

T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

PREDİYABET VE TİP 2 DİYABETTE MAGNEZYUMUN
HBA1C ve HOMA-IR ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşan ŞAHİN

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aclan ÖZDER

İSTANBUL - HAZİRAN 2025

T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

PREDİYABET VE TİP 2 DİYABETTE MAGNEZYUMUN
HBA1C ve HOMA-IR ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşan ŞAHİN

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aclan ÖZDER

İSTANBUL - HAZİRAN 2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam s¼recinde, değerli g¼r¼ř ve ¼nerileriyle katkıda bulunan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Aclan ¼ZDER'e teőekk¼r ederim.

Bu s¼rete her zaman yanımda olan, destekleri ve sevgileriyle bana g¼ veren anne ve babama, kardeşlerime en içten Ő¼kranlarımı sunarım.

Hayatıma neşe ve umut katan sevgili yeğenim Aylin'e, desteği ve varlığı için teőekk¼r ederim.

Pandemi d¼neminde kaybettiğimiz t¼m sağlık çalışanı arkadaşlarımıızı anarken, sağlık hizmeti m¼cadelesini birlikte verdiğimiz, bu zorlu s¼rete yanımda olan t¼m değerli çalışma arkadaşlarıma içtenlikle teőekk¼r ederim.

Çalışmam esnasında desteklerini esirgemeyen kıymetli meslektaşlarım ve arkadaşlarım Dr. Dilek Karakuş'a, Dr. Halis Yetkin'e ve değerli arkadaşım Emre Karakuş'a ayrıca teőekk¼r ederim.

Uzmanlık eğitimim s¼resince birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak mesleki gelişimime katkıda bulunan t¼m meslektaşlarıma teőekk¼r ederim.

Dr. G¼lřan ŞAHİN

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanma ve yazımındaki bütün safhalarında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar dahilinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine eklediğimi, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir durumun olmadığını beyan ederim.

Dr. Gülşan ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
BEYAN.....	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET.....	VI
SUMMARY	VII
1. GİRİŞ	1
1.1 Amaç ve Kapsam.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Diyabetes Mellitus.....	3
2.1.1 Tarihçe.....	3
2.1.2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	4
2.1.3 Diyabet Mellitus Tanımı	5
2.1.4 Diyabetes Mellitus Temel Semptomları.....	5
2.1.5 Diyabetin Tanı Kriterleri.....	6
2.1.6 Tip 2 Diyabet İçin Araştırılması Gereken Riskli Durumlar	6
2.1.7 Diyabetes Mellitus Sınıflaması	7
2.1.8 Tip 1 Diyabetes Mellitus	8
2.1.9 Tip 2 Diyabetes Mellitus	9
2.1.10 Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	10
2.1.11 Prediyabet	10
2.1.12 İnsülin Sekresyon Evreleri.....	10
2.1.13 Tip 2 Diyabet Patogenezi.....	10
2.1.14 Tip 2 Diabetes Mellitus Klinik Dönemleri	13
2.1.15 Tip 2 Diyabetes Mellitus'ta İzlem	14
2.1.16 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları	15
2.2 HEMOGLOBİN A1C (HbA1c).....	16
2.3 PREDİYABET	18
2.3.1 Prediyabet Tanımı ve Epidemiyolojisi	20
2.3.2 Prediyabet Tanı Kriterleri.....	21
2.3.3 Prediyabet ve Tip 2 Diyabet Riski	23
2.3.4 Prediyabet ile İlişkili Klinik Durumlar.....	25
2.3.5 Prediyabet ve Makrovasküler Komplikasyonlar	26
2.3.6 Metabolik Sendrom / İnsülin Direnci Sendromunun Bir Komponenti Olarak Prediyabet.....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
3.1 Araştırma Türü	30
3.2 Çalışma Popülasyonu ve Örneklem.....	30
3.3 Veri Toplama Yöntemleri.....	31
3.3.1 Demografik Veriler	31
3.3.2 Biyolojik Veriler	31
3.3.3 Kullanılan Ölçüm Araçları.....	31
3.4 İstatistiksel Analizler	32
3.5 Etik Onay	33
3.6 Sınırlamalar	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ.....	45
7. KAYNAKLAR	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tanı anında temel semptomlar	5
Tablo 2. Bireylerin Demografik Özellikleri	34
Tablo 3. Laboratuvar Parametrelerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler	35
Tablo 4. HbA1c Sınıflamasına Göre Bireylerin Yaş, Cinsiyet, Magnezyum ve Homa-IR Değerlerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 5. HbA1c ile Magnezyum, Homa-IR Değerleri Arasındaki İlişki	38
Tablo 6. Cinsiyet ve Yaş Gruplamasına Göre HbA1c Değerlerinin Karşılaştırılması	40
Tablo 7. Cinsiyet ve Yaş Gruplamasına Göre Magnezyum Değerlerinin Karşılaştırılması	40
Tablo 8. Cinsiyet ve Yaş Gruplamasına Göre Homa-IR Değerlerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 9. Yaş ile HbA1c, Magnezyum, Homa-IR Değerleri Arasındaki İlişki	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HbA1c ile Magnezyum, Homa-IR Değerleri Arasındaki Korelasyon Grafiği	39
---	----

KISALTMALAR

- ADA:** Amerikan Diyabet Derneği
APG: Açlık plazma glukozu
BAG: Bozulmuş açlık glukozu
BGT: Bozulmuş glukoz toleransı
LADA: Latent otoimmün yetişkin diyabeti
MODY: Genç yaşta başlayan erişkin tipi diyabet
BMI/VKİ: Vücut kitle indeksi
CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
DM: Diyabetes Mellitus
HT: Hipertansiyon
GLUT: Glukoz taşıyıcı protein
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR: İnsülin direnci değerlendirme indeksi
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
Mg: Magnezyum
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
PAH: Periferik arter hastalığı
PCOS: Polikistik over sendromu
PBEF: B hücresi öncesi koloni arttırıcı faktör
SPSS: İstatistiksel analiz programı
TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, prediyabet ve tip 2 diyabet hastalarında serum magnezyum düzeylerinin Hba1c ve HOMA-IR üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, retrospektif tanımlayıcı tipte olup Ocak 2023–Nisan 2024 yılları arasında bir eğitim ve araştırma hastanesinin iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran 269 hastanın tıbbi kayıtları incelenerek gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar, Hba1c düzeylerine göre prediyabet ve tip 2 diyabet gruplarına ayrılmıştır. Serum magnezyum, HOMA-IR, yaş, cinsiyet gibi demografik ve biyokimyasal veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Serum magnezyum düzeyi ile Hba1c arasında ters yönlü, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). HOMA-IR düzeyleri ile de benzer şekilde anlamlı bir negatif korelasyon gözlenmiştir. Prediyabet grubunda magnezyum düzeyleri daha yüksek, Hba1c ve HOMA-IR düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur.

Sonuç: Elde edilen bulgular, magnezyum düzeylerinin glisemik kontrol ve insülin direnci üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Prediyabet ve tip 2 diyabetli bireylerde magnezyum düzeylerinin izlenmesi, erken tanı ve metabolik kontrol açısından faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Prediyabet, Tip 2 Diyabet, Magnezyum, Hba1c, HOMA-IR

SUMMARY

Objective: The aim of this study is to evaluate the effect of serum magnesium levels on Hba1c and HOMA-IR in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus.

Material and Methods: This retrospective descriptive study was conducted by analyzing the medical records of 269 patients who visited the internal medicine and endocrinology outpatient clinics of a training and research hospital between 2023 and 2024. Participants were divided into prediabetes and type 2 diabetes groups based on their Hba1c levels. Serum magnesium, HOMA-IR, age, gender and other biochemical parameters were analyzed statistically.

Results: A statistically significant inverse relationship was found between serum magnesium levels and Hba1c values ($p < 0.05$). A similar negative correlation was also observed between magnesium levels and HOMA-IR. Magnesium levels were higher in the prediabetes group, while Hba1c and HOMA-IR levels were lower compared to the type 2 diabetes group.

Conclusion: The findings suggest that serum magnesium may play a role in glycemic control and insulin resistance. Monitoring magnesium levels in individuals with prediabetes and type 2 diabetes may contribute to early diagnosis and metabolic regulation.

Keywords: Prediabetes, Type 2 Diabetes, Magnesium, Hba1c, HOMA-IR

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve Kapsam

Diyabet, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli rol oynayan bağımsız risk faktörlerinden biridir (1). Kardiyovasküler risk açısından koroner arter hastalığı ile eşdeğer kabul edilmektedir (2). Koroner arter hastalığı diyabetli hastalarda önde gelen ölüm nedenidir ve diyabetli hastalarda diyabetli olmayanlara göre 2-4 kat daha sık görülür. Kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni aterogenez ve buna eklenen trombozdur. Anjiyografi ve otopsi çalışmalarında diyabetik hastalarda daha ağır ve yaygın ateromatöz hastalık gözlenmiştir (3).

Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına rağmen, ateroskleroza bağlı hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet sıklıkla edinseldir, yani genellikle yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan aterosklerozun bu klinik sonuçları önlenabilir (4).

Diabetes mellitus, ateroskleroz gelişimi ve buna bağlı koroner arter hastalığı, inme ve miyokard infarktüsü gelişimi için çok önemli bir risk faktörüdür (5, 6, 7,67,68). Ateroskleroz, diyabetik hastalar arasındaki tüm ölümlerin %80'ini oluştururken, diyabetik olmayanlarda bu oran %30'dur. Diyabet tüm hasta gruplarında aterosklerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonlarla daha fazla koroner damar tutulumuna neden olmaktadır (69,70). Kalp kateterizasyonu yapılan diyabetik hastalarda distal ve proksimal koroner arter hastalığı anlamlı olarak daha yüksekti (71-72). Ancak diyabetik hastalarda plak ülserasyonu ve tromboz anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (73,74)

Hipergliseminin derecesi ve süresi, mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için güçlü risk faktörleridir (75); Ancak tip 2 diyabette, makrovasküler komplikasyonların hastanın diyabetinin süresi veya ciddiyeti ile bağlantılı olduğu gösterilmemiştir. (76,77) Hiperglisemi minimal olmasına rağmen, bozulmuş glukoz toleransı bile kardiyovasküler riski artırır (78,79). Tip 2 diyabet gelişimine genetik yatkınlığı olan kişilerde sorun olduğuna dair ilk bulgu diyabet gelişiminden 15-25 yıl öncesine kadar görülebilen insülin direncidir (80). Tip 2 diyabette, hipergliseminin kendisi aterosklerozun ilerlemesini güçlendirmede önemli bir rol oynar.

UKPDS çalışması, tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrol üzerine yapılan en büyük ve en iyi yürütülen çalışmadır. Yeni tanı alan tip 2 diyabetiklerde mikro ve makro anjiyopatiyi azaltmada sıkı glisemik kontrolün etkisi sorgulanmıştır (83,84). Sıkı glisemik kontrol, açlık

plazma glukozunun 106 mg/dl'den az olması olarak tanımlandı ve sıkı glisemik kontrol ile makro ve mikrovasküler komplikasyonlarda anlamlı azalma gösterildi.

Serum visfatin, IL-7 ve kök hücrelerin varlığında B hücresi olgunlaşması için bir öncü görevi gören bir sitokin olarak klonlandı, bu nedenle "B hücresi öncesi koloni arttırıcı faktör" (PBEF) terimi kullanıldı. (1) Visfatin, insülin reseptörüne bağlanır ve insülinometik etkiler gösterir. Bu etki, kültürlenmiş hücrelerde ve hayvan deneylerinde kanıtlanmıştır. Ekzojen visfatin uygulamasının hayvanlarda kan şekerini düşürdüğü gösterilmiştir (15). Çeşitli yayınların ortak sonucu; Obezite ve Tip 2 DM'li hastalarda visfatin ekspresyonu ve salınımı artmış, plazma konsantrasyonları sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur.

Obezite ile ilişkili insülin direncinin deneysel modelinde obezite gelişimi sırasında serum visfatin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (16). Başka bir çalışmada, glikozun adipositlerde visfatin sekresyonunu etkilediği bulunmuştur. Bu etkide süre ve yoğunluk önemli görünmektedir. Obezite gelişiminde artmış visfatin, insülin direnci ile ilişkili görünmektedir (17). Visfatinin sadece beyaz yağ dokusu tarafından değil, aynı zamanda endotoksin ile uyarılan nötrofiller tarafından da üretildiği gösterilmiştir. Akut akciğer hasarı, deneysel inflamasyon ve klinik sepsis modellerinde visfatin düzeylerinin arttığı bulunmuştur (19).

Yine inflamatuvar barsak hastalığında intestinal epitelde serum visfatin ve visfatin mRNA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (21). Ayrıca romatoid artritli hastalarda kan visfatin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (22). Sonuç olarak, visfatin hem insülinometik etkileri ile glisemi düzeltici hem de proinflamatuvar bir mediyatör olarak inflamatuvar süreci başlatır.

Yüksek kolesterol ve LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol, Hs-CRP, yüksek homosistein, fibrinojen düzeyleri, ApoB polimorfizmi, E-selektin ve meyloperoksidaz düzeyleri gibi kardiyovasküler hastalıklar öngörülse de (14), diyabetik hastalarda bu parametrelerin özgüllüğü ve duyarlılığı bilinmemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes Mellitus

2.1.1 Tarihçe

Diabetes Mellitus'un ilk tanımı, İsa'dan 1500 yıl öncesine dayanan Ebers Papirüsü'nde bulunur. Burada bol su içmek ve bol idrara çıkmaktan bahsedilmektedir. Ebers Papirüsü'nün Mısır'ın daha önceki tıbbi eserlerinin bir derlemesi olduğu düşünülmektedir ve bu yönüyle verdiği bilgiler daha önceki yılların bilgilerini yansıtmaktadır. Hint uygarlığının Vedalar çağında, diyabetin bir belirtisi olan poliüriden de bahsedilir. Hipokrat ve Galen gibi ünlü hekimlerin öğretileri, MÖ 600 civarında "Charak Samhita" tıp kitabında toplanmıştır. Burada "Madhumeh" adı verilen bir hastalık anlatılıyor, bu tanım günümüzün diyabet tanımına çok iyi uyuyor. Hastalık ilk kez MS 130-200 yılları arasında yaşamış olan Aretheaus tarafından diyabet olarak adlandırılmıştır.

Aretheaus eserinde diyabeti "Hastalık, et ve uzuvların sulanarak idrara dönüşmesidir. Bu hastalıktan muzdarip hasta asla su içmeye kanmaz, idrarını yapmaktan kendini asla alıkoyamaz, çünkü sıvılar süzülerek (şeker hastalığı: süzme, süzme) vücudundan dışarı akar, böbrekler, mesane, idrar yolları sanki sonuna kadar açık bir kanal gibidir" dedi. Bu hastalıkla ilgili olarak hastaların genellikle şişman insanlar olduğu, çok su içtikleri ve çok idrara çıktıkları, hızla kilo verdikleri ve idrarlarında karıncaların toplandığı yazılmıştır.

Afganistan'ın Belh şehrinde doğup yaşayan büyük İslam alimi İbn-i Sina-i Belhi de diyabeti günümüzdeki tanımına yakın bir şekilde tarif etmiş, teşhis ve tedavi konulu El-Kanun Fi't-Tibb adlı kitap 900'den 1500'e kadar dünyanın dört bir yanındaki tıp fakültelerinde ders kitabı olarak okutulmuştur. Yüzyıllar boyunca diyabetik idrar tatlı olarak biliniyordu, ancak 1674'te Willis hastalığa Diabetes Mellitus (Mellitus: Bal) adını verdi çünkü idrarın tadı bal ve tatlı karışımı gibi.

Pankreas ve hastalık arasındaki ilişki 19. yüzyılın başlarında kuruldu ve 1869'da Langerhans memelilerde pankreas adacıklarını tanımladı. 1921 yılında Frederick Grant Banting ve Charles H. Best, pankreastan özel kimyasal yöntemlerle ilk saf insülini elde etmiş ve 11 Ocak 1922'de 14 yaşındaki Leonard Thomson'ın tedavisinde başarıyla kullanmışlardır. 1926'da bir guanidin analogu olan ilk oral hiperglisemik ajan Synthalin tanıtıldı, ancak ciddi yan etkileri nedeniyle kesildi (15). İnsülinin moleküler yapısı 1955 yılında Sanger tarafından gösterildi ve bu keşif ona Nobel Ödülü'nü kazandı. Steiner, 1967'de insülin öncüsü proinsülini, 1969'da Hodgkin'in

üç boyutlu insülin yapısını ve 1980’de Bell insülin genini gösterdi. Freychetin ve Cuatrecasas, 1985 yılında insülin reseptör genini klonladı (16).

2.1.2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2003 yılında tüm dünyada en az 191 milyon diyabet hastası (toplam dünya nüfusunun %2,8’i) bulunmaktaydı ve 2030 yılında yaklaşık 330 milyon kişinin diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir (22,23). Amerika Birleşik Devletleri’nde tüm diyabet vakalarının %5-10’u tip 1 diyabetir. Asya, Karayipler ve Latin Amerika’da prevalansı çok düşükken (0,1-3,5/100.000), Kuzey Avrupa ülkeleri (Finlandiya), Birleşik Krallık, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Yeni Zelanda, İtalya’nın Sardunya adaları, Portekiz (21-60 /100.000) gibi ülkelerde yüksektir (23).

Diyabet görülme sıklığındaki artış ile kentleşme eğilimi, yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme alışkanlıklarındaki değişim ve obezite arasında paralellik olduğu tespit edilmiştir. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), diyabeti salgın bir hastalık olarak sınıflandırmıştır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri’nin (CDC) 2000 yılından sonra doğan her Amerikalı erkeğin üçte birinin ve kadınların beşte ikisinin diyabetik olacağını tahmin ettiğine dikkat çekmektedir (24, 25).

ADA verilerine göre, 2011 yılı itibariyle, Amerika Birleşik Devletleri’nde diyabet prevalansı 25.800.000’dir (toplam nüfusun% 8.3’ü). Aynı verilere göre 79 milyon prediyabetik hasta bulunmakta ve yıllık yeni vaka sayısı 1.900.000’dir. 2011 yılı verilerine göre 65 yaş üstü 12,8 milyon (toplam nüfusun %26,9’u) diyabet hastası olduğu saptanmıştır (26). Diyabet görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta ve yaşlı nüfus sayısındaki artışa paralel olarak diyabetli hasta sayısının da artacağı tahmin edilmektedir.

