diabetes. Moreover, prediabetic individuals are not metabolically homogeneous, and different mechanisms such as insulin resistance or beta-cell dysfunction may contribute to diabetes development at varying degrees. In our study, the classification of prediabetic patients into sub-phenotypes revealed these differences and highlighted the need for individualized approaches. Additionally, the 1-hour plasma glucose level during OGTT was found to be potentially valuable for detecting early impaired glucose tolerance. A significant portion of prediabetic patients (n=54) had elevated 1-hour plasma glucose levels (>155 mg/dL), suggesting that these individuals might have a higher risk of progressing to diabetes. In conclusion, this study demonstrated that prediabetes can be classified into different subgroups with dominant pathophysiological features, emphasizing the necessity of targeted, personalized treatment strategies to prevent type 2 diabetes.

Keywords: Prediabetes, Diabetes, Oral Glucose Tolerance Test (OGTT), HbA1c, Fasting Plasma Glucose, Insulin Resistance, Beta-Cell Dysfunction, HOMA-IR, HOMA-B, Metabolic Phenotype.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, günümüzde en yaygın kronik hastalıklardan biri olup, belirti vermeden ilerleyebilmesi nedeniyle sıklıkla “sessiz katil” olarak adlandırılmaktadır. 2021 yılında 20-79 yaş aralığındaki bireylerde küresel diyabet prevalansının %10,5 olduğu (536,6 milyon kişi) ve 2045 yılında %12,2’ye (783,2 milyon kişi) yükseleceği tahmin edilmektedir (1). Ayrıca, her iki kişiden birinin diyabet hastası olduğundan habersiz olduğu bildirilmiştir (1).

Diyabet mellitus (DM), vücudun insüline yanıt vermemesi veya yetersiz insülin üretimi nedeniyle gelişen metabolik bir hastalıktır. İnsülin, hücrelerin glikozu enerji kaynağı olarak kullanmasını sağlayan ve karaciğerin glikoz üretimini düzenleyen önemli bir hormondur (2). Diyabetin teşhisinde açlık plazma glukozu (FPG), oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikolize hemoglobin (HbA1c) testleri yaygın olarak kullanılmaktadır. FPG ve HbA1c testleri karşılaştırıldığında, OGTT’nin daha fazla sayıda prediyabet ve diyabet vakasını tespit ettiği gösterilmiştir (3). Aynı testler, prediyabet tanısında da kullanılmaktadır (4).

Prediyabet, kan şekeri düzeylerinin diyabet tanı kriterlerini karşılamamakla birlikte normalden yüksek olduğu bir durumdur. Özellikle kilolu veya obez bireylerde ve ek risk faktörlerine sahip kişilerde prediyabet veya tip 2 diyabet taraması yapılması önerilmektedir. Prediyabet, açlık glukoz seviyesi (IFG) 100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L), OGTT sonrası iki saatlik plazma glukozu (IGT) 140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L) ve/veya HbA1c seviyesinin %5,7-6,4 (39-47 mmol/mol) olmasıyla tanımlanır (11). Bu durum, yalnızca diyabet gelişimi için değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar ve diğer metabolik komplikasyonlar açısından da önemli bir risk faktörüdür.

HbA1c ve açlık kan şekeri ölçümleri ile prediyabet tanısı alan bireylerin OGTT testi ile değerlendirildiğinde diyabet tanısı aldığı vakalar bildirilmiş ve bu durum bazı çalışmalarda incelenmiştir (15,16,17,18). HbA1c seviyesi %6,5 ve üzeri olan bireyler diyabetli olarak kabul edilse de, bu testin bazı vakaları atlayabileceği gösterilmiştir. Diyabetin dışlanması için %5,6’dan düşük HbA1c seviyelerinin daha güvenilir olduğu belirtilmektedir. HbA1c’si %5,6-6,4 aralığında olan bireyler için OGTT yapılması önerilmektedir (12).

Çin’de 2004-2013 yılları arasında yürütölen, 25.932 kişinin dahil olduğu bir meta-analiz, OGTT ile kıyaslandığında HbA1c’nin diyabet teşhisinde yüksek özgülöğe sahip olmasına rağmen düşük duyarlılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Yeni teşhis edilen diyabet vakalarının %48,7’sinin HbA1c ile saptanamadığı belirlenmiştir. Bu nedenle, tanısal HbA1c eşik değeriinin revize edilmesi ve uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (13).

Benzer şekilde, yedi Afrika ölkesinde 12.925 katılımcıyla yapılan bir meta-analiz, HbA1c’nin %6,5 eşik değeriinin, diyabet hastalarının yaklaşık yarısını teşhis edemediğini göstermiştir (14). Türkiye’de 2020 yılında yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde etmiştir (19).

Bu çalışmada, açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyleri esas alınarak prediyabet tanısı konulan bireyleri 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları doğrultusunda değerlendirilerek metabolik alt gruplara ayırmayı, OGTT ile diyabet tanısı alan bireylerin oranını belirlemeyi ve elde edilen bu alt grupları demografik özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar parametreleri açısından kapsamlı bir şekilde karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabet ve Prediyabet

Diyabet mellitus, pankreasın yeterli insülin üretememesi veya vücudun ürettiği insulini etkili kullanamaması sonucu ortaya çıkan, kan glukoz düzeylerinin kronik olarak yüksek seyretmesiyle katarakterize bir metabolik hastalıktır. Prediyabet, bireylerin kan şekeri düzeylerinin normalden yüksek ancak diyabet tanı eşiğinin altında olduğu ara dönemi tanımlar.

2.1.1. Tanım, Epidemiyoloji, Patofizyoloji

2.1.1.1. Diyabetin tanımı ve sınıflandırması

Diyabet Mellitus (DM) kronik hiperglisemi ile seyreden, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki defektlerden kaynaklanan heterojen bir metabolik hastalık grubudur (26). Kronik hiperglisemi; özellikle göz, böbrek, sinir sistemi, kalp ve damarlar gibi organlarda uzun dönemde hasar, disfonksiyon ve yetmezliğe yol açabilmektedir (26). Klasik semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve bazen polifaji olup, ağır vakalarda diyabetik ketoasidoz veya hiperozmolar koma görülebilir (26).

Diyabet mellitus başlıca dört klinik sınıfa ayrılır: Tip 1 DM, Tip 2 DM, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik tipler (27). Tip 1 diyabet, pankreas beta-hücrelerinin otoimmün yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir; genellikle çocukluk veya adolesan dönemde başlasa da her yaşta ortaya çıkabilir (28). Tip 1 olguların çoğunda pankreatik adacık hücrelerine karşı otoantikörler (anti-GAD vb) pozitifdir ve hastalık HLA-DR/DQ genleri gibi genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyicilerle gelişir (29). Tip 2 diyabet ise insülin direnci ve relatif insülin eksikliğinin kombinasyonu ile seyreden, daha çok orta-ileri yaşta ve obez bireylerde görülen en yaygın diyabet tipidir (28). Diyabet vakalarının çok büyük kısmını, yaklaşık %90 oranında, tip 2 diyabet oluşturur (28). Patogenezi heterojendir; periferik dokularda insülin etkisine direnç ve pankreas beta-hücre fonksiyon bozukluğu temel mekanizmalardır. Obezite, fiziksel inaktivite ve genetik yatkınlık tip 2 diyabet gelişiminde başlıca risk faktörleridir. Gestasyonel diyabet (GDM) ilk

kez gebelik sırasında tanı konan glukoz toleransı bozukluğunu tanımlar ve anne ile fetüs için riskler taşır. Diğer spesifik diyabet tipleri pankreasın monojenik defektleri (ör. MODY), pankreatik ekzokrin hastalıklar veya endokrinopatiler gibi belirli nedenlere bağlı diyabet formlarını içerir (27).

Klasifikasyon sistemleri, diyabetin altta yatan patogenezendeki karmaşıklık nedeniyle mükemmel değildir. Örneğin tip 1 ve tip 2 ayrımı net olmayan durumlar (Latent otoimmün diyabet gibi) mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) diyabet sınıflaması klinik karar desteğine yöneliktir (30). Son yıllarda yetişkin diyabetinde fenotipik alt gruplar tanımlanmaya çalışılmış; örneğin insülin eksikliği veya insülin direncinin baskın olduğu alt tipler ve farklı komplikasyon risk profilleri olan beş alt grup (SAID – Şiddetli Otoimmün Diyabet, SIDD – Şiddetli İnsulin Eksikliği Olan Diyabet, SIRD – Şiddetli İnsulin Dirençli Diyabet, MOD – Hafif Obeziteye Bağlı Diyabet, MARD – Hafif Yaşa Bağlı Diyabet) önerilmiştir (52). Bu yeni sınıflandırma yaklaşımları, diyabetin heterojen doğasını vurgulamakta ve gelecekte daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine zemin hazırlayabilecektir (30,31,54).

2.1.1.2. Prediyabetin tanımı, risk faktörleri ve önemi

Prediyabet, glukoz homeostazında bozulma olup diyabet tanı eşiğine ulaşmamış ara bir durumdur (31). Amerikan Diyabet Birliği (ADA) prediyabeti, açlık plazma glukozunun 100–125 mg/dL olması (İmpaired Fasting Glucose, IFG) veya 75 g OGTT'de 2. saat plazma glukozunun 140–199 mg/dL olması (İmpaired Glucose Tolerance, IGT) ya da HbA1c'nin %5.7–6.4 aralığında saptanması ile tanımlar (31). (DSÖ prediyabet için açlık eşiğini 110 mg/dL olarak önermiştir (30).) Bu glukoz düzeyleri normalin üzerindedir ancak diyabet tanı kriterlerinin altındadır. Prediyabetin klinik önemi, ileride tip 2 diyabete dönüşme riskinin artmış olmasından kaynaklanır. Prediyabetik bireylerin her yıl ~%5–10'unun diyabete ilerlediği bildirilmektedir (32). Örneğin, bir meta-analizde prediyabetli kişilerde yıllık diyabete geçiş oranı %5 civarında bulunmuştur (32). Dolayısıyla prediyabet, tip 2 diyabet gelişimi için güçlü bir risk durumudur.

Prediyabet için risk faktörleri, büyük oranda tip 2 diyabet risk faktörleriyle örtüşür. Ailede diyabet öyküsü, ileri yaş, fazla kilo/obezite (özellikle abdominal obezite), sedanter yaşam prediyabet gelişme riskini artıran başlıca etkenlerdir (26). Ayrıca gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlar ve polikistik over sendromu bulunanlar da prediyabete yatkındır.

Prediyabet, sadece diyabete ilerleme açısından değil, aynı zamanda kardiyovasküler komplikasyonlar açısından da önem taşır. Prediyabetik bireylerde uzun dönemde aterosklerotik kalp hastalığı ve inme riski artmıştır (33). Yapılan bir meta-analizde,

prediyabet varlığının genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık riskini anlamlı derecede yükselttiği ve prediyabetik kişilerde tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının da arttığı gösterilmiştir (33). Prediyabet aynı zamanda obezite ve metabolik sendromla ilişkilidir; bu durum gerek diyabete dönüşüm gerekse bağımsız olarak kardiyovasküler risk anlamına gelir. Özetle, prediyabet erken müdahale gerektiren, geri dönüşümlü bir ara dönemdir. Yaşam tarzı değişikliği ile kilonun azaltılması ve fiziksel aktivitenin artırılması, bu dönemde glukoz düzeylerini normale döndürebilir ve diyabete geçişi önleyebilir (56). Nitekim bazı prediyabetik bireyler yoğun müdahalelerle tekrar normoglisemiye dönebilmektedir. Bu nedenle prediyabetin tanınması ve takibi, diyabet epidemisini yavaşlatmada kritik öneme sahiptir.

2.1.1.3. Epidemiyoloji

Son yıllarda diyabetin küresel ölçekte yaygınlığı hızla artmakta ve önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2021 yılında global diyabet prevalansı %10.5'e (536,6 milyon kişi) çıkmıştır ve 2045 yılında %12.2'ye (783 milyon kişi) ulaşacağı öngörülmektedir (35)(53). Diyabet prevalansı çoğu bölgede yükseliştir; özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde hasta sayısında dramatik artış beklenmektedir. Diyabet sıklığı yaşla beraber artar; 75-79 yaş grubunda en yüksek düzeydedir (35). Ne yazık ki diyabetli bireylerin önemli bir kısmı tanı almamıştır – IDF 2021 raporu, dünyada diyabetli her 2 yetişkinden 1'inin diyabetinin farkında olmadığını bildirmektedir.

