

TÜRKİYE DİYABET VAKFI

PREDİYABET
TANI VE TEDAVİ
REHBERİ

2026

TÜRKİYE DİYABET VAKFI,
PREDİYABET ÇALIŞMA GRUBU

TÜRKİYE DİYABET VAKFI

PREDİYABET
TANI VE TEDAVİ
REHBERİ

2026

TÜRKİYE DİYABET VAKFI,
PREDİYABET ÇALIŞMA GRUBU

ISBN 978-625-94103-7-1

1. Baskı 2017
2. Baskı Mayıs 2020
3. Baskı Ekim 2023
4. Baskı Mayıs 2026



Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık

İz Reklam ve Tanıtım Hizmetleri
Tel: 0535 976 15 47

e-posta: fatih@izreklamtanitim.com



Görsel Yönetmen

Irmak Çelebi



Baskı

Göksu Matbaa / Ahmet Göksu



Telif Hakkı

TÜRKDİAB Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2026, Türkiye Diyabet Vakfı'nın yayınıdır. Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece Türkiye Diyabet Vakfı'na aittir. Önceden Türkiye Diyabet Vakfı'nın yazılı izni olmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile olsa alıntı yapılamaz.



© Türkiye Diyabet Vakfı

Merkez Mah. Abide-i Hürriyet Cad. No: 64/66 Şişli / İstanbul
Tel: 0212 296 05 04 Fax: 0212 296 85 50

Prediyabet, uzun yıllar boyunca yalnızca diyabetin habercisi olarak görülmüş; klinik uygulamada çoğu zaman "ara dönem" ya da "bekleme süreci" olarak değerlendirilmiştir. Oysa günümüzde biliyoruz ki prediyabet, yalnızca gelecekte gelişebilecek diyabet açısından değil; tek başına dahi ciddi kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, nöropati, yağlı karaciğer hastalığı ve artmış mortalite riski ile ilişkili önemli bir klinik durumdur. Bu nedenle prediyabetin erken tanınması, doğru sınıflandırılması ve etkin şekilde yönetilmesi, modern tıbbın öncelikli hedeflerinden biri haline gelmiştir.

Son yıllarda prediyabetin tanı kriterlerinde, risk sınıflamasında ve tedavi yaklaşımlarında dikkat çekici güncellemeler yaşanmıştır. Geleneksel yaklaşım, prediyabetli bireylerde diyabete ilerleyişi geciktirmek veya önlemek üzerine kuruluyken; güncel bilimsel veriler, hedefin bunun ötesine geçmesi gerektiğini göstermektedir. Artık temel amaç, yalnızca diyabet gelişimini engellemek değil; bireyi yeniden normoglisemiye ulaştırmak ve bu durumun sürdürülebilirliğini sağlamaktır. Yaşam tarzı değişikliklerinden farmakolojik ve metabolik tedavi seçeneklerine kadar uzanan geniş bir yelpazede, yeni stratejiler bu anlayış doğrultusunda şekillenmektedir.

Elinizdeki bu kılavuz, prediyabetin tanı, risk değerlendirmesi, komplikasyonları ve tedavisine ilişkin güncel bilimsel kanıtları bir araya getiren; bildiğimiz kadarıyla dünyadaki ilk ve tek kapsamlı prediyabet kılavuzudur. Bu eser, yalnızca klinisyenler için pratik bir başvuru kaynağı olmayı değil; aynı zamanda prediyabetin küresel ölçekte daha iyi anlaşılmasına ve yönetilmesine katkı sunmayı amaçlamaktadır.

Bu kılavuzun hazırlanmasında emeği geçen tüm bilim insanlarına, uzmanlara ve katkı sunan çalışma grubu üyelerine içten teşekkür ederiz. Bilimsel birikimlerini ve değerli zamanlarını paylaşıyor bu önemli eserin ortaya çıkmasını sağlayan herkese şükran borçluyuz. Dileğimiz, bu kılavuzun prediyabetle mücadelede yol gösterici bir kaynak olması ve daha sağlıklı bir geleceğe katkı sunmasıdır.

Saygılarımızla

Prof. Dr. İbrahim Şahin
Prediyabet Grubu Başkanı

Prof. Dr. Mustafa Kemal Balcı
TDV Vakıf Başkanı

Prof. Dr. Okan Bakıner, Doç. Dr. Barış Karagün, Prof. Dr. İbrahim Şahin
2026 Prediyabet Kılavuzu Koordinatörleri

EDİTÖRLER

Dr. Ayşegül Atmaca
Dr. Okan Bakiner
Dr. Mustafa Kemal Balcı
Dr. Selçuk Dağdelen
Dr. Tevfik Demir
Dr. Oğuzhan Deyneli
Dr. Eren Gürkan
Dr. Barış Karagün
Dr. İbrahim Şahin
Dr. M. Temel Yılmaz

BİLİMSEL KURUL ve YAZARLARI

Dr. Ayşegül Atmaca
Dr. Gülay Şimşek Bağır
Dr. Mustafa Kemal Balcı
Dr. Okan Bakiner
Dr. Bahri Evren
Dr. Kamile Gül
Dr. Eren Gürkan
Dr. Filiz Ekşi Haydardedeoğlu
Dr. Barış Karagün
Dr. Elif Kılıç Kan
Dr. Ramazan Sarı
Dr. Mehmet Sargın
Dr. İbrahim Şahin
Dr. Pelin Tütüncüoğlu
Dr. Nusret Yılmaz
Dr. M. Temel Yılmaz

ÖNCEKİ BASKILARIN BİLİMSEL KURUL ve YAZARLARI

Dr. Adnan Gökçel
Dr. Ahmet Çorakçı
Dr. Ayşegül Atmaca
Dr. Bahri Evren
Dr. Barış Karagün
Dr. Dilek Yavuz
Dyt. Dr. Emel Özer
Dr. Elif Kılıç Kan
Dr. Fırat Bayraktar
Dr. Filiz Ekşi Haydardedeoğlu
Dr. Fulden Saraç
Dr. Gülay Şimşek Bağır
Dr. Habib Bilen
Dr. Hasan Aydın
Dr. İbrahim Şahin
Dr. İlhan Yetkin
Dr. M. Temel Yılmaz
Dr. Mehmet Sargın
Dr. Melek Eda Ertörer
Dr. Murat Yılmaz
Dr. Mustafa Araz
Dr. Mustafa Kemal Balcı
Dr. Okan Bakiner
Dr. Pelin Tütüncüoğlu
Dr. Ramazan Sarı
Dr. Tevfik Demir
Dr. Zeynep Cantürk

1. BÖLÜM

PREDİYABET: TANIM, TANI
KRİTERLERİ,
EPİDEMİYOLOJİ, RİSK
FAKTÖRLERİ

7-27

2. BÖLÜM

PREDİYABETİN
KOMPLİKASYONLARI VE
İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK
DURUMLAR

29-54

3. BÖLÜM

PREDİYABET TEDAVİSİ

55-69

4. BÖLÜM

PREDİYABETTE
FARMAKOLOJİK TEDAVİ

71-80

**PREDİYABET:
TANIM, TANI
KRİTERLERİ,
EPİDEMİYOLOJİ,
RİSK FAKTÖRLERİ**

İN
D
B
B
R

PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

Prediyabetin Tanımı ve Prediyabet Kavramının Gelişimi

Plazma glukoz ve HbA1c düzeylerinin normalden yüksek olduğu fakat diyabet tanı kriterlerinin karşılanmadığı durumlar prediyabet olarak adlandırılmaktadır.

20. yüzyıl ortalarında diyabet klinik hiperglisemi ve glukozüri ile tanımlanıyordu. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nin yaygınlaşması ile diyabetli olmayan ancak anormal glukoz toleransı olan bireyler tanımlanmaya başladı. Bu gözlemler, diyabetin ani başlangıçlı bir hastalık değil, ilerleyici metabolik bir süreç olduğu fikrinin temelini oluşturmuştu.

1979 yılında National Diabetes Data Group (NDDG), diyabet tanı kriterlerini standardize etmiş ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) kavramını tanımlamıştır.

1997 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), diyabet tanı kriterlerini yeniden düzenlemiş ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) kavramını literatüre kazandırmıştır. BAG başlangıçta 110–125 mg/dL olarak tanımlanmıştır. 2003 yılında ADA BAG alt sınırını 100 mg/dLye düşürmüştür.

2000'li yılların başında yayımlanan 2 büyük randomize kontrollü çalışma (DPP ve DPS) prediyabet kavramını yalnızca tanısız değil terapötik bir kategoriye dönüştürmüştür.

2010 yılında ADA, HbA1c'yi diyabet ve prediyabet tanı kriterlerine dahil etmiştir.

Prediyabet tanımlamalarında dikkat çeken temel farklılıklardan biri, BAG için belirlenen eşik değerlerdir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), BAG için alt sınırı ≥ 110 mg/dL olarak kabul etmeye devam ederken, ADA bu değeri halen ≥ 100 mg/dL olarak tanımlamaktadır. Türkiye Diyabet Vakfı (TÜRKDİAB) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği (TEMED) kılavuzları da açlık plazma glukozu için ≥ 100 mg/dL sınırını benimsemektedir.

HbA1c kriterleri açısından kuruluşlar arasında yaklaşım farklılıkları bulunmaktadır. WHO, HbA1c'yi diyabet tanısında kabul etmekle birlikte prediyabet tanımı içinde rutin bir kriter olarak önermemektedir. Buna karşılık ADA 2026 kılavuzu, HbA1c %5,7–6,4 aralığını prediyabet tanı kriterleri arasında açıkça tanımlamaktadır. TÜRKDİAB ve TEMED ise bu aralıktaki HbA1c düzeylerini diyabet gelişimi açısından "yüksek risk grubu" olarak değerlendirmektedir.

PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

Terminolojik açıdanda farklılıklar mevcuttur. WHO "intermediate hyperglycaemia (ılımlı hiperglisemi)" terimini kullanırken, International Expert Committee diyabet gelişimi açısından "yüksek risk durumu" ifadesini tercih etmektedir.