Türkiye’de yapılan TURDEP-1 çalışmasının 1997 verilerine göre Türk erişkin nüfusunda diyabet %7.2 (kadınlarda %8, erkeklerde %6.2); Bozulmuş glukoz toleransı% 6.7’dir. TURDEP-2, 2010 yılında 5 coğrafi bölgede 15 il, 90 ilçe ve 270 mahallede 20 yaş üstü 16.696 kadın ve 9.327 erkek olmak üzere toplam 26.499 kişi incelenerek gerçekleştirilmiştir. TURDEP-2 çalışmasının ön raporuna göre diyabet prevalansı %13,7’ye ulaşmıştır (27). 5 yıllık izleme göre Türk erişkinlerinde diyabet prevalansındaki artış oranı %6,7’dir, bu da diyabetik popülasyonun 10-11 yıl içinde iki katına çıktığı anlamına gelmektedir (28). Ulusal Hastalık Yüklü çalışmasının mortalite verilerine göre Türkiye’de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında diyabet %2,2 ile 8. sırada; Erkeklerde 11., kadınlarda 7. önde gelen ölüm nedenidir (29).

2.1.3 Diyabet Mellitus Tanımı

Diabetes Mellitus, insülin hormonu sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir metabolik bozukluk grubudur.

Son 20 yılda, diyabet tanısı önemli ölçüde değişti. 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu ve 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabetin kriterlerini ve sınıflamasını standardize etmeyi amaçlamıştır. Daha sonra 1985 yılında DSÖ tanı kriterleri revize edilmiştir (27, 28). 1997 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) Uzmanlar Komitesi, birçok kişinin 1985 WHO kriterlerine göre diyabet tanısı koyabilecek 2. saat glukoz düzeylerine sahip olmasına rağmen, açlık için belirlenen düzeylere ulaşamaması nedeniyle açlık kan şekeri düzeyi sınırının düşürülmesini önermiştir (27,29). Buna dayanarak, yeni kriterlere göre, açlık glisemisinin venöz plazmada 126 mg/dl'ye (7.0mmol/l) veya kapiller tam kanda 110 mg/dl'ye (6.1mmol/l) düşürülmesi önerildi.

2.1.4 Diyabetes Mellitus Temel Semptomları

Tanı anındaki belirti ve bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tanı anında temel semptomlar.

Tanı anında temel semptomlar		
	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet
Poliüri, susuzluk hissi	++	+
Güçsüzlük, yorgunluk	++	+
Polifaji ve kilo kaybı	++	-
Geçici görme bulanıklığı	+	++
Vulvovajinit ve kaşıntı	+	++
Periferik nöropati	+	++
Enürezis nokturna	+	-
Asemptomatik	-	++

2.1.5 Diyabetin Tanı Kriterleri

2008 revizyonu da dahil olmak üzere 2010 yılında diyabet ve diğer glukoz metabolizması bozuklukları için ADA'nın yeni tanı kriterleri aşağıdaki gibidir;

- 1- Açlık kan şekeri >126 mg/dl (>7.0 mmol/l) ölçülmesi (Oruç, son 8 saat kalorili gıda alınmaması olarak tanımlanır) veya,
- 2- Günün herhangi bir saatinde rastgele alınan venöz plazma örneğinde >200 mg/dl (11.1 mmol/l) glisemi ve diyabetik semptomların ortaya çıkması (diyabetik semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı olarak tanımlanır; rastgele terim son yemekten sonraki herhangi bir zaman olarak tanımlanır) veya,
- 3- 75 gram OGTT sırasında 2. saatte 200>200 mg/dl plazma glukoz değeri. (Test, WHO tarafından tarif edildiği gibi suda çözülmüş 75 g susuz glukoz ile yapılmalıdır). (9).

2011 Ulusal Diyabet Kongresi konsensüsünde %6,5'lik HbA1c > tanı kriteri olarak kabul edilmiştir.

Tanı amaçlı kan şekerinin değerlendirilmesi venöz plazma ölçümlerine dayanır. Plazma glukoz ölçümüne göre serum glukoz değeri

%5, kapiller glukoz ölçümü %7 ve tam kan şekeri ölçümü %11 daha düşüktür. Tam kandan glukoz bakılacağı zaman alındıktan hemen sonra kontrol edilmelidir. Bunun nedeni, glukozun kan hücreleri tarafından kullanılması ve saatte% 7 oranında azaltılmasıdır (30).

2.1.6 Tip 2 Diyabet İçin Araştırılması Gereken Riskli Durumlar

1. VKİ>25 kg/m² olan kişilerde, özellikle santral obezitesi olan kişilerde, FBS 45 yaşından itibaren ölçülmeli ve normale 3 yılda bir tekrarlanmalıdır.
2. VKİ >25 kg/m² olan kişiler, aşağıdaki risk faktörlerinden birine aitlerse daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık taranmalıdır.
 - a- Birinci derece akrabalarında diyabet bulunanlar.
 - b- Diyabet prevalansı yüksek olan etnik gruplara mensup kişiler. (Afrikalı-Amerikalılar, Latinler, Yerli Amerikalılar, Asyalı Amerikalılar, Pasifik adalıları)
 - c- Hipertansif bireyler (>140/90).
 - d- Dislipidemiler (HDL <35 mg/dl ve/veya trigliserid düzeyi >250 mg/dl)
3. Büyük bir bebek (>4 kg) doğurmuş veya daha önce gestasyonel diyabet teşhisi konmuş olanlar.
- 4- Polikistik over sendromlu kadınlar.
- 5- İnsülin direnci (akantozis nigrikans), bozulmuş açlık glukozu (IFG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ile ilişkili diğer klinik durumları olan kişiler.
- 6- Damar hastalığı öyküsü (koroner, periferik veya serebral)
- 7- Düşük doğum ağırlıklı kişiler
- 8- Hareketsiz bir yaşam süren veya fiziksel aktivitesi düşük olan kişiler.
- 9- Doymuş yağlardan zengin, lif bakımından düşük bir diyetle sahip olanlar.
- 10- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullananlar (33).

2.1.7 Diyabetes Mellitus Sınıflaması

2010 ADA kılavuzuna göre DM sınıflaması aşağıdaki gibidir (9).

1. Tip 1 Diabetes Mellitus: Beta hücre yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği.
 - A. İmmün kaynaklı (% 90).
 - B. İdiyopatik (% 10).
 - a. Tip 2 Diabetes Mellitus: Göreceli insülin eksikliği ile insülin direncinin baskın olduğu tipten, insülin direnci ile insülin salgı hatasının baskın olduğu tipe kadar
 - b. Gestasyonel Diabetes Mellitus: Gebelik sırasında teşhis edilen her bir glikoz intoleransı derecesi gestasyonel diyabet olarak tanımlanır.
2. Diğer Özel Türler
 - A. Beta hücre fonksiyonundaki genetik bozukluklar;
 1. Kromozom 20q, Hepatik Nükleer Faktör (HNF)-4 Alfa (MODY 1) (% 3)
 2. Kromozom 7p, Glukokinaz (MODY 2) ^ (% 14)
 3. Kromozom 12q, HNF-1 alfa (MODY 3)^En yaygın şeklidir. (%69)
 4. Kromozom 13, İnsülin Promotör Faktörü -1 (MODY 4) (% <1)
 5. Kromozom 17, HNF-1 Beta (MODY 5) (nadir)
 6. Kromozom 2 Nöro D1 / BETA 2 (MODY 6) (% 1)
 7. Mitokondriyal DNA kusuru
 8. Mutant insülinler
 9. Hiperproinsülinemi
 10. Diğerleri (Wolfram(DIDMOAD) sendromu, MODYx(%11))
 - b. insülinin etkisindeki genetik kusurlar;
 1. A tipi insülin direnci
 2. Cücelik
 3. Rabson-Mendenhall Sendromu
 4. Lipoatrofik diyabet
 5. Diğerleri
 - C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları;
 1. Pankreatit
 2. Travma / Pankreatektomi
 3. Neoplazi
 4. Kistik Fibrozis
 5. Hemokromatozis
 6. Fibrokalkülöz pankreatopati
 7. Diğerleri
 - D. Endokrinopatiler;
 1. Akromegali
 2. Cushing Sendromu
 3. Glukagonoma
 4. Hipertiroidizm
 5. Somatostatinoma
 6. Aldosteronoma
 7. Feokromasitoma

E. İlacı ve Diğer Kimyasallara Bağlı;

1. Vakarı
2. Pentamidin
3. Nikotini Asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksid
7. p-Adrenerjik agonistler
8. Tiyazidler
9. Dilantin
10. a-interferon
11. Proteaz inhibitörleri
12. Atipik antipsikotikler
13. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar;

1. Konjenital Rubella
2. Sitomegalovirüs
3. Coxsackie

G. İmmun Aracılıklı Diyabetin Nadir Formları;

1. Stiff-Man Sendromu
2. Anti-insülin reseptör antikoları
3. Diğerleri

H. Bazen Diyabetle İlişkili Olan Diğer Genetik Bozukluklar;

1. Down sendromu
2. Klinefelter sendromu
3. Wolfram sendromu
4. Friedrich ataksisi
5. Huntington ataksisi
6. Laurence-Moon-Biedl sendromu
7. Myotonik distrofi
8. Porfiri
9. Prader Willi sendromu
10. Diğerleri (Alström sendromu)

4. Prediyabet: Açlık glukoz düzeyleri veya glukoz tolerans test sonuçları bozulmuş olan bu hastalar, ileride diyabete yakalanma riski yüksek olduğu için sınıflandırılır. Bununla birlikte, diyabet için tanısal değildir. (Açlık kan şekeri 100-125 mg/dl, OGTT: 2. saatte 140-199 mg/dl).

2.1.8 Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, insülin sekresyonunun yok denecek kadar az olduğu, beta hücre yıkımı ile karakterize katabolik bir hastalıktır. Tüm diyabetin %5-10'unu oluşturur (34).

TURDEP-1'ye göre Türkiye'de tip 1 diyabet görülme sıklığı 2,8/100000 olarak saptanmıştır (27).

A-İmmün Kaynaklı Tip 1 Diabetes Mellitus: Tip 1 diyabetin %90'ını oluşturur. Pankreasın beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile oluşur. Hastalığa yatkınlığın 2/3'ü çevresel (virüsler, toksinler, emosyonel kökenli), 1/3'ü ise genetikdir. Annesi tip 1 diyabet hastası olan bir çocuk hayatı boyunca %3, babası tip 1 diyabet hastası olan bir çocuk ise %6 risk artışı ile karşı karşıyadır. Dizigotik ikizlerde risk %5'e, monozigotik ikizlerde %12-25'e kadar çıkmaktadır (34).

B-LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adult): Latent otoimmün erişkin diyabeti, klasik tip 1 diyabetten farklı olarak, beta hücre fonksiyonunun kısmen korunması nedeniyle erişkin yaşa kadar belirti vermeyen yavaş ilerleyen tip 1 diyabet şeklidir veya tip 2 diyabet olarak takip edilir.

C- İdiyopatik Tip 1 Diyabet: Tip 1 diyabet hastalarının çok küçük bir kısmı idiyopatik tip 1 diyabet kategorisine girer. Bilinen bir etiolojisi yoktur.

2.1.9 Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tüm diyabetlerin %90-95'ini oluşturur ve toplumda en sık görülen diyabet türüdür. Gelişmiş ülkelerde nüfusun %5-10'u tip 2 diyabet hastasıdır. Genellikle 30 yaşından sonra teşhis edilir ve özellikle 45 yaş üzerinde sıklığı artar (32). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2007 verilerine göre 20-79 yaş arası dünya popülasyonunda tip 2 diyabet prevalansı %6 ve bozulmuş glukoz toleransı %7,5'tir (BGT) (36).

Tip 2 diyabet, insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği olan bireyleri içerir. Bu hastalar genellikle hayatta kalmak için insülin replasmanına ihtiyaç duymazlar. Obezite tek başına insülin direncine neden olabilir. Hastaların %85'i aşırı kilolu veya obezdir. Genetik etkilerin yanı sıra genetik olmayan etkiler de diyabet oluşumunda yer almaktadır. Otoimmün tip 1 diyabete göre daha fazla genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu biliniyor ancak insülin direncinin gelişmesi ve beta hücre ölümüne neden olan genetik yapının ortaya çıkarılması üzerine yapılan çalışmalar başarısız oldu. Bu tür hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon gelişme riski artar. Tip 2 diyabetli hastalarda diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları genellikle bir arada bulunur. Normal beta hücre fonksiyonlarına sahip bu hastalarda, yüksek glukoz seviyeleri yüksek insülin seviyelerine neden olarak diyabet komplikasyonlarının gelişmesine katkıda bulunur (32).

2.1.10 Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabet, ilk olarak hamilelik sırasında tespit edilen herhangi bir glukoz intoleransı türü olarak tanımlanabilir. Gebe kalmadan önce diyabet olduğu bilinen kadınlar bu sınıfa ait değildir (34).

2.1.11 Prediyabet

Daha önce 'Borderline Diyabet' veya 'Gizli Diyabet' olarak adlandırılan IFG ve BGT, artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir (34). Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl (IFG); ve 75 g oral glukoz (BGT) ile OGTT'de 2. saat ölçümü veya 2. saat 140-199 mg/dl varlığı; Kan şekeri normalden yüksek, ancak diyabet teşhisi konacak kadar düşük olan bireyleri tanımlar.

2.1.12 İnsülin Sekresyon Evreleri

1. Erken Evre: Erken insülin salgılanması yemekten sonraki ilk 8-10 dakika içinde gerçekleşir. İnsülinin çoğu bu süre zarfında salınır. Bu dönemde depolanan insülinin salgılandığı düşünülmektedir.
2. Geç Faz: Erken fazdan sonra stimülasyon devam ederse ikinci sekresyon dönemi başlar. 2-3 saat içinde artarak devam eder. Yeni sentezlenen insülinin de bu devre sırasında salındığı düşünülmektedir.
3. Bazal İnsülin Salınım Evresi: Üçüncü saatten sonra başlayan ve 24/36 saat süren bu evrede insülin kendiliğinden düşmeye devam eder.

2.1.13 Tip 2 Diyabet Patogenezi

Glukoz homeostazı göz önüne alındığında klinik olarak belirgin Tip 2 diabetes mellitus tipik olarak 3 patofizyolojik fenomen ile karakterizedir:

1. Azalan insülin duyarlılığı
2. Göreceli insülin yetmezliği olan pankreas beta hücrelerinin disfonksiyonu
3. Karaciğerde glikoz üretiminde artış

Son adımda ifade edilen ve geç bir fenomen olan karaciğerde glikoz üretiminde bir artış; Glukagonun insüline oranındaki değişimin, karaciğer metabolizmasını etkileyerek karaciğerde glukoneogenezin artması sonucu meydana geldiğini göstermektedir (47). İnsülin veya insülin direnci tarafından uyarılan glukoz alımının azalması, tip 2 diabetes mellitus gelişiminde tespit edilebilen en erken işlev bozukluklarıdır. Glukozun hücre içine alımındaki bu bozukluk insülin duyarlılığının azalmasına yol açar (48,49,50).

İnsülin duyarlılığını etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar; yaş, cinsiyet, ırk, vücut yağ kütlesi ve dağılımı, sedanter yaşam, kan basıncı, ailede diyabet öyküsü, sigara kullanımını ve iskemik kalp hastalığıdır (50). Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı konmadan önce hem azalmış insülin fonksiyonu hem de insülin sekresyon bozuklukları mevcut olmalıdır. Bu nedenle, şiddetli insülin direnci olan hastalarda, insülin sekresyonları yeterince arttırılabilirse glukoz seviyeleri normal olabilir (48).

İnsüline bağımlı glukoz transportuna, glukoz transportif proteinler (GLUT'lar) aracılık eder (51, 52). Glikoz taşıyıcı ailesi 11 farklı proteinden oluşur. GLUT-4 izoformu esas olarak bu işlemde sorumludur. GLUT-4, yağ dokusu ve iskelet kasında baskın glikoz taşıyıcısıdır. Çoğu GLUT-4 glikoz taşıyıcısı, uyarılmamış adipositlerde hücre içi rezervuarda bulunur. İnsülin stimülasyonu ile GLUT-4 veziküllerinde ekzositoz oranında artışa yol açar. Bu nedenle, GLUT-4'ün insülin yoluyla plazma membranına translokasyonu vardır. Plazma membranındaki GLUT-4 taşıyıcıları, hormondan bağımsız olarak sürekli olarak endozomal ayırma bölmesine alınır (47).

Düşük GLUT-4 seviyeleri, insülin direncinin gelişmesinden sorumludur ve düşük GLUT-2 seviyeleri, glikoza erken insülin yanıtının olmamasından sorumludur (41). Hücre düzeyinde, insülin direnci, insülin fonksiyonunda bir azalma olarak tanımlanır ve sadece glikozun hücreye alımını değil, aynı zamanda insüline verilen diğer hücresel yanıtları da etkiler. Zamanla, çeşitli sinyal yollarındaki birçok hücre ve dokuda farklı defekt ve bozuklukların farklı kombinasyonları gelişebilir ve bu durum bu tür hastaların klinik fenotiplerinde heterojenlik sağlar (39, 47, 48).

İnsülin hipersekresyonu, insülin direncinde saptanan ilk bozukluktur ve kısa bir süre sonra insülinin periferik etkisinde azalma görülür.

Bununla birlikte, bu değişikliklerin plazma glukoz düzeylerinden bağımsız olduğu bildirilmektedir. Tip 2 diyabette iskelet ve kas dokusunda insülin reseptörü kinaz aktivitesinin düşüklüğü ve glikojen sentaz aktivitesine bağlı olarak insülin aktivitesi azalmaktadır (50). İnsülinin etkinliği, glikozun hücreye alınmasıyla ilgili olaylarla sınırlı değildir. Aynı zamanda insülinin insülin sekresyonunu ve direncini etkileyen düzenleyici gen ağlarında değişiklik yapan genler, mitokondride solunum hızı veya enerji tüketimi, metabolik olarak aktif ve inaktif kas hücrelerinin oluşumu, adipositlerin farklılaşması ve hücre büyümesi gibi birçok farklı genin düzenlenmesinde etkisi vardır.