2021 yılında dünya genelinde tahmini 464 milyon kişi (%9.1) bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve 298 milyon kişi (%5.8) bozulmuş açlık glukozu (IFG) kriterlerini karşılamaktadır (36). Bu rakamlar, toplamda yüz milyonlarca insanın prediyabet durumunda olduğunu ve yüksek kardiyovasküler risk taşıdığını göstermektedir. Prediyabet prevalansı ileri yaş gruplarında ve obez popülasyonda daha yüksektir (31).

Diyabet morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. 2019 yılında diyabete atfedilen direkt ölüm sayısı 1.5 milyon olarak rapor edilmiş ve diyabet, küresel ölçekte 9. önde gelen ölüm nedeni olmuştur (37). Diyabetli bireylerde kardiyovasküler hastalıklar en önemli ölüm sebebidir (38). Diyabet, erişkinlerde koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı riskini belirgin şekilde artırır. Tip 2 diyabetli bireylerin miyokard enfarktüsü veya inme geçirme olasılığı diyabeti olmayanlara kıyasla 2-4 kat fazladır. Benzer şekilde, diyabetiklerde kardiyovasküler olaylar sonrası prognoz da daha kötüdür (38). Bu nedenle diyabet, Dünya Sağlık Örgütü tarafından “gizli bir kardiyovasküler hastalık” olarak da nitelendirilmektedir.

2.1.1.4. Patofizyoloji ve moleküler mekanizmalar

Diyabetin patofizyolojisi, hastalığın tipine göre farklılık gösterir ancak ortak payda, insülin etkisinin yetersiz kalması sonucu hiperglisemi gelişmesidir (26). Tip 1 diyabette otoimmün mekanizmalar ön plandayken tip 2 diyabette insülin direnci ve beta-hücre disfonksiyonu temel rol oynar.

Tip 2 DM’de ise insülin direnci ve beta-hücre yetmezliğinin birlikteliği söz konusudur. Obezite (özellikle visseral yağ artışı) insülin direncinin başlıca nedenidir; adipoz dokudan salınan serbest yağ asitleri ve inflamatuvar sitokinler iskelet kası ve karaciğerde insülin etkisini azaltır (28). Sonuçta kaslarda glukoz alımı düşer, karaciğerde ise insülinin baskılayıcı etkisi azalır ve hepatik glukoz üretimi artar. Pankreas beta-hücreleri başlangıçta insülin direncini telafi etmek üzere hiperinsülinemi geliştirir, fakat zamanla fonksiyon rezervleri tükenerek göreceli insülin eksikliği ortaya çıkar. Kronik yüksek glukoz düzeyleri de (glukotoksisite) beta-hücre işlevini bozar. Tip 2 diyabette ayrıca alfa-hücre disfonksiyonu (uygunsuz glukagon salınımı), inkretin etkisinde azalma (GLP-1 gibi bağırsak hormonlarının yetersizliği) ve böbreklerde glukoz geri emiliminin artması gibi mekanizmalar hiperglisemiyi besleyen faktörlerdir. Nitekim DeFronzo tarafından vurgulanan “kötü sekizli” kavramı, tip 2 diyabette multisistem patolojik süreçleri özetlemektedir. İnsülin direnci ve beta-hücre yetmezliği, daha prediyabet aşamasından başlamakta ve hiperglisemi derinleştikçe ilerlemektedir. Prediyabetik evrede dahi beta-hücre fonksiyonunda %50-80 oranında azalma saptanabilir ve bu bozulma diyabet gelişimiyle hızlanır (28).

Moleküler düzeyde, kronik hipergliseminin dokularda hasar oluşturmada birkaç ana yolak rol oynar: ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşumu, poliol yolu aktivasyonu, protein kinaz C yolakları ve oksidatif stres bunların başlıcalarıdır (26). Yüksek glukoz düzeyleri, proteinler ve lipitlerde enzimatik olmayan glikasyon reaksiyonlarını hızlandırarak AGE birikimine yol açar. AGE’ler hücre yüzey reseptörlerine (RAGE) bağlanarak inflamatuvar gen ekspresyonunu tetikler ve ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır. Oksidatif stres, diyabet patogeneğinde merkezi bir yere sahiptir; hiperglisemiyle artan mitokondriyal ROS üretimi, hücresel antioksidan kapasitesini aşarak endotel hücrelerinde ve diğer dokularda hasara neden olur (26). Bu süreçler neticesinde endotel disfonksiyon gelişir ki bu, mikro ve makrovasküler komplikasyonların temelini oluşturur. Ek olarak, insülin direnciyle ilişkili hiperinsülinemi ve dislipidemi de ateroskleroz gelişimini hızlandırır (38).

Özetle, tip 1 diyabetin patofizyolojisi otoimmün yıkım ekseninde, tip 2 diyabetinki ise insülin direnci/sekresyon bozukluğu ekseninde şekillense de her iki durumda da

hiperglisemiye giden kompleks ve çok aşamalı mekanizmalar söz konusudur. Bu mekanizmaların daha iyi anlaşılması, diyabetin önlenmesi ve tedavisinde yeni hedefler ortaya koymaktadır.

2.1.2. Tanı Kriterleri

Herhangi bir yaştaki, kilolu veya obez olan ve bir veya daha fazla risk faktörüne sahip yetişkinlerde, asemptomatik kişilerde prediyabet veya tip 2 diyabet için test yapılması düşünülmelidir. (Tablo 2.1) (9)(41).

Tablo 2.1. Asemptomatik yetişkinlerde diyabet veya prediyabet taramak için kriteriler

1. Kilolu veya obez ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) veya Asya kökenli bireylerde ($\geq 23 \text{ kg/m}^2$ olan) ve aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip yetişkinlerde test dikkate alınmalıdır:
• Birinci derece akrabada diyabet hastalığı olması
• Yüksek riskli ırk, soy ve etnik köken (örneğin, Afro-Amerikan, Latin, Yerli Amerikan, Asyalı Amerikan)
• Ailede kardiyovasküler ölüm öyküsü
• Hipertansiyon ($\geq 130/80 \text{ mmHg}$ veya ileri düzeyde gören)
• HDL konsantrasyon düzeyi $<35 \text{ mg/dL}$ ($<0,9 \text{ mmol/L}$) ve/veya trigliserid düzeyi $>250 \text{ mg/dL}$ ($>2,8 \text{ mmol/L}$)
• Polikistik over sendromu olan bireyler
• Fiziksel hareketsizlik
• İnsülin direnciyle birlikte seyreden diğer klinik durumlar (örneğin, aşırı obezite, akantozis nigrikans, metabolik fonksiyon bozukluğuyla birlikte steatotik hastalık hastalığı)
2. Prediyabeti olan kişilere ($A1C \geq 5,7$ [$\geq 39 \text{ mmol/mol}$], IGT veya IFG) yılda bir kez test yaptırılmalıdır.
3. GDM tanısı konulan kişilerin en az 1-3 yılda bir test yaptırılmaları gerekir.
4. Diğer tüm kişiler için teste 35 yaşında başlamalıdır.
5. Sonuçlar normal ise, ilk bakım ve risk analizine bağlı olarak daha sık test yapılması düşünülerek, testler en az 3 yıllık tekrarlanmalı.
6. Diğer yüksek risk gruplarındaki kişiler (örneğin, HIV'li kişiler, yüksek riskli ilaçlara maruz kalma, periodontal hastalık kanıtı, pankreatit öyküsü) de yakından izlenmelidir.
GDM, gestasyonel diabetes mellitus; IFG, bozulmuş açlık glikozu; IGT, bozulmuş glikoz toleransı.

Prediyabet tanı kriterleri ise diyabet eşik değerlerinin altında, normalin üstündeki glukoz seviyelerini saptar. ADA'ya göre IFG için açlık glukoz 100–125 mg/dL, IGT için 2. saat OGTT 140–199 mg/dL aralığıdır (26). HbA1c'nin %5.7–6.4 aralığında olması da “yüksek riskli glukoz durumu” olarak kabul edilir (31). Uluslararası uzman komiteleri,

HbA1c %6.0'ın üzerindeki prediyabetik bireylerin diyabete ilerleme riskinin çok yüksek olduğuna dikkat çekmiştir (26). DSÖ ise IFG için alt sınırı 110 mg/dL olarak kullanmakta, prediyabet terimi yerine “ara hiperglisemi” demeyi tercih etmektedir (30).

Diyabet tanısı, bireyin sağlığı üzerinde ciddi etkileri olan bir karardır; bu nedenle tanı kriterleri titizlikle belirlenmiştir. ADA ve DSÖ'nün üzerinde uzlaştığı diyabet tanı kriterleri şunlardır (26)(9). Tablo 2.2.

Tablo 2.2. Diyabet tanı kriterileri

A1C $\geq 6,5$ (≥ 48 mmol/mol). Test, NGSP sistemleri ve DCCT testi göre standardize edilmiş bir yöntem kullanılarak bir laboratuvar da gerçekleştirilmelidir*
VEYA
AKŞ ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L). Açlık, en az 8 saat boyunca kalori alımının olmaması olarak tarif edilir. *
VEYA
OGTT 2 saat boyunca PG ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L). Test, suda çözünmüş 75 g susuz glikoza eşdeğer bir glikoz miktarı kullanılarak WHO tarafından açıklandığı şekilde gerçekleştirilmelidir. *
VEYA
Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik krizler geçiren bir kişide, rastgele plazma glikozu ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L).
DCCT, Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Çalışması; FPG, açlık glukozu plazma; OGTT, oral glukoz tolerans testi; NGSP, Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; 2 saatlik PG, 2 saatlik plazma glikozu. *Kesin hiperglisemi veya tanı için aynı anda elde edilen farklı testlerden (örneğin A1C ve FPG) iki anormal sonuç veya aynı testin iki farklı zaman aralığında elde edilmesi gerekir.

Yukarıdaki ilk üç kriterden herhangi biri pozitif bulunduğunda, eğer hastada belirgin hiperglisemi (≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L).) yoksa tanının başka bir gün tekrar testle doğrulanması önerilir (26).

A1C, FPG ve OGTT ile karşılaştırıldığında daha fazla kolaylık (açlık gerekmez), daha fazla preanalitik stabilite ve stres, beslenme değişiklikleri veya hastalık sırasında daha az günlük bozulma gibi çeşitli avantajlara sahiptir. Ancak, belirlenen kesme noktasında A1C'nin duyarlılığının 2 saatlik PG'ye kıyasla daha düşük olduğu ve dünyanın bazı bölgelerinde sınırlı erişim olduğu unutulmamalıdır. A1C, eritrositin yaşam süresi boyunca (~120 gün) hemoglobine bağlı glikozu yansıtır. Bu, A1C'de klinik olarak anlamlı değişikliklerin <120 günde görülebileceği anlamına gelir. A1C, glikoz maruziyetinin dolaylı bir ölçüsüdür ve hemoglobin konsantrasyonlarını veya eritrosit dönüşümünü etkileyen faktörler A1C'yi etkileyebilir (örn. talasemi veya folat eksikliği). A1C, anemisi olan

kişilerde, eritropoetin ile tedavi edilen kişilerde veya hemodiyaliz veya HIV tedavisi gören kişilerde uygun bir tanı testi olmayabilir (60-62). HbA1c'nin tanı testi olarak pratikliği ve geçerliliğine rağmen, HbA1c'nin yüksek riskli hastalarda diyabet için bir tarama aracı olarak OGTT'den daha düşük duyarlılığa sahip olduğu ileri sürülmüş ve HbA1c'nin sınırlamaları nedeniyle, yüksek riskli hastalarda disglisemik durumun belirlenmesi için bir tarama aracı olarak OGTT 75 gr yapılması önerilmiştir (3,17,18.)