Tablo 1. Diyabet Kılavuzlarına göre prediyabet kategorileri ve tarihsel tanımlama sürecindeki değişiklikler.

	ADA 1997	WHO 2006	TEMĐ 2024	TÜRK-DİAB 2025	IDF 2024	ADA 2026
Bozulmuş açlık glukozu(mg/dL)	110-125	110-125	100-125	100-125		100-125
Yüksek diyabet riski 75 gr OGTT sonrası 1. saat (mg/dL)			≥155*		≥155*	≥155*
Diyabet tanısı 75 gr OGTT sonrası 1. saat (mg/dL)				≥209**	≥209**	
Bozulmuş glukoz toleransı 75 gr OGTT sonrası 2. saat (mg/dL)	140-199	140-199	140-199	140-199		140-199
Yüksek riskli birey (HbA1c %***)	—	—	5.7-6.4	5.7-6.4		5.7-6.4

*TEMĐ bu değeri yüksek diyabet riski, IDF intermediate hiperglisemi (ılımlı hiperglisemi), ADA ise erken disglisemi olarak tanımlamaktadır.** IDF bu değeri tip 2 diyabet tanısı olarak kabul etmektedir. TÜRKDİAB'de bu konuda benzer görüştedir.

***Ulusal glukohemoglobin standardizasyon programı tarafından sertifikalanması ve DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart kabul edilen HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemine göre kalibre edilmesi gereklidir.

OGTT: Oral glukoz tolerans testi, ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. Derneği, TÜRKDİAB: Türkiye Diyabet Vakfı, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

BAG ve BGT'nin temel farklılıkları

BGT, daha çok periferal (iskelet kası) insülin direnci ile ilişkili iken, BAG, hepatik insülin direnci, dolayısıyla artmış glukoneogenez ile ilişkilidir. Kombine durumda hepatik ve ekstrahepatik insülin direnci ve artmış glukoneogenez vardır. BAG'de izole ilk faz insülin salgılanma kusuru (erken faz) mevcutken, BCG'de ilk faz insülin sekresyonu görece korunmuş ama ikinci faz (geç faz) insülin salgılanma kusuru mevcuttur.

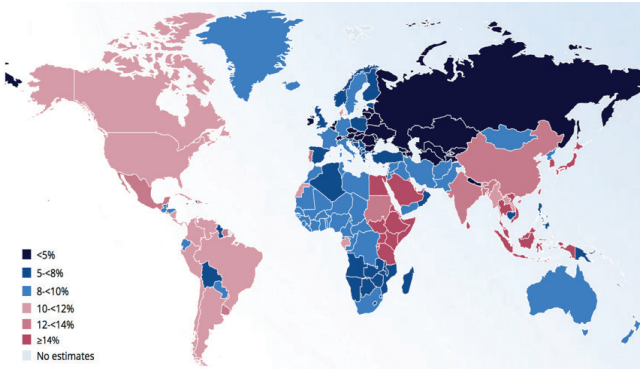
Prediyabet Epidemiyolojisi

International Diabetes Federation (IDF) tarafından 2024 yılında yayımlanan 11. Diyabet Atlası verilerine göre, birçok ülkede BGT ve BCG'ye ilişkin doğrudan epidemiyolojik veriler sınırlıdır. IDF, küresel tahminlerini oluştururken ülkeye özgü verilerin bulunmadığı durumlarda istatistiksel modelleme yöntemlerinden yararlanmaktadır. BGT ve BAG prevalansına ilişkin yeterli veri bulunan ülke sayısının sınırlı olduğu bildirilmektedir.

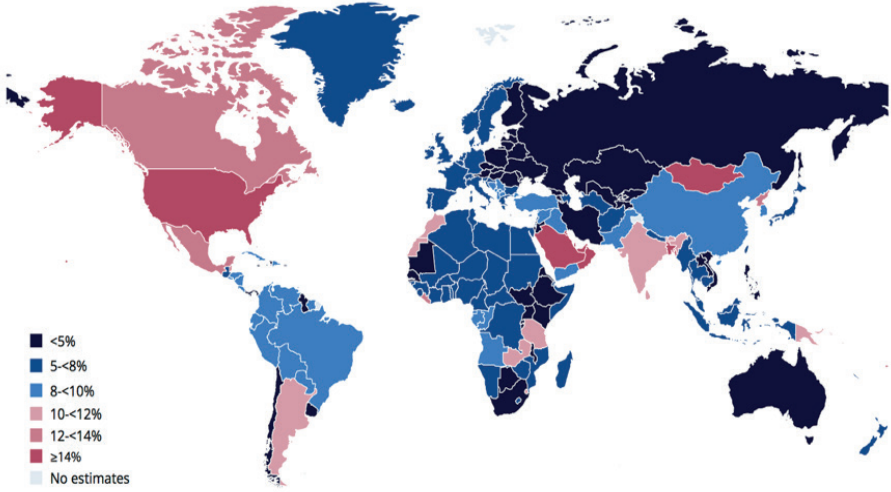
IDF'in yeni atlasında küresel erişkin popülasyonda BGT ve BAG prevalansı sırasıyla yaklaşık %12 ve %9,2 olarak hesaplanmıştır. Bu tahminler, 20–79 yaş arası nüfusu kapsamakta olup standardize edilmiş modelleme yöntemlerine dayanmaktadır.

BAG ve BGT için IDF 2045 prevalans tahmini sırasıyla; %12,9 ve %9,8 olarak öngörülmüştür. Yine aynı çalışmada Avrupa'da %5,9 BGT'li ve %5,3 BAG'li birey yaşadığı tahmin edilmektedir. ADA'nın HbA1c kriterlerine göre 20-79 yaş aralığında prediyabet oranı İrlanda'da %5,5 iken, Nijerya'da %40,5 bulunmuştur. Ancak bu çalışmaların farklı yaş aralıkları, örneklem özellikleri ve farklı tanı yöntemleri kullanması nedeniyle sonuçları tartışmalıdır.

Şekil 1. IDF 2024 verilerine göre erişkinde yaşa göre ayarlanmış BGT prevalansı



Şekil 2. IDF 2024 verilerine göre erişkinde yaşa göre ayarlanmış BAG prevalansı



2024 IDF verilerine göre genel nüfusta BGT ve BAG'nin yaygınlığı dünya çapında erkek ve kadın cinsiyette benzerdir. BGT kırsal alanlara kıyasla kentsel alanlarda daha yaygındır. BAG'de ise ortamlar arasında farklılık görülmemiştir.

IDF Prediyabet için 2024 verilerine göre, Prediyabet yükünün yaklaşık dörtte üçü düşük ve orta gelirli ülkelerde yoğunlaşmaktadır. Özellikle Batı Pasifik, Güneydoğu Asya ve Orta Doğu-Kuzey Afrika bölgelerinde hem mevcut prevalansın yüksek olduğu hem de 2045'e kadar en belirgin artışın gerçekleşeceği bildirilmektedir. (Şekil 1 ve 2).

Ülkemizde bu konuda yapılan en kapsamlı epidemiyolojik araştırmalardan biri olan ve 2002'de yayımlanan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP I) verilerine göre Türkiye'de BAG, BGT prevalansı sırasıyla %6,7, %6,8 olarak bildirilmiştir. Yaklaşık 12 yıl sonra tekrarlanan TURDEP II araştırmasında ise BAG belirgin artarken, BGT kısmen artmıştır (Tablo 2). TURDEP II'de HbA1c %5,7-6,4 arasında olan grup yüksek diyabet riskli grup (YRG) olarak ayrı sınıflandırılmıştır. Bu grupta oran %14-16 olarak hesaplanmıştır. Hem BAG ve BGT hem de HbA1c verileri dikkate alındığında; ülkemizde genel nüfusta prediyabet kadınlarda erkeklerden yaygındır.

PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

Tablo 2. TURDEP I ve II verilerinde prediyabet sonuçları

Glukoz metabolizma bozukluğu	TURDEP I (%)	TURDEP II (%)
Bozulmuş açlık glukozu	6,7	14-15
Bozulmuş glukoz toleransı	6,8	7-8
BAG + BGT Birlikte	-	7-8
HbA1c (%5,7-6,4) Yüksek diyabet riski	-	14-16

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2017 (TBSA-2017) verilerine göre ise, Türkiye’de BAG, 15 yaş ve üzeri bireylerde %16,3, 19 yaş ve üzeri bireylerde ise %17,3’dür. 15 yaş ve üzeri bireylerde BAG sıklığının kadınlarda %15,9 erkeklerde %16,8 olduğu görülmüştür.

Küresel ölçekte ve Türkiye’de prediyabet prevalansında belirgin bir artış gözlenmektedir. Bu eğilim, demografik geçiş süreci kapsamında artan yaşam süresi ve yaşlanan nüfus yapısı ile yakından ilişkilidir. Buna ek olarak, hızlı kentleşme ve ekonomik dönüşüm süreçleri yaşam tarzı değişikliklerini beraberinde getirmiştir. Fiziksel aktivite düzeyindeki azalma, enerji yoğun ve işlenmiş gıda tüketimindeki artış, rafine karbonhidrat ve şekerli içeceklerin yaygınlaşması ile birlikte hava kirliliği gibi çevresel maruziyetler, insülin direnci ve metabolik disfonksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bu faktörler özellikle obezite prevalansındaki artış aracılığıyla prediyabet epidemiyolojisini belirgin biçimde etkilemektedir.

Prediyabette Artan Riskler

Prediyabetli bireylerde tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve inme gelişme riski anlamlı düzeyde artmıştır. Erken tanı ve uygun müdahale stratejileri ile diyabete progresyonun ve ilişkili komplikasyonların azaltılabileceğinin gösterilmiş olması, prediyabetin klinik önemini artırmaktadır.

Çalışılan popülasyon ve kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak değişmekle birlikte, prediyabetten tip 2 diyabete yıllık progresyon oranının yaklaşık %5–10 arasında olduğu bildirilmektedir. Kombine BAG ve BGT varlığında bu oran %15–19’a kadar yükselmektedir.