İnsülin duyarlılığı ve hücre içi lipid metabolizması ile ilişkili besin molekülleri, metabolitler, hormonlar, büyüme faktörleri, inflamatuvar sinyaller ve ilaçlar tarafından indüklenen hücresel bilginin transkripsiyon faktörleri ile entegrasyonuna en iyi örnek peroksizomal proliferatör aktivatör reseptörler (PPAR'lar) ve sterol düzenleyici element

bağlayıcı proteinlerdir (SREBP'ler) (47,53). Peroksizmal proliferatör aktivatör reseptörlerinin farklı izoformları vardır. Alfa formu esas olarak karaciğer tarafından ifade edilir. Yağ asidi metabolizmasında merkezi bir rol oynar ve fibrat içeren ilaçlar için bir hedeftir. Beta ve delta formları birçok farklı dokuda eksprese edilir ve bu ekspresyonun belirli yağ asitleri tarafından düzenlenmesi kuvvetle muhtemeldir. Gama formu, adipogenez ve insülin duyarlılığının kontrolünde anahtar rol oynar (47,54).

Fizyopatolojik olarak insülin direnci ve insülin eksikliği tek başına plazma glukoz düzeylerini etkilemektedir. İnsülin sekresyonu ve periferik etkisi glukoz homeostazını iki şekilde düzenler. Artan glikoz seviyeleri insülin sekresyonunu uyarır, bu da zamana ve konsantrasyona bağlı olarak plazma glikozunu düşürür (47). Plazma glukozu 140 mg/dl'nin altına düştüğünde normalden ortalama 2 kat daha fazla insülin salgılanırken, 140'ın üzerindeki değerlerde beta hücreleri bu artışı sürdüremez ve insülin salgısı azalır. Bu dönemden sonra hepatik glikoz üretimi artmaya başlar.

Plazma glukozu 250 mg/dl'nin üzerinde olan tip 2 diyabetiklerde bazal insülin düzeyleri normal veya yüksek olabilir. Bu kombinasyon, önemli derecede insülin direnci olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca hiperinsülinemi ve BGT, tip 2 diabetes mellitus gelişme riskinin arttığını gösteren önemli bulgulardır (50). Sonuç olarak; Tip 2 diyabetli hastalarda iki ana fizyopatolojik kusur vardır; anormal insülin salınımı ve hedef dokularda insülinin etkisine direnç. Hangisinin öncelikli olduğu belli değil.

Tip 2 diabetes mellitus üç aşamada ilerler. İlk dönemde insülin direncine bağlı insülin yüksekliği olmasına rağmen kan şekeri seviyesi normal sınırlardadır. İkinci dönemde insülin direnci belirginleşirken, yüksek insülin seviyelerine rağmen tokluk hiperglisemisi gelişir. Üçüncü dönemde insülin direncinde ilerleme olmamasına rağmen insülin salınımında azalma meydana gelir ve açlıkla bile hiperglisemi gelişerek aşikar şeker hastalığı ile sonuçlanır.

Hiperglisemi sadece bir sonuç değildir. İnsülin duyarlılığını azaltarak ve hepatik glikoz üretimini artırarak diyabetik hastalarda glikoz toleransını daha da bozabilir. Yani başka bir neden olmaksızın sadece yüksek glikoz seviyeleri pankreastan insülin salgılanmasını bozabilir ve insülin direnci (glukotoksisite) oluşturabilir.

Birinci faz insülin salgısının kaybı yani erken insülin yanıtı, Tip 2 diyabet gelişiminde önemli rol oynar. Bu yanıtın kaybı da geç hiperglisemi ve hiperinsülinemiden sorumludur. Plazma glukoz düzeyi 140 g/dl'nin altında olan tip 2 diyabet hastalarında oral glukoz verilen yanıtın tamamında insülin sekresyonu azalmıştır. İnsülin direnci olmayan ancak toplam insülin salgısı azalan kişilerde de tip 2 diyabete yakalanma riski artar. Tip 2 diyabetiklerde glisemik regülasyon sağlandığında normal bir salınım

profili elde etmek mümkündür. Bu durum Tip 2 diyabette glukotoksisitenin insülin sekresyonu üzerine etkisini gösteren önemli bir bulgudur (47, 50).

Diyabetik hastaların dolaşımında bulunan yüksek serum yağ asitleri, karaciğerde insülinin etkisine karşı bir dirence yol açar. Artan yağ oksidasyonu, glikoz alımını ve glikojen sentezini (lipotoksisite) bozabilir (40).

Glukotoksisiteye ek olarak, lipotoksisite, tip 2 diyabetin patofizyolojisinde yer alan olaylardan biridir. Normalde, glikoz; Glikolizi ve Krebs döngüsünü uyararak insülin sekresyonunu etkiler ve serbest yağ asitleri yağlı asil CoA esterlerini artırarak insülin sekresyonunu etkiler. Ancak plazma glukozunun ve serbest yağ asidinin uzun süre yüksek seyretmesi insülin salgısının azalmasına neden olur.

Tip 2 diyabetlilerin pankreasta adacık amiloid polipeptid (amelin) adı verilen bir maddenin saptanması ve sıçanlarda insülin salgısını baskılaması bu maddenin diyabet patogeneğinde rol oynadığını düşündürse de, son yıllarda yapılan çalışmalarda normal insanlarda plazma amelin düzeylerinin yüksek olmasına rağmen tip 2 diyabetin patogeneğinde amelinin önemli bir rolü olmadığı gösterilmiştir. insülin sekresyonu üzerine amelin infüzyonunun olmamasının tip 2 diyabetin patogeneğinde önemli bir rolü olduğu gösterilmemiştir (47, 50). Tip 2 diyabetiklerde fizyolojik olarak insülin salgısını arttıran önemli bir gastrointestinal hormon olan GLP-1 düzeylerinin normal veya artmış olduğu ancak etkisinin azaldığı görülmüştür (47). GLP-1 ve GİB'yi içeren inkretin, gastrointestinal hormonlardan biridir. Yemek yedikten sonra pankreas beta hücreleri salgılar ve insülin salınımını uyarır. DPP-4 enzimi inkretini parçalar. Diabetes mellitus tedavisinde yeni DPP-4 inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır (305).

2.1.14 Tip 2 Diabetes Mellitus Klinik Dönemleri

Hipergliseminin giderek gelişmesi ve klasik belirtilerin başlangıçta çok belirgin olmaması nedeniyle hastalara uzun yıllar tanı konulamayabilir. Ancak bu hastalarda mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişme riski artmıştır. (54,55)

1- Klinik Öncesi Diyabet Dönemi (Normoglisemik Hiperinsülinemik Dönem):

Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir ancak normalden daha fazla insülin salgılanarak mevcut periferik insülin direnci aşılmaya çalışılır ve bu sayede açlık ve tokluk şekerleri normal sınırlarda tutulur. OGTT normaldir (56).

2- Bozulmuş Glukoz Toleransı (Postprandiyal Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem):

Bozulmuş glukoz toleransını belirleyebilmek için OGTT yapmak gereklidir.

OGGT'de 2. saat plazma glukoz düzeyinin 140-200 mg/dl (ADA 2008 kriterlerine göre) olduğu durumlarda glukoz tolerans bozukluğu söz konusudur ve IKT olarak adlandırılır. Bu hasta grubunda henüz klinik diyabet oluşmamıştır. Üstelik çoğu günlük yaşamlarında öglisemiktir. Açlık plazma glukoz düzeyi 100-126 mg/dl arasındadır. OGTT ile 2. saatte plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl'nin altında olan bu hastalarda açlık glisemi homeostazı bozukluğu vardır (57). Ancak bu durum diyabet tanısı için yeterli değildir. BAG grubu hastalar genellikle IKT formuna dönüşürler. BGT genellikle BAG ile ilişkilendirilir. Bununla birlikte, postprandiyal hiperglisemi BGT için daha duyarlı bir göstergedir, çünkü BGT'de karaciğerden glukoz çıkışını önlemek için yeterli insülin etkisi vardır ve açlık hiperglisemisi yoktur. IFF ve BGD insidansı yaşla birlikte artmaktadır (58). BGT ve IFG'li hastaları tanımlamak önemlidir, çünkü bu grup pre-diyabeti temsil eder. IFG ve BGT'li kişilerde diabetes mellitus riski yüksektir, ancak KKG'li tüm kişilerde diyabet gelişmez ve bazıları normal glukoz toleransı geliştirir. Diğerleri yıllarca BGT ile yaşamaya devam ediyor. Diyabet gelişmediği sürece, bu kişilerde diyabete özgü mikrovasküler komplikasyonlar yoktur.

3- Açık Diyabet (Hiperglisemik Hipoinsülinemik Dönem)

İnsülin direncinin giderek artmasıyla birlikte kompanzasyon bozulmaya başlar ve bu arada, karaciğerde glikoz üretimi artar ve plazma glisemisinde bir artışa yol açar. İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde, artan glisemi insülin salgısındaki artışla telafi edilemediği için glukoz toksisitesi nedeniyle beta hücreleri daha az insülin salgılamaya başlar. İnsülin sekresyonunda birinci faz insülin sekresyonunun kaybı ve insülin pulsallitesinin bozulması gibi kalitatif anormallikler, insülinin dokular üzerindeki etkisini bozarak doğrudan insülin direncine yol açabilir. Ek olarak, insülin eksikliği altta yatan insülin direncini şiddetlendirir (56). Açık tip 2 diyabetiklerde, açlık hiperglisemisi ve tokluk hiperglisemisinde artış karakteristiktir. Bu durum, hepatik glukoz üretiminin baskılanamaması ve periferik glukoz kullanımının azalmasından kaynaklanır.

2.1.15 Tip 2 Diyabetes Mellitus'ta İzlem

Tip 2 diyabette diyabetin klinik semptomlarının başlamasından önce, beta hücre uyarılarına veya insüline ihtiyaç duyulmadan önce ve gliseminin diyet ve egzersizle ayarlanabildiği dönem, erken klinik dönem olarak kabul edilir. Uzun bir süre sonra beta hücre rezervi tükenebilir ve hasta insüline bağımlı hale gelir. Buna geç klinik dönem denir. Kesin tanı, klinik belirtilerin varlığını, metabolik ve insülin direncinin varlığını araştıran tetkiklerle konur.

2.1.16 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Hem diyabetin kendisi hem de uzun dönem komplikasyonları sadece hastayı değil, hasta yakınlarını, çevreyi ve toplumu sosyal ve ekonomik olarak ilgilendiren sonuçlar doğurmaktadır.

İ. Akut (metabolik) komplikasyonlar (62)

- Hiperosmolar ketotik olmayan koma S Hipoglisemi S Laktik asidoz
- Diyabetik ketoasidoz

II. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar (63, 64)

- Mikrovasküler komplikasyonlar
 1. Diyabetik nefropat
 2. Diyabetik retinopati
 3. Diyabetik nöropati

B. Makrovasküler Komplikasyonlar:

1. Diyabetik kalp hastalığı (koroner arter hastalığı, dilate kardiyomiyopati, kardiyak otonomik nöropati)
2. Periferik arter hastalığı (hipertansiyon, topallama, iskemi, amputasyon)
3. Serebrovasküler hastalık (iskemik serebrovasküler kaza, hemorajik serebrovasküler kaza)

C. Diğer kronik komplikasyonlar

1. Gastrointestinal (gastroparezi, ishal)
2. Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu)
3. Dermatolojik
4. Kemik mineral metabolizması bozuklukları
5. Psikolojik ve psikiyatrik bozukluklar

Yeni tanı alan tip 2 diyabetlilerin %20-30'unda diyabetik retinopati, %10-20'sinde mikroalbüminüri (%40'ında hiperfiltrasyon), %30-40'ında HT, %50-80'inde dislipidemi ve %80-100'ünde vasküler disfonksiyon görülmektedir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önemli bir yer tutmaktadır (65).

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ileri ateroskleroza sekonder olarak gelişir. Diyabet, ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Diyabetik olmayanlarda da gözlenen kardiyovasküler değişikliklerden farklı değildirlir. Ancak bu kardiyovasküler değişiklikler diyabetik hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta ve daha hızlı ve agresif bir şekilde ilerlemektedir. Tip 2 diyabetlilerde ölümlerin %80'inin nedeni makrovasküler komplikasyonlardır ve bunların %60'ı koroner kalp hastalığına bağlıdır. Özellikle insülin direnci olan Tip 2 diyabette hiperinsülinemi, muhtemelen düz kas hücre çoğalmasımı uyararak makrovasküler hastalık oluşumunda etkilidir. Tip 2 diyabetlilerde hipertansiyon görülme sıklığı en az 2 kat daha fazladır. Bu hastalarda hipertansiyon iyi tedavi edildiğinde makrovasküler komplikasyonların morbidite ve mortalitesinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (66).

2.2 HEMOGLOBİN A1C (HbA1c)

Hemoglobin A1c (HbA1c), kandaki glukozun hemoglobine bağlanarak oluşturduğu bir moleküldür ve kan şekeri kontrolünün uzun vadeli bir göstergesi olarak kullanılır. HbA1c testi, bir bireyin son 2-3 ay içindeki ortalama kan glukoz düzeylerini değerlendiren önemli bir biyokimyasal testtir. Bu test, özellikle diyabet yönetiminde kritik bir rol oynar, çünkü hemoglobin molekülü ömrü boyunca (yaklaşık 120 gün) glukozla maruz kalır. HbA1c değerleri yüzde cinsinden ifade edilir ve bu oran ne kadar yüksekse, kan şekeri düzeylerinin de o kadar yüksek olduğu anlaşılır (67).

Normal bir kişide HbA1c seviyeleri %4 ile %5,6 arasında olmalıdır. %5,7 ile %6,4 arasındaki değerler, prediyabet veya diyabet riski taşıyan bireyleri işaret eder. Diyabet tanısı konmuş bir kişide ise bu oran %6,5 veya üzeri olabilir. Diyabetli bireyler için önerilen hedef değer, genellikle %7'nin altında tutulmasıdır. Bu seviyeler, hastanın kan şekeri kontrolünü sağlıklı bir şekilde yönetip yönetmediğini değerlendirmede kullanılır (68,69).

HbA1c testi, açlık ya da belirli bir saatte yapılması gereken testlerden biri değildir; günün herhangi bir saatinde yapılabilir ve kan şekeri seviyelerindeki kısa vadeli dalgalanmalardan etkilenmez. Bu özelliği, HbA1c'yi diyabetin teşhis ve takibinde güvenilir bir araç haline getirir (70).

HbA1c'nin en önemli klinik faydası, diyabet hastalarının uzun dönem glukoz kontrolünü izleyebilmesidir. Yapılan çalışmalarda, yüksek HbA1c seviyelerinin diyabetin birçok komplikasyonu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği, nöropati ve retinopati gibi komplikasyonlar, sürekli yüksek HbA1c seviyelerine sahip bireylerde daha yaygın olarak görülür (71).

HbA1c seviyesi, insülin tedavisi gören veya oral antidiyabetik ilaçlar kullanan bireylerde de tedavinin etkinliğini değerlendirir. HbA1c seviyesindeki düşüş, tedavinin kan şekeri seviyelerini kontrol altına almadaki başarısını gösterir. Ayrıca, yaşam tarzı değişiklikleri ve diyetle yapılan müdahalelerin kan şekeri üzerindeki uzun vadeli etkileri de bu test ile izlenebilir (72).

HbA1c'nin bir diğer önemli klinik yönü, prediyabetin erken teşhisinde ve tip 2 diyabetin önlenmesinde oynadığı roldür. Yüksek HbA1c seviyelerine sahip bireyler, diyabet geliştirme riski altındadır ve bu kişilerde yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kaybı, egzersiz ve beslenme düzenlemeleri ile diyabetin gelişimi önlenabilir. Aynı zamanda,

HbA1c seviyelerinin izlenmesi, diyabetin komplikasyonlarını önlemede kritik bir role sahiptir (73).

HbA1c testi, kısa vadeli kan şekeri ölçümlerine göre birçok avantaja sahiptir. Örneğin, günlük kan şekeri ölçümleri, bireyin kan şekeri seviyelerinde anlık dalgalanmaları gösterebilirken, HbA1c testi uzun vadeli ortalama bir bakış sunar. Bu, diyabet yönetiminde daha doğru ve kapsamlı bir değerlendirme sağlar. Ayrıca, HbA1c testi, açlık gerektirmediği için hasta açısından daha pratiktir ve günlük yaşamda daha kolay uygulanabilir (74).

Ancak HbA1c testinin bazı sınırlamaları da vardır. Özellikle anemi, böbrek hastalığı veya kan kaybı gibi durumlar, bu testin doğruluğunu etkileyebilir. Aynı şekilde, bazı genetik hemoglobin bozuklukları da (örneğin, hemoglobinopati) test sonuçlarını yanıltabilir. Ayrıca, HbA1c testi, anlık kan şekeri seviyeleri hakkında bilgi vermez; bu nedenle hastalar hipoglisemi veya hiperglisemi gibi akut durumları göz ardı edebilir (75,76).

Farklı popülasyonlarda HbA1c seviyeleri değişkenlik gösterebilir. Örneğin, Afrika kökenli Amerikalılar ve Hispaniklerde, beyaz popülasyonlara göre daha yüksek HbA1c seviyeleri gözlemlenmiştir. Bu farklılıklar, genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanabilir ve bu durum, diyabet yönetiminde bireysel yaklaşımların önemini vurgular (77). Ayrıca yaşlı bireylerde HbA1c seviyeleri daha yüksek olabilir, bu da yaşa bağlı değişikliklerin ve hastalık yükünün bir göstergesi olarak kabul edilir (78).