2.1.3. Prediyabet Yönetimi

Prediyabet saptanan kişiler için erken müdahale önem taşır. İlk basamak olarak yaşam tarzı değişiklikleri (tıbbi beslenme tedavisi, kilo kaybı ve egzersiz) önerilir. Klinik çalışmalarda yoğun yaşam tarzı müdahalelerinin prediyabetiklerde diyabet gelişimini belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir (42,43,56). Örneğin Diabetes Prevention Program (DPP) çalışmasında prediyabetik kişilerde %5-7'lik kilo kaybı ve düzenli fiziksel aktivite ile 3 yıl içinde diyabete geçiş riski %58 oranında azaltılmıştır (42). Benzer şekilde Finlandiya DPS çalışması da yaşam tarzı değişikliği ile diyabet insidansında ~%58 azalma sağlamıştır (43). Bu nedenle ADA, prediyabeti olanlara ≥ 150 dk/hafta orta düzey egzersiz ve uygun kalori kısıtlaması ile %5-10 oranında kilo kaybı hedeflemelerini önermektedir. Bunların yanı sıra, özellikle yüksek risk profiline sahip prediyabetiklerde farmakolojik profilaksi düşünülebilir. DPP çalışmasında metformin tedavisi, yaşam tarzına göre daha düşük oranda olsa da, plaseboya kıyasla diyabet gelişimini %31 oranında azaltmıştır (42). Metformin özellikle <60 yaş, vücut kitle indeksi ≥ 35 kg/m² olan veya gebelik diyabeti öyküsü bulunan prediyabetiklerde diyabet gelişimini önlemede etkili bulunmuştur. Bu nedenle ADA, bu gruptaki prediyabetik hastalarda metformin kullanımını önermektedir (31). Diğer bazı ilaçlar da araştırılmıştır: Akarboz ve tiazolidindionlar (ör. rosiglitazon, pioglitazon) prediyabetiklerde diyabet gelişimini azaltmada etkin bulunmuştur (44)(45). Örneğin STOP-NIDDM çalışmasında akarboz, IGT'li bireylerde diyabet riskini ~%25 azaltmıştır (45); DREAM çalışmasında rosiglitazon, yüksek riskli hastalarda diyabet gelişimini plaseboya göre ~%60 azaltmıştır (44). Bununla birlikte, yüksek riskli obez prediyabetiklerde bariatrik cerrahi gündeme gelebilir; cerrahi sonrası bu hastaların büyük kısmında glukoz metabolizmasının düzeldiği ve tip 2 diyabet gelişiminin önlendiği gösterilmiştir. Örneğin morbid obez bireylerde yapılan bir çalışmada, metabolik cerrahi uygulananlarda 5 yıl içinde diyabet gelişme riskinin medikal tedavi alanlara kıyasla belirgin azaldığı bildirilmiştir (49).

Özetle, prediyabetten diyabete geçişin önlenmesi mümkündür ve en etkin yaklaşım yaşam tarzı müdahaleleridir. Yüksek riskli olgularda farmakolojik tedaviler de eklenebilir. Bu erken dönemde yapılan müdahalelerin, uzun vadede diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarını da azaltabileceği umut edilmektedir (33)(44).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine 1ocak 2024 – 1ocak 2025 tarihleri arasında herhangi bir şikayetle başvuran ve diyabet şüphesi ile açlık kan glukozu, c-peptid, insülin, HbA1c ve OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) testleri yapılan 18 yaş üzeri hastalar dahil edildi. Çalışma S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu (2013-KAEK-64) tarafından onaylandı (onay tarihi: 13.12.2023 ve karar no: 2023/0875). Çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uyuldu.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) [Açlık Plazma Glukozu (FPG) 100-125 mg/dL], Yüksek HbA1c (5.7-6.4%) veya her ikisine dayalı olarak prediyabet tanısı almış
- OGTT (75g glukoz yüklemesi) uygulanmış ve açlık, 1. saat ve 2. saat glukoz seviyeleri ölçülmüş
- Açlık ve 2. saat C-peptid seviyeleri mevcut olan
- Açlık insulin seviyeleri mevcut olan 18 yaş üstü bireyler

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

- Diyabetes mellitus (T2DM veya T1DM) öyküsü olan bireyler
- Glukoz düşürücü ilaç kullanan bireyler
- 18 yaş altı bireyler

Çalışma Tasarımı: Retrospektif ve tek merkezli olarak dizayn edilen bu çalışmaya Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine herhangi bir şikayetle başvuran ve diyabet şüphesi ile açlık kan glukozu, c-peptid, insülin, HbA1c ve OGTT testleri yapılan 18 yaş üzeri hastalar dahil edildi. Hastane otomasyon sisteminden (Nucleus) son 1 yıl içerisinde poliklinik başvurusu olan hastalardan HbA1c:5,7-6,4 ve/veya açlık kan glukozu 100-125 mg/dl olan ve diyabet tanısının dışlanması için 75 gr OGTT

yapılan hastaların dosyaları incelendi. Daha önce diyabet tanısı alan veya son 1 ay içerisinde antidiyabetik ilaç kullanımı olanlar çalışmanın dışında tutuldu. Uygun hastalar ile telefonla iletişime geçilip sözel onam alındıktan sonra hastaneye davet edilerek yazılı onam alındıktan sonra hastalar kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımları açısından sorgulandı, antropometrik ölçümleri (boy, vücut ağırlığı, bel çevresi) yapıldı. Hastane otomasyonundan hastaların açlık kan glukozu, c-peptid, insülin, HbA1c ve lipid panelini (LDL, HDL,Trigliserid) de içeren sonuçları kaydedildi. Açlık kan şekeri ve açlık insülin sonuçlarına göre HOMA IR ve HOMA B hesaplanarak elde edilen sonuçlara göre olası alt kümeler oluşturuldu. (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Prediyabetik hastaların farklı metabolik alt grupları (metabolik fenotipleri)

»	Açlık Glukozu (mg/dL)	1. Saat Glukozu (mg/dL)	2. Saat Glukozu (mg/dL)	HOMA-IR	HOMA-B
Normal Metabolik Yanıtlı Prediyabetikler	<100	<155	<140	<2.0	>80
İnsülin Direnci Ön Planda Olan Prediyabetikler	100-125	≥155	140-199	≥2.5	>100
Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan Prediyabetikler	100-125	<155	140-199	<2.0	<80
Karma Tip Prediyabetikler	100-125	≥155	140-199	≥2.5	<80

Olası Kümeleme Grupları:

1. Normal Metabolik Yanıtlı prediyabetikler

- Normal veya hafif yüksek OGTT glukoz seviyeleri
- HOMA-IR düşük, HOMA-B normal veya hafif düşük

2. İnsülin Direnci Ön Planda Olan Prediyabetikler

- OGTT’de anormal glukoz yanıtı (yüksek 2. saat glukozu)
- HOMA-IR yüksek, HOMA-B yüksek veya normal

3. Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan Prediyabetikler

- OGTT’de anormal glukoz yanıtı (yüksek 2. saat glukozu)

- HOMA-B düşük, HOMA-IR normal veya düşük

4. Karma (Kombine) Bozukluğu Olan Prediyabetikler

- Yüksek açlık ve 2. saat glukoz seviyeleri
- Yüksek OGTT glukoz değerleri (özellikle 1. saat glukozu >155 mg/dL)
- Yüksek HOMA-IR, düşük HOMA-B

3.1. Ölçümler

Biyokimyasal ölçümler: Açlık glukoz, açlık ve tokluk c- peptid, açlık insülin, HbA1C, OGTT 75 gr 0, 60, 120 dakika, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, HOMA-IR, HOMA-B

Oral glikoz tolerans testi: OGTT, klinik uygulamada glikoz intoleransı ve DM'yi teşhis etmek için en yaygın kullanılan testtir (9). Bir gecelik açlıktan sonra, standart bir oral glikoz yüklemesinden (75 g) sonra 0, 60. ve 120. dakikalarda glikoz ve insülin konsantrasyonlarının belirlenmesi için kan örnekleri alınır.

HOMA-IR (Homeostatik Model Değerlendirmesi- İnsülin Direnci) Hesaplama Formülü (20)

HOMA-IR, insülin direncini ölçmek için kullanılan bir hesaplama yöntemidir.

$$\text{HOMA-IR} = (\text{açlık kan şekeri (mg/dL)} \times \text{açlık insülin } (\mu\text{U/mL})) / 405$$

Referans Aralığı:

- <2.5: Normal insülin duyarlılığı
- ≥2.5: Artmış insülin direnci

HOMA-B (Homeostatik Model Değerlendirmesi- Beta Hücre Fonksiyonu) Hesaplama Formülü (20)

HOMA-B, pankreasın beta hücrelerinin insülin sekresyon kapasitesini değerlendirmek için kullanılan bir hesaplama yöntemidir.

$$\text{HOMA-B} = (360 \times \text{açlık insülin } (\mu\text{U/mL})) / \text{açlık kan şekeri (mg/dL)} - 63$$

Referans Aralığı:

- >%80: Normal beta hücre fonksiyonu
- <%80: Beta hücre fonksiyonunda azalma

3.2. İstatistiksel Analizler

Tüm analizler bilgisayar ortamında IBM SPSS (IBM Statistical Package for Social Sciences) 19 ve Python 3.13 yazılımları kullanılarak yapılmıştır.

Bu çalışmada istatistiksel analizler çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi uygulanmış, ancak hücre frekanslarının 5'ten küçük olduğu durumlarda Fisher'in Kesinlik Testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki farkları normallik varsayımına göre değerlendirilmiştir. Normallik testi olarak Shapiro-Wilk testi kullanılmış, normallik varsayımını karşılayan veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile, normallik göstermeyen veriler ise median (ortanca) ve interquartile range (IQR) şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler yüzde olarak sunulmuştur. İki grup arasındaki karşılaştırmalar için normallik göstermeyen verilerde Mann-Whitney U testi, normallik gösteren verilerde ise bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır.

Bu çalışmada, üç veya daha fazla grubun karşılaştırılması amacıyla Kruskal-Wallis testi ve tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grup karşılaştırılmasında normallik ve varyans varsayımlarına göre tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi, parametrik olmayan bir yöntem olarak, normal dağılım göstermeyen veya varyansların eşit olmadığı durumlarda grupların medyanlarını karşılaştırmak için uygulanmıştır. Anlamlı fark bulunan gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tukey HSD testi ile yapılmıştır.

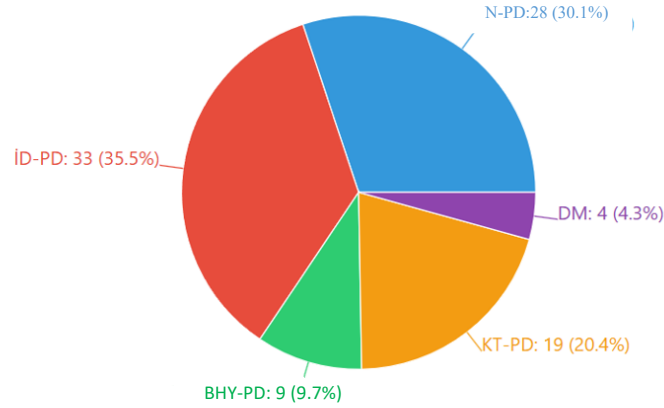
Korelasyon analizinde, değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve gücü değerlendirilmiştir. Veriler normal dağılım gösteriyorsa Pearson korelasyon katsayısı kullanılmış, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Spearman'ın sıra korelasyonu uygulanmıştır. Pearson korelasyonu, iki sürekli değişken arasındaki doğrusal ilişkinin derecesini değerlendirirken, Spearman korelasyonu sıralı değişkenler arasındaki monoton ilişkiyi ölçmektedir. Korelasyon katsayıları -1 ile +1 arasında olup, pozitif değerler değişkenler arasında pozitif bir ilişkiyi, negatif değerler ise ters yönlü ilişkiyi göstermektedir. Korelasyonun istatistiksel anlamlılığı p-değeri ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 93 hastanın 66'sı (%70.97) kadın ve 27'si (%29.03) erkektir.

Hastaların yaş ortalaması 53.07 ± 12.74 yıl olarak tespit edilmiştir. Yaş dağılımı 24-82 yıl aralığında olup, medyan yaş 53'tür.