HbA1c düzeyine göre risk gruplaması yapıldığında, %5,5–5,9 aralığında diyabet gelişim riskinin yaklaşık %9–25 iken, %6,0–6,4 aralığında %25–50 oranına çıktığı bildirilmiştir. BGT fenotipi

PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

özellikle kardiyovasküler risk artışı ile daha güçlü ilişkilidir. Postprandiyal hiperglisemisinin endotelial disfonksiyon ve oksidatif stres üzerindeki etkileri nedeniyle, BGT kardiyovasküler mortalite için açlık hiperglisemisinden daha güçlü bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Ayrıca BGT'nin retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla da daha yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Prediyaabet Tanı Kriterleri	
APG	100-125 mg/dL
OGTT 1.saat PG	155-209 mg/dL
OGTT2 saat PG.	140-199 mg/dL
HbA1c	% 5.7-6.4

Prediyaabet Tanı Kriterleri ve Kategorileri

Prediyaabet tanımlaması tartışmalara yol açan bir konudur ve birçok uzman tanımlamada değişikli yapılmaması gerektiğini savunmaktadır. Bu değişikliği savunmayanlar, prediyaabet teriminin bireysel düzeydeki önleyici potansiyeli gerçekleştirmek açısından faydalı olduğu görüşünü desteklemektedirler. Karşıtları ise, orta dereceli hiperglisemisi olan tüm bireylerin hastalık öncesi hastalık- olarak etiketlenmesinin nüfusun büyük bir bölümünü hasta hale getirdiğini savunmaktadırlar. Beta hücre fonksiyonunun yeterince bozulmuş olması, diyabetik bireylerde olduğu gibi artmış kardiyovasküler ve makrovasküler hastalık riskleri nedeniyle bu dönemi erken dönem diyabet olarak tanımlamak doğru bir yaklaşım gibi görünmektedir. Prediyaabet tanısında en sık kullanılan glisemik hedefler açlık kan şekeri (AKŞ), postprandiyal kan şekeri (PPKŞ) ve HbA1c değerleridir. Söz konusu tanı kriterlerinden en az birinin tanımlanan sınırlar içinde olması tanı için yeterlidir.

Tanıda Hangi Test Daha Değerli?

Normal sınırlarda olsa bile APG düzeyleri ile diyabet gelişim riski arasında doğrusal ilişki olduğu gösterilmiştir. Disglisemik süreç sürekli olduğundan, mevcut tanısız parametreler, T2DM'ye ilerleme açısından yüksek risk altındaki bireylerin erken tanımlanmasını engellemektedir. Beta hücre disfonksiyonu neredeyse diyabet dönemine ulaştığında prediyaabet tanısı konmaktadır. Bu noktada, yüksek riskli bireylerin daha erken teşhis edilmesine yönelik bir değişiklik, diyabete progresyonu, mikrovasküler komplikasyonların gelişmesini ve mortaliteyi azaltmak açısından faydalı olacaktır.

2010'da yayınlanan 102 klinik çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, APG düzeyleri ile kardiyovasküler olaylar arasında açık bir ilişki

PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

ortaya konmuştur. Ayrıca BAG düzeylerinin koroner kalp hastalarında artan mortalite ile olan ilişki de gösterilmiştir. İlerde gelişebilecek diyabet riski ve artmış kardiyovasküler risk dışında, BAG'nin mikrovasküler olaylarla da bağlantısı muhtemeldir. Üç ayrı ırkta yapılan bir çalışmada benzer düzeylerdeki BAG'nin retinopati riski ile yakın ilişkili olduğu bulunmuştur. ADA2003 yılında BAG tanımındaki, APG düzeylerini çalışmaların ROC eğrilerine göre gelişecek diyabet riskini BGT'ye yakın olarak gösterdiği için 110 mg/dL sınırından 100 mg/dl sınırına çekmiş, bu rakam birçok organizasyon tarafından kabul görmüş ancak taranacak riskli popülasyon insidansında ciddi bir artış yaptığı ve düşük HbA1c ve normal postprandiyal glukoz düzeylerinde kardiyovasküler riski yansıtmadığı gerekçesiyle WHO tarafından kabul görmemiştir.

HbA1c düzeylerinin prediyabet tanı kriterlerine sonradan katılmış olmasına rağmen; bireysel değişkenliğin çok az olması (<%2), aynı kişide farklı zamanlarda farklı sonuçlar anlamına gelen bu durumun APG ve OGTT değerlendirmelerinde %12-17 gibi daha yüksek farklılıklara ulaşmasından dolayı HbA1c'nin tanıda değeri artmıştır. Buna rağmen birçok klinik durumun HbA1c düzeylerini etkileyebilmesi ve prediyabeti belirlemede APG ve OGTT'ye göre daha düşük sensitiviteye sahip olması bu testin dezavantajlarıdır. 1988-2006 NHANES çalışmaları HbA1c kriterlerine uyarlandığında prediyabet tanısı alanların 1/3'nün atlandığı ortaya çıkmıştır. Yapılan çeşitli klinik çalışmalarda altın standart olarak kabul edilen OGTT ile kıyaslandığında HbA1c'nin prediyabet tanısındaki sensitivitesinin %16,7 ile %59 arasında çıktığı buna karşın %92'lere varan spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda sensitiviteyi artırmak için HbA1c eşik değeri aşağıya çekildiğinde yanlış pozitiflik oranının da benzer şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Ülkemizde yapılan TURDEP 2 çalışmasında APG ve OGTT birlikte baz alındığında prediyabet prevalansının %30,4 iken HbA1c baz alındığında %26,4'e düşmesi düşük sensitivitenin bir başka kanıtıdır.

Prediyabet tanısında HbA1c testinin dezavantajları: Standardize yöntem gerekliliği, yüksek maliyet, her merkezde yapılamaması, medikal etkileşimler, bazı durumlarda olduğundan düşük (hemoglobinopatiler, kısalmış eritrosit ömrü, akut kan kaybı/transfüzyon ve gebelik), bazı durumlarda ise olduğundan yüksek ölçülmesi (demir eksikliği anemisi, üremi, hipertrigliseridemi, alkol bağımlılığı gibi), etnisiteye göre farklılık gösterebilmesi ve tanıda APG ve OGTT'ye göre daha düşük sensitiviteye sahip olmasıdır.

Yapılan çalışmalar postprandiyal glukoz düzeylerinin APG ve HbA1c düzeylerine göre kardiyovasküler olayları ve kardiyovasküler mortaliteyi daha iyi öngörebileceğini göstermiştir.

PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

OGTT sonrası 2. saat plazma glukoz ölçümlerinin prediyabette tanı değeri, APG ile birlikte yapılan ölçümlere göre daha düşüktür. Ülkemizde 2002'de yayınlanan TURDEP çalışmasında OGTT 2.saat plazma glukoz düzeyi baz alınarak yapılan taramada prediya- bet prevalansı %7,2 iken aynı dönemde ülkemizde yapılan bir başka bölgesel tarama çalışmasında OGTT ve APG kombine kullanıldığında bu oranın %11,6'lara çıkmış olması indirekt bir kanıt olarak gösterilebilir.

Tablo 3. Prediyabet Tanısında Kullanılan Testlerin Avantaj ve Dezavantajlarının Karşılaştırılması

Açlık plazma glukozu	Düşük maliyet Diğer testlere eklendiğinde tanısallığı artırıyor	Tek başına tanısallık ve risk prediksiyonu düşük
OGTT. 2.saat plazma glukozu	Risk prediksiyonu yüksek	Zahmetli Tanıda sensitivitesi düşük
HbA1c	Açlık gerektirmez Bireysel değişkenliği düşük Spesivitesi yüksek	Pahalı Test etkilenebilirliği yüksek Standardize değil Tanısal sensitivitesi düşük

Tanıda kullanılan APG,75 gr oral glukoz yüklemesi sonrası 2.saat venöz plazma glukoz düzeyleri ve HbA1c düzeylerinin avantaj ve dezavantajları özetle Tablo 3'de verilmektedir.

Günümüzde halen tanısal test olarak 75 gr oral glukoz yüklemesi sonrası 2. saat venöz plazma glukoz düzeyleri baz alınırken, son dönemlerde yapılan çalışmalar 1. saat plazma glukoz düzeylerinin gelecekteki diyabet düzeyini belirlemede APG ve OGTT'de 2. saat plazma glukozuna göre daha etkin olabileceğini göstermektedir.

Farklı popülasyonlardan elde edilen epidemiyolojik veriler, OGTT'de 1. saat plazma glukozunun, beta hücre fonksiyonunun daha intakt olduğu prediyabet öncesi dönemde bir diğer deyişle pre-prediyabet döneminde, yüksek riskli bireylerin tanımlanmasında daha değerli olduğunu göstermiştir. Beta hücre fonksiyonunun daha intakt olduğu bu pre-prediyabet evresinde OGTT sonrası 1. saat plazma glukozunun ≥ 155 mg/dl (8,6 mmol/L) olmasının, HbA1c (% 5,7-6,4) ya da diğer geleneksel yüksek risk kriterlerine göre riskli bireyleri tanımlamada daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada bu bulgulara ilave olarak, 2. saat plazma glukozu < 140 mg/dL olsa

PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

dahi 1. saat plazma glukozunun ≥ 155 mg/dL olmasının mortalite açısından daha iyi bir gösterge olduğu saptanmıştır.

1. saat plazma glukozunun, subklinik hedef organ hasarının bir belirtici olduğu gösterilmiştir. OGTT'nin 1 saate kısaltılması, klinik pratikte kullanımını kolaylaştıracaktır. Eldeki veriler, glisemik bozulma ve diyabete progresyonun erken tespit edilmesi için 1 saatlik PG seviyesinin ≥ 155 mg/dL (8.6 mmol/L)'nin klinik uygulamaya uyarlanması dikkate alınması gerektiği önerisini desteklemektedir.

NGT olan bireylerde yüksek 1.saat plazma glukozu prevalansı %11-16 arasında iken, en az 1 kardiyovasküler risk faktörü olan yüksek riskli bireylerde %25-42 arasındadır.