Gebelik döneminde de HbA1c testinin önemi büyüktür. Gebelik diyabeti olan kadınlar, hem kendileri hem de bebekleri için uzun vadeli komplikasyon riski taşır. Gebelik sırasında HbA1c seviyelerinin izlenmesi, hem annenin hem de fetüsün sağlığını korumak açısından kritiktir (79). Hemoglobin A1c, diyabet yönetimi ve teşhisi için son derece önemli bir biyokimyasal belirteçdir. Diyabetli bireylerde, HbA1c seviyelerinin düzenli takibi, tedavi etkinliğini değerlendirmede ve komplikasyonları önlemede hayati bir rol oynar. Prediyabet ve diyabet riskini belirlemede de etkili olan bu test, kan şekeri kontrolünün sağlanmasında önemli bir yere sahiptir. Ancak, testin sınırlamaları göz önüne alındığında, doktorlar test sonuçlarını bireysel hastaların sağlık durumu ve geçmişleri ışığında değerlendirmelidir (80,81).

2.3 PREDİYABET

Prediyabet, bireylerde kan şekeri seviyelerinin normalden yüksek olmasına rağmen diyabet tanısı koymak için yeterli yükseklığe ulaşmadığı bir durumdur. Genellikle tip 2 diyabetin öncüsü olarak kabul edilir ve bu aşamada müdahale edilmezse, bireylerin büyük bir kısmında tip 2 diyabet gelişebilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA), prediyabeti glukoz metabolizmasının bozulduğu ancak tam anlamıyla diyabetin gelişmediği bir ara durum olarak tanımlamaktadır (82).

Prediyabet, genellikle açlık plazma glukozunun 100 ila 125 mg/dL arasında olduğu, oral glukoz tolerans testinde (OGTT) iki saatlik glukoz seviyesinin 140 ila 199 mg/dL arasında olduğu veya HbA1c seviyesinin %5.7 ila %6.4 arasında olduğu durumlar için kullanılır. Bu değerler, kişilerin diyabet geliştirme riskinin arttığını gösterir. Bununla birlikte, bu seviyeler kişinin tam bir diyabet hastası olduğu anlamına gelmez, ancak dikkat edilmesi gereken önemli bir sağlık sorunudur (83).

Prediyabet, dünya genelinde hızla artan bir sağlık problemi olarak dikkat çekmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre, dünya genelinde milyonlarca insan prediyabet tanısı almıştır ve bu sayı her yıl artış göstermektedir. 2019 itibarıyla dünya genelinde yaklaşık 374 milyon yetişkinde prediyabet olduğu tahmin edilmektedir ve bu bireylerin büyük çoğunluğunda, sonraki yıllarda tip 2 diyabet gelişme riski bulunmaktadır (84). Özellikle Batı ülkelerinde, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve obezite oranlarındaki artış, prediyabet prevalansının yükselmesine neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalar, 20 yaş üzeri yetişkinlerin yaklaşık %34'ünün prediyabet ile yaşadığını göstermiştir (85). Bunun yanı sıra, prediyabetin sıklığı yaşla birlikte artmakta ve 65 yaş üzerindeki bireylerde bu oran %48'e kadar çıkmaktadır. Bu durum, yaşlanan popülasyonun diyabet gelişme riski açısından ciddi bir tehdit oluşturduğunu işaret etmektedir (86).

Prediyabetin gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. Obezite, özellikle abdominal yağlanma, prediyabet için en önemli risk faktörlerinden biridir. Yağ dokusu, insülin direnci geliştirme eğilimindedir ve bu da kan şekeri seviyelerinin yükselmesine yol açar (87). Ayrıca, sedanter yaşam tarzı, yetersiz fiziksel aktivite ve kötü beslenme alışkanlıkları da prediyabet riskini artıran diğer faktörlerdir. Genetik yatkınlık da prediyabet gelişiminde önemli bir rol oynar. Ailede tip 2 diyabet öyküsü olan bireylerde prediyabet ve diyabet gelişme riski daha yüksektir (88). Ek olarak, yaş, hipertansiyon, dislipidemi (yüksek trigliseritler ve düşük HDL kolesterol), gestasyonel diyabet öyküsü ve polikistik over sendromu (PCOS) gibi diğer sağlık sorunları da prediyabet riskini artıran faktörler arasında yer alır (89).

Prediyabet, insülin direncinin artmasıyla karakterizedir. İnsülin, pankreasta üretilen ve kan şekerinin hücrelere taşınmasına yardımcı olan bir hormondur. İnsülin direnci geliştiğinde, hücreler insülinin etkilerine karşı duyarsız hale gelir ve bu da kan şekeri seviyelerinin artmasına neden olur. İnsülin direncine ek olarak, pankreastaki beta hücrelerinin insülin üretme kapasitesi de zamanla azalabilir, bu da kan şekerinin daha da yükselmesine yol açar (90).

Prediyabetin gelişiminde, hem genetik faktörler hem de çevresel faktörler etkilidir. İnsülin direnci genellikle fazla kilolu bireylerde ve obezlerde daha yaygındır, ancak genetik yatkınlık da önemli bir rol oynar. Ayrıca, kronik düşük düzeyde inflamasyon ve oksidatif stres gibi biyokimyasal süreçler de prediyabet gelişiminde etkili olabilir (91). Prediyabetin tip 2 diyabete dönüşme riski yüksek olsa da, bu sürecin önlenmesi mümkündür. Yaşam tarzı değişiklikleri, prediyabetin yönetiminde ilk basamaktır ve en etkili strateji olarak kabul edilir. Düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı bir diyet ve kilo kaybı, insülin direncini azaltabilir ve kan şekeri seviyelerinin normal seviyelere geri dönmesine yardımcı olabilir (92).

Diyet açısından, düşük glisemik indeksli gıdalar tercih edilmeli, rafine karbonhidratlar ve şekerden uzak durulmalıdır. Ayrıca, doymuş yağların tüketimi azaltılmalı ve daha çok bitkisel yağlar ve omega-3 yağ asitleri tercih edilmelidir (93). Günlük en az 150 dakika orta şiddetli egzersiz (yürüyüş, yüzme, bisiklet) önerilmektedir. Bazı durumlarda, yaşam tarzı değişiklikleri yeterli olmayabilir. Bu durumda doktorlar, metformin gibi ilaçları önerebilir. Metformin, karaciğerin glukoz üretimini azaltarak ve insülin duyarlılığını artırarak çalışır. Ancak, ilaç tedavisi genellikle prediyabet yönetiminde ikinci basamak olarak görülür ve öncelik her zaman yaşam tarzı değişikliklerine verilmelidir (94).

Prediyabetin yönetiminde karşılaşılan en büyük zorluklardan biri, birçok bireyin bu durumu fark etmemesidir. Prediyabet genellikle semptomsuz ilerler, bu nedenle birçok kişi prediyabet tanısı almadan önce yıllarca bu durumda olabilir. Bu da tip 2 diyabetin gelişme riskini artırır. Bu nedenle, yüksek risk grubundaki bireylerin (örneğin obezler, ailede diyabet öyküsü olanlar) düzenli olarak kan şekeri testi yaptırması önerilmektedir (95). Bir diğer zorluk ise, prediyabetin yönetiminde uzun süreli yaşam tarzı değişikliklerini sürdürmenin zor olmasıdır. Bireylerin kilo vermesi ve fiziksel aktiviteyi sürdürmesi, yaşam tarzı ve motivasyon gibi faktörlerle yakından ilişkilidir. Bu nedenle, prediyabetin yönetiminde psikososyal destek ve sürekli izlem de önemli unsurlar olarak öne çıkmaktadır (96). Prediyabet, tip 2 diyabet gelişimi için önemli bir uyarı işareti olup, bu aşamada yapılacak müdahalelerle diyabet ve beraberindeki komplikasyonlar önenebilir. Yaşam tarzı değişiklikleri, prediyabetin yönetiminde temel rol oynar ve erken teşhis ile tip 2 diyabetin önüne geçilebilir. Bu nedenle,

prediyabet riski taşıyan bireylerin düzenli sağlık kontrolleri yaptırılmaları ve sağlıklı bir yaşam tarzını benimsemeleri önemlidir.

2.3.1 Prediyabet Tanımı ve Epidemiyolojisi

Prediyabet, kan glukoz seviyelerinin normalin üzerinde ancak diyabet tanısı için yeterli düzeyde olmaması durumudur. Başka bir deyişle, prediyabet, tip 2 diyabetin öncüsü olarak kabul edilir. Bu durumda, vücut insüline karşı duyarlılığını kısmen kaybetmiştir, ancak tamamen diyabetik bir durum söz konusu değildir. Prediyabet, bireylerin insülin direnci geliştirdiği ancak kan şekeri düzeylerinin henüz diyabet seviyelerine ulaşmadığı bir aşamadır (97).

Prediyabet genellikle kan şekeri ölçümleri ile tanımlanır. En yaygın ölçümlerden biri açlık plazma glukozu (APG) testidir. Prediyabet için APG değerleri 100-125 mg/dL arasında olmalıdır. Diğer bir önemli test ise oral glukoz tolerans testi (OGTT)'dir. Prediyabet tanısı koymak için OGTT değerleri iki saat sonra 140-199 mg/dL arasında olmalıdır. Hemogloblin A1C (HbA1c) testi de prediyabeti belirlemede kullanılır; bu değer %5,7 ile %6,4 arasında olmalıdır (98,99).

Prediyabet, çoğu zaman semptomsuz ilerler ve genellikle rutin sağlık taramalarında keşfedilir. Bu sessiz ilerleyiş, hastalığın erken teşhisini zorlaştırır ve bu durum bireylerin tip 2 diyabet geliştirme riskini artırır. Prediyabetin temel nedeni insülin direncidir. Bu durumda, hücreler glukozu enerji olarak kullanmak için insülini yeterince etkili bir şekilde kullanamazlar, bu da kan glukoz seviyelerinin artmasına yol açar (100). Prediyabet, dünya genelinde giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, prediyabetli bireylerin sayısı 2020 yılında yaklaşık 470 milyon olarak tahmin edilmiştir ve bu rakamın 2045 yılına kadar 700 milyona ulaşması beklenmektedir (101). Prediyabet sıklığı, özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygındır. Bunun temel nedenleri arasında, kötü beslenme alışkanlıkları, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği yer alır (102). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalara göre, 18 yaş üzeri yetişkinlerin %34'ü prediyabetlidir ve bu oran 65 yaş üzeri bireylerde %50'ye kadar çıkmaktadır (103). Prediyabet prevalansı, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hızla artmaktadır. Bu durum, yaşam tarzı değişiklikleri, hızlı kentleşme ve sedanter yaşamın yaygınlaşması ile ilişkilidir (104). Aynı zamanda, prediyabet prevalansı yaşla birlikte artma eğilimindedir. 45 yaş üzeri bireylerde prediyabet görülme sıklığı, daha genç yaş gruplarına kıyasla daha yüksektir (105).

Sadece bir sağlık sorunu olmanın ötesinde, bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve sağlık sistemine ekonomik yük getiren bir durumdur. Dünya genelinde sağlık maliyetlerinin artmasında önemli bir payı olan prediyabet, önlenabilir bir

hastalık olmasına rağmen yeterince erken teşhis edilmemesi nedeniyle tip 2 diyabet ve beraberinde gelen komplikasyonlarla sonuçlanmaktadır (106). Prediyabet gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel ve yaşam tarzı faktörleri de önemli rol oynar. Obezite, prediyabetin en önemli risk faktörlerinden biridir. Aşırı kilolu olmak, insülin direncini artırarak kan şekerinin kontrol edilmesini zorlaştırır. Bunun dışında, ailede tip 2 diyabet öyküsü olan bireyler, prediyabet geliştirme açısından daha yüksek risk altındadır (107). Ayrıca, fiziksel aktivite eksikliği, yüksek kalorili diyetler, işlenmiş gıda tüketimi ve yüksek stres seviyeleri de prediyabet riskini artıran diğer önemli faktörlerdir. Bazı etnik gruplarda prediyabet sıklığı daha yüksektir; örneğin, Afrika kökenli Amerikalılar, Hispanikler ve Asya kökenli bireyler bu durumdan daha fazla etkilenmektedir (108).

Dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmekte ve yaygınlığı hızla artmaktadır. Sağlık sistemleri, prediyabetin erken teşhisi ve tedavisi konusunda önleyici tedbirler almakta zorlanmaktadır. Bu nedenle, yaşam tarzı değişiklikleri ve düzenli sağlık taramaları, prediyabetin önlenmesi ve tip 2 diyabetin gelişiminin engellenmesi açısından hayati öneme sahiptir. Kilo kontrolü, düzenli egzersiz ve sağlıklı beslenme, prediyabetin ilerlemesini durdurabilecek veya geri çevirebilecek başlıca önlemler olarak öne çıkmaktadır (109,110).

2.3.2 Prediyabet Tanı Kriterleri

Prediyabet, glukoz metabolizmasının bozulduğu, ancak tip 2 diyabetin tam anlamıyla gelişmediği bir ara durum olarak tanımlanır. Bu durumda bireylerin kan şekeri seviyesi normalin üzerindedir, ancak henüz diyabet tanısı koymak için yeterli düzeyde değildir. Prediyabet tanısı, bireylerin ileride diyabet geliştirme riskinin yüksek olduğunu işaret eder. Bu dönemde yapılan müdahaleler, tip 2 diyabetin gelişmesini önleyebilir veya geciktirebilir (111,112).

Prediyabet tanısı koymak için üç temel test kullanılmaktadır:

1. Açlık Plazma Glukoz (FPG) Testi:

Bu test, bireyde en az sekiz saatlik açlıktan sonra alınan kan örneğinden plazma glukoz seviyesinin ölçülmesiyle yapılır. FPG testine göre:

- Normal: <100 mg/dL
- Prediyabet: 100-125 mg/dL (Bu durum bozulmuş açlık glukozu olarak da adlandırılır)
- Diyabet: ≥ 126 mg/dL (113).

2. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT):

OGTT, bireyin açlık kan şekeri ölçümünden sonra 75 gram glukoz içeren bir sıvı içip iki saat sonra tekrar kan şekeri ölçülmesiyle yapılır. Bu test, vücudun glukozu nasıl metabolize ettiğini değerlendirir. OGTT'ye göre:

- Normal: <140 mg/dL
- Prediyabet: 140-199 mg/dL (Bu durum bozulmuş glukoz toleransı olarak adlandırılır)
 - **Diyabet: ≥ 200 mg/dL (114,115).**

3. Hemoglobin A1C (HbA1c) Testi:

HbA1c testi, son üç ay içerisindeki ortalama kan şekeri seviyesini gösterir. Bu test, kan şekeri seviyesinin uzun vadeli kontrolünü değerlendirmek için önemli bir araçtır. HbA1c değerine göre:

- Normal: <5.7%
- Prediyabet: %5.7 - %6.4
 - **Diyabet: $\geq 6.5\%$ (116).**

Bu üç testten birinin prediyabet değerleri aralığında olması, bireyin prediyabet tanısı almasına neden olur. Genellikle birden fazla test yapılması önerilir ve tanı için birkaç testin birleştirilmesi daha doğru sonuçlar verir (117).

Tanısal Kriterlerin Karşılaştırılması:

Prediyabet tanısı koymada kullanılan üç temel test, farklı bilgi sağlasa da her biri insülin direncinin bir belirtisi olan yüksek kan şekeri seviyelerini ölçer. FPG, pankreasın glukozu nasıl düzenlediğini değerlendirirken OGTT, glukoz yükü sonrası vücudun nasıl tepki verdiğini ölçer. HbA1c ise daha uzun süreli kan şekeri kontrolünü ortaya koyar ve özellikle kan şekeri dalgalanmalarının fazla olduğu durumlarda faydalıdır (118).

Bununla birlikte, her testin avantajları ve dezavantajları vardır. Örneğin, OGTT daha ayrıntılı bilgi verse de uygulanması zordur ve açlık gerektirir, bu da hastalar için rahatsız edici olabilir. HbA1c testi, diyabet tanısı koymada yaygın olarak kullanılsa da bazı durumlarda (örneğin anemi, böbrek hastalığı) yanıltıcı olabilir. FPG testi ise genellikle daha az hassas olup, tek başına prediyabetin doğru bir şekilde tanımlanmasında yeterli olmayabilir (119,120). Prediyabet tanısı alan bireylerin büyük bir kısmı, yaşam tarzı değişiklikleri yapılmadığı takdirde tip 2 diyabete geçiş yapar. Yapılan çalışmalar, prediyabet tanısı alan kişilerin %5 ila %10'unun her yıl tip 2 diyabet geliştirdiğini göstermektedir (121). Bu nedenle, erken tanı, bireylerin

gelecekte karşılaşılabilecekleri diyabet ve diyabetle ilişkili komplikasyonları önlemek açısından kritik önem taşır. Erken evrelerde fark edilmesi, yaşam tarzı değişiklikleriyle tip 2 diyabet gelişiminin önüne geçme şansı tanır. Düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı beslenme ve kilo kaybı, insülin direncini azaltarak glukoz metabolizmasının normale dönmesine yardımcı olabilir (122). En önemli adım, bireyin yaşam tarzında değişiklik yapmasıdır. Diyet ve egzersiz, insülin duyarlılığını artırarak kan şekeri seviyelerini kontrol altına alabilir. Genellikle bireylerin kilo vermesi ve günde en az 30 dakika orta şiddetli fiziksel aktivite yapması önerilir. Bunun yanı sıra, düşük glisemik indeksli yiyeceklerin tercih edilmesi, kan şekeri dalgalanmalarının önlenmesine yardımcı olabilir (123).

Bazı durumlarda, özellikle yaşam tarzı değişiklikleriyle yeterli kontrol sağlanamadığında, metformin gibi oral antidiyabetik ilaçlar kullanılabilir. Metformin, prediyabetli bireylerde insülin duyarlılığını artırarak kan şekeri seviyelerini düzenler. Ancak ilaç tedavisi genellikle yaşam tarzı değişiklikleriyle birleştirilir ve ilk seçenek olarak önerilmez (124). Açlık plazma glukozu, oral glukoz tolerans testi ve HbA1c gibi tanı testleri, prediyabeti saptamada kullanılır. Yaşam tarzı değişiklikleri, prediyabetin yönetiminde temel rol oynar ve tip 2 diyabetin gelişimini önleyebilir. Prediyabet tanısı koymak, bireylere diyabet riskini azaltmak için etkili bir yol haritası sunar.