OGTT 75 gram testi sonrası diyabetes mellitus tanısı alan hasta grubunda (n=4) yaş ortalaması 67.25 ± 3.59 yıl olup, ortalama BMI 32.36 ± 2.48 kg/m² şeklindedir. Bu grupta açlık kan şekeri 113.75 ± 9.00 mg/dL, HbA1c değeri 6.15 ± 0.26 olarak saptanmıştır. Açlık c-peptid 3.73 ± 0.78 , tokluk c-peptid 13.07 ± 2.68 değerleri ile OGTT değerleri 0., 1. ve 2. saatlerde sırasıyla 116.50 ± 9.57 , 216.25 ± 28.81 ve 227.75 ± 19.57 mg/dL olarak ölçülmüştür. Lipid parametreleri incelendiğinde total kolesterol 122.00 ± 14.31 mg/dL, trigliserid 180.00 ± 38.82 mg/dL ve HDL 44.50 ± 7.94 mg/dL seviyelerindedir. Açlık insülin değeri 17.45 ± 2.62 , insülin direncini gösteren HOMA-IR 4.90 ± 1.13 ve beta hücre fonksiyonunu gösteren HOMA-B değeri 142.00 ± 32.53 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.1. Hastaların prevalansı

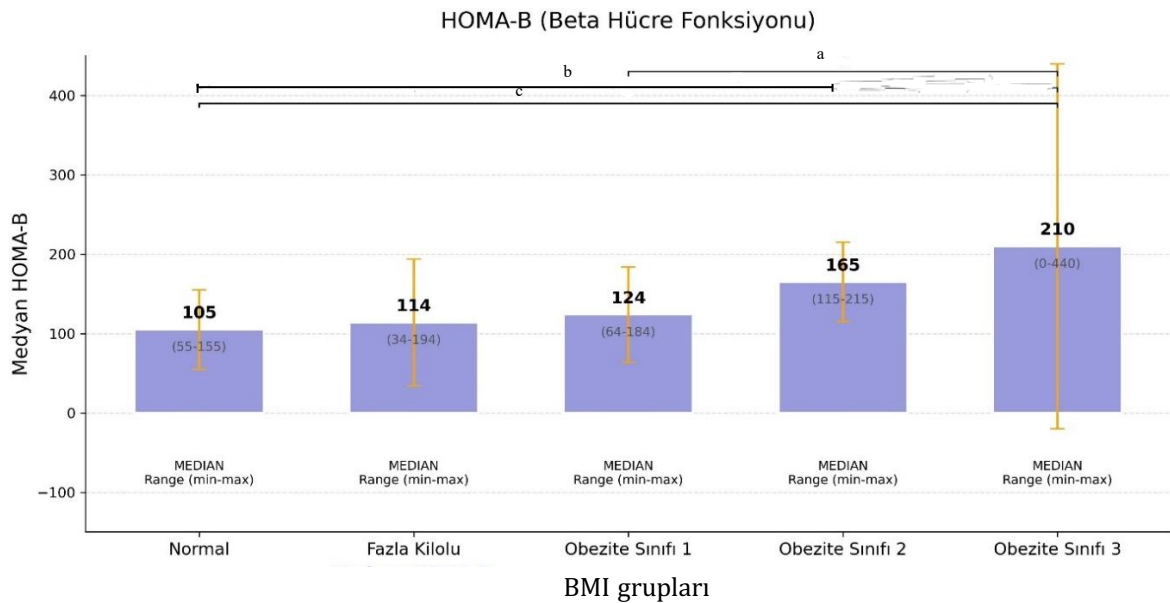
*İD-PD: İnsülin Direnci Ön Planda Olan Prediyabet subgrubu, KT-PD: Karma Tip Prediyabet subgrubu,, BHY-PD: Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan Prediyabet subgrubu,, N-PD: Normal Metabolik Yanıtlı Prediyabet subgrubu,, DM: Diyabetes Mellitus

Çalışmaya alınan hastalar OGTT testi sonrasında altta yatan patofizyolojik mekanizmalara göre subgruplara ayrılmıştır: Normal Metabolik Yanıtlı Prediyabet sub grubu (N-PD) n=28, %30, İnsülin Direnci Ön Planda Olan Prediyabet sub grubu (İD-PD) n=33, %35.5, Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan Prediyabet sub grubu (BHY-PD) n=9, %9.7, Karma Tip Prediyabet sub grubu (KT-PD) ise n=19, %20.4, Diyabet tanısı alan n=4, %4.3 oluşturmaktadır

Tablo 4.1. Obezite sınıflaması

BMI (kg/m ²)	Sınıflama
< 18.5	Zayıf
18.5 - 24.9	Normal
25.0 - 29.9	Fazla Kilolu
30.0 - 34.9	Obezite Sınıf 1
35.0 - 39.9	Obezite Sınıf 2
≥ 40.0	Obezite Sınıf 3 (Morbid Obezite)

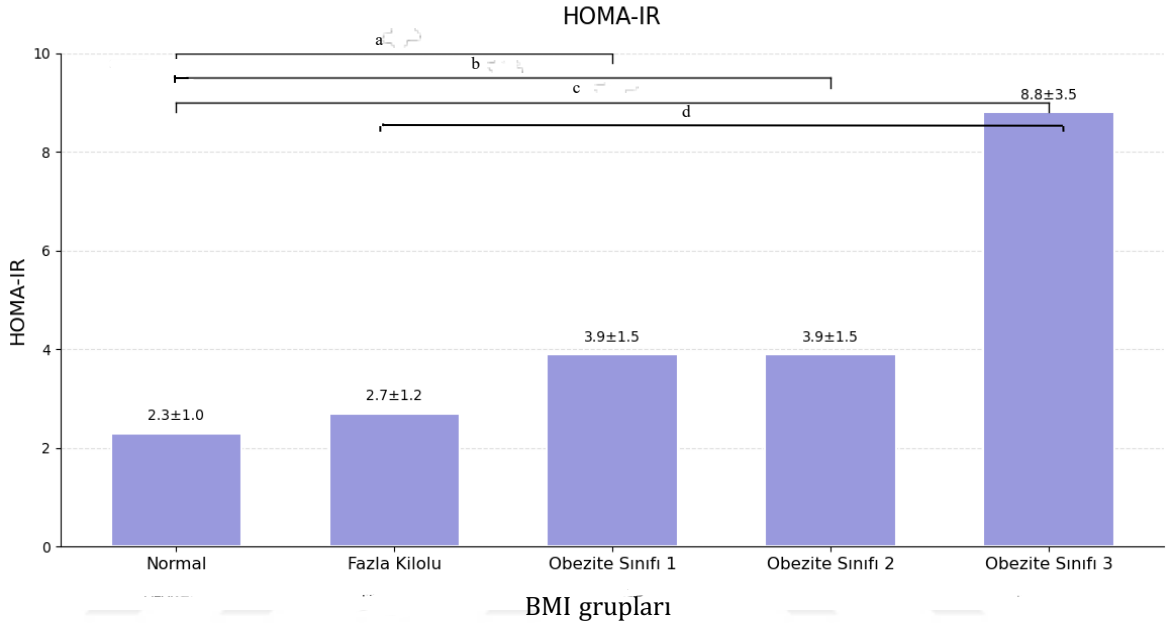
Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.



Şekil 4.2. Farklı BMI gruplarındaki medyan HOMA-B değerleri ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırma.

a – p= 0.032, b – p= 0.021, c – p=0.018

BMI'a göre normal olan grupta medyan HOMA-B değeri 105 (55-155 aralığında), fazla kilolu grupta 114 (34-194 aralığında), obezite sınıfı 1'de 124 (64-184 aralığında), obezite sınıfı 2'de 165 (115-215 aralığında) ve obezite sınıfı 3'te 210 (0-440 aralığında) olarak ölçülmüştür. Post hoc testlerde normal grup ile obezite sınıfı 2 ve 3 arasında, ayrıca obezite sınıfı 1 ile obezite sınıfı 3 arasında anlamlı fark bulunmaktadır (sırasıyla; $p=0.021$, $p=0.018$ ve $p=0.032$).



Şekil 4.3. Farklı BMI gruplarındaki ortalama HOMA-IR değerleri ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırma.

a – $p=0.003$, b – $p=0.0031$, c – $p=0.001$, d – $p=0.008$

BMI'a göre normal olan grupta HOMA-IR değeri ortalama + standart sapma olarak 2.3 ± 1.0 , fazla kilolu olarak belirtilen grupta 2.7 ± 1.2 , obezite sınıfı 1'de 3.9 ± 1.5 , obezite sınıfı 2'de 3.9 ± 1.5 ve obezite sınıfı 3'te 8.8 ± 3.5 olarak ölçülmüştür. Normal metabolik yanıt grubu ile obezite sınıfı 1, 2 ve 3 arasında, ayrıca fazla kilolu grup ile obezite sınıfı 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (sırasıyla; $p=0.003$, $p=0.0031$, $p=0.001$ ve $p=0.008$).

Tablo 4.2. Farklı metabolik profillere sahip beş hasta grubunun (beta hücre yetmezliği ön planda olan prediyabet subgrubu, diyabetik grup, karma tip prediyabet subgrubu, normal metabolik yanıtli prediyabet subgrubu, ve insülin direnci ön planda olan prediyabet subgrubu,) biyokimyasal parametrelerinin (yaş, BMI, HbA1c, C-peptid, lipid profili) karşılaştırmalı analizi ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri (p-değerleri).

Değişken	Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan Prediyabet subgrubu, (n=9)	Diyabetik grup (n=4)	Karma Tip Prediyabet subgrubu, (n=19)	Normal Metabolik Yanıtlı Prediyabet subgrubu, (n=28)	İnsülin Direnci Ön Planda Olan Prediyabet subgrubu, (n=32)	P-değeri
Yaş	54.78 ± 14.25	67.25± 3.5¶	57.21±11.49¶	47.79±14.09‡§	54.03 ± 10.83	0.0153 ^a
BMI	28.76 ± 4.08	32.36 ± 2.4	28.77 ± 4.19	32.51 ± 8.02	31.58 ± 5.16	0.2022 ^a
HbA1c	5.90 ± 0.23	6.15 ± 0.26	5.94 ± 0.17	5.89 ± 0.21	5.99 ± 0.20	0.0782 ^a
Açlık c peptide	1.78±0.37‡¶Δ	3.73± 0.78 †	2.24±0.77¶Δ	3.19± 1.29 †§	3.41 ± 0.98†§	0.0000 ^a
Tokluk c peptide	7.01 ± 3.11 Δ	13.07 ± 2.68	8.64 ± 3.57 Δ	9.55 ± 4.11 Δ	13.57±4.53†§¶	0.0000 ^a
LDL	139.22±40.46	122.00±14.3	125.68± 36.1	134.63±40.67	127.90 ± 35.6	0.8267 ^a
Trigliserid	124 ± 52.15	180.00±38.8	120.47±37.79	136.04 ± 89.64	137.29 ± 43.6	0.4839 ^a
HDL	59.00 ± 15.12	44.50 ± 7.94	52.53 ± 11.64	51.36 ± 11.33	47.30 ± 9.39	0.0542 ^a

1.İstatistiksel Testler: (genel istatistiksel fark)

a: Tek yönlü (one way) ANOVA testi

*: İstatistiksel olarak anlamlılık (p<0.05)

2.Kullanılan Semboller: (post-hoc ikili karşılaştırmalar için)

† - Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan Prediyabetikler ile anlamlı fark

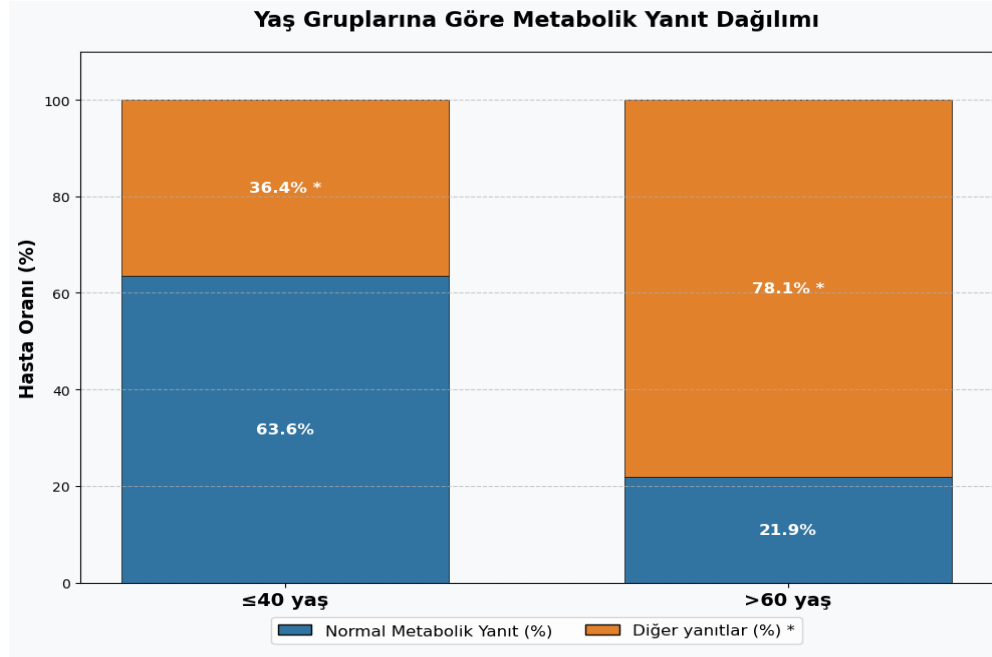
‡ - Diyabetik ile anlamlı fark

§ - Karma Tip Prediyabetikler ile anlamlı fark

¶ - Normal Metabolik Yanıtlı Prediyabetikler ile anlamlı fark

Δ - İnsülin Direnci Ön Planda Olan Prediyabetikler ile anlamlı fark

İkili karşılaştırmalarda: Yaş açısından Diyabetik grup (67.25±3.59) ile Normal Metabolik Yanıtlı Prediyabet subgrubu (47.79±14.09) arasında anlamlı fark vardır (p=0.007). Ayrıca Karma Tip Prediyabet sub grubunun yaş ortalaması (57.21 ± 11.49), Normal Metabolik Yanıtlı Prediyabet sub grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Açlık c-peptid değerlerinde Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan Prediyabet sub grubu (1.78±0.37) Diyabetik (3.73±0.78), Normal Metabolik Yanıtlı (3.19±1.29) ve İnsülin Direnci Ön Planda Olan (3.41±0.98) Prediyabet sub grubundan; ayrıca Karma Tip Prediyabet sub grubu (2.24±0.77) Diyabetik, Normal Metabolik Yanıtlı ve İnsülin Direnci Ön Planda Olan Prediyabet sub gruplarından anlamlı derecede düşüktür (p<0.01). Tokluk c-peptid değerlerinde Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan Prediyabet sub grubu (7.01±3.13) Diyabetik grupdan (13.07±2.68) ve İnsülin Direnci Ön Planda Olan (13.57±4.51) Prediyabet sub grubundan; Karma Tip Prediyabet sub grubu (8.64±3.57) da İnsülin Direnci Ön Planda Olan Prediyabet sub grubundan anlamlı derecede düşüktür (p<0.001).