Ülkemizde T. Yılmaz ve ark. tarafından yapılan RİSK çalışması verilerine göre, diyabet riski taşıyan ve 75 gr OGTT yapılan yaklaşık 6000'in üzerindeki bireyin postprandiyal 2. saate ilave olarak 1. saat sonuçları da değerlendirilmiştir. Hem prediyabet hem de diyabet açısından değerlendirildiğinde, 2. saat plazma glukozu normal olan bireylerin yaklaşık 1/3'ünde 1. saatin yüksek olmasına rağmen bu bireylerin normal glukoz toleranslı olarak sınıflandırıldığı gösterilmiştir.

Ülkemizde Balcı ve ark tarafından 2025 yılında yapılan bir çalışmada 1.saat PG'unun, APG ve OGTT'de 2.saat PG'una göre diyabet riskini öngörmede daha önemli olduğu gösterilmiştir.

ADA, WHO ve EASD'nin kılavuzlarında tanı parametresi olarak kullanılsa da literatürde güçlü verilerin birikmesiyle IDF 1.saat plazma glukozunun 209 mg/dl (11.6 mmol/L) olmasını diyabet açısından güçlü tanısal eşik değer olarak önermeye başlamıştır. Joon Ha ve ark. tarafından yapılan çalışmada 201 olgu 6-10 yıl sürede OGTT ile takip edilmiş ve 1.saat yüksekliğinin standart 2. saat 200 mg/dL eşik değerinden 1.6 yıl önce ortaya çıktığı, 2.saat değeri henüz diyabetik aralıkta olmasa bile uzun dönem izlemde diyabet progresyon oranının yüksek olduğu ve mikrovasküler komplikasyonların daha erken ortaya çıktığı gösterilmiştir. 35 bin olgu içeren 15 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde OGTT'de 1.saat plazma glukozu 209 mg/dL (11.6 mmol/L) eşığının diyabet tanısında yüksek sensitivite ve spersifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. OGTT de 1.saat plazma glukozunun tanıda kullanımı ile hiperglisemi, erken dönemde yapılan müdahaleler ile kontrol altına alınabilmektedir.

PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

Çalışmalardan yola çıkarak prediyabetik bireylerde ileride gelişebilecek diyabet riskini öngörebilecek farklı parametrelerin de bulunabileceği söylenebilir. Örneğin Stephan N ve ark. yayınladığı bir derlemede kendi çalışmalarından yola çıkarak insülin sekresyon yetersizliğinin, insülin direncinin, visceral obezitenin ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının varlığının prediyabetik dönemde, diyabete gidiş sürecinde etkili faktörler olduğunu belirmişlerdir. Bir başka araştırmacı bu faktörlere geçmişteki gestasyonel diyabet, polikistik over sendromu öyküsü ve etnisitenin de dahil edilmesi gerektiğini bildirmiştir. Bu çalışmalardan diyabet için riskli prediyabetik fenotiplerin olduğu ve diyabet gelişimini önleme yaklaşımlarının başarı şansını fenotip farklılıklarının belirlediği görüşü ortaya atılmıştır. Sayılan fenotiplere sahip olan bireylerde yaşam tarzı değişikliği ile kontrol grubu prediyabetikler ile benzer kilo kaybına rağmen diyabet gelişme riskinde azalmanın daha düşük oranda gerçekleştiği gözlemlenmiştir.

Neticede bugün için kullanılan tanısal yöntemlerin prediyabeti belirlemedeki kesin tanısal uyumluluğu %50 civarında tespit edilmiştir. Bir çalışmada kullanılan testlerin tanısallığını artırabilmek için kombine testler denenmiş en düşükten en yüksek tanısallığa sırasıyla OGTT-APG, OGTT-HbA1c, APG-HbA1c ve APG-OGTT-HbA1c kombinasyonları sıralanmıştır. Kullanılan test sayısı arttıkça maliyet ve zaman kaybının da artacağı aşikardır. Bu durumu önlemek için tarama yapılacak uygun bireyler risk durumuna göre belirlenmelidir. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerikan Endokrinoloji Koleji'nin 2015'te ortak yayınladığı kılavuzda HbA1c değerlendirmesinin sadece prediyabet taramasında kullanılabilceği, prediyabet sınırında olan olgulara tanı için mutlaka OGTT ve APG ölçümlerinin yapılması gerektiği vurgulanmıştır. TEMD izole BAG, izole BGT ya da kombine durumun tanısı için APG ve OGTT 2. saat plazma glukozunun birlikte bakılması gerektiğini belirtmiş, prediyabet sınırındaki HbA1c düzeylerini ise diyabet riski yüksek hasta grubu tanımlaması için kullanmıştır. Yine Türk Diyabet Vakfı'nın 2015 yılında yayınladığı Ulusal Diyabet Konsensus Grubu tarafından oluşturulan Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre prediyabet tanısında APG'nin 100-155 mg/dl arasında olduğu BAG, 75 gr OGTT sonrası 2. saat venöz plazma glukozunun 140-199 mg/dL arasında olduğu BGT ve HbA1c düzeyinin %5,7-6,4 arasında olduğu riskli grup tanımlamaları yapılmıştır.

Açlık plazma glukozu ölçümünün 8-12 saatlik açlığı takiben venöz kandan alınan örnekle çalışılması öngörülmektedir. Glukoz test stripleri ile yapılan kapiller glukoz ölçümünün tarama ve tanıda

PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

(venöz plazmaya göre farklı değerler çıkacağından) yeri yoktur. Yine OGTT'nin, 8-12 saatlik açlık sonrası 75 g glukozun 200 ml su içerisinde hazırlanan çözeltisi ile yapılması, 10-15 dakika içinde içilmesi, test süresince mümkün olduğunca hareketsiz kalınması ve bir şey yenilip içilmemesi, sigara içilmemesi, çözelti alındıktan sonraki 1. ve 2. saatte venöz plazma örneğinden glukoz çalışılması ile tamamlanması gerektiği belirtilmiştir.

Prediyabet Çalıştayı Uzlaşısı'na göre HbA1c düzeyinin kullanılabilmesi için öncelikle standardize edilmiş yöntemle yapılması şartı aranmalıdır. Bunun için Ulusal Glukohemoglobin Standardizasyon Programı tarafından sertifikalanması ve DCCT'de kullanılan ve altın standart kabul edilen Yüksek Basıncılı Likit Kromatografi Yöntemine göre kalibre edilmesi gereklidir. Ayrıca HbA1c düzeylerinin etkilenebileceği durumların eşlik etmemesi gereklidir. Ulusal kılavuzlarımızda da düşük riskli grupta yüksek değerler ya da yüksek riskli grupta normal değerler varsa konfirmasyon için bakılması önerilmektedir. %5.7-6.4 arası değerlerin diyabet için yüksek riski temsil ettiği belirtilmiştir.

Prediyabet Taraması Nasıl Yapılmalı?

Türkiye Diyabet Vakfı öncülüğünde, 29-30 Ekim 2016 tarihlerinde yapılan, Prediyabet Çalıştayı'nda prediyabet tanısı için uygulanacak testler ve tanı kriterleri belirlenmiş, bu testlerin tanısallık ve maliyet kriterleri esas alınarak kimlere hangi durumlarda uygulanması gerektiği ortaya konulmuştur. Prediyabetin sinonimleri olarak ılımlı hiperglisemi, diyabet gelişimi için yüksek riskli durum, preklinik diyabet ve erken diyabet terimlerinin de kullanılabildiği belirtilmiştir.

Çalıştayda prediyabet taramasında en düşük tarama maliyeti ile en çok hastayı yakalayabilme ve en iyi risk prediksyonu baz alınmıştır. Buna göre çalıştay raporunda prediyabet taraması için öncelikle olguların tabloda belirtilen esaslara göre yüksek risk grubuna girip girmediği belirlenmesi gerektiği, yüksek riskli bireyler ve yüksek riske sahip olmayan bireylerde (Tablo 4) prediyabet taramasında ayrı ayrı yaklaşımın uygun olacağı vurgulanmıştır. Diyabet risk hesaplamaları online risk testleri ile yapılabilmektedir. Diyabet risk grubu belirlemede Türkiye Diyabet Vakfı tarafından modifiye edilmiş Diyabet Risk Cetveli kullanılabilir (Şekil 1).

PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

Tablo 4. Prediyabet Risk Grupları

35 yaş üzeri tüm bireyler
Yaştan bağımsız olarak BKİ ≥ 25 kg/m ² olan ve aşağıdaki risk gruplarından birine mensup kişiler
1. dereceden bir veya 2. dereceden iki veya daha fazla yakınında diyabet bulunan kişiler
İri bebek doğuran (>4000 gr) veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
Hipertansif bireyler (KB >140/90 mmHg)
Dislipidemisi olan bireyler (HDL-kolesterol <35 mg/dL veya trigliserid >150 mg/dL)
Polikistik over sendromu olan kadınlar
İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları [akantozis nigrikans veya skin tags bulunan kişiler
Koroner, periferik veya serebrovasküler hastalığı bulunanlar
Düşük doğum tartılı doğan kişiler (2500 gram ve altı)
Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
Majör depresyon tanısı almış kişiler
Solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar
Nonalkolik steatohepatit
Ürik asit yüksekliği
Uyku apne sendromu
Diyabet gelişim riski taşıyan ilaç (kortikosteroidler, beta blokerler, antipsikotikler, tiyazid diüretikler, immunsupresifler) kullanan kişiler

Yüksek risk grubunda OGTT sonucu normal olanların yıllık takibi AKŞ ve HbA1c düzeyleri ile yapılmalı, patolojik değerler saptanırsa OGTT tekrarlanmalıdır. Eğer hastaya takip süresince yeni risk faktörü eklendiyse bir sonraki değerlendirme OGTT ile olmalıdır.



Diyabet Risk Testi

Testi yapın, Tıp 2 diyabet riski taşıyıp taşımadığınızı hemen öğrenin!