2.3.3 Prediyabet ve Tip 2 Diyabet Riski

Kan şekeri seviyelerinin normalden yüksek ancak diyabet tanısı koymak için yeterince yüksek olmadığı bir durum olarak tanımlanır. Bu aşama, vücutta glukoz metabolizmasındaki bozulmanın bir göstergesidir ve ileride tip 2 diyabet geliştirme riskini önemli ölçüde artırır. Prediyabetin erken teşhisi ve yönetimi, tip 2 diyabetin önlenmesi için kritik önem taşır. Diyabet riskini artıran faktörlerin birçoğu, prediyabet gelişimi ile ilişkilidir. Bu faktörler arasında genetik yatkınlık, yaşam tarzı alışkanlıkları ve çevresel etkenler bulunur (125). Bireylerin tip 2 diyabet geliştirme riski oldukça yüksektir. Araştırmalar, prediyabetli bireylerin %5-10'unun her yıl tip 2 diyabet geliştirdiğini ve bu sürecin 3-5 yıl içerisinde tam teşekküllü diyabete dönüşebileceğini göstermektedir (126). Prediyabetin tip 2 diyabete dönüşme süresi, genellikle bireyin genetik yapısına, yaşam tarzına ve sağlık alışkanlıklarına bağlıdır. Özellikle obezite, hareketsiz yaşam tarzı ve kötü beslenme alışkanlıkları bu süreci hızlandırabilir (127).

Yaşam tarzı faktörleri, prediyabetten tip 2 diyabete geçişte önemli bir rol oynar. Obezite, özellikle karın bölgesindeki yağlanma, insülin direnci ile yakından ilişkilidir ve prediyabetten diyabete geçiş sürecini hızlandırır. Yüksek kalorili, düşük besin

değeri olan gıdaların sık tüketimi, fiziksel aktivitenin yetersizliği ve stres gibi faktörler de bu riski artırır. Dünya genelinde artan obezite oranları, tip 2 diyabetin yaygınlaşmasına katkıda bulunmuştur (128). Bununla birlikte, prediyabetli bireylerde yaşam tarzı değişiklikleri (kilo kaybı, düzenli egzersiz, sağlıklı beslenme) tip 2 diyabet riskini büyük ölçüde azaltabilir (129).

Genetik yatkınlık, tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir faktördür. Ailede tip 2 diyabet öyküsü olan bireylerde, prediyabetin diyabete dönüşme riski daha yüksektir. Çevresel faktörler de bu süreci etkileyebilir; örneğin, bazı bölgelerde ve topluluklarda beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi ve stres seviyeleri, diyabetin daha yaygın görülmesine neden olabilir (130). Tip 2 diyabet gelişme riskini azaltmak için çeşitli müdahale stratejileri önerilmektedir. En etkili yöntemlerden biri, yaşam tarzı değişiklikleridir. Araştırmalar, %5-7 oranında bir kilo kaybının tip 2 diyabet riskini %58 oranında azaltabileceğini göstermektedir (131). Egzersiz, prediyabetin yönetiminde ve tip 2 diyabetin önlenmesinde önemli bir rol oynar. Haftada en az 150 dakika orta düzeyde aerobik egzersiz yapılması, insülin duyarlılığını artırır ve kan şekeri seviyelerini stabilize eder (132).

Beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi de diyabet riskini azaltmanın temel yollarından biridir. Düşük glisemik indeksli gıdaların tercih edilmesi, lif açısından zengin besinlerin tüketilmesi ve rafine şekerlerin sınırlandırılması, glukoz metabolizmasını olumlu yönde etkiler. Prediyabet yönetiminde, Akdeniz diyeti gibi sağlıklı beslenme modellerinin olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir (133).

Bazı durumlarda, özellikle yaşam tarzı değişikliklerine rağmen kan şekeri seviyeleri kontrol altına alınamıyorsa, metformin gibi ilaçlar kullanılabilir. Metformin, karaciğerin glukoz üretimini azaltarak ve kasların glukozu olan duyarlılığını artırarak kan şekeri seviyelerini düşürmeye yardımcı olur. Ayrıca, prediyabetli bireylerde insülin direncini azaltarak diyabete geçişi önlemeye yardımcı olabilir (134). Bununla birlikte, ilaç tedavisi genellikle yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte uygulanır ve tek başına kullanıldığında sınırlı etkiye sahiptir. Prediyabet, tip 2 diyabet gelişmeden önce bile çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Örneğin, prediyabetli bireylerde kalp damar hastalıkları, yüksek tansiyon ve dislipidemi (kan yağlarının anormal düzeyde olması) gibi komplikasyonların riski artar. Prediyabetin yönetilmemesi durumunda, bu komplikasyonlar zamanla daha ciddi sağlık sorunlarına dönüşebilir (135). Diyabetin tam olarak gelişmeden önce bu risk faktörlerinin tanımlanması ve yönetilmesi, gelecekteki komplikasyonları önlemede hayati öneme sahiptir. Tip 2 diyabetin habercisi olarak kabul edilen bir durumdur ve bu aşamada yapılan müdahaleler, diyabet gelişimini önleyebilir veya geciktirebilir. Tip 2 diyabetin prediyabetten gelişme riski, genetik yatkınlık, yaşam tarzı ve çevresel faktörlere bağlı olarak

değişiklik gösterir. Yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kaybı, egzersiz ve sağlıklı beslenme gibi önlemler, bu riski önemli ölçüde azaltabilir. Bu nedenle, prediyabet teşhisi konan bireyler için erken müdahale ve sürekli izleme, tip 2 diyabetin önlenmesi ve kontrol altına alınması için en etkili yöntemlerden biridir.

2.3.4 Prediyabet ile İlişkili Klinik Durumlar

Prediyabet, sadece diyabetin başlangıcı değil, aynı zamanda çeşitli klinik durumlarla ilişkilidir. Prediyabetli bireylerde sıklıkla gözlemlenen klinik durumlar, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite gibi durumları içerir. Bu klinik durumlar, prediyabetin tedavi edilmemesi durumunda ilerleyebileceği sağlık sorunlarını temsil eder (136,137).

Kardiyovasküler hastalıklar riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Yapılan araştırmalar, prediyabetli bireylerin kalp hastalıkları ve inme gibi kardiyovasküler olaylar açısından artmış risk taşıdığını göstermektedir (138). Prediyabetin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi, genellikle insülin direnci ve buna bağlı metabolik sendrom ile bağlantılıdır. İnflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir (139).

Hipertansiyon, prediyabet ile sıkça ilişkilendirilen bir diğer klinik durumdur. Prediyabetli bireylerde hipertansiyon gelişme riski, normal kan basıncı değerlerine göre daha yüksektir. Hipertansiyon, genellikle insülin direnci ve obezite ile ilişkilidir ve bu durum prediyabetin yönetilmemesi halinde daha da kötüleşebilir (140). Hipertansiyonun kontrol altına alınması, prediyabetin diyabete dönüşüm riskini azaltabilir.

Dislipidemi, prediyabetli bireylerde yaygın olarak görülen bir başka klinik durumdur. Dislipidemi, kan lipit profillerinde anormallikler (yüksek LDL, düşük HDL ve yüksek trigliserid seviyeleri) ile karakterizedir. Bu anormallikler, kardiyovasküler hastalık riskini artırır ve prediyabetin yönetilmesinde önemli bir hedef olarak kabul edilir (141). Sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz, dislipidemi riskini azaltabilir ve prediyabetin yönetimine katkıda bulunabilir (142).

Obezite, prediyabetle doğrudan ilişkilidir ve prediyabetin önemli bir risk faktörüdür. Obezite, özellikle abdominal obezite, insülin direncini artırır ve prediyabet gelişme riskini yükseltir. Kilo kaybı ve yaşam tarzı değişiklikleri, prediyabetin ve obezitenin yönetiminde temel stratejilerdendir (143,144). Obezite ile mücadele, prediyabetin yönetilmesinde ve tip 2 diyabetin önlenmesinde kritik bir rol oynar.

Metabolik sendrom, prediyabetin sık görülen bir sonucudur ve abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci gibi bir dizi metabolik bozukluğu içerir.

Metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar riskini artırır. Prediyabetli bireylerde metabolik sendromun varlığı, bu durumların erken yönetilmesini gerektirir (145,146).

Kadınlarda, prediyabet ile ilişkilendirilen bir diğer klinik durum, Polikistik Over Sendromu (PCOS) olarak bilinir. PCOS, hormonal dengesizlikler ve insülin direnci ile karakterizedir ve prediyabetli kadınlarda daha yaygın görülür. PCOS'un yönetimi, insülin duyarlılığını artırmayı ve metabolik parametreleri iyileştirmeyi hedefler (147,148). Bir dizi klinik durumu tetikleyebilir ve bu durumlar prediyabetin yönetilmesini ve ilerlemesini etkileyebilir. Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, dislipidemi, obezite, metabolik sendrom ve PCOS gibi klinik durumlar, prediyabetli bireylerin sağlık yönetiminde önemli bir rol oynar. Bu klinik durumların erken teşhisi ve yönetimi, prediyabetin diyabete dönüşüm riskini azaltabilir ve genel sağlık durumunu iyileştirebilir.

2.3.5 Prediyabet ve Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar riski ile güçlü bir ilişki içerisindedir. Makrovasküler komplikasyonlar, büyük damarların etkilenmesiyle ortaya çıkar ve genellikle kardiyovasküler hastalıklar ve inme gibi ciddi sağlık sorunlarını içerir. Prediyabetli bireylerde bu komplikasyonların riski, metabolik sendrom, hipertansiyon ve dislipidemi gibi diğer risk faktörlerinin varlığıyla daha da artar (149,150).

Kardiyovasküler hastalıklar riskini önemli ölçüde artırır. Araştırmalar, prediyabetli kişilerin kalp krizi ve inme gibi kardiyovasküler olaylar yaşama olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu risk, insülin direnci, yüksek kan şekeri seviyeleri ve lipid bozuklukları ile ilişkilidir (151,152). İnsülin direnci, damarların duvarında inflamasyona yol açarak ateroskleroz gelişimini hızlandırabilir ve bu da kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir (153).

İnme, prediyabetin önemli bir makrovasküler komplikasyonudur. Prediyabetli bireylerde inme riski, normal glikoz seviyelerine sahip kişilere göre daha yüksektir. Bu risk, genellikle yüksek kan basıncı ve lipid anormallikleri ile ilişkilidir. İnme riski, prediyabetin yönetilmemesi durumunda daha da artar ve bu durum, bu bireylerin düzenli olarak sağlık kontrollerinden geçmesini gerektirir (154,155).

Periferik arter hastalığı (PAD), prediyabetli bireylerde sıkça görülen bir diğer makrovasküler komplikasyondur. PAD, bacaklarda ve ayaklarda kan akışının azalması ile karakterizedir ve genellikle ağrı, kramplar ve yorgunluk gibi semptomlara neden olur. Bu hastalık, aterosklerozun bir sonucudur ve prediyabetli bireylerde daha sık

görülür. PAD'ın yönetimi, yaşam tarzı değişiklikleri ve uygun tıbbi tedaviyi gerektirir (156,157).

Ateroskleroz, prediyabetli bireylerde yaygın olarak görülen bir makrovasküler komplikasyondur. Ateroskleroz, arter duvarlarında plakların birikmesi ile karakterizedir ve bu durum damar sertleşmesine ve daralmasına yol açar. Aterosklerozun ilerlemesi, kalp krizi ve inme gibi ciddi kardiyovasküler olaylara yol açabilir (158,159). Prediyabetin erken teşhisi ve yönetimi, aterosklerozun gelişimini yavaşlatabilir ve makrovasküler komplikasyonların riskini azaltabilir. Makrovasküler komplikasyonların yönetimi, prediyabetin kontrol altında tutulması ile başlar. Kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesi, sağlıklı bir diyet, düzenli egzersiz ve gerekli tıbbi tedavi, makrovasküler komplikasyonların riskini azaltabilir. Ayrıca, kan basıncının ve lipid seviyelerinin kontrol altında tutulması da bu komplikasyonların önlenmesinde kritik öneme sahiptir (160,161). Makrovasküler komplikasyonların riskini önemli ölçüde artırır. Kardiyovasküler hastalıklar, inme, periferik arter hastalığı ve ateroskleroz gibi komplikasyonlar, prediyabetli bireylerin sağlık yönetiminde dikkat edilmesi gereken önemli sorunlardır. Bu komplikasyonların riskini azaltmak için prediyabetin erken teşhisi ve etkili yönetimi gereklidir.

2.3.6 Metabolik Sendrom / İnsülin Direnci Sendromunun Bir Komponenti Olarak Prediyabet

Metabolik sendrom, insülin direnci ve çeşitli metabolik bozuklukları içeren bir klinik durumdur. Metabolik sendromun tanımlanmasında genellikle abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci gibi bileşenler dikkate alınır. Prediyabet, bu sendromun önemli bir komponenti olarak kabul edilir ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir (162,163).

İnsülin direnci, hücrelerin insülini etkili bir şekilde kullanamaması durumudur ve bu durum kan şekeri seviyelerinin yükselmesine neden olabilir. Prediyabet, insülin direncinin bir belirtisi olarak görülür ve bu durum, kan şekeri seviyelerinin normalden yüksek, ancak diyabet seviyelerine ulaşmadığı bir aralıktır. İnsülin direnci, metabolik sendromun bir parçası olarak prediyabetin gelişimine zemin hazırlar ve bu durum kalp hastalıkları ve diğer metabolik bozukluklarla ilişkilidir (164,165). Birkaç klinik kriteri içerir: abdominal obezite, yüksek tansiyon, yüksek trigliserid seviyeleri, düşük HDL kolesterol ve yüksek glukoz seviyeleri. Prediyabet, bu sendromun bir bileşeni olarak kabul edilir çünkü yüksek kan şekeri seviyeleri, metabolik sendromun diğer bileşenleriyle birlikte görülür (166). Metabolik sendromun varlığı, prediyabetin yönetiminde ve önlenmesinde kritik bir faktör olarak değerlendirilmektedir.

Prediyabet, metabolik sendromun yönetiminde önemli bir rol oynar. Metabolik sendromun yönetilmesi, genellikle yaşam tarzı değişikliklerini, sağlıklı beslenmeyi, düzenli egzersizi ve gerekirse medikal tedaviyi içerir. Bu değişiklikler, insülin direncini azaltabilir ve prediyabetin diyabete dönüşüm riskini azaltabilir (167,168). Prediyabetli bireylerde yaşam tarzı değişikliklerinin etkili bir şekilde uygulanması, metabolik sendromun diğer bileşenlerinin de yönetilmesine yardımcı olabilir.

Metabolik sendrom ve prediyabet, kardiyovasküler hastalık riskini artıran önemli faktörlerdir. İnsülin direnci ve yüksek kan şekeri seviyeleri, ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler bozuklukların gelişimine katkıda bulunabilir. Prediyabetin yönetimi, kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir ve bu durum, prediyabetli bireylerin sağlık yönetiminde önemli bir hedef olarak kabul edilir (169,170). Metabolik sendromun bir komponenti olarak insülin direnci ile doğrudan ilişkilidir. Metabolik sendrom, prediyabetin gelişimini etkileyen ve sağlık risklerini artıran bir dizi metabolik bozukluğu içerir. Bu durumların yönetimi, prediyabetin ilerlemesini önlemeye ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyon risklerini azaltmaya yardımcı olabilir. Metabolik sendromun ve prediyabetin etkili bir şekilde yönetilmesi, genel sağlık durumunun iyileştirilmesi ve uzun vadeli sağlık sonuçlarının artırılması açısından kritik öneme sahiptir.

2.4 MAGNEZYUM VE DİYABET

Magnezyum eksikliği tip 2 diyabet ile ilişkilendirilmektedir. İdrarla artmış magnezyum atılımı ve buna bağlı gelişen hipomagnezeminin insülin mertabolizması Böylece, hipomagnezemi ile tip 2 diyabet arasındaki ilişki bir nevi kısır döngü olarak nitelendirilmektedir(78).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Türü

Bu çalışma, kesitsel bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Kesitsel araştırmalar, belirli bir zaman diliminde, bir grup bireyin belirli özellikleri ve parametreleri üzerinde yapılan analizleri içerir. Çalışma, prediyabet ve Tip 2 diyabet hastalarındaki HBA1C, HOMA-IR ve magnezyum seviyelerinin arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedeflemektedir. Bu tür bir araştırma, veri toplama ve analiz sürecinde derinlemesine içgörüler elde edilmesini sağlamak amacıyla betimsel ve korelasyonel analiz yöntemlerine odaklanmaktadır.

3.2 Çalışma Popülasyonu ve Örneklem

Çalışmanın örneklemi, prediyabet ve Tip 2 diyabet tanısı almış bireylerden oluşmaktadır. Çalışmanın veri seti, klinik kayıtlar ve hastane veritabanlarından sağlanmıştır. Katılımcılar, belirli yaş aralıkları ve cinsiyetlere göre gruplanmış olup, etik kurul onayı alınarak araştırma süreci başlatılmıştır.

Çalışma, katılımcıların yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite seviyeleri ve sosyal demografik bilgileri gibi faktörleri içeren anketler ve klinik testler aracılığıyla elde edilen verilerle gerçekleştirilmiştir. Yaş grubu, cinsiyet ve metabolik hastalık öyküsü gibi kriterler, araştırma kapsamındaki varyasyonları analiz etmek için önemli kontrol değişkenleri olarak belirlenmiştir.

Katılımcılar, prediyabet ve Tip 2 diyabet tanısı almış kişilerle sınırlıdır. Bu bireyler, hastane kliniklerinde ve sağlık merkezlerinde düzenli olarak takip edilmekte olup, çalışmaya katılacakları yönünde bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra dahil edilmiştir. Her birey, belirli klinik ölçümler ve biyolojik örnekler için uygunluğa göre seçilmiştir.

3.3 Veri Toplama Yöntemleri

3.3.1 Demografik Veriler

Araştırma kapsamında katılımcıların demografik verileri anketler ve sağlık merkezlerinin kayıt sistemlerinden elde edilmiştir. Bu veriler, katılımcıların genel sağlık profillerini değerlendirmek ve metabolik sağlıkla olan ilişkilerini incelemek amacıyla toplanmıştır.