Şekil 4.4. 40 yaş ve altı ile 60 yaş üstü gruplarda normal metabolik yanıt ve diğer yanıtların dağılımı.

*Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan Prediyabet subgrubu, Diyabetik grup, Karma Tip Prediyabet subgrubu, İnsülin Direnci Ön Planda Olan Prediyabet subgrubu

Prediyabetik hastalar yaş gruplarına ve prediyabet subgruplarına göre stratifiye edildiğinde, borrefoni düzeltmesi sonrasında 40 yaş ve altı grupta normal metabolik yanıt oranı %63.6, diğer subgruplar %36.4 iken, 60 yaş üstü grupta normal metabolik yanıt oranı %21.9'a düşmekte, diğer subgruplar ise %78.1'e yükselmektedir. İki yaş grubu arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0222$).

Ayrıca, diyabetik hasta oranı yalnızca 60 yaş üstü grupta görülmüş (%12.5) ve 41-60 yaş grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.0206$). Karma Tip Prediyabet sub grubunun yaş ortalaması (57.21 ± 11.49) Normal Metabolik Yanıtlı Prediyabet sub grubundan (47.79 ± 14.09) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek görüldü. ($p<0.001$).

Tablo 4.3. Beş farklı hasta grubuna (Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan Prediyabet subgrubu , Karma Tip Prediyabet subgrubu, Normal Metabolik Yanıtlı Prediyabet subgrubu, İnsülin Direnci Ön Planda Olan Prediyabet subgrubu, Diyabetik grup) göre bazı kategorik özelliklerin dağılımı gösterilmektedir.

Değişken	Kategori	Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan n=9	Karma Tip n=19	Normal Metabolik Yanıtlı n=28	İnsülin Direnci Ön Planda Olan n=33	Diyabetik n=4	p-değeri*
DM aile öyküsü	Var	5	10	18	17	2	0.7444
	Yok	4	9	10	16	2	
KAH aile öyküsü	Var	2	5	9	12	1	0.8791
	Yok	7	14	19	21	3	
Alkol kullanımı	Var	0	1	8	8	0	0.1787
	Yok	9	18	20	25	4	
Sigara kullanımı	Var	1	7	10	10	0	0.4329
	Yok	8	12	18	23	4	
Cinsiyet	Erkek	1	7	4	13	2	0.1771
	Kadın	8	12	24	20	2	

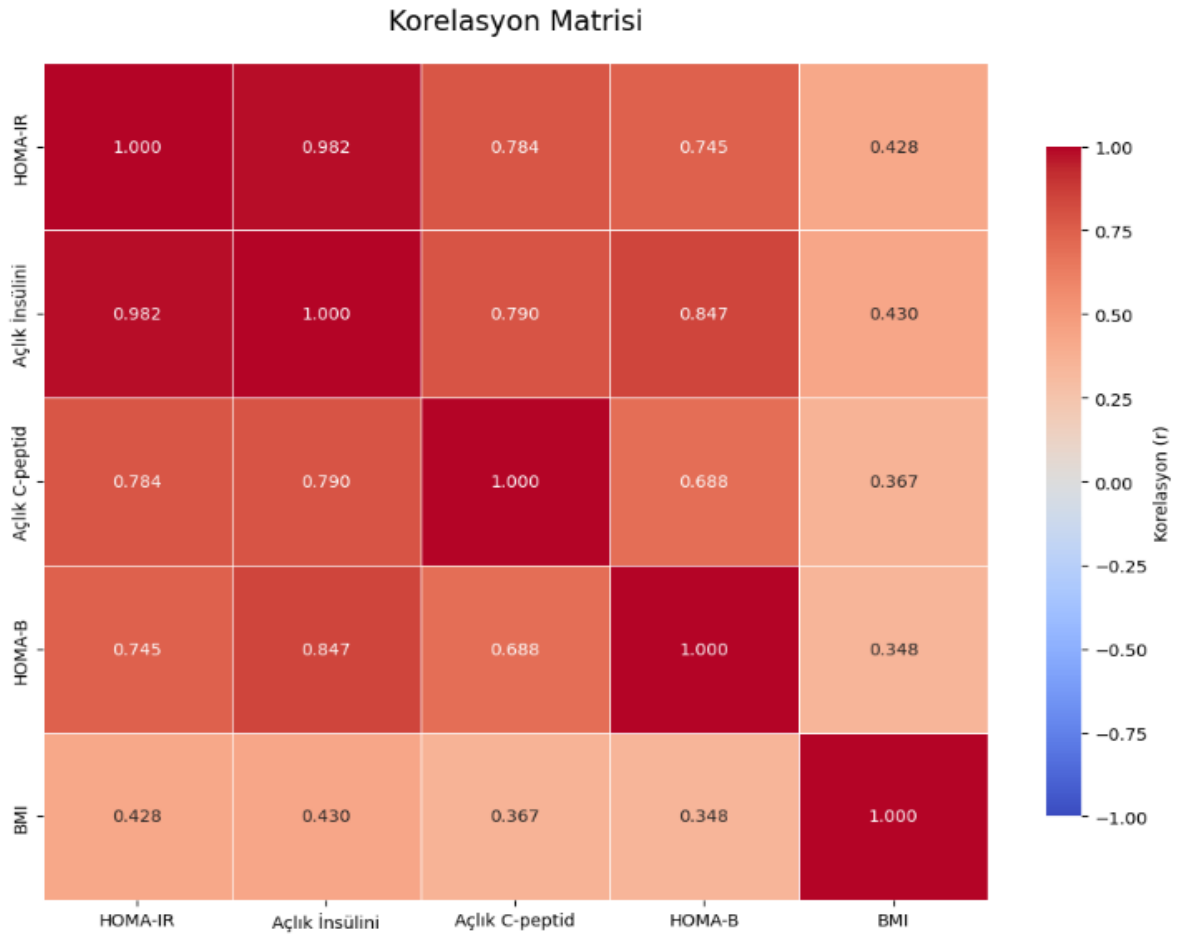
*Verilerin istatistiksel analizi Fisher's Exact test ile yapılmıştır.

Diyabet (DM) aile öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.7444$), toplamda 52 hastada DM aile öyküsü varken, 41 hastada yoktur. Koroner arter hastalığı (KAH) aile öyküsü yönünden de gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0.8791$), 29 hastada KAH aile öyküsü varken, 64 hastada yoktur.

Alkol kullanımı ve sigara kullanımı yönünden de gruplar arası anlamlı fark bulunmamaktadır (sırasıyla $p=0.1787$ ve $p=0.4329$). Alkol kullanan toplam 17 hasta varken, kullanmayan 76 hasta vardır. Sigara kullanan 28 hasta, kullanmayan 65 hasta bulunmaktadır.

Cinsiyet dağılımı açısından da subgruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0.1771$).

Çalışmaya alınan hastalar arasında anti-hipertansif, levotiroksin, anti-platelet, statin tedavisi ve herhangi ilaç kullanımı olmayan hastalar vardı. Ki-kare analizi sonuçlarına göre (Ki-kare değeri: 21.55, p-değeri: 0.3653, serbestlik derecesi: 20), hasta subgrup sınıflandırması ile ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Antihipertansif ilaç kullanımı oranı %15.8 ile %25 arasında değişirken, levotiroksin kullanımı Beta Hücre Yetmezliği Ön Planda Olan Prediyabet sub grubunda (%33.3) diğer subgruplara göre daha yüksektir. İlaç kullanmayan hasta oranları Karma Tip Prediyabet sub grubunda en yüksek (%63.2), İnsülin Direnci Ön Planda Olan sub grubunda en düşük (%42.4) olarak saptanmıştır.



Şekil 4.5. Pearson korelasyon katsayılarını gösteren bir ısı haritası. Heat map formatında sunulmuş korelasyon matrisidir.

Matrisin her bir hücresi, sol tarafta ve alt kısımda belirtilen parametreler arasındaki korelasyon katsayısını (r) hem sayısal değer olarak hem de renk ölçeği ile göstermektedir. Köşeler üzerindeki değerler (1.000) her parametrenin kendisiyle olan mükemmel korelasyonunu temsil etmektedir. Matriste kırmızı tonları pozitif korelasyonu göstermekte olup, renk yoğunluğu korelasyon gücünü yansıtmaktadır - koyu kırmızı renkler güçlü pozitif korelasyonu, açık renkler ise daha zayıf korelasyonu göstermektedir. Sağ taraftaki renk skalası -1.00 ile +1.00 arasında değişen korelasyon katsayısı değerlerine karşılık gelen renkleri açıklamaktadır.

HOMA-IR ile açlık insülini arasında çok güçlü pozitif korelasyon ($r=0.982$, $p<0.001$) bulunmaktadır. HOMA-IR ayrıca açlık C-peptid ($r=0.784$, $p<0.001$) ve HOMA-B ($r=0.745$, $p<0.001$) ile de güçlü pozitif korelasyon göstermektedir. BMI ile HOMA-IR arasında ise orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0.428$, $p<0.001$) vardır. Açlık insülini, C-peptid ile güçlü pozitif korelasyon ($r=0.790$, $p<0.001$) ve HOMA-B ile çok güçlü pozitif korelasyon ($r=0.847$, $p<0.001$) gösterirken, BMI ile orta düzeyde pozitif ilişkilidir ($r=0.430$, $p<0.001$). Açlık C-peptid, HOMA-B ile orta-güçlü pozitif korelasyon ($r=0.688$, $p<0.001$) ve BMI ile zayıf-orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0.367$, $p<0.001$) göstermektedir. HOMA-B ise BMI ile zayıf-orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0.348$, $p<0.001$) sergilemektedir (Şekil 4.5).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada açlık kan şekeri ve HbA1c sonucuna göre prediyabet olarak belirlenen ve 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) testi uygulanan hastaların sonuçları analiz edildi. Çalışmanın iki önemli bulgusundan ilki 93 hastadan 4'ünün (%4,3) $2hPG \geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L) sonuçlanarak diyabet tanısı almasıdır. Bu hastalarda HbA1c ortalaması 6.15 ± 0.35 ile prediyabet aralığında olmasına rağmen, 2. saat OGTT değerleri ortalama 231.00 ± 22.63 mg/dL ile diyabet tanı sınırı olan 200 mg/dL'nin belirgin şekilde üzerindedir. Diyabet tanısı alan bu hastaların yaş ortalamaları diğer gruplardan yüksek bulundu. Çalışmanın ikinci önemli bulgusu, prediyabet tanısı alan hastaların (n=89) OGTT, HOMA-IR ve HOMA-B sonuçları açısından heterojen özelliklerde oldukları ve insülin direnci ve beta hücre yetmezliği açısından 4 farklı subgrup oluşturdukları belirlendi. Bu subgruplar arasında yaş, açlık ve tokluk c-peptid düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar bulundu.

Diyabet, uygun müdahalelerin yapılması durumunda prediyabet döneminde önlenabilir bir hastalıktır. Bu çalışmada elde edilen bulgular, prediyabetin homojen bir tablo olmadığını; bireylerin normal metabolik yanıtı, insülin direncinin baskın olduğu, beta hücre yetmezliğinin ön planda olduğu ya da kombine metabolik bozukluklarla seyreden farklı fenotiplere sahip olabileceğini ortaya koymuştur. Elde edilen veriler doğrultusunda, diyabetin önlenmesine yönelik kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları geliştirilebilir. İnsülin direncinin baskın olduğu bireylerde GLP-1 analogları ve dual etkili agonistlerin (46), beta hücre disfonksiyonunun ön planda olduğu bireylerde ise tiazolidinedionların kullanımı önerilebilir (47). Kombine metabolik bozukluk gösteren bireylerde ise düşük doz kombine farmakolojik tedavi stratejileri etkili olabilir.