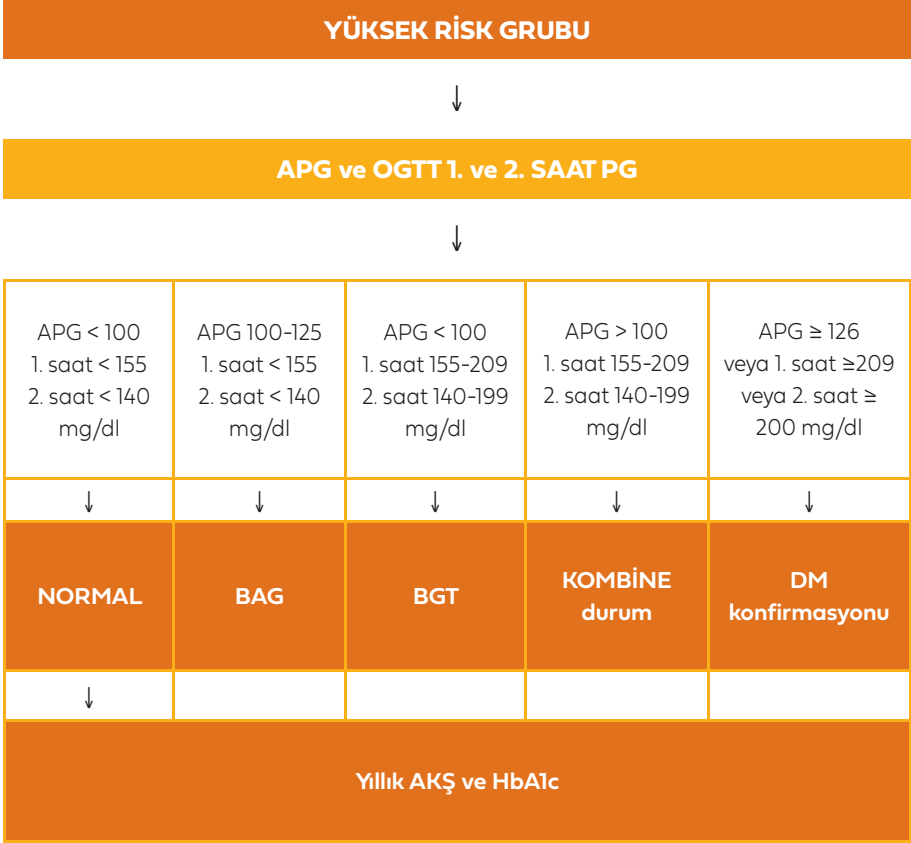
Kaç yaşındasınız?	40 yaşın altında
Cinsiyetiniz?	Erkek
Daha önce gebelik diyabeti tanısı aldınız mı?	Evet
Diyabeti olan anne, baba veya kardeşiniz var mı?	Evet
Size hiç yüksek tansiyon tanısı konuldu mu?	Evet
Fiziksel olarak aktif misiniz?	Evet
Boyunuz?	147 cm
Kilonuz?	54 kg

Sonucu Göster

Şekil 1. Diyabet Risk Testi.
(<https://www.turkdiab.org/diyabet-risk-testi.asp?lang=TR>)

PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

Yüksek Riskli Grupta Prediyabet Tanı Kriterleri (Akış Şeması)

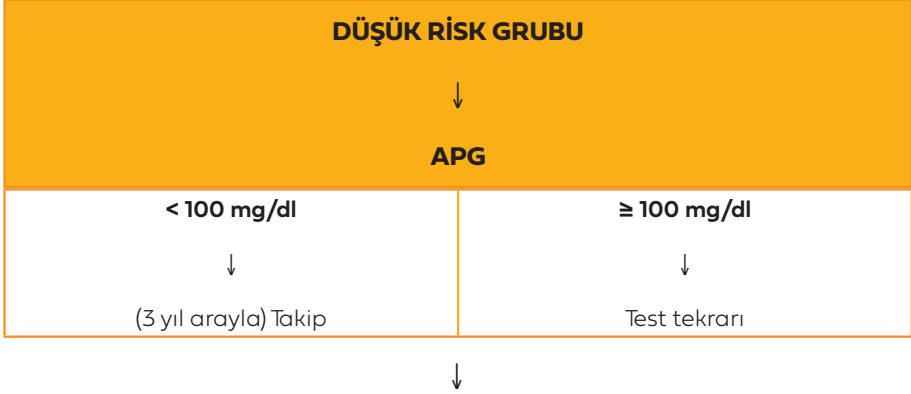


Şekil 2. Yüksek riskli grupta prediyabet tanı kriterlerinin kullanımı

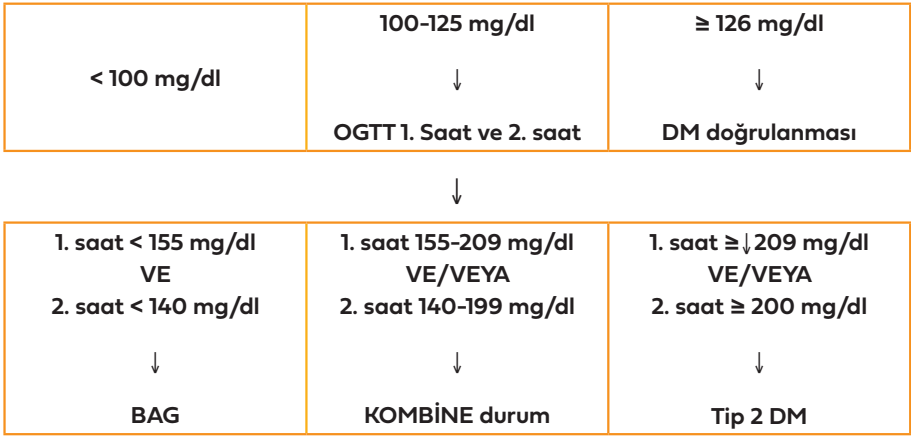
PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

Düşük Riskli Grupta Prediyabet Tarama ve Tanısına Yaklaşım (Akış Şeması)

1. Başlangıç Değerlendirmesi



Test Tekrarı Sonrası



Şekil 3. Düşük riskli grupta prediyabet tarama ve tanısına yaklaşım

Prediyabet Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

Prediyabet gelişiminde rol oynayan risk faktörleri tip 2 diyabetle aynıdır. Hastalık patogeneğinde rol oynayan faktörler de benzerdir. Bunların başında genetik, çevresel faktörler, insülin sekresyonunda defektler ve insülin direnci yer alır. Her ne kadar insülin direnci bazen yanlış olarak prediyabeti ifade etmek için kullanılıyorsa da farklı bir durumdur. Ayrıca insülin direncinin her zaman patolojik olmadığı unutulmamalıdır. İnsülin direnci tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların %25'inde saptanmıştır. İnsülin direnci birçok fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite) ve ilaç alımlarında da (kortikosteroidler, oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur.

Son dönemlerde prediyabet ve diyabetin evrelemesi daha ayrıntılı şekilde tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre hastalık süreci beta hücre rezervi, glisemik kontrol düzeyi ve progresyon riski dikkate alınarak farklı evrelere ayrılmaktadır.

Evre 1'de beta hücrelerinde hafif düzeyde bir azalma söz konusudur, ancak glisemik değerler halen normal sınırlar içerisindedir. Bu hastalarda yapılan çalışmalarda, "Time in Tight Range" (TITR) olarak adlandırılan; glisemik değerlerin 80–140 mg/dL arasında bulunduğu zaman diliminin gün içerisindeki oranının %90–95 düzeylerinde olduğu gösterilmiştir. Bu dönem, tüm glisemik parametrelerin normal kabul edildiği erken fazı ifade etmektedir.

Evre 1'deki hastalarda kardiyovasküler riskin azaltılması ve kilo kontrolünün sağlanması büyük önem taşımaktadır. Bu aşamada yaşam tarzı düzenlemeleri, özellikle kilo kaybı ve metabolik risk faktörlerinin kontrolü, temelyaklaşımı oluşturmaktadır. Sürekli glukoz ölçüm sistemlerinin (CGM) bu evredeki kullanımı ise halen araştırma aşamasındadır. Gelecekte glisemik bozulmayı öngörebilecek ve hastalığın progresyonunu predikte edebilecek sürekli glukoz ölçüm modelleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Evre 2'de ise prediyabet tanımlanmıştır ve bu dönem iki alt gruba ayrılmaktadır: A) yavaş ilerleyen grup; genellikle 65 yaş üstü bireyleri kapsamakta olup, progresyonun daha yavaş seyrettiği hastalardır. B) hızlı ilerleyen grup ise daha genç yaşta olan, düşük C-peptid düzeyine sahip, belirgin insülin direnci bulunan ve oral glukoz tolerans testinde 1. saat glukoz değeri anormal saptanan hastaları içermektedir.

PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

Bu dönemde beta hücrelerinde anlamlı düzeyde azalma mevcuttur ve prediyabet kriterlerine uygun disglisemi saptanmaktadır. Bu hastalarda "Time in Tight Range" (TITR) değerinin %80–90'ın üzerinde tutulması hedeflenmektedir. Yine bu grupta kilo kontrolünün sağlanması ve kardiyovasküler riskin azaltılması büyük önem taşımaktadır.

Güncel çalışmalarda, bu hasta grubunda sürekli glukoz ölçüm sistemlerinin (CGM) kullanımının hastalık progresyonunu yavaşlatabileceği ve kardiyovasküler riski azaltabileceğine yönelik veriler bulunmaktadır. Ayrıca bu grup için 5 ve 10 yıllık progresyon riskini öngören prediktif modeller üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir.

Evre 3 ise aşikar diyabeti tanımlamakta olup, bu dönemde glisemik değerler artık diyabet tanı kriterleri ile uyumludur. Bu hasta grubunda da "Time in Tight Range" (TITR) değerinin %80'in üzerinde tutulması hedeflenmektedir.

Evre 3 kendi içinde iki alt gruba ayrılmaktadır: 3A grubunda insülin gerektirmeyen hastalar yer alırken, 3B grubunda düşük C-peptid düzeyine sahip, insülin gereksinimi bulunan hastalar bulunmaktadır.