3.3.2 Biyolojik Veriler

HBA1C, HOMA-IR ve magnezyum seviyeleri gibi biyolojik veriler, hastaların düzenli takiplerinde alınan kan örnekleri ve laboratuvar testlerinden elde edilmiştir. Bu testler şu şekilde yapılmıştır:

- HBA1C: A1C testi, katılımcıların uzun dönemli kan şekeri kontrolünü değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu test, kan şekeri düzeylerinin son 3 ay içindeki ortalamasını yansıtmaktadır.
- HOMA-IR: Açlık kan insülin düzeyleri ve açlık kan glikozu ölçülerek hesaplanmıştır. HOMA-IR, insülin direncini değerlendiren bir parametre olup, yüksek seviyeler, düşük insülin duyarlılığını göstermektedir.
- Magnezyum Düzeyleri: Katılımcıların serum magnezyum düzeyleri ölçülmüştür. Bu değerler, katılımcıların magnezyum eksikliği durumunu tespit etmek için kullanılmıştır. Magnezyumun, insülin duyarlılığını artırıcı etkisi üzerine odaklanılmıştır.

3.3.3 Kullanılan Ölçüm Araçları

Çalışmada kullanılan başlıca ölçüm araçları şunlardır:

- HBA1C testleri (tıbbi laboratuvarlar tarafından yapılan standart testler),
- HOMA-IR hesaplamaları için kullanılan açlık kan insülin ve glikoz düzeylerinin ölçülmesi (laboratuvar analizleri),
- Magnezyum testleri (kan serumunda magnezyum düzeylerinin ölçülmesi),
- Anketler (beslenme, fiziksel aktivite, demografik bilgiler).

3.4 İstatistiksel Analizler

Demografik bilgilerde bireylerin dağılımını göstermede sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı.

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde Ortalama±Standart Sapma ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri kullanıldı.

HbA1c sınıflamasına göre yaş, Magnezyum ve Homa-IR değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

HbA1c sınıflamasına göre cinsiyet, yaş gruplaması karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare) test istatistiği verildi.

Yaş gruplamasına göre bireylerin HbA1c, Magnezyum ve Homa-IR değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu.

Yaş ile HbA1c, Magnezyum ve Homa-IR değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde spearman non-parametrik korelasyon katsayısı verildi. Ayrıca HbA1c ile Magnezyum ve Homa-IR değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde de spearman non-parametrik korelasyon katsayısı verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3.5 Etik Onay

Araştırma başlamadan önce, çalışmanın etik uygunluğu için etik kurul onayı alınmıştır. Katılımcılara, araştırmanın amacı, prosedürler ve veri kullanımına ilişkin bilgi verilerek, gönüllülük esasına dayalı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Katılımcıların kişisel bilgileri gizli tutulmuş ve anonimliklerine saygı gösterilmiştir.

3.6 Sınırlamalar

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmanın kesitsel bir tasarıma sahip olması, neden-sonuç ilişkisi kurmada zorluklara yol açmaktadır. Ayrıca, diyetin tam içeriği ve fiziksel aktivite düzeylerinin öznel olarak raporlanması, bazı hata paylarını beraberinde getirebilir. Gelecek çalışmalarda, bu faktörlerin daha objektif yöntemlerle değerlendirilmesi önerilmektedir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalamasının $55,15 \pm 11,89$ yıl olduğu belirlenmiştir. Yaş gruplarına baktığımızda bireylerin %10,8'i (n=29) 20-39 yaş, %33,5'i (n=90) 40-54 yaş, %34,9'u (n=94) 55-64 yaş, %20,8'i (n=56) 65 yaş ve üzerindedir. Bireylerin %62,1'i (n=167) kadın, %37,9'u (n=102) erkektir (Tablo 2).

Tablo 2. Bireylerin Demografik Özellikleri.

		TÜM HASTALAR (n=269)
Yaş (yıl)	Ort±SS	55,15±11,89
	Medyan (Min-Max)	56,0 (20-91)
Yaş Grupları, n (%)		
20-39 yaş		29 (10,8)
40-54 yaş		90 (33,5)
55-64 yaş		94 (34,9)
65 yaş ve üzeri		56 (20,8)
Cinsiyet, n (%)		
Kadın		167 (62,1)
Erkek		102 (37,9)

Bireylerin laboratuvar parametreleri ortalamalarına baktığımızda HbA1c ortalaması $7,02 \pm 1,79$, Homa-IR $6,44 \pm 10,14$, Üre $32,10 \pm 12,84$, Kreatinin $0,85 \pm 0,22$, ALT $30,17 \pm 27,78$, AST $24,06 \pm 40,86$, LDL $136,32 \pm 36,96$, Trigliserid $203,85 \pm 153,96$, HDL $47,96 \pm 12,38$, Demir $83,99 \pm 31,21$, B12 $368,19 \pm 218,73$, Folik asit $7,84 \pm 2,76$, Magnezyum $1,90 \pm 0,19$, Hemoglobin $14,09 \pm 1,35$, Hematokrit $42,86 \pm 3,94$, RBC $4,92 \pm 0,51$, MCV $87,44 \pm 5,01$, MCHC $32,90 \pm 1,21$, MCH $28,77 \pm 1,97$, Trombosit $260,64 \pm 60,66$, WBC $8,14 \pm 2,39$, Nötrofil $55,84 \pm 8,80$, Lenfosit $33,21 \pm 8,50$, Monosit $7,22 \pm 1,73$, Eozinofil $2,55 \pm 1,59$, Bazofil $1,16 \pm 0,49$ olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Laboratuvar Parametrelerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.

	Ort±SS	Medyan (Min-Max)
HbA1c	7,02±1,79	6,2 (5,7-13,6)
Homa-IR	6,44±10,14	4,2 (2,5-126,5)
Üre	32,10±12,84	30,0 (13-163)
Kreatinin	0,85±0,22	0,8 (0,5-2,8)
ALT	30,17±27,78	24,0 (9-341)
AST	24,06±40,86	19,0 (8-612)
LDL	136,32±36,96	138,0 (49,0-249,8)
Trigliserid	203,85±153,96	157,0 (49-1223)
HDL	47,96±12,38	47,0 (21,9-93,0)
Demir	83,99±31,21	79,0 (28-199)
B12	368,19±218,73	323,0 (111-2000)
Folik asit	7,84±2,76	7,8 (2,7-24,0)
Magnezyum	1,90±0,19	1,9 (1,2-2,5)
Hemoglobin	14,09±1,35	13,9 (12,0-17,8)
Hematokrit	42,86±3,94	42,3 (36,2-58,1)
RBC	4,92±0,51	4,9 (3,8-6,4)
MCV	87,44±5,01	87,7 (65,0-104,2)
MCHC	32,90±1,21	32,8 (29,6-37,2)
MCH	28,77±1,97	28,7 (20,0-34,7)
Trombosit	260,64±60,66	261,5 (116-456)
WBC	8,14±2,39	7,8 (3,8-29,2)

Nötrofil	55,84±8,80	56,4 (14,0-76,9)
Lenfosit	33,21±8,50	32,2 (14,1-82,7)
Monosit	7,22±1,73	7,2 (1,1-14,9)
Eozinofil	2,55±1,59	2,3 (0,01-9,7)
Bazofil	1,16±0,49	1,1 (0,3-4,1)

HbA1c değeri <6,5 olan bireylerin yaş ortalaması 54,06±12,45 yıl, HbA1c değeri ≥6,5 olan bireylerin yaş ortalaması 57,00±10,68 yıldır. HbA1c sınıflamasına göre bireylerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). HbA1c değeri <6,5 olan bireylerin Mg ortalaması 1,94±0,17, HbA1c değeri ≥6,5 olan bireylerin Mg ortalaması 1,83±0,20'dir. HbA1c sınıflamasına göre bireylerin Mg değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (z=4,955, p<0,001). Ayrıca HbA1c değeri <6,5 olan bireylerin Homa-IR ortalaması 5,28±9,83, HbA1c değeri ≥6,5 olan bireylerin Homa-IR ortalaması 8,42±10,39'dur. HbA1c sınıflamasına göre bireylerin Homa-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (z=5,187, p<0,001). Kadın bireylerin %71,3'nün (n=119) HbA1c değeri <6,5, %28,7'sinin (n=48) ≥6,5 iken, erkek bireylerin %49,0'nun (n=50) HbA1c değeri <6,5, %51,0'nin (n=52) ≥6,5 olduğu belirlenmiştir. Cinsiyete göre HbA1c sınıflaması karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (c2=13,408, p<0,001). Ayrıca yaş gruplamasına göre HbA1c sınıflaması karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (c2=8,357, p=0,039). 20-39 yaş grubundaki bireylerin %13,8'nin (n=4), 40-54 yaş grubundaki bireylerin %41,1'inin (n=37), 55-64 yaş grubundaki bireylerin %40,4'nün (n=38), 65 yaş ve üzerindeki bireylerin %37,5'nin (n=21) HbA1c değeri ≥6,5 olduğu belirlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. HbA1c Sınıflamasına Göre Bireylerin Yaş, Cinsiyet, Magnezyum ve Homa-IR Değerlerinin Karşılaştırılması.

		HbA1c Sınıflaması			
		<6,5 (n=169)	≥6,5 (n=100)	Test İstatistiği	
				z; c ²	p
Yaş (yıl)	Ort±SS	54,06±12,45	57,00±10,68	z=1,493	0,135
	Medyan (Min-Max)	55,0 (20-80)	56,0 (23-91)		
Mg	Ort±SS	1,94±0,17	1,83±0,20	z=4,955	<0,001
	Medyan (Min-Max)	1,9 (1,2-2,5)	1,8 (1,3-2,4)		
Homa-IR	Ort±SS	5,28±9,83	8,42±10,39	z=5,187	<0,001
	Medyan (Min-Max)	3,7 (2,5-126,5)	5,4 (2,5-78,9)		
Cinsiyet, n (%)					
Kadın		119 (71,3)	48 (28,7)	c ² =13,408	<0,001
Erkek		50 (49,0)	52 (51,0)		
Yaş Grupları, n (%)					
20-39 yaş		25 (86,2)	4 (13,8)	c ² =8,357	0,039
40-54 yaş		53 (58,9)	37 (41,1)		
55-64 yaş		56 (59,6)	38 (40,4)		
65 yaş ve üzeri		35 (62,5)	21 (37,5)		

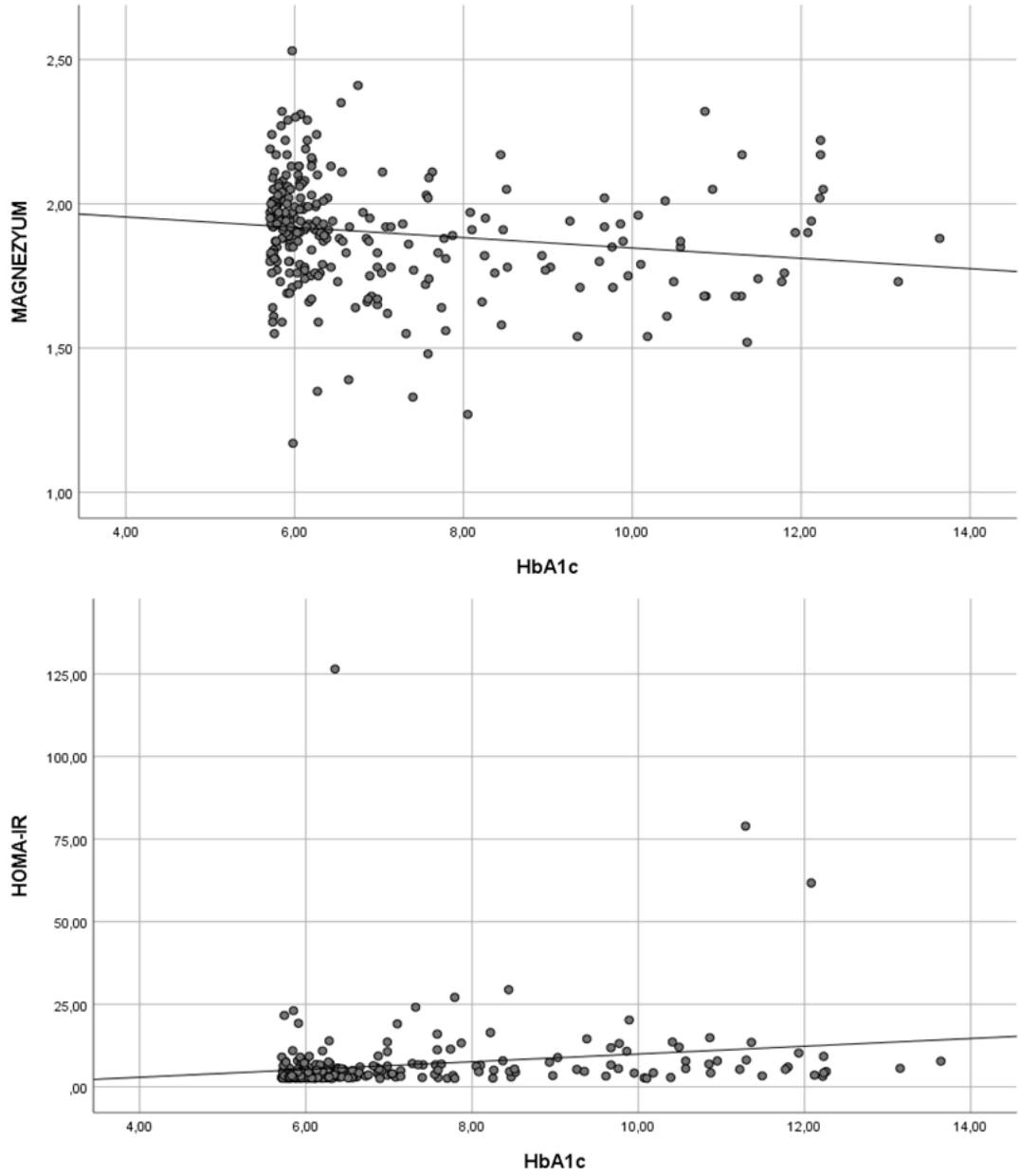
c²:Ki kare Testi, z:Mann Whitney U Testi

HbA1c değeri ile Mg değeri arasında zayıf düzeyde, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,251;p<0.001$). HbA1c ile Homa-IR değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,306;p<0.001$) (Tablo 5).

Tablo 5. HbA1c ile Magnezyum, Homa-IR Değerleri Arasındaki İlişki.

	HbA1c	
	r	p
Mg	-0,251	<0,001
Homa-IR	0,306	<0,001

r:Spearman İlişki Katsayısı



Şekil 1. HbA1c ile Magnezyum, Homa-IR Değerleri Arasındaki Korelasyon Grafiği.

Kadın bireylerin HbA1c ortalaması $6,70 \pm 1,49$, erkek bireylerin HbA1c ortalaması $7,55 \pm 2,09$ 'dur. Cinsiyete göre bireylerin HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=3,830$, $p<0,001$). Yaş gruplamasına göre bireylerin HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Cinsiyet ve Yaş Gruplamasına Göre HbA1c Değerlerinin Karşılaştırılması.

		HbA1c		Test İstatistiği	
		Ort±SS	Medyan (Min-Max)	z ; χ^2	p
Cinsiyet	Kadın	6,70±1,49	6,1 (5,7-12,2)	z=3,830	<0,001
	Erkek	7,55±2,09	6,5 (5,7-13,6)		
Yaş Grupları	20-39 yaş	6,42±1,52	5,9 (5,7-13,1)	$\chi^2=7,636$	0,054
	40-54 yaş	7,21±1,95	6,2 (5,7-13,6)		
	55-64 yaş	7,07±1,76	6,2 (5,7-12,3)		
	65 yaş ve üzeri	6,96±1,68	6,2 (5,7-12,1)		

z:Mann Whitney U Testi, χ^2 :Kruskal Wallis Testi

Cinsiyet ve yaş gruplamasına göre bireylerin Magnezyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyet ve Yaş Gruplamasına Göre Magnezyum Değerlerinin Karşılaştırılması

		Magnezyum		Test İstatistiği	
		Ort±SS	Medyan (Min-Max)	z ; χ^2	p
Cinsiyet	Kadın	1,88±0,21	1,9 (1,2-2,5)	z=1,515	0,130
	Erkek	1,93±0,17	1,9 (1,6-2,3)		
Yaş Grupları	20-39 yaş	1,93±0,16	1,9 (1,6-2,2)	$\chi^2=4,592$	0,204
	40-54 yaş	1,90±0,16	1,9 (1,5-2,3)		
	55-64 yaş	1,92±0,18	1,9 (1,4-2,5)		
	65 yaş ve üzeri	1,84±0,25	1,9 (1,2-2,4)		

z:Mann Whitney U Testi, χ^2 :Kruskal Wallis Testi

Cinsiyet ve yaş gruplamasına göre bireylerin Homa-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Cinsiyet ve Yaş Gruplamasına Göre Homa-IR Değerlerinin Karşılaştırılması.

		Homa-IR		Test İstatistiği	
		Ort±SS	Medyan (Min-Max)	z ; χ^2	p
Cinsiyet	Kadın	6,46±11,09	4,2 (2,5-126,5)	z=0,136	0,891
	Erkek	6,42±8,40	4,2 (2,5-78,9)		
Yaş Grupları	20-39 yaş	5,16±2,58	4,8 (2,5-14,5)	$\chi^2 =0,236$	0,972
	40-54 yaş	6,59±9,19	3,9 (2,6-78,9)		
	55-64 yaş	5,23±3,41	4,3 (2,5-23,0)		
	65 yaş ve üzeri	8,89±18,21	3,9 (2,5-126,5)		

z:Mann Whitney U Testi, χ^2 :Kruskal Wallis Testi

Yaş ile HbA1c, Magnezyum, Homa-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Yaş ile HbA1c, Magnezyum, Homa-IR Değerleri Arasındaki İlişki.