Diyabet tanısı için uzun yıllar boyunca açlık kan glukozu ve OGTT 75 gr sonuçları kullanıldı. OGTT hastaların en az 8 saat açlık sonrası ve önceki üç gün boyunca günlük en az 150 gram karbonhidrat içeren dengeli bir beslenme düzenine uyması gerektiğinden, uygulamada zorluklara yol açmaktadır (5-7). HbA1C açlık ve hazırlık gerektirmemesi, daha stabil olması ve stres ve hastalıklar gibi günden güne değişebilen etkenlerden etkilenmemesi

nedeni ile günümüz pratiğinde OGTT'ye tercih edilmektedir. Ancak bu durum, bazı diyabet vakalarının gözden kaçmasına neden olmaktadır (14-18).

Glikozile edilmiş hemoglobin, yaygın retinopatinin iyi bir öngörücüsü olarak diğer yöntemlere eşit duyarlılığı ve özgüllüğüne dayanarak 2010 yılında ADA (26) ve 2011 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (65) tarafından prediyabet ve diyabet tanısı için kriterlerden biri olarak onaylandıktan sonra tanısal performansı ile ilgili birçok çalışma yapıldı. NHANES verilerinin analiz edildiği bir çalışmada OGTT ile diyabet tanısı alan kişilerde $HbA1C \geq \%6,5$ eşiğinin sensitivitesi $\%28,1$ olarak bulunmuş (8). Asyalı Amerikalılar ve Yerli Hawaiiililer ile yapılan bir çalışmada ise benzer şekilde OGTT 2. Saat ≥ 200 mg/dL referans alındığında $HbA1c \geq \%6,5$ (48 mmol/mol) kriterinin diyabeti tanımlama duyarlılığı $\%40$ olarak bulunmuş (25). Tayvan'da koroner anjiyografi uygulanan bir popülasyonda (66), $2hPG \geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L) olan hastaların yalnızca $\%39,2$ 'sinde $HbA1c \geq \%6,5$ (48 mmol/mol) olarak kaydedilmiş. Bizim çalışmamızda da $HbA1c$ 'ye göre prediyabet tanısı alan hastalardan bazılarının ($\%4,3$) OGTT ile diyabet tanısı alması, literatür bilgilerini desteklemektedir.

Çalışmamızda OGTT'ye göre diyabet tanısı alan hastaların yaş ortalamalarının diğer gruplardan yüksek olması ve 40 yaş altı grupta kıyaslandığında 60 yaş üstü grupta normal metabolik yanıtı hasta sayısının düşük olması dikkat çekicidir. Bu bulgular $HbA1C$ değerinin diyabet sınırının altında olsa da özellikle ileri yaş hastalarda OGTT ile teyit edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Yaşlı hastalarda genç hastalara kıyasla diyabet riskinin arttığı bazı çalışmalarda da doğrulanmıştır (67-69,55).

Prediyabet hastalarının tanınması ve klinik özelliklerine göre alt gruplara ayrılması diyabet ve komplikasyonlarının gelişimini öngörmek ve önlemek açısından oldukça önemlidir. Prediyabet subgruplaması için genetik özellikler, antropometrik ölçümler, biyokimyasal belirteçler ve bunların birlikte kullanıldığı yöntemler vardır (70,71). Çalışmamızda prediyabet alt sınıflamasında günlük pratikte uygulanması kolay olan glukoz ve insülin temelli formülleri (OGTT, HOMA-IR ve HOMA-B) kullandık. Diyabet ve prediyabet patofizyolojisinde yer alan insülin direnci ve pankreas beta hücrelerinin disfonksiyonunu belirlemek için hiperinsülinemik öglisemik klemp ve hiperglisemik klemp teknikleri altın standart olmakla birlikte uygulanması zordur (72). HOMA-IR ve HOMA-B ise uygulanması kolay ve altın standart testler ile korelasyonlarının yüksek olduğu gösterilen formüllerdir (51).

Çalışmamızda prediyabet alt gruplarından normal metabolik yanıtı sub grubun yaş ortalamasının karma tip prediyabetiklere göre düşük olması, $HbA1C$ açısından benzer olan

kişilerde yaştın insülin direnci ve pankreatik b hücre disfonksiyonu açısından önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Bu sonuç günlük pratikte HbA1C değeri prediyabet ile uyumlu olan kişilerde yaştın dikkate alınması ve HOMA-IR ve HOMA-B hesaplanmasının önemli olduğunu göstermektedir.

Nitekim bazal HOMA-IR ve HOMA-B değerlerinin non-diyabetik bireylerde diyabet insidansı açısından güçlü bir öngörücü olduğu bilinmektedir. Tahranda 20-70 yaş aralığında toplam 2399 normoglisemik kişi 6 yıllık takip çalışmasına dahil edilerek “insülin direnci veya insülin salgılanması bozukluğu” ile “diyabet ve pre-diyabet alt tipleri” arasında prospektif bir ilişki olup olmadığı araştırılmış. Takip sonrası %2,7'sinde DM, %5,1'inde CGI, %13,2'sinde iIGT ve %18,8'inde ise iIFG gelişmiş. HOMA-IR diyabet ve pre-diyabet alt tiplerinin insidansı ile pozitif korelasyona ve HOMA-B'nin iIFG insidansı ile ters ancak iIGT insidansı ile pozitif korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (73). Onishi ve ark. normal glukoz toleransı olan 152 Japon bireyde HOMA- β ve HOMA-IR seviyeleri ile prediyabet insidansı arasındaki ilişkiyi incelemiş ve ortalama 5,7 yıl takip sonrası 36 kişide prediyabet gelişirken HOMA-IR ile IGT ve/veya IFG insidansı ile arasında pozitif ilişki olduğu yüksek HOMA- β 'nin düşük prediyabet insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiş (20). Jo H. ve ark. Kore ulusal veritabanlarını (KNHANES VE NHIS-HEALS) analiz ederek gerçekleştirdikleri çalışmada başlangıçta diyabeti olmayan 4580 bireyin bazal HOMA-IR ve HOMA-B değerlerinin diyabet insidansı ile ilişkisi araştırılmış. 5,8 yıllık takip süresi sonunda katılımcıların %4,7'sinde diyabet gelişirken, düşük-HOMA-IR/yüksek-HOMA- β grubuyla karşılaştırıldığında, yüksek-HOMA-IR/düşük-HOMA- β grubu en yüksek diyabet riskine sahip bulunmuş. Bunu yüksek-HOMA-IR/yüksek-HOMA- β grubu ve düşük-HOMA-IR/düşük-HOMA- β grubunun izlediği gösterilmiş (24). Benzer şekilde, Çin'de 94.952 bireyin dahil edildiği geniş ölçekli bir çalışma, insülin direncinin obez bireylerde beta hücre fonksiyon kaybından daha belirgin olduğunu ve diyabet gelişimiyle daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğunu göstermiştir (22) HOMA-IR ve HOMA-B'nin diyabet insidansını öngörücü rolü göz önünde alındığında, prediyabet hastalarının çalışmamızda olduğu gibi alt gruplara ayrılmasının diyabet önleme stratejileri açısından önemi anlaşılmaktadır.

Bununla birlikte HOMA β (%) ve HOMA-IR tamamen antagonistik formüller değildir. HOMA-IR'deki yükselmenin artan bir HOMA β (%) ile ilişkili olması ve tam tersi olması mümkündür (73). Bu durum diyabet gelişiminin doğal seyrinde insülin direncinin sürekli artarken, beta hücre fonksiyonunda dalgalanma olması ile ilişkilidir. Birleşik Krallık'ta 6.538 katılımcının 13 yıl takibini içeren prospektif Whitehall II çalışmasında insülin duyarlılığının, tanıdan önceki son 5 yılda sürekli bir düşüş gösterdiği ancak β -hücre

fonksiyonunun tanıdan önceki 3-4 yıl arasında arttığının gösterilmesi bu bilgiyi desteklemektedir (21). Çalışmamızda DM grubundaki hastaların HOMA-IR ve HOMA-B değerlerinin normal üst sınırın üzerinde olduğu saptanmıştır. HOMA-B'nin yüksek olması, erken evrede beta hücre fonksiyonunun korunmuş olabileceği bilgisini desteklemektedir. Bu durum HOMA-IR ve HOMA-B değerlerinin dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca diyabet gelişimi açısından insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonunun belirleyici rolleri ırklar arasında da farklılık gösterebilmektedir. Örneğin bahsettiğimiz çalışmaların aksine, Kore ve Japonya'da yapılan prospektif kohort çalışmalarda, insülin salgılama fonksiyonundaki azalmanın insülin direncinden daha fazla diyabet gelişimine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (23,24).

Çalışmamızda prediyabetik alt grupları değerlendirirken 1hPG (155 mg/dL altında veya üstünde) düzeylerini de dahil ettik. Son yirmi yılda yapılan birçok çalışma, 1 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) glukoz düzeyinin, tip 2 diyabetin gelecekteki riskiyle güçlü bir ilişki içinde olduğunu ortaya koymuştur (10,50,57-59). San Antonio Kalp Çalışması kapsamında diyabeti olmayan 1.551 bireyin 7-8 yıllık takibi sonucunda, Abdul-Ghani ve arkadaşları (57), 1 saatlik plazma glukozunun (1hPG), yeni gelişen tip 2 diyabeti tahmin etmede 2 saatlik plazma glukozundan (2hPG) daha yüksek ayırt edici güce sahip olduğunu belirlemiştir. Bunun yanı sıra, çok sayıda prospektif çalışma, 1hPG'nin yalnızca tip 2 diyabet riski ile değil, aynı zamanda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile de ilişkili olduğunu göstermiştir (48, 63). Aynı zamanda, yüksek 1hPG düzeylerinin mortalite ile anlamlı bir bağlantı gösterdiği rapor edilmiştir (63, 64).

Erken bozulmuş glukoz toleransını tanımlamak için 155 mg/dL (8,6 mmol/L) düzeyinde bir 1hPG eşiği belirlenmiştir. Bu eşik değerin, IGT (bozulmuş glukoz toleransı) tanısında kullanılan 140 mg/dL (7,8 mmol/L) 2hPG eşik değerinden ortalama 1,6 yıl daha erken (ortalama 5,3 yıl) aşıldığı saptanmıştır. Benzer şekilde, tip 2 diyabet tanısı için önerilen 1 saatlik PG eşik değeri olan 209 mg/dL (11,6 mmol/L), 2 saatlik PG eşik değeri olan 200 mg/dL (11,1 mmol/L)'den ortalama 1 yıl daha erken (ortalama 1,6 yıl) aşılmaktadır. Bu durum, diyabet tanısının daha erken konulmasını sağlayarak glisemik kontrolün daha hızlı bir şekilde düzenlenmesine ve tedavi sürecinin erken başlamasına katkıda bulunabilir (39,40).

NGT'si (normal glukoz toleransı) olan ancak yüksek 1hPG değerine sahip bireyler, IGT'si olan ancak normal 1hPG değerine sahip bireylerle karşılaştırıldığında, benzer insülin duyarlılığına sahip olsalar da, β -hücre fonksiyonlarında daha belirgin bozulmalar göstermektedir. Özellikle erken faz insülin sekresyonunun daha fazla etkilendiği

gözlemlenmiştir (34). Yapılan analizler, 1hPG'nin, β -hücre fonksiyonundaki bozulmalara karşı daha duyarlı olduğunu ve bu nedenle tip 2 diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireyleri daha erken aşamada belirlemede etkili olabileceğini göstermektedir (34). Çalışmamızdan elde edilen veriler, hastaların sonraki takiplerinde diyabet gelişim riskini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Prediyabet, normoglisemi ile diyabet arasında yer alan bir geçiş süreci olması nedeniyle yalnızca tip 2 diyabet için değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar ve diğer kardiyometabolik bozukluklar için de önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle, tip 2 diyabetin ve ona bağlı komplikasyonların başlangıcını önlemek veya geciktirmek amacıyla, prediyabet geliştirme riski yüksek bireylerin erken dönemde saptanması büyük önem taşımaktadır.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) disglisemi taramasında açlık plazma glukozu, HbA1c ve 75 gram Oral Glukoz Tolerans Testi'ni (OGTT) önermektedir. OGTT, açlık plazma glukozu ve HbA1c ölçümlerine göre daha fazla zaman ve maliyet gerektirse de, bu testin yapılmaması hem prediyabetin hem de diyabetin tanısında yetersizliğe yol açabilmektedir. Bu nedenle tanının doğru konulabilmesi ya da dışlanabilmesi için, önerilen testlerin eksiksiz bir şekilde uygulanması kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, açlık plazma glukozu ve insülin düzeylerine dayalı olarak hesaplanan homeostaz modeli değerlendirme yöntemleri (HOMA-IR ve HOMA-B), insülin direnci ve beta hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bilindiği üzere, insülin direnci ve pankreas β hücre disfonksiyonu, tip 2 diyabetin temel patofizyolojik mekanizmaları arasında yer almaktadır. Bu parametrelerin değerlendirilmesi, hasta yönetimini daha bireyselleştirilmiş ve hedefe yönelik hale getirebilir.