Bu grupta özellikle sürekli glukoz ölçüm sistemlerinin (CGM) kullanımı ön plana çıkmaktadır. Evre 3A'da non-insülin farmakoterapi ön planda iken, Evre 3B'de insülin tedavisi temel yaklaşımı oluşturmaktadır. Bununla birlikte sürekli glukoz ölçüm sistemleri her iki alt grupta da önerilmektedir.

Özellikle Evre 3B hastalarında erken dönemde otomatize insülin verme sistemlerine (Automated Insulin Delivery Systems, AID) geçiş önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Forthe Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011; 364 (9): 829-841.
2. Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Diabetes Metab 2000; 26 (4): 282-286.
3. American Diabetes Association Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27 Suppl 1: 11-14.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care i n diabetes. Diabetes Care 2005 Jan; 28 (suppl 1): s4-s36

5. World Health Organization, International DF. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDFconsultation. Geneva: World Health Organization; 2006.
6. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1327-1334
7. www.idf.org/idf-diabetes-atlas-tenth-edition-2021
8. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-TBSA -2017
9. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP) *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.
10. Satman I, Omer B, Tütuncu Y, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28 (2): 169-180.
11. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, et al. Global prevalence of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2023; 46: 1388-1394
12. Lam DW, LeRoith D. The world wide diabetes epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 93-96.
13. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and a etiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia*. 2009; 52 (9): 1714-1723.
14. AbdulGhani M, DeFronzo RA, Jayyousi A. Prediabetes and risk of diabetes and associated complications: impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: does it matter? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19: 394-439
15. Blond MB, Færch K, Herder C, Ziegler D, Stehouwer CDA. The prediabetes conundrum: striking the balance between risk and resources. *Diabetologia* 2023; 66(6): 1016-1023.
16. Nichols G, Hillier TA, Brown JB. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *The American Journal of Medicine* 2008; 121: 519-524.
17. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-2222.
18. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, et al. Impaired fasting glucose concentrations in nondiabetic patients with ischemic heart disease: a marker for a worse prognosis. *Am Heart J* 2001; 141: 485-490.
19. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000; 405: 421-424.
20. Faerch K, Witte DR, Tabák AG, et al. Trajectories of cardiometabolic risk factors before diagnosis of three subtypes of type2 diabetes: a post-hoc analysis of the longitudinal Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 43-51.
21. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, et al. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2447-2453.

PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ

22. Cowe CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010; 33: 562-568.
23. van't Riet E, Alssema M, Rijkelijhuizen JM, et al. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care* 2010; 33: 61-66.
24. deVeigt F, Dekker JM, Ruhé HG, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1999; 42: 926-931.
25. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999 ; 22(6): 920-924.
26. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, Defronzo RA. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(8): 1650-1655.
27. Alyass A, Almgren P, Akerlund M, et al. Modelling of OGTT curve identifies 1 h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes: results from two prospective cohorts. *Diabetologia* 2015; 58(1): 87-97.
28. Bergman M, Chetrit A, Roth J, et al. One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts dysglycemia: observations from the 24 year follow-up of the Israel study of glucose intolerance, obesity and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 120: 221-228.
29. Fiorentino TV, Marini MA, Succurro E, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia: Implications for Prediction and Prevention of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 3131-3143.
30. Yılmaz MT, Okumus N, Sargin M, İncesu G, Sur H, Karadeniz S on behalf of the RISK Study Group, Turkey. If ADA Criteria accepted 1-hour glucose value in OGTT as a diagnostic criteria: What would change? *RISK Study Results –V*.
31. Dilbil M, Yrdımsır M, Balcı MK. Do the Glucose Values Obtained in Patients Who Cannot Be Diagnosed with the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) Determine the Risk of Developing Diabetes? *Endocrinol Res Pract*. 2025;29(3):171-175. DOI: <https://doi.org/10.5152/erp.2024.24552>
32. Bergman M, Manco M, Satman I, Chan J, Schmidt MI, Sesti G et al. International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* *Diabetes Research and Clinical Practice* 209 (2024) 111589.
33. Ha J, Chung ST, Bogardus C, Jagannathan R, Bergman M, Sherman AS. One-hour glucose is an earlier marker of dysglycemia than two-hour glucose. *Diabetes Res Clin Pract* 2023;203:110839.
34. Ahuja V, Aronen P, Pramodkumar TA, Looker H, Chetrit A, Bloigu AH, et al. Accuracy of 1-hour plasma glucose during the Oral glucose tolerance test in diagnosis of type 2 diabetes in adults: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2021;44(4): 1062-9.

35. Balion CM, Raina PS, Gerstein HC, et al. Reproducibility of impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG) classification: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1180-1185.
36. Okusun IS, Seale JP, Lyn R, Davis-Smith YM. Improving Detection of Prediabetes in Children and Adults: Using Combinations of Blood Glucose Tests. *Front. Public Health*, 2015; 3: 260.
37. Handelsman Y, Iomgardien ZT, Grunberger Getal. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract* 2015; 21: 1-87.
38. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes* 2015; 6 (2): 296-303.
39. Kanat M, DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Treatment of prediabetes. *World J Diabetes*. 2015; 6 (12): 1207-1222.
40. TEMD Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 2016
41. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. Diyabet tanı ve tedavi rehberi. Türk Diyabet Vakfı yayınları, 2015
42. Lind L, Berne C, Lithel IH. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertension* 1995; 13: 1457-1462.
43. Kashyap SR, DeFronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4: 13-19.
44. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diab Care* 2007; 30 (3): 753.
45. Magliano DJ, Shaw JE, Shoffreed SM, et al. Life time risk and projected population prevalence of diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 2179-2186.

**PREDİYABETİN
KOMPLİKAS-
YONLARI VE
İLİŞKİLİ OLDUĞU
KLİNİK
DURUMLAR**

İN
DÜ
Lİ
BÖ
Bİ
Zİ

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

Prediyabetin Neden Olduğu Sağlık Riskleri

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanısı konduğu anda hastaların %10-20'sinde komplikasyonlar vardır. Bu durum bize prediyabetin sessiz bir evre olmadığını, diyabetin taşıdığı sağlık risklerini barındırdığını düşündürmelidir. Bu dönem hem mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimine hem de aşağıda belirtilecek başka sağlık risklerinin de içeren bir dizi probleme yol açmaktadır (Tablo 5).

Prediyabet ve Tip 2 Diabetes Mellitus Riski

Bireysel düzeyde, kan şekeri düzeyleri ve T2DM'ye ilerleme, genetik yapı ile sosyal ve fiziksel çevre arasındaki karmaşık etkileşimin sonucudur. Prediyabetli bireylerde T2DM gelişme riski yüksektir. Çalışmalar prediyabetin diyabet gelişme riskini 4.66-12.13 kat artırdığını ve %6.0-%6.5'lik HbA1c düzeylerinin diyabet riskinde %50 artışa katkıda bulunduğunu göstermiştir.^(1,2) Prediyabetli bireylerin yaklaşık %5-10'u her yıl T2DM'ye ilerlemektedir ve bu da küresel ölüm oranlarına ve sakatlık yüküne büyük oranda katkıda bulunmaktadır.⁽³⁾ Prediyabetli bireylerde T2DM gelişme riskini belirleyen en önemli klinik veriler prediyabet tanısında kullanılan parametrelere göre değişmektedir. Kullanılan tanı metodu ve incelenen popülasyona bağlı olarak, prediyabetli bireylerin %10-50'sinde önümüzdeki 5-10 yıl içinde aşikar diyabet gelişeceği ve en yüksek riskin, kombine BAG ve BGT'li bireylerden oluşan grupta görüleceği tahmin edilmektedir.⁽⁴⁾ Prediyabetin farklı tanımlamalarının sonraki diyabet riskiyle karşılaştırıldığı metaanalizde, tüm mevcut prediyabet tanımlamalarının artan diyabet tanısı riskiyle ilişkili olduğu ve hepsinin, 5 yıl içinde daha sonra diyabet tanısı için yüksek risk altındaki kişileri oldukça iyi bir doğrulukla tanımladığı gösterilmiştir.⁽⁵⁾ Diyabetin ilerlemesine ilişkin prediyabetle ilişkili risk faktörlerinde cinsiyet farklılığı olduğu bulunmuştur. Obezite, alkol tüketimi, sigara ve dislipidemi erkeklerde risk belirleyici olarak daha etkinken, kadınlarda hipertansiyon ve kötü beslenme alışkanlıkları ön plandadır.⁽⁶⁾ Prediyabetli bireylerde yaşam boyu T2DM gelişme riski hakkında çok az şey bilinmektedir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada, T2DM geliştirmenin ortalama yaşam boyu tahmini riski büyük ölçüde vücut kütle indeksi (VKİ) ile ilişkili bulunmuştur. Bozulmuş açlık glukozu (WHO kriterlerine göre) ve fazla kilolu/obezitesi (VKİ >25 kg/m²) olanlar için risk >45 yaşında %75 iken, BAG ve VKİ <25 kg/m² olan bireylerde ~%36 bulunmuştur. Bel çevresinin hesaba katılması riski dahada artırmaktadır.⁽⁷⁾

Diyabet Önleme Programı (DPP) çalışması, Finlandiya Diyabet Önleme Çalışması (DPS) ve Da Qing Diyabet Önleme Çalışması (Da Qing çalışması) dahil olmak üzere birçok önemli randomize kontrollü çalışma, bireyselleştirilmiş yaşam tarzı değişikliğinin, T2DM gelişiminin önlenmesinde veya geciktirilmesinde ve diğer kardiyometabolik belirteçlerin (kan basıncı, lipidler ve inflamasyon gibi) iyileştirilmesinde oldukça etkili olduğunu göstermiştir.^(8,9,10)

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

Prediyabetten diyabete ilerleme yaşam tarzı değişikliği ile önlenebileceği için prediyabetli bireylerde T2DM gelişimi en az yılda bir kez izlenmeli ve bireysel risk/fayda değerlendirmesine göre izlem sıklıkları belirlenmelidir.⁽¹¹⁾