	Yaş	
	r	p
HbA1c	0,114	0,062
Mg	-0,090	0,143
Homa-IR	0,007	0,911

r:Spearman İlişki Katsayısı

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde metabolik hastalıkların yaygınlığı artmaktadır, özellikle prediyabet ve Tip 2 diyabet gibi hastalıklar, insülin direnci ve glikoz metabolizmasındaki bozukluklarla ilişkilidir. Magnezyumun metabolik sağlık üzerindeki potansiyel rolü, son yıllarda yapılan birçok çalışmanın odağı olmuştur. Magnezyum, vücuttaki en bol bulunan minerallerden biri olup, insülin duyarlılığını artırarak kan şekeri kontrolünü iyileştirebilir. Bununla birlikte, magnezyum seviyelerinin HBA1C ve HOMA-IR üzerindeki etkileri, bireysel farklılıklar ve çevresel etkenler nedeniyle karmaşık bir hal alabilmektedir. Bu çalışmanın temel amacı, prediyabet ve Tip 2 diyabet hastalarında magnezyum seviyelerinin HBA1C ve HOMA-IR üzerinde nasıl bir etkisi olduğunu incelemektir.

HBA1C, kan şekeri kontrolünün bir göstergesi olarak kabul edilen bir parametredir ve uzun süreli glikoz düzeylerinin birikmesiyle ortaya çıkar. HOMA-IR ise, insülin direncini değerlendiren bir parametre olup, metabolik hastalıkların önlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Magnezyumun, bu iki önemli parametre üzerindeki etkisinin incelenmesi, metabolik hastalıkların yönetimi ve tedavisinde önemli bir adım olabilir.

HBA1C ve HOMA-IR Arasındaki İlişki

Çalışmamızda HBA1C seviyeleri ile HOMA-IR seviyeleri arasında zayıf ama pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu, literatürdeki diğer çalışmalarda görülen benzer bir bulgudur ve insülin direncinin uzun vadeli kan şekeri yönetimi ile doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, bu ilişkinin çok güçlü olmadığı ve kişisel farklılıklar gösterdiği de belirtilmelidir. Literatürde HBA1C ve HOMA-IR arasındaki ilişkinin güçlü olduğu ve insülin direncinin HBA1C'yi artırdığı sıkça vurgulanmaktadır. Ancak, çalışmamızda elde edilen bulgular, bu iki parametre arasındaki ilişkinin beklenenden daha zayıf olduğunu ortaya koymuştur. Bu, farklı bireylerde insülin direncinin HBA1C seviyelerine olan etkisinin farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Özellikle, bireylerin yaşam tarzları, genetik faktörler ve çevresel etkenler, bu ilişkinin gücünü değiştirebilir. HOMA-IR'nin, kan şekeri kontrolünü tam olarak yansıtmadığı ve sadece insülin direncini ölçen bir parametre olarak sınırlı kaldığı sonucuna varılabilir.

Magnezyumun HBA1C ve HOMA-IR Üzerindeki Etkisi

Çalışmamızın bulgularına göre, magnezyum seviyeleri ile HBA1C arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Bu, magnezyumun insülin duyarlılığını artırma potansiyelinin güçlü bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Magnezyum, vücuttaki insülinin

etkisini artırarak glikoz metabolizmasını iyileştirmekte ve bunun sonucunda kan şekeri düzeylerinin kontrol altında tutulmasını sağlamaktadır. Bu bulgu, literatürdeki diğer çalışmalarda da desteklenmektedir. HBA1C ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıklamada magnezyumun önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır.

Bununla birlikte, HOMA-IR ile magnezyum arasındaki ilişki bu çalışmada daha zayıf bulunmuştur. Bu durum, magnezyumun insülin direncini azaltma konusundaki etkisinin kişisel farklılıklar gösterebileceğini düşündürmektedir. Özellikle diyet, yaşam tarzı ve genetik faktörlerin bu ilişkiyi etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, magnezyumun insülin duyarlılığı üzerindeki potansiyel faydaları, metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek bir takviye tedavi olarak önemlidir. Ancak, bu ilişkinin daha net anlaşılabilmesi için daha fazla uzun dönemli klinik çalışma gereklidir.

Yaş ve cinsiyet, metabolik sağlık üzerindeki etkilerini göstermek için kritik faktörlerdir. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet değişkenlerinin metabolik parametreler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Literatür taraması, yaşın ilerlemesiyle birlikte insülin duyarlılığının azaldığını ve bunun metabolik hastalık riskini artırdığını göstermektedir. Çalışmamızda elde edilen bulgular, yaş ile HOMA-IR ve HBA1C seviyelerinin arttığını göstermektedir. Özellikle 40 yaş üzerindeki bireylerin HOMA-IR ve HBA1C seviyeleri diğer yaş gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, yaşın metabolizma üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ve insülin direncinin yaşla birlikte arttığını doğrulamaktadır. Ayrıca, cinsiyet faktörü de metabolik sağlık parametrelerinin değerlendirilmesinde büyük önem taşır.

Cinsiyetin Etkisi

Cinsiyet, metabolik hastalıkların görülme sıklığını etkileyen bir diğer önemli faktördür. Çalışmamızda HOMA-IR değerleri ile cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Erkeklerin HBA1C seviyelerinin kadınlara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu,

Bu çalışmanın temel amacı, prediyabet ve Tip 2 diyabet hastalarındaki HBA1C, HOMA-IR ve Magnezyum arasındaki ilişkileri incelemektir. Literatürde, bu parametreler arasındaki etkileşimin, metabolik hastalıkların yönetimi açısından önemli olduğu kabul edilmektedir. Magnezyum düzeylerinin, insülin duyarlılığını artırarak metabolik hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın bulguları, bu ilişkinin, özellikle HBA1C ve HOMA-IR seviyelerinin yönetilmesi açısından ne denli önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Yaşın Metabolik Sağlık Üzerindeki Etkisi

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, yaşın metabolik sağlık üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. Yaşın ilerlemesiyle birlikte, insülin duyarlılığının azaldığı ve bu durumun metabolik hastalıkların riskini artırdığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu, literatürde de sıkça vurgulanan bir gerçektir. Yaşlanma ile birlikte, vücut daha az insülin üretir ve hücreler insüline daha az duyarlı hale gelir. Bu da insülin direnci ve diyabet gibi metabolik hastalıkların riskini artırır.

Ayrıca, yaş grupları arasındaki farklar, farklı yaşlardaki bireylerde metabolik hastalıkların farklı şiddetlerde seyrettiğini göstermektedir. Genç bireylerde HBA1C ve HOMA-IR seviyeleri daha düşükken, yaşlı bireylerde bu parametrelerin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, yaşın metabolizmadaki etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde anlamamıza yardımcı olmaktadır. Yaşın ilerlemesi, insülin duyarlılığını etkileyerek kan şekeri kontrolünü zorlaştırır. Bu durum, yaşlı bireyler için özel tedavi ve takip protokollerinin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, HBA1C, HOMA-IR ve Magnezyum arasındaki ilişkiyi incelemiş ve önemli bulgular elde edilmiştir. Ancak, bu bulguların doğruluğunu test etmek ve bu ilişkilerin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlamak için daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak daha uzun süreli çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca, yaş, cinsiyet, genetik faktörler, diyet ve fiziksel aktivite düzeyi gibi faktörler de metabolik sağlık üzerinde önemli etkiler yaratabileceğinden, bu faktörlerin etkisini araştıran çok değişkenli çalışmaların yapılması önemlidir. Özellikle, magnezyum takviyeleri ve insülin direnci üzerine yapılacak gelecekteki çalışmalarda, farklı demografik gruplar arasındaki farklar dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızın bulguları, magnezyum seviyelerinin metabolik sağlık üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koymaktadır. Magnezyum, insülin duyarlılığını artırma ve kan şekeri seviyelerinin iyileştirilmesi konularında önemli bir potansiyel taşımaktadır. Bununla birlikte, magnezyumun HBA1C ve HOMA-IR üzerinde ne kadar etkili olduğu konusunda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu noktada, magnezyum takviyesi ile yapılan klinik çalışmalarda, uzun süreli ve kontrollü deneylerin yapılarak magnezyumun insülin duyarlılığına etkisi doğrulanmalıdır. Ayrıca, diyet, fiziksel aktivite, genetik etkenler ve çeşitli çevresel faktörler gibi etmenlerin, magnezyumun metabolik sağlık üzerindeki etkisini nasıl şekillendirdiği de incelenmelidir.

Magnezyum, insülin direncini azaltan ve kan şekeri seviyelerini iyileştiren etkisiyle metabolik hastalıkların tedavisinde potansiyel bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Ancak, magnezyumun etkinliği, daha fazla klinik çalışma ve hasta grubu üzerinde yapılan araştırmalarla desteklenmelidir. Yaş ve cinsiyet faktörlerinin, metabolik sağlık üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde araştırarak, daha kişiye özel tedavi yaklaşımları geliştirilmelidir. Gelecek araştırmalar, bu ilişkileri daha geniş bir örneklemle inceleyerek metabolik hastalıkların tedavisinde daha etkili stratejiler sunabilir.

HOMA-IR'nin metabolik sağlık üzerindeki rolü, daha fazla araştırma ile netleşebilir. Gelecek çalışmalarda, HOMA-IR'nin diğer metabolik parametrelerle (örneğin, lipid profili, kan basıncı) ilişkisi daha ayrıntılı bir şekilde ele alınmalıdır. Ayrıca, HOMA-IR'nin genetik faktörler, diyet alışkanlıkları ve fiziksel aktivite gibi çevresel etmenlerle etkileşimi de araştırılmalıdır.

Daha uzun süreli klinik çalışmalar, HOMA-IR'nin metabolik hastalıkların tedavisinde ne kadar etkili bir gösterge olabileceğini ortaya koyabilir. Özellikle, HOMA-IR'yi temel alarak yapılan tedavi planları, insülin duyarlılığını artırmaya yönelik stratejiler

geliştirebilir. Ayrıca, HOMA-IR ve magnezyum gibi potansiyel tedavi edici faktörlerin metabolik sağlık üzerindeki etkilerini araştırmak, gelecekteki çalışmaların odak noktalarından biri olmalıdır. Magnezyum takviyelerinin, insülin duyarlılığını artırma ve kan şekeri düzeylerini düzenleme üzerindeki etkileri, özellikle prediyabet ve Tip 2 diyabet tedavisinde önemli bir yaklaşım olabilir. Ancak, HOMA-IR ile magnezyum arasındaki ilişkinin daha fazla detaylandırılması ve klinik deneylerle doğrulanması gerekmektedir.

Fiziksel aktivite, insülin duyarlılığını artırarak HOMA-IR seviyelerini iyileştirebilir. Düzenli egzersiz, kasları insüline duyarlı hale getirir ve kan şekerinin hücreler tarafından daha verimli şekilde kullanılmasını sağlar. Ayrıca, egzersizin insülin reseptörlerini artırarak, insülinin etkinliğini artırdığı gösterilmiştir. Aerobik egzersizler ve ağırsız egzersizler, metabolizmanın daha iyi çalışmasını sağlayarak HOMA-IR'yi iyileştirebilir. Gelecekte yapılacak araştırmalar, egzersiz türlerinin HOMA-IR üzerindeki etkilerini ve farklı egzersiz programlarının insülin direncine olan etkilerini araştırmalıdır.

Diyet değişiklikleri de HOMA-IR seviyeleri üzerinde belirgin etkiler yaratabilir. Düşük karbonhidrat ve yüksek lif içeren diyetler, insülin duyarlılığını artırarak HOMA-IR seviyelerini düşürebilir. Ayrıca, sağlıklı yağlar (örneğin omega-3 yağ asitleri) ve antioksidanlar içeren besinlerin, metabolik sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Akdeniz diyeti gibi dengeli ve besleyici diyetler, HOMA-IR seviyelerini iyileştirebilir. Şekerli gıdalardan ve işlenmiş gıdalardan kaçınılması, insülin direncini azaltmak için faydalı olacaktır.

HOMA-IR seviyelerinin, genetik faktörler tarafından da büyük ölçüde etkilendiği literatürde belirtilmektedir. Genetik yatkınlık, vücudun insülini ne kadar verimli kullandığını etkileyebilir. Genetik olarak insüline duyarsız bireyler, daha yüksek HOMA-IR seviyelerine sahip olabilirler. Ayrıca, bazı genetik varyasyonlar, insülinin etkinliğini etkileyebilir ve bu da metabolik hastalıkların riskini artırabilir. Gelecekteki araştırmalar, genetik analizler yaparak, HOMA-IR seviyeleri ile genetik faktörler arasındaki ilişkiyi daha ayrıntılı incelemelidir.

Çalışmamızda HbA1c düzeyi ile magnezyum düzeyi arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.001$). Prediyabet grubunda HbA1c ortalaması 6.08 ± 0.13 iken, tip 2 diyabet grubunda 7.82 ± 1.49 olarak bulunmuştur. Bu bulgular, magnezyum düzeyinin glisemik kontrol göstergesi olan HbA1c üzerinde etkili olabileceğini desteklemektedir. Literatürde de düşük magnezyum düzeylerinin artmış HbA1c ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Ayrıca, HbA1c düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermesi, magnezyumun glisemik kontrol üzerindeki potansiyel etkisini bir kez daha ortaya koymaktadır. Prediyabet grubunda daha düşük HbA1c düzeylerine karşılık daha yüksek magnezyum düzeylerinin saptanması, bu mineralin glukoz metabolizması üzerindeki düzenleyici rolünü desteklemektedir. Magnezyum eksikliğinin insülin etkisini bozarak hiperglisemiye katkıda bulunduğu düşünüldüğünde, HbA1c'nin bu çalışmada magnezyumla ters ilişkili bulunması klinik açıdan dikkat çekicidir.



7. KAYNAKLAR

1. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA: Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 29(5): 1130-1139, 2006.
2. Bennet PH and Knowler WC: Definiton, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. Kahn CR, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith RJ (Eds.): *Joslin' s Diabetes Mellitus*. Forth Edtion. Boston, 2004, s. 331-399.
3. Sales CH, Pedrosa L de F: Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. *Clinical Nutrition*, 25: 554-562, 2006.
4. Chetan PH, Sialy R, Devi DB: Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Current Science*, 83(12): 1456-1463, 2002.
5. Barbagallo M, Dominguez LJ: Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 458: 40-47, 2007.
6. Guerrero-Romero F, Rascon-Pacheco RA, Rodriguez-Moran M, de la Pena JE, Wachter N: Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. *European Journal of Clinical Investigation*, 38(6): 389-396, 2008.
7. Waltia MK, Zimmermann MB, Spinaz GA, Hurrell RF: Low plasma magnesium in type 2 diabetes. *Swiss Medical Weekly*, 133: 289-292, 2003.
8. Chaudhary DP, Sharma R, Bansal DD: Implications of Magnesium Deficiency in Type 2 Diabetes: A Review. *Biological Trace Element Research*, 134:119-129, 2010.
9. Altan N, Sepici Diñel A, Koca C: Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(2): 51-56, 2006.
10. Çakatay U, Kayalı R: Proten Oksidasyonunun Klinik Önemi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35(3):140-149, 2004.
11. Moussa SA: Oxdativ Stress in Diabetes Mellitus. *Romanian Journal of Biophysics*, 18(3): 225-236, 2008.
12. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO / NCD / NCS / 99.Geneva: World Health Organisation, 1-59, 1999.

13. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu: Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. Altıncı baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın Tanıtım Ltd. Şti. Ankara, 2013, s. 15-16.
14. Sodeman WA, Sodeman TM: Sodeman Pathologic Physiology Mechanisms of Disease (çev V Cesur, N Kemal) 1. Baskı, Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara, 1992 Cild 2. (tarihçe)
15. Hatemi H: Diabetes Mellitusun Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 7: 497-499, 1996.tarihçe)
16. Robert B, Ratter S: The History of Diabetes Mellitus In: Textbook of Diabetes, Volume 1. Third Edition. Pickup JC. Williams G. Eds. oxford: Blackwell-sciecele: 1.1-1.21.
17. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management. Fifth ed. Blackwell co. 1996, p: 3.
18. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 31(1):64-71, 2012.
19. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. Diabetes Care, 26 (Suppl 1): 5-20, 2003.
20. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS: Comparison of Diabetes Diagnostic Categories in the U.S. Population According to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization Diagnostic Criteria. Diabetes Care, 20(12): 1859-1862, 1997.
21. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 36(Suppl 1): 67-74, 2013.
22. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, Sixth edition. Bruxelles. IDF Publication: 32-33, 2013.
23. Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, yayın no:816, 2011, s10-16.
24. Satman İ, Yılmaz T, Şengul A: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care, 25: 1551-1556, 2002.
25. Satman İ, Omer B, Tütüncü Y, Kalaca S, Gedik S, Dinççağ N, Karşıdağ K, Genç S, Telci A, Canbaz B, Türker F, Yılmaz T, Çakır B, Tuomilehto J: Twelvew-year trends

in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*, 28: 169-180, 2013.

26. Sacks DB, Path FRC: Carbohydrates. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. USA, 2006. s. 837-891.

27. Harvey RA, Ferrier DR (eds): *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry Fifth Edition*. Philadelphia, 2011, s. 344-345.

28. Sacks DB: A1C Versus Glucose Testing: A Comparison. *Diabetes Care*, 34: 518-523, 2011.

29. Sushma N, Raju AB: Pre-Diabetes: A Review. *International Journal of Biomedical Research*, 8(3): 161-170, 2011.

30. Grundy SM: Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(7): 635-643, 2012.

31. Göke B: Implications of blood glucose, insulin resistance and β -cell function in impaired glucose tolerance. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 40: 15-20, 1998.

32. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*, 30(Suppl 1):42-47, 2007.

33. Pratley RE, Matfin G: Pre-diabetes: clinical relevance and therapeutic approach. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 7: 120-129, 2007.

34. Dr. Yalçınkaya Kara ZM: Pre-Diyabetik ve Yeni Tanı Almış Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serum Apelin-36 Düzeyleri ile Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul-2009.

35. Gastaldelli A: Role of β -cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 93: 60-65, 2011.

36. Solak Görmüş IZ, Ergene N: Magnezyumun Klinik Önemi. *Genel Tıp Dergisi*, 12(2): 69-75, 2012.

37. Agrawal P, Arora S, Singh B, Manamalli A, Dolia PG: Association of macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus with serum magnesium levels. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 5: 41-44, 2001.