Çalışmamızda, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Dahiliye Polikliniği'ne başvuran, 18 yaş üzeri, diyabet tanısı almış ve antidiyabetik tedavi kullanan bireyler dışlanarak, açlık plazma glukozu ve HbA1c ölçümleriyle prediyabet tanısı almış ve 75 gr OGTT uygulanmış toplam 93 birey değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmada, OGTT sonucunda diyabet tanısı alan bireylerin oranı belirlenmiş, klinik özellikleri incelenmiş ve hastalar metabolik fenotiplerine göre sınıflandırılmıştır.

Açlık glukozu ve HbA1c sonuçlarıyla prediyabet tanısı alan bireylerin %4,3'ünde, OGTT uygulandığında tip 2 diyabet saptanmıştır. Özellikle ileri yaştaki hastalarda, HbA1c değeri diyabet eşik değerinin altında olsa bile, OGTT ile durumun teyit edilmesi diyabet vakalarını ortaya çıkarmak için faydalı olacaktır.

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu, prediyabetik bireylerin metabolik profillerinin homojen olmadığının gösterilmesidir. Prediyabet tanısı alan hastalar, insülin direnci ve beta hücre fonksiyonlarındaki durumlarına göre başlıca dört metabolik fenotipe ayrılabilmiştir: (1) İnsülin direncinin ön planda olduğu prediyabet, (2) Beta hücre yetmezliğinin ön planda olduğu prediyabet, (3) her iki bozukluğun birlikte görüldüğü karma tip prediyabet ve (4) Metabolik yanıtın büyük ölçüde korunduğu (normal yanıtı) prediyabet. Çalışmamızda en sık gözlenen fenotip insülin direnci baskın prediyabet grubu olmuştur. İleri yaş gruplarında diyabet görülme sıklığı artmakta, ayrıca prediyabetik fenotiplerden normal metabolik yanıtı grubun yaş ilerledikçe daha seyrek görüldüğü dikkat çekmektedir. Bunun yanında, çalışmamızda vücut ağırlığı arttıkça insülin direnci düzeyinin (HOMA-IR) paralel şekilde yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, obezite ile ilişkili prediyabette disgliseminin gelişiminde insülin direncinin temel rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Elde ettiğimiz veriler, glukoz metabolizmasındaki bozulmanın bireyler arasında farklı mekanizmalarla ortaya çıkabildiğini ve prediyabetli hastaların bireyselleştirilmiş, hasta bazlı bir yaklaşımla yönetilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Tip 2 diyabetin patofizyolojisindeki iki ana unsur olan insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonunun her hastada farklı derecelerde olması, tedavi stratejilerinin de bu farklılıklara göre şekillendirilmesini gerektirir.

Bu bağlamda, prediyabet evresindeki müdahaleler tek tip olmaktan ziyade kişiye özel olmalıdır. Örneğin, insülin direncinin belirgin olduğu bireylerde yoğun yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak gerekirse GLP-1 reseptör agonistleri veya dual etkili agonistlerle insülin duyarlılığını artıran ve kilo vermeyi destekleyen tedaviler düşünülmelidir. Beta hücre yetmezliğinin ön planda olduğu olgularda ise beta hücre yükünü azaltmaya ve fonksiyonunu korumaya yönelik stratejiler öncelik kazanmalıdır; bu doğrultuda insülin direncini azaltan tiazolidindion sınıfı ilaçların kullanılması önerilebilir. Metabolik açıdan kombine bozukluk gösteren hastalarda ise her iki mekanizmayı da hedef alan düşük doz kombine farmakolojik tedavi stratejileri yararlı olabilir.

OGTT sırasında ölçülen 1. saat plazma glukoz düzeyinin (1hPG) prediyabetik bireylerin risk değerlendirmesinde önemli bir yeri olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda olguların yarısından fazlasında 1hPG > 155 mg/dL saptanmış olup, bu bireylerin ileride tip 2 diyabet geliştirme riskinin yüksek olabileceği literatürde belirtilmiştir. Dolayısıyla, 75 gram OGTT uygulanırken birinci saat glukoz değerinin de ölçülmesi; glukoz metabolizmasındaki bozulmayı daha erken evrede tespit edip yüksek riskli bireyleri

belirleyerek yakından izlemeye imkan sağlar. Böylece, erken müdahale ile diyabete ilerleyiş hızı yavaşlatılabilir veya durdurulabilir.

Sonuç olarak, prediyabet tanısı alan hastaların yönetiminde altta yatan metabolik profile göre bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmelidir. Tanı sürecinde OGTT'nin uygun hastalarda kullanılması ve insülin direnci ile beta hücre fonksiyonunun basit yöntemlerle değerlendirilmesi, her hasta için en uygun takip ve tedavi planının oluşturulmasına yardımcı olacaktır. Bu sayede tip 2 diyabetin gelişimi önlenebilir veya en azından geciktirilebilir ve hastaların uzun dönemde kardiyometabolik sonuçları iyileştirilebilir.



KAYNAKLAR

1. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 Sun, Hong et al. Diabetes Research and Clinical Practice, Volume 183, 109119
2. Edgerton DS, Kraft G, Smith M, Farmer B, Williams PE, Coate KC, Printz RL, O'Brien RM, Cherrington AD. Insulin's direct hepatic effect explains the inhibition of glucose production caused by insulin secretion. *JCI Insight*. 2017 Mar 23;2(6):e91863. doi: 10.1172/jci.insight.91863. PMID: 28352665; PMCID: PMC5358484.
3. Meijnikman AS, De Block CEM, Dirinek E, et al. Not performing an OGTT results in significant underdiagnosis of (pre)diabetes in a high risk adult Caucasian population. *Int J Obes* 2017;41:1615–1620
4. Chadha C, Pittas AG, Lary CW, Knowler WC, Chatterjee R, Phillips LS, Aroda VR, Lewis MR, Pratley R, Staten MA, Nelson J, Rasouli N, Brodsky I; D2d Research Group. Reproducibility of a prediabetes classification in a contemporary population. *Metabol Open*. 2020 Mar 7;6:100031. doi: 10.1016/j.metop.2020.100031. PMID: 32812912; PMCID: PMC7424833.
5. Klein KR, Walker CP, McFerren AL, Huffman H, Frohlich F, Buse JB. Carbohydrate intake prior to oral glucose tolerance testing. *J Endocr Soc* 2021;5:bvab049
6. Conn JW. Interpretation of the glucose tolerance test. The necessity of a standard preparatory diet. *Am J Med Sci* 1940;199:555–563
7. Wilkerson HL, Butler FK, Francis JO. The effect of prior carbohydrate intake on the oral glucose tolerance test. *Diabetes* 1960;9:386–391
8. Mostafa SA, Davies MJ, Srinivasan BT, Carey ME, Webb D, Khunti K. Should glycated haemoglobin (HbA1c) be used to detect people with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose regulation? *Postgrad Med J*. 2010 Nov;86(1021):656-62. doi: 10.1136/pgmj.2009.091215. Epub 2010 Oct 18. PMID: 20956395.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 1 January 2025; 48 (Supplement_1): S27–S49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>
10. Oka R, Aizawa T, Miyamoto S, Yoneda T, Yamagishi M. One-hour plasma glucose as a predictor of the development of Type 2 diabetes in Japanese adults. *Diabet Med*. 2016 Oct;33(10):1399-405. doi: 10.1111/dme.12994. Epub 2015 Nov 14. PMID: 26482027.
11. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997 Jul;20(7):1183-97. doi: 10.2337/diacare.20.7.1183. PMID: 9203460.
12. Yu EY, Wong CK, Ho SY, Wong SY, Lam CL. Can HbA1c replace OGTT for the diagnosis of diabetes mellitus among Chinese patients with impaired fasting glucose? *Fam Pract*. 2015 Dec;32(6):631-8. doi: 10.1093/fampra/cmz077. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26467644; PMCID: PMC5926458.
13. Xu N, Wu H, Li D, Wang J. Diagnostic accuracy of glycated hemoglobin compared with oral glucose tolerance test for diagnosing diabetes mellitus in Chinese adults: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Oct;106(1):11-8. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.010. Epub 2014 May 9. PMID: 24857263.
14. Chivese T, Hirst J, Matizanzado JT, Custodio M, Farmer A, Norris S, Levitt N. The diagnostic accuracy of HbA1c, compared to the oral glucose tolerance test, for screening for type 2 diabetes mellitus in Africa-A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2022 Apr;39(4):e14754. doi: 10.1111/dme.14754. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34854127.

15. Karnchanasorn R, Huang J, Ou HY, Feng W, Chuang LM, Chiu KC, Samoa R. Comparison of the Current Diagnostic Criterion of HbA1c with Fasting and 2-Hour Plasma Glucose Concentration. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6195494. doi: 10.1155/2016/6195494. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27597979; PMCID: PMC4997021.
16. Gosmanov AR, Wan J. Low positive predictive value of hemoglobin A1c for diagnosis of prediabetes in clinical practice. *Am J Med Sci.* 2014 Sep;348(3):191-4. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000223. PMID: 24556928.
17. Iskandar S, Migahid A, Kamal D, Megahed O, DeFronzo RA, Zirie M, Jayyousi A, Al Jaidah M, Abdul-Ghani M. Glycated hemoglobin versus oral glucose tolerance test in the identification of subjects with prediabetes in Qatari population. *BMC Endocr Disord.* 2019 Aug 22;19(1):87. doi: 10.1186/s12902-019-0412-1. PMID: 31438915; PMCID: PMC6704621.
18. Thewjitcharoen Y, Jones Elizabeth A, Butadej S, Nakasatien S, Chotwanvirat P, Wanothayaroj E, Krittiyawong S, Himathongkam T, Himathongkam T. Performance of HbA1c versus oral glucose tolerance test (OGTT) as a screening tool to diagnose dysglycemic status in high-risk Thai patients. *BMC Endocr Disord.* 2019 Feb 15;19(1):23. doi: 10.1186/s12902-019-0339-6. PMID: 30770743; PMCID: PMC6377733.
19. Hürmeýdan, Ö., Madenci, Ö.Ç., Yıldız, Z. ve diğەرleri. Türk yetişkinlerinde prediyabet ve diyabetin tespiti için HbA1c'nin tanısal performansı. *Int J Diabetes Dev Ctries* **40**, 585–590 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13410-020-00807-6>
20. Onishi, Y.; Hayashi, T.; Sato, K.K.; Ogihara, T.; Kuzuya, N.; Anai, M.; Tsukuda, K.; Boyko, E.J.; Fujimoto, W.Y.; Kikuchi, M. Fasting tests of insulin secretion and sensitivity predict future prediabetes in Japanese with normal glucose tolerance. *J. Diabetes Investig.* 2010, *1*, 191–195.
21. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet.* 2009; 373:2215–21.
22. Wang T, Lu J, Shi L, Chen G, Xu M, Xu Y, Su Q, Mu Y, Chen L, Hu R, Tang X, Yu X, Li M, Zhao Z, Chen Y, Yan L, Qin G, Wan Q, Dai M, Zhang D, Gao Z, Wang G, Shen F, Luo Z, Qin Y, Chen L, Huo Y, Li Q, Ye Z, Zhang Y, Liu C, Wang Y, Wu S, Yang T, Deng H, Zhao J, Lai S, Bi Y, DeFronzo RA, Wang W, Ning G; China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort Study Group. Association of insulin resistance and β -cell dysfunction with incident diabetes among adults in China: a nationwide, population-based, prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Feb;8(2):115-124. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30425-5. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31879247.
23. Ohn JH, Kwak SH, Cho YM, Lim S, Jang HC, Park KS, et al. 10-Year trajectory of β -cell function and insulin sensitivity in the development of type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4:27–34
24. Morimoto A, Tatsumi Y, Deura K, Mizuno S, Ohno Y, Miyamatsu N, et al. Impact of impaired insulin secretion and insulin resistance on the incidence of type 2 diabetes mellitus in a Japanese population: the Saku study. *Diabetologia.* 2013; 56:1671–9
25. Araneta MR, Grandinetti A, Chang HK. A1C and diabetes diagnosis among Filipino Americans, Japanese Americans, and Native Hawaiians. *Diabetes Care.* 2010 Dec;33(12):2626-8. doi: 10.2337/dc10-0958. Epub 2010 Sep 10. PMID: 20833866; PMCID: PMC2992202.
26. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(Suppl 1):S62-S69.
27. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-553.
28. Dłudla PV, Mabhid SE, Ziqubu K, et al. Pancreatic β -cell dysfunction in type 2 diabetes: Implications of inflammation and oxidative stress. *World J Diabetes.* 2023;14(3):130-146.
29. Zajec A, Trebuřak Podkrajřek K, Tesovnik T, et al. Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. *Genes (Basel).* 2022;13(4):706.
30. Colagiuri S. Definition and Classification of Diabetes and Prediabetes and Emerging Data on Phenotypes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):319-336.
31. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. *JAMA.* 2023;329(14):1206-1216.

32. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-2290.
33. Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297.
34. Jingyi Lu, Jiaying Ni, Hang Su, Xingxing He, Wei Lu, Wei Zhu, Yufei Wang, Xiaojing Ma, Yuqian Bao, Jian Zhou; One-Hour Postload Glucose Is a More Sensitive Marker of Impaired β -Cell Function Than Two-Hour Postload Glucose. *Diabetes* 1 January 2025; 74 (1): 36–42.
35. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119.
36. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, et al. Global prevalence of prediabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(7):1388-1394.
37. Hacker K. The Burden of Chronic Disease. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2024;8(1):112-119.
38. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2016;133(24):2459-2502.
39. Ha J, Chung ST, Bogardus C, Jagannathan R, Bergman M, Sherman AS. One-hour glucose is an earlier marker of dysglycemia than two-hour glucose. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Sep;203:110839. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110839. Epub 2023 Jul 21. PMID: 37482221; PMCID: PMC10592221.
40. Ahuja V, Aronen P, Pramodkumar TA, Looker H, Chetrit A, Bloigu AH, Juutilainen A, Bianchi C, La Sala L, Anjana RM, Pradeepa R, Venkatesan U, Jebarani S, Baskar V, Fiorentino TV, Timpel P, DeFronzo RA, Ceriello A, Del Prato S, Abdul-Ghani M, Keinänen-Kiukaanniemi S, Dankner R, Bennett PH, Knowler WC, Schwarz P, Sesti G, Oka R, Mohan V, Groop L, Tuomilehto J, Ripatti S, Bergman M, Tuomi T. Accuracy of 1-Hour Plasma Glucose During the Oral Glucose Tolerance Test in Diagnosis of Type 2 Diabetes in Adults: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2021 Apr;44(4):1062-1069. doi: 10.2337/dc20-1688. Erratum in: *Diabetes Care*. 2021 Jun;44(6):1457. doi: 10.2337/dc21-er06c. PMID: 33741697; PMCID: PMC8578930.
41. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S1-S194.
42. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
43. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-1350.
44. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial (DREAM). *Lancet*. 2006;368(9541):1096-1105.
45. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072-2077.
46. Wang W, Wei R, Huang Z, Luo J, Pan Q, Guo L. Effects of treatment with Glucagon-like peptide-1 receptor agonist on prediabetes with overweight/obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 Oct;39(7):e3680. doi: 10.1002/dmrr.3680. Epub 2023 Jun 25. PMID: 37356073.
47. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011 Mar 24;364(12):1104-15. doi: 10.1056/NEJMoa1010949. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):189. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Sep 1;365(9):869. PMID: 21428766.
48. Paddock E, Looker HC, Piaggi P, Knowler WC, Krakoff J, Chang DC. One-hour plasma glucose compared with two-hour plasma glucose in relation to diabetic retinopathy in American Indians. *Diabetes Care* 2018;41:1212–1217
49. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:964–73. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00075-6.
50. Manco M, Mari A, Petrie J, Mingrone G, Balkau B; EGIR-RISC study group. One hour post-load plasma glucose and 3 year risk of worsening fasting and 2 hour glucose tolerance in the RISC cohort.

- Diabetologia. 2019 Mar;62(3):544-548. doi: 10.1007/s00125-018-4798-5. Epub 2018 Dec 29. Erratum in: Diabetologia. 2019 May;62(5):874. doi: 10.1007/s00125-019-4846-9. PMID: 30594956; PMCID: PMC6428784.
51. Tara M. Wallace, Jonathan C. Levy, David R. Matthews; Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 1 June 2004; 27 (6): 1487–1495.
 52. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, Vikman P, Prasad RB, Aly DM, Almgren P, Wessman Y, Shaat N, Spégel P, Mulder H, Lindholm E, Melander O, Hansson O, Malmqvist U, Lernmark Å, Lahti K, Forsén T, Tuomi T, Rosengren AH, Groop L. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 May;6(5):361-369. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29503172.
 53. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the IDF Diabetes Atlas 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
 54. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361-369.
 55. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care.* 2003 Jan;26(1):61-9. doi: 10.2337/diacare.26.1.61. PMID: 12502659.)
 56. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet.* 2008;371(9626):1783-1789.
 57. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care.* 2007 Jun;30(6):1544-8. doi: 10.2337/dc06-1331. Epub 2007 Mar 23. PMID: 17384342.
 58. Alyass A, Almgren P, Akerlund M, Dushoff J, Isomaa B, Nilsson P, Tuomi T, Lyssenko V, Groop L, Meyre D. Modelling of OGTT curve identifies 1 h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes: results from two prospective cohorts. *Diabetologia.* 2015 Jan;58(1):87-97. doi: 10.1007/s00125-014-3390-x. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25292440.
 59. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, DeFronzo RA.. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1650–1655
 60. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2023;46:e151–e199
 61. Eckhardt BJ, Holzman RS, Kwan CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycated hemoglobin A(1c) as screening for diabetes mellitus in HIV-infected individuals. *AIDS Patient Care STDS* 2012;26:197–201
 62. Kim PS, Woods C, Georgoff P, et al. A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care* 2009;32:1591–1593
 63. Pareek M, Bhatt DL, Nielsen ML, et al. Enhanced predictive capability of a 1-hour oral glucose tolerance test: a prospective population-based cohort study. *Diabetes Care* 2018;41:171–177
 64. Bergman M, Chetrit A, Roth J, Dankner R.. One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts mortality: observations from the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension. *Diabet Med* 2016;33:1060–1066
 65. World Health Organization. Use of glycated Haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: WHO Press; 2011.
 66. Wang JS, Lee IT, Lee WJ, Lin SY, Fu CP, Ting CT, Lee WL, Liang KW, Sheu WH. Performance of HbA1c and fasting plasma glucose in screening for diabetes in patients undergoing coronary angiography. *Diabetes Care.* 2013 May;36(5):1138-40. doi: 10.2337/dc12-1434. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23238660; PMCID: PMC3631876.
 67. Meneilly GS, Elliott T. Metabolic alterations in middle-aged and elderly obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999 Jan;22(1):112-8. doi: 10.2337/diacare.22.1.112. PMID: 10333911.
 68. American Diabetes Association. Expression of Concern. Kathrin Maedler, Desiree M. Schumann, Fabienne Schulthess, José Oberholzer, Domenico Bosco, Thierry Berney, and Marc Y. Donath. *Aging*

- Correlates With Decreased β -Cell Proliferative Capacity and Enhanced Sensitivity to Apoptosis: A Potential Role for Fas and Pancreatic Duodenal Homeobox-1. *Diabetes* 2006;55:2455-2462. DOI: 10.2337/db05-1586. PMID: 16936193. *Diabetes*. 2018 Nov;67(11):2478-2479. doi: 10.2337/db18-ec2018a. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30213821; PMCID: PMC6198338.
69. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, DiPietro L, Cline GW, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003 May 16;300(5622):1140-2. doi: 10.1126/science.1082889. PMID: 12750520; PMCID: PMC3004429.
 70. Yang Li, Guo-Chong Chen, Jee-Young Moon, Rhonda Arthur, Daniela Sotres-Alvarez, Martha L. Daviglius, Amber Pirzada, Josiemer Mattei, Krista M. Perreira, Jerome I. Rotter, Kent D. Taylor, Yii-Der Ida Chen, Sylvia Wassertheil-Smoller, Tao Wang, Thomas E. Rohan, Joel D. Kaufman, Robert Kaplan, Qibin Qi; Genetic Subtypes of Prediabetes, Healthy Lifestyle, and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 20 June 2024; 73 (7): 1178–1187.
 71. Liu, Y., Liu, Y., Zhang, M. *et al.* Cluster-based subgroups of prediabetes and its association with prediabetes progression and regression: a prospective cohort study. *Acta Diabetol* (2024).
 72. Bloomgarden ZT. Measures of insulin sensitivity. *Clin Lab Med*. 2006 Sep;26(3):611-33, vi. doi: 10.1016/j.cll.2006.06.007. PMID: 16938587.
 73. Khalili D, Khayamzadeh M, Kohansal K, Ahanchi NS, Hasheminia M, Hadaegh F, Tohidi M, Azizi F, Habibi-Moeini AS. Are HOMA-IR and HOMA-B good predictors for diabetes and pre-diabetes subtypes? *BMC Endocr Disord*. 2023 Feb 14;23(1):39. doi: 10.1186/s12902-023-01291-9. PMID: 36788521; PMCID: PMC9926772.

EKLER

EK 1: Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU					
SAYI:		Tarih: 13.12.2023			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Açlık kan glukozu ve HbA1c ölçümüne göre prediyabet tanısı alan hastalar içerisinde, 75 gr oral glukoz tolerans testi ile diyabet tanısı alan hastaların sıklığı ve klinik özelliklerinin belirlenmesi			
ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULU ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
	AÇIK ADRESİ				
	TELEFON				
	FAKS				
E-POSTA					
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Mustafa Kanat- Uzm Dr Cundullah Torun- Dr Günel Mamedova			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alınıyor için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐				
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Retrospektif	☐				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0875	Tarih: 13.12.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

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

SAYI:

Tarih: 13.12.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Açlık kan glukozu ve HbA1c ölçümüne göre prediyabet tanısı alan hastalar içerisinde, 75 gr oral glukoz tolerans testi ile diyabet tanısı alan hastaların sıklığı ve klinik özelliklerinin belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

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

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

10.04.2025

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU'NA

Hastanemiz İç Hastalıkları Kliniğinde asistan doktor olarak görev almaktayım. 13.12.2023 tarihinde Etik Kurulunuzda uzmanlık tezim için almış olduğum Etik Kurul Kararındaki **“Açlık Kan Glukozu ve Hba1c Ölçümüne Göre Prediyabet Tanısı Alan Hastalar İçerisinde, 75gr Oral Glukoz Tolerans Testi ile Diyabet Tanısı Alan Hastaların Sıklığı ve Klinik Özelliklerinin Belirlenmesi”** başlığının **“Prediyabetik Bireylerin Metabolik Fenotiplemesi: Beta Hücre Fonksiyonu ve İnsülin Direnci Predominansına Dayalı Bir Analiz”** başlığı ile değiştirilmesini talep ediyorum. Çalışmanın içeriğinde hiçbir değişiklik olmamış olup sadece isim değişikliği yapılmıştır.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

PREDİYABETİK BİREYLERİN METABOLİK FENOTİPLEMESİ: BETA HÜCRE FONKSİYONU VE İNSÜLİN DİRENCİ PREDOMİNANSINA DAYALI BİR ANALİZ

Yazar Giunel Mamedova

Gönderim Tarihi: 11-Nis-2025 10:36AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2642359408

Dosya adı: Dr_Giunel_MAMEDOVA_BaslikVeAbstract.docx (616.3K)

Kelime sayısı: 9357

Karakter sayısı: 63957

PREDİYABETİK BİREYLERİN METABOLİK FENOTİPLEMESİ: BETA HÜCRE FONKSİYONU VE İNSÜLİN DİRENCİ PREDOMİNANSINA DAYALI BİR ANALİZ

ORJİNALLİK RAPORU

% 13 EN	% 11	% 8	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	diabetesjournals.org İnternet Kaynağı	% 1
2	ada.silverchair-cdn.com İnternet Kaynağı	% 1
3	acamedicine.org İnternet Kaynağı	% 1
4	m.moam.info İnternet Kaynağı	% 1
5	1library.net İnternet Kaynağı	<% 1
6	Jack L. Leahy, Nathaniel G. Clark, William T. Cefalu. "Medical Management of Diabetes Mellitus", CRC Press, 2000 Yayın	<% 1
7	www.ohioafp.org İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to VinUniversity Öğrenci Ödevi	<% 1
9	www.science.gov İnternet Kaynağı	<% 1