Prediyabet ve Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), nöronal hücre ve retinal mikrovasküler tutulumun olduğu, kronik ilerleyici bir komplikasyondur. Kan şekeri ve kan basıncı düzeyleriyle yakından ilişkilidir. Diyabetik hastaların yaklaşık %25'inde herhangi bir derecede DR görülebilmektedir.⁽⁷⁾ Taş ve ark. Türk toplumunda 2362 hastada yaptıkları çalışmada bu oranı %30,5 olarak saptamışlardır.⁽¹²⁾

Diyabetik retinopati, diyabetin en sık görülen önlenebilir ya da tedavi edilebilir mikrovasküler kronik komplikasyonudur. Çin'de 2016 yılında 2216 T2DM'li hasta ile yapılan çalışmada DR'ye bağlı körlük oranı %9.8 olarak saptanmıştır.⁽¹³⁾

Bir dizi çalışma, prediyabet ile DR arasında bir bağlantı olduğunu doğrulamakla birlikte sonuçlar, kullanılan yöntemlere bağlı olarak oldukça değişkendir. Yadav ve ark. yaptıkları çalışmada prediyabetli bireylerde retinopatiye rastlanmamıştır.⁽¹⁴⁾ Başka bir çalışmada 41 prediyabetli birey sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında iki grup arasında retina hasarı açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.⁽¹⁵⁾ Benzer şekilde yeni tanı alan prediyabetli bireylerde vasküler komplikasyonların incelendiği çalışmada retinopati gözlenmemiştir.⁽¹⁶⁾

Literatürde bu çalışmaların aksine prediyabette retinopati tespit eden çalışmalarda bulunmaktadır. Prediyabetli 192 bireyin incelendiği çalışmada %4.7 hastada hafif, %1.6 hastada ise orta derecede non-proliferatif retinopati tespit edilmiştir. Aynı çalışmada HbA1c'nin \geq %6 (%6-6.4) olması HbA1c $<$ %6 ile karşılaştırıldığında 2 kat daha yüksek bağlı retinopati riskiyle ilişkilendirilmiştir (Risk oranı 1.95 (%95 CI 1.07-3.545, p= 0.028).⁽¹⁷⁾ Açlık plazma glukoz düzeylerinin diyabet tanı değerlerine (126 mg/dl) yükselmesinin retinopati oluşumuna etkisini inceleyen üç büyük çalışmanın analizinde, retinopatinin oluştuğu glisemi için doğrudan bir korelasyon olduğu, ancak tutarlı ve net bir eşik olmadığı tespit edilmiştir.⁽¹⁸⁾ ABD'de 40 yaş üstü popülasyonda DR prevalansının HbA1c ve APG ile bağlantısı değerlendirildiğinde, HbA1c %5.5'i aştığında ve APG 104.4 mg/dL'i aştığında DR'de hızlı bir artış olduğu saptanırken, HbA1c'nin APG'ye göre daha iyi bir belirleyici olduğu bulunmuştur.⁽¹⁹⁾

Thiab ve ark. tarafından 2025 yılında yayımlanan sistematik derleme ve meta analizde, prediyabette mikrovasküler komplikasyonların hangi glisemik eşiklerden itibaren ortaya çıktığı araştırılmıştır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından tanımlanan HbA1c %5,7-6,4 aralığı, Uluslararası Uzmanlar Komitesi (IEC) tarafından önerilen %6.0-6.4 aralığına kıyasla

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

anlamli derecede daha fazla retinopati vakasını saptamaktadır. Bu bulgu, retinal mikrovasküler hasarın HbA1c %6.0 seviyesini beklemeden, daha düşük glisemik düzeylerde başladığını düşündürmektedir.⁽²⁰⁾

Rauf ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 268 prediyabetik bireyde retinal değerlendirme fundus fotoğrafisi ile değerlendirilmiş ve %4,1 oranında non-proliferatif diyabetik retinopati saptanmıştır. Retinopati gelişen bireylerde HbA1c, APG ve OGTT 2. saat glukoz değerleri anlamli olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, diyabet eşik değerinin altında kalan kronik hafif hipergliseminin dahi retinal mikrovasküler hasarı tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca retinopati; ileri yaş, artmış VKİ, hipertansiyon ve dislipidemi ile anlamli ilişki göstermiştir. Bu veriler, glisemik yük ile birlikte eşlik eden kardiyometabolik risk faktörlerinin retinal hasarı hızlandırabileceğini ortaya koymaktadır.⁽²¹⁾

Chen ve ark. 2012 yılında Çin'de yaptıkları çalışmada, yeni tanı alan 110 prediyabetli bireyde flörosan fundus anjiyografi (FFA) yöntemiyle DR taramış ve %20,91 oranında hafif non-proliferatif DR saptamışlardır.⁽²²⁾ Bu hastalarda kanda bakılan ve ağır retinopatiyle ilişkilendirilmiş olan RANTES (regulated upon activation normal T-expressed and secreted) kemokini kontrol grubuna göre anlamli şekilde yüksek olarak saptanmıştır. Önceki çalışmalardan daha yüksek oranda retinopati saptanmasını diğer çalışmalardan farklı olarak daha sensitif bir yöntem olan FFA ile tarama yapılmasına ve hasta sayısının daha fazla olmasına bağlamışlardır. Bu çalışmada diyabetik hastalarda DR ile ilişkilendirilen VKİ, yüksek kolesterol seviyeleri, yaş ve cinsiyet gibi parametrelerin prediyabetli bireylerde retinopati açısından bir fark yaratmadığı saptanmıştır. Bunun, diyabetin daha başlangıç aşamasında olmasından kaynaklanabileceğini belirten araştırmacılar retinopati oluşumunun hiperglisemi tarafından tetiklenen inflamatuvar yanıtı bağlı olabileceğini ve RANTES seviyesinin anlamli farklı çıkmasının bunun bir göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir.

Prediyabetli bireylerde saptanan DR'nin tamamına yakını hafif non-proliferatif DR olarak bildirilmiştir. Bunu destekleyen bir diğer çalışmada ARIC çalışmasıdır.⁽²³⁾ Bu çalışmada ve aynı ekibin bir diğer çalışmasında da mikroanevrizmalara ek olarak retinal venül çapının da erken bir belirti olabileceği bildirilmiştir.⁽²⁴⁾ Bu çalışmalarda aynı zamanda bu belirtilerin diyabetin diğer komplikasyonlarının (özellikle kardiyovasküler) görülebileceğine dair erken bir belirteç olup olamayacağına dair değerlendirmeler de yapılmıştır. Ancak belirli ve az sayıdaki alt grup analizleri dışında anlamli bir sonuç elde edilememiştir.

Yapılan çalışmalar prediyabetli bireylerde de belirli oranda ve başlangıç aşamasında hafif non-proliferatif DR görülebildiğini göstermektedir. Ancak bunun klinik önemi net olarak henüz ortaya konamamış olmakla birlikte bu

konuda yapılacak daha kapsamlı yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Prediabetes ve Bbbrek Hastalığı

Diyabetik bbbrek hastalığı diyabetin önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Kronik bbbrek hastalığı (KBH) nedenleri arasında diyabet ilk sıradadır. ABD’de düzenli diyaliz tedavisine giren hastaların yaklaşık %40’ını diyabete bağlı son dönem bbbrek yetmezliği oluşturmaktadır. Ülkemizde de Türk Nefroloji Derneğinin 2020 yılı verilerine göre bbbrek yetmezliğinin en sık nedeni %36,8 ile diyabettir.⁽²⁵⁾

Prediabetes, diyabetik bbbrek hastalığı için major bir risk faktörüdür. Kesitsel alışmalar prediabetesin KBH ile ilişkili olduğunu göstermektedir fakat diyabete ilerlemeyen kişilerde KBH’yi predikte edip etmeyeceği bilinmemektedir. Prospektif çalışmalarda prediabetesin albüminüri veya KBH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilememiştir. Prediabetesin KBH gelişimi için nedensel bir faktör olabileceği düşünölmektedir.

Birkaç çalışmada, bbbrek hasarının çok erken evrelerde başladığına işaret eden bir kanıt olarak, yeni tanı konulmuş diyabetli hastaların yaklaşık 1/3’ünde zaten bbbrek hasarı olduğu bildirilmiştir.

Echouffo-Tcheugui JB ve ark. yaptığı meta analizde toplam 185.452 hastayı değerlendiren 9 kohort çalışma incelenmiş, prediabetli bireylerde KBH gelişmesi için rölatif risk 1,11 (CI%95 1,02-1,21) olarak bulunmuştur.⁽²⁶⁾

Brenner ve ark., diyabet dahil çeşitli patolojilerde glomeröler hiperfiltrasyonun, bbbrekte progresif hasarın ana mediyatörü olduğunu belirlemişler, ratlarda tek nefron glomeröler filtrasyon hızının artmasının glomeröler basınç ve plazma akımı artışına bağlı olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca glomeröler hiperfiltrasyonla karakterize tüm progresif bbbrek hasarı modellerinde albüminüri de bulunmaktadır. Ayrıca renin anjiotensin sistemi inhibisyonunun glomeröler hipertansiyon ile hiperfiltrasyonu önlemede, albüminüri ve bbbrek hasarını azaltmada etkili olduğu bulunmuştur. Bu bbbrek koruyucu etkiler başlıca efferent glomeröl arteriyollerinde görölen vazodilatör etki ve sonucunda glomeröler basınçta azalmaya bağlanmaktadır.^(27,28) Daha sonraki dekatlarda Brenner hipotezi diyabetik hastalarda pek çok klinik çalışma ile konfirme edilmiştir.