38. Swaminathan R: Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clinical Biochemist Reviews*, 24: 47-66, 2003.

39. Özgürtaş T, Kutluay T: Magnezyum Metabolizması ve Ölçümü. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri, 22: 530-534, 2002.
40. Faecwtt WJ, Haxby EJ, Male DA: Magnesium: physiology ang pharmacology. British Journal of Anaesthesia, 83(2): 302-20, 1999.
41. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT: Hypomagnesemia in Patients with Type 2 Diabetes. Clinical Journal of American Society Nephrology, 2: 366-373, 2007.
42. Pasternak K, Kocot J, Horecka A: Biochemistry of Magnesium. Journal Elementology, 15(3): 601-616, 2010.
43. Inoue I: Lipid metabolism and magnesium. Clinical Calcium, 15: 65-76, 2005.
44. Topf JM, Murray PT: Hypomagnesemia and Hypermagnesemia. Reviews in Endocrine& Metabolic Disoorders, 4: 195- 206, 2003.
45. Saris NE, Mervaala E, Karppanen , Khawaja JA, Lewenstam A: Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. Clinica Chimica Acta 294(1-2): 1-26, 2000.
46. Mahadeo M, Chaudhari GR, Reddy EP: Hypomagnesaemia in Diabetic patients and Biochemical action on the cardiovascular system. International Journal of Biological and Medical Research, 3(1): 1273-1276, 2012.
47. Laires MJ, Monteiro CP, Bicho M: Role of cellular magnesium in health and human disease. Frontiers in Bioscience. 1,9: 262-76, 2007.
48. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S: Dietary Magnesium Intake in Relation to Plasma Insulin Levels and Risk of Type 2 Diabetes in Women. Diabetes Care, 27(1), 2004.
49. Fung TT, Manson JE, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Hu FB: The Association between Magnesium Intake and Fasting Insulin Concentration in Healthy Middle-Aged Women. Journal of the American College of Nutrition, 22(6): 533-538, 2003.
50. Liao F, Folsom AR, Brancati FL: Is low magnesium con-centration a risk factor for coronary heart disease? TheAtherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. American Heart Journal, 136: 480-490, 1998.
51. Fujii S, Takemura T, Wada M, Akai T, Okuda K: Magnesium levels of plasma, erythrocyte and urine in patients with diabetes mellitus. Hormone and Metabolic Research, 14:161-162, 1982.

52. Huerta MG, Roemmich JN, Kington ML, MS, Bovbjerg VE, Weltman AL, VF Holmes, JT, MS, Rogol AD, and Nadler JL: Magnesium Deficiency Is Associated With Insulin Resistance in Obese Children. *Diabetes Care*, 28(5): 1175-1181, 2005.
53. Victorinova A, Toserova E, Krizko M, Durackova Z: Altered metabolism of copper, zinc and magnesium is associated with increased level of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental*, 58: 1477-1482, 2009.
54. Takaya T, Higashino H, Kobayashi Y: Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnesium Research*, 17(2), 126-36, 2004.
55. Ünalacak M, Atmaca H, Gürel A, Armutçu F, Demircan N, Aktunç E: Hiperglisemik Glukoz Metabolizma Bozukluğu Olan Hastalarda Serum Malondialdehit, a-Tokoferol ve P-Karoten Düzeyleri. *Fırat Tıp Dergisi*, 10(3): 113-116, 2005.
56. Kangralkar VA, Patil SD, Bandivadekar RM: Oxidative Stress and Diabetes. *International Journal of Pharmaceutical Applications*. 1(1):38-45, 2010.
57. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB: Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17(1), 2003.
58. Kassab A, Piwowar A: Cell oxidant stress delivery and cell dysfunction onset in type 2 diabetes. *Biochimie*, 94: 1837-1848, 2012.
59. Drews G, Drews PK, Düfer M: Oxidative stress and beta-cell dysfunction. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 460: 703-718, 2010.
60. Mazlum T: Hiperkolesterolemik Bireylerde Fındık Tüketiminin Serum ve Plazmada Oksidan- Antioksidan Dengeye Etkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.
61. Smith C, Marks AD, Liberman M (eds), Erden İnal M, Atik U, Aksoy N, Haşimi A (çev ed): Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım, ikinci baskı, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2007, s. 439-450.
62. Rains JL, Jain SK: Oxidative Stress, Insulin Signaling and Diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(5): 567-575, 2011.
63. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM: Are Oxidative Stress Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and-Cell Dysfunction? *Diabetes*, 52:1-8, 2003.

64. Wright E, Scism-Bacon JL, Glass LC: Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Journal of Clinical Practice*, 60(3): 308-314, 2006.
65. Kalousova M, Skrha J, Zima T: Advanced Glycation End-Products and Advanced Oxidation Protein Products in Patients with Diabetes Mellitus. *Physiological Research*, 51: 597-604, 2002.
66. Akkuş İ: Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Yayınları, Konya, 34-35, 1995.
67. Nathan, D. M., Kuenen, J., Borg, R., Zheng, H., Schoenfeld, D., & Heine, R. J. (2008). Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*, 31(8), 1473-1478.
68. Little, R. R., & Rohlfing, C. L. (2013). The long and winding road to optimal HbA1c measurement. *Clinical Chemistry*, 59(7), 1041-1043.
69. Goldstein, D. E., Little, R. R., Lorenz, R. A., Malone, J. I., Nathan, D., & Peterson, C. M. (2004). Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 27(7), 1761-1773.
70. Sacks, D. B., Arnold, M., Bakris, G. L., Bruns, D. E., Horvath, A. R., Kirkman, M. S., & van Selby, J. V. (2011). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 34(6), e61-e99.
71. Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A. W., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., & Holman, R. R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ*, 321(7258), 405-412.
72. Davidson, M. B., Schriger, D. L., Peters, A. L., & Lorber, B. (1999). Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin. *Journal of the American Medical Association*, 281(13), 1203-1210.
73. Selvin, E., Steffes, M. W., Zhu, H., Matsushita, K., Wagenknecht, L., Pankow, J., & Coresh, J. (2010). Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *New England Journal of Medicine*, 362(9), 800-811.
74. Rohlfing, C. L., Wiedmeyer, H. M., Little, R. R., England, J. D., Tennill, A., & Goldstein, D. E. (2002). Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Care*, 25(2), 275-278.
75. Bunn, H. F., Gabbay, K. H., & Gallop, P. M. (1978). The glycosylation of hemoglobin: Relevance to diabetes mellitus. *Science*, 200(4337), 21-27.

76. Saudek, C. D., Derr, R. L., & Kalyani, R. R. (2006). Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *Journal of the American Medical Association*, 295(14), 1688-1697.
77. Herman, W. H., Cohen, R. M. (2012). Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: Implications for the diagnosis of diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(4), 1067-1072.
78. Monnier, L., Mas, E., Ginnet, C., Michel, F., Villon, L., Cristol, J. P., & Colette, C. (2006). Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 295(14), 1681-1687.
79. Sacks, D. B. (2011). A1C versus glucose testing: A comparison. *Diabetes Care*, 34(2), 518-523.
80. Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S., & Atkin, S. L. (2007). The role of blood glucose variability in the development of diabetic complications. *Diabetes Care*, 30(6), 1487-1491.
81. Ziemer, D. C., Kolm, P., Weintraub, W. S., Vaccarino, V., Rhee, M. K., Caudle, J. M., & Phillips, L. S. (2010). Glucose-independent, black–white differences in hemoglobin A1c levels. *Annals of Internal Medicine*, 152(12), 770-777.
82. American Diabetes Association. (2019). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42(Supplement_1), S13-S28.
83. Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., & Kivimäki, M. (2012). Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *The Lancet*, 379(9833), 2279-2290.
84. International Diabetes Federation. (2019). *IDF Diabetes Atlas*. 9th edition.
85. Centers for Disease Control and Prevention. (2020). *National Diabetes Statistics Report 2020*. US Department of Health and Human Services.
86. Mainous, A. G., Tanner, R. J., Jo, A., & Anton, S. D. (2016). Prevalence of prediabetes and abdominal obesity among healthy-weight adults: 18-year trend. *Annals of Family Medicine*, 14(4), 304-310.
87. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., & Holst, J. J. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 1-22.

88. Meigs, J. B., Cupples, L. A., Wilson, P. W., & Nathan, D. M. (2000). Parental transmission of type 2 diabetes: The Framingham Offspring Study. *Diabetes*, 49(12), 2201-2207.
89. Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., & Nathan, D. M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*, 346(6), 393-403.
90. Ferrannini, E., & Mari, A. (1998). How to measure insulin sensitivity. *Journal of Hypertension*, 16(7), 895-906.
91. Qian, F., Korat, A. V., Malik, V., & Hu, F. B. (2016). Metabolic effects of monounsaturated fatty acids in the context of overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 103(4), 1116-1126.
92. Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H., Wang, J. X., Yang, W. Y., & An, Z. X. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20(4), 537-544.
93. Esposito, K., Maiorino, M. I., Ceriello, A., & Giugliano, D. (2010). Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 89(2), 97-102.
94. Lilly, M., & Godwin, M. (2009). Treating prediabetes with metformin: Systematic review and meta-analysis. *Canadian Family Physician*, 55(4), 363-369.
95. Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hämäläinen, H., Ilanne-Parikka, P., & Uusitupa, M. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, 344(18), 1343-1350.
96. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., & Mathieu, C. (2018). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. *Diabetes Care*, 41(12), 2669-2701.
97. American Diabetes Association. (2020). Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Suppl 1), S14–S31.
98. World Health Organization. (2019). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva: WHO.
99. Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., & Kivimäki, M. (2012). Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *The Lancet*, 379(9833), 2279-2290.

100. Nathan, D. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Heine, R. J., Henry, R. R., Pratley, R., & Zinman, B. (2007). Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Implications for care. *Diabetes Care*, 30(3), 753-759.
101. Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., & IDF Diabetes Atlas Committee. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843.
102. Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047-1053.
103. Centers for Disease Control and Prevention. (2020). National diabetes statistics report, 2020. Atlanta, GA: CDC.
104. Mezuk, B., Eaton, W. W., Albrecht, S., & Golden, S. H. (2008). Depression and type 2 diabetes over the lifespan: A meta-analysis. *Diabetes Care*, 31(12), 2383-2390.
105. Boyle, J. P., Thompson, T. J., Gregg, E. W., Barker, L. E., & Williamson, D. F. (2010). Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: Dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Population Health Metrics*, 8(1), 29.
106. International Diabetes Federation. (2019). *IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019*. Brussels: IDF.
107. Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., & Nathan, D. M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*, 346(6), 393-403.
108. Maruthur, N. M., Ma, Y., Delahanty, L. M., Nelson, J. A., & Marrero, D. G. (2013). Early response to preventive strategies in the Diabetes Prevention Program. *Journal of General Internal Medicine*, 28(12), 1629-1636.
109. Li, G., Zhang, P., Wang, J., Gregg, E. W., Yang, W., Gong, Q., & Bennett, P. H. (2008). The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: A 20-year follow-up study. *The Lancet*, 371(9626), 1783-1789.
110. Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H., Wang, J. X., Yang, W. Y., An, Z. X., & Bennett, P. H. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with

impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20(4), 537-544.

111. American Diabetes Association. (2020). Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1), S14-S31.

112. Bansal, N. (2015). Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World Journal of Diabetes*, 6(2), 296-303.

113. World Health Organization. (2006). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation. WHO.

114. Nathan, D. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Heine, R. J., & Henry, R. R. (2007). Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Implications for care. *Diabetes Care*, 30(3), 753-759.

115. Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P. Z., & Shaw, J. E. (2007). International Diabetes Federation: A consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine*, 24(5), 451-463.

116. Herman, W. H., & Cohen, R. M. (2012). Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: Implications for the diagnosis of diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(4), 1067-1072.

117. Yudkin, J. S., & Montori, V. M. (2014). The epidemic of pre-diabetes: The medicine and the politics. *BMJ*, 349, g4485.

118. Bergman, M. (2012). Prediabetes: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *BMJ*, 345, e5914.

119. Coutinho, M., Gerstein, H. C., Wang, Y., & Yusuf, S. (1999). The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care*, 22(2), 233-240.

120. The DECODE Study Group. (1999). Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *The Lancet*, 354(9179), 617-621.

121. Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., & Hamman, R. F. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*, 346(6), 393-403.

122. Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., & Hämäläinen, H. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, 344(18), 1343-1350.

123. Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H., Wang, J. X., Yang, W. Y., & An, Z. X. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20(4), 537-544.
124. Lilly, M., & Godwin, M. (2009). Treating prediabetes with metformin: Systematic review and meta-analysis. *Canadian Family Physician*, 55(4), 363-369.
125. Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., & Hamman, R. F. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*, 346(6), 393-403.
126. Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., & Kivimäki, M. (2012). Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *The Lancet*, 379(9833), 2279-2290.
127. Nathan, D. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Heine, R. J., & Henry, R. R. (2007). Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Implications for care. *Diabetes Care*, 30(3), 753-759.
128. Chan, J. M., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (1994). Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*, 17(9), 961-969.
129. Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., & Hämäläinen, H. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, 344(18), 1343-1350.
130. Lillioja, S., & Bogardus, C. (1988). Obesity and insulin resistance: Lessons learned from the Pima Indians. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 4(5), 517-540.
131. Knowler, W. C., Pettitt, D. J., Saad, M. F., & Bennett, P. H. (1990). Diabetes mellitus in the Pima Indians: Incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 6(1), 1-27.
132. Lindström, J., & Tuomilehto, J. (2003). The diabetes risk score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*, 26(3), 725-731.
133. Esposito, K., Kastorini, C. M., Panagiotakos, D. B., & Giugliano, D. (2010). Mediterranean diet and weight loss: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 8(1), 1-12.
134. Diabetes Prevention Program Research Group. (2009). 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet*, 374(9702), 1677-1686.

135. Ford, E. S., Zhao, G., Li, C., & Mokdad, A. H. (2008). Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: A systematic review of the evidence. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(14), 1310-1317.
136. Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *The Lancet*, 365(9468), 1415-1428.
137. DeFronzo, R. A. (2009). Management of type 2 diabetes: A review. *The Journal of the American Medical Association*, 301(15), 1583-1590.
138. Haffner, S. M., Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K., & Miettinen, H. (1998). Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 339(4), 229-234.
139. Ferrannini, E., & Cushman, W. C. (2012). Diabetes and hypertension: The bad companions. *The Lancet*, 380(9844), 282-283.
140. Williams, B., & Mancia, G. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104.
141. American Diabetes Association. (2014). Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*, 37(Supplement 1), S14-S80.
142. Sacks, F. M., & Svetkey, L. P. (2009). The DASH diet for high blood pressure: A review. *Journal of Clinical Hypertension*, 11(6), 374-381.
143. Pi-Sunyer, X. (2009). The benefits of modest weight loss. *International Journal of Obesity*, 33(11), 1345-1352.
144. Bray, G. A., & Ryan, D. H. (2014). Long-term management of obesity for the prevention and treatment of diabetes. *The Lancet*, 384(9941), 1636-1645.
145. Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetologia*, 48(5), 1417-1423.
146. Malik, S., & Wong, N. D. (2004). Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. *American Journal of Medicine*, 117(3), 182-188.
147. Legro, R. S., & Arslanian, S. A. (2007). Polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 356(4), 332-342.
148. Norman, R. J., & Davies, M. J. (2007). The role of lifestyle modification in the management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 87(1), 1-10.

149. Balkau, B., & Deanfield, J. E. (2006). The role of prediabetes in cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 29(6), 1468-1470.
150. Folsom, A. R., & Kuller, L. H. (2004). Prediabetes and cardiovascular disease: A review. *Current Diabetes Reports*, 4(2), 134-139.
151. Sattar, N., & Gill, J. M. (2008). Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Risk factors, management, and interventions. *Journal of Cardiovascular Risk*, 15(6), 329-336.
152. Zimmet, P., & Alberti, K. G. (2008). Global and societal implications of diabetes and prediabetes. *Nature Reviews Endocrinology*, 4(7), 431-438.
153. Rutter, M. K., & Meigs, J. B. (2008). Insulin resistance, prediabetes, and cardiovascular disease: Clinical implications. *Diabetes Care*, 31(Supplement 2), S113-S120.
154. Ritchie, K., & Lovestone, S. (2002). The dementias. *The Lancet*, 360(9340), 1759-1766.
155. Kannel, W. B., & Vasan, R. S. (2009). Diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: Findings from the Framingham Heart Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(12), 5293-5301.
156. McDermott, M. M., & Liu, K. (2009). Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events: The role of prediabetes. *Circulation*, 120(8), 712-719.
157. Criqui, M. H., & Langer, R. D. (2007). The epidemiology of peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*, 45(4), 813-821.
158. Morrison, A. C., & Rader, D. J. (2011). The role of atherosclerosis in cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 365(15), 1357-1367.
159. Libby, P., & Ridker, P. M. (2006). Inflammation and cardiovascular disease: A breakthrough in understanding. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(5), 1165-1168.
160. Mancia, G., & Fagard, R. (2007). 2007 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 28(12), 1462-1536.
161. Stone, N. J., & Robinson, J. G. (2014). Treatment of dyslipidemia in adults: 2013 ACC/AHA guideline. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25), 2889-2934.
162. Grundy, S. M., & Cleeman, J. I. (2004). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*, 109(3), 433-438.

163. Alberti, K. G. M. M., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*, 15(7), 539-553.
164. Reaven, G. M. (1988). Syndrome X: A comprehensive review. *Journal of Cardiology*, 61(4), 359-366.
165. DeFronzo, R. A., & Ferrannini, E. (1991). Insulin resistance: A multifaceted syndrome. *Diabetes Care*, 14(6), 1101-1110.
166. International Diabetes Federation. (2005). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 1-10.
167. Knowler, W. C., & Barrett-Connor, E. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine*, 346(6), 393-403.
168. Tuomilehto, J., & Lindström, J. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine*, 344(18), 1343-1350.
169. Kannel, W. B., & Vasan, R. S. (2009). Diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: Findings from the Framingham Heart Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(12), 5293-5301.
170. Manson, J. E., & Colditz, G. A. (1998). The ongoing debate about the metabolic syndrome. *JAMA*, 280(7), 620-622.