Melsom ve ark., diyabeti olmayan 1261 olguyu 5.6 yıl izledikleri çalışmalarında prediabetesin de diyabetin erken dönemlerinde olduğu gibi, glomeröler hiperfiltrasyon ve albüminüri gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.⁽²⁹⁾

2018’de yayımlanan önemli bir gözlemsel çalışmada prediabetesin

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

hem BAG hem de BGT durumlarında albüminüride artış ve renal fonkiyonlarda bozulma ile ilişkilendirildiği netlik kazanmıştır.⁽⁵⁰⁾ Türkiye’de yapılan bir çalışmada yeni tanı prediyabetli bireylerin %8’inde proteinüri (≥ 150 mg/gün) ve dipstick pozitifliği saptanırken, %5’inde glomerüler hiperfiltrasyon saptanmış; ancak KBY (eGFR <60 ml/dak/1,73 m²) tespit edilmemiştir.⁽¹⁶⁾

Fang ve arkadaşlarının 2026 yılında yayımladıkları geniş ölçekli sistematik derleme ve metaanaliz, prediyabet ile KBH gelişimi arasındaki ilişkiyi güçlü epidemiyolojik verilerle ortaya koymuştur. Yaklaşık 2,85 milyon erişkini kapsayan 15 kohort çalışmasının analizinde, prediyabetli bireylerde normoglisemik popülasyona kıyasla KBH gelişme riskinin yaklaşık %20 oranında arttığı gösterilmiştir (RR $\approx 1,21$). Bu artış, prediyabetin yalnızca diyabete ilerleme riski taşıyan bir ara evre olmadığını, aynı zamanda bağımsız bir renal risk belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Alt grup analizlerinde BAG, BGT ve HbA1c temelli tanımlar arasında anlamlı farklılık saptanmamış, ilişkinin farklı prediyabet fenotiplerinde de tutarlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yaş arttıkça risk ilişkisinin kısmen zayıfladığı, dolayısıyla prediyabetin özellikle daha genç erişkinlerde böbrek fonksiyon kaybı açısından daha dikkat çekici olabileceği bildirilmiştir.⁽³¹⁾

Kronik böbrek hastalığı, diyabetli bireylerde kardiyovasküler riski önemli ölçüde etkilemektedir. Standart tedavilerin diyabetik KBH ve ilişkili kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada yetersiz kalması nedeni ile hastalığı tedavi etmektense, prediyabet evresinde önlemeye yönelik girişimlere ve erken böbrek anormalliklerinin (hiperfiltrasyon ve albüminüri) acil tedavisine önem verilmesi daha uygun görünmektedir. Diyet ve egzersiz diyabetin erken evrelerinde hastalığın progresyonunu önlemede çok önemli bir role sahiptir.

Sonuç olarak prediyabet, diyabetik KBH için major bir risk faktörüdür. Hastaların uygun şekilde tedavi edilip diyabet gelişiminin önlenmesiyle, tedavisi daha zor olan, daha ciddi diyabetik böbrek hastalıklarının gelişmesi önlenebilir. Bu hipotezleri desteklemek için prediyabetli bireylerde, uzun süreli randomize klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Prediyabet ve Nöropati

Diyabetik nöropatiler (DN), diyabetin en sık görülen komplikasyonları arasındadır. Yeni tanı T2DM’lilerde %7-20 oranında nöropati saptanmaktadır.⁽³²⁾ Bunun başlıca nedeni, diyabet tanısının geç konulması ile birlikte nöropati komplikasyonunun prediyabet evresinden itibaren görülmesidir. Birçok çalışma prediyabette periferik nöropati bildirmiş olsa da, bu alandaki verilerin sonuçları birbirinden farklıdır. Bazı çalışmalar periferik nöropatinin yüksek prevalansını gösterirken^(33,34) diğerleri ise düşük bir prevalans öne sürmektedir.⁽³⁵⁾ Almanya’da yapılan bir çalışmada

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

kombine BAG+BGT (%24) ve T2DM (%22) hastalarında distal sensörimotor polinöropatinin (DSPN) benzer bir prevalansta olduğu tespit edilmiştir. Ancak izole BAG veya izole BGT ile DSPN arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır.⁽³⁶⁾ Yirmi dokuz çalışma ve 9351 katılımcının olduğu meta analizde çalışmaların çoğunluğu (29'dan 21'i, %72) diyabet öncesi dönemde periferik nöropatinin prevalansını \geq %10 bildirmiştir; ancak rakamlar kısmen tanısız metodolojiye bağlı olarak %2 ile %77 arasında değişmektedir. Bu derlemede değerlendirilen verilere göre, prediyabet küçük sinir liflerinin başlangıçtaki tutulumuyla tutarlı olarak kronik aksonal polinöropati için bir risk faktörüdür. Bu durum, nöropatik ağrının ve buna bağlı morbiditenin önemli bir nedeni ve aynı zamanda diyabetik ayak ülserasyonunu başlatan bir faktör olarak yorumlanabilir.⁽³⁷⁾ Türkiye'de yapılan yeni tanı prediyabette vasküler komplikasyonların incelendiği çalışmada diyabetik polinöropati %4 oranında bulunmuştur.⁽¹⁶⁾

2024 yılında yayımlanan klinik bir çalışmada, prediyabetik bireylerde periferik nöropati prevalansının yaklaşık %10–12 düzeyinde olduğu bildirilmiş ve artmış HbA1c ile yüksek VKİ'nin bağımsız risk faktörleri olabileceği gösterilmiştir.⁽³⁸⁾

Başka bir açıdan bakıldığında ise idiyopatik periferik nöropatili hastalar incelendiğinde %25–62 oranında prediyabet saptanmıştır. Bu çalışmada, aynı yaş sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında, idiyopatik nöropati saptanan kişilerde BGT sıklığının 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür.⁽³⁹⁾ Sinir ileti çalışmaları normal olan BGT'lilerin deri biyopsilerinde, intradermal miyelinsiz liflerde akson kaybı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca BGT'li hastalarda miyelinli sinir lif dansitesinin arttığı gösterilmiştir. Miyelinli sinir lif dansitesinin artışının, bozulmuş sinir ileti hızının bulgusu olduğu bilinmektedir. Miyelinli sinir lif dansitesinin artışı ile sural sinir aksiyon potansiyel amplitüdünün düşüşü arasında korelasyon saptanmıştır.⁽⁴⁰⁾ Sural sinir aksiyon potansiyel amplitüdünün düşüşü klinik periferik nöropati göstergesidir. Bu bulgular, BGT'nin periferik nöropatiye yol açtığını desteklemektedir.

Nöropatik ağrı, BGT'nin en sık görülen semptomlarından biridir. Farklı çalışmalarda da ağrılı nöropatili hastalarda BGT'nin yüksek oranda izlendiği ve BGT'li olgularda %13–21 oranında nöropatik ağrı olduğu bildirilmiştir.⁽⁴¹⁾ Novella ve ark. yaptığı çalışmada ağrılı nöropatili hastalarda BGT kontrollere göre daha fazla izlenmiş, semptomu olmayan hastalarda farklılık gözlenmemiştir.⁽⁴²⁾

Periferik nöropati hem prediyabette hem de diyabette yaygın olarak görülse de etkilenen bireyler nörolojik komplikasyonlar konusunda yeterli farkındalığa sahip değildir. Bongaerts ve ark. prediyabetli bireylerin yaklaşık %90'ının ve diyabet hastalarının %70'inin DSPN'lerinin farkında

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

olmadığını bildirmişlerdir.⁽⁴³⁾

Periferik nöropatilerin yanında otonom nöropatide, diyabetin ve muhtemelen prediyabetin sık görülen bir komplikasyonudur ve yüksek düzeyde morbiditenin yanı sıra artan mortalite riskiyle ilişkilidir. Kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, pupil vesudomotor gibi birçok sistemi etkileyebilir. Diyabetik otonom nöropatiye bağlı kardiyovasküler mortalite riskinin artması nedeniyle otonom nöropatinin erken tanınması ve tanısına olan ilgi artmıştır. Kardiyak otonom nöropati, diyabetin hayatı tehdit eden ciddi bir komplikasyonudur ve T1DM'de yaklaşık %25, T2DM'de ise %33 oranında gözlenmektedir.⁽⁴⁴⁾ Bozulmuş glukoz toleransı olan kişiler arasında kardiyak otonom nöropatinin kesin prevalansı bilinmemektedir ve BGT'nin tanımı, incelenen popülasyon ve kullanılan otonom değerlendirme metodundaki farklılıklar nedeniyle yayınlanmış raporlarda büyük ölçüde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Genel popülasyonda farklı derecelerdeki glukoz intoleransında kardiyak otonom disfonksiyon prevalansının incelendiği çalışmada 55-74 yaş arası popülasyonda, kardiyak otonom nöropati prevalansı sadece diyabetli bireylerde değil aynı zamanda BAG-BGT olan ve daha az derecede izole-BAG olan bireylerde de artmış bulunmuştur.⁽⁴⁵⁾ Diyabetik periferik nöropatide olduğu gibi, prediyabette de kardiyak otonom fonksiyon bozukluğu uzunluğa bağlı bir şekilde ilerleme eğilimindedir. Bu nedenle, kardiyak otonom nöropatide ilk etkilenenler arasında vagus siniri yer alır ve istirahat taşikardisi gibi en erken belirtiler parasempatik denervasyona ve buna bağlı olarak sempatik tonustaki artışa bağlıdır.⁽⁴⁶⁾

Diyet ve egzersiz müdahalelerinin küçük lif nöropatisi ve özellikle de intraepidermal sinir lifi yoğunluğu üzerindeki etkisini inceleyen çeşitli çalışmalar olmasına rağmen, yaşam tarzı müdahalelerinin BGT ve otonom nöropatisi olan kişilerde etkili olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerin yer aldığı bir çalışmada "standart bakım önerileri" nin bile otonom fonksiyonların belirli ölçümlerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir.⁽⁴⁷⁾

Sonuç olarak, epidemiyolojik veriler prediyabetle özellikle BGT ile nöropati arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Mevcut çalışmaların sonuçları, periferik polinöropatinin diyabet öncesi aşamada erken geliştiği bulgularını desteklemektedir; bu nedenle polinöropatiye bağlı morbiditeyi azaltmak için prediyabetli bireylerin semptomlar ve nöropati kliniği açısından düzenli aralıklarla sorgulanması ve nörolojik muayenelerinin yapılması uygun olacaktır.

Prediyabet ve Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik hastalarda kronik hiperglisemiye maruziyet sonucunda makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Prediyabetli bireylerde

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

ise hiperglisemi ve makrovasküler hastalık gelişme riski ile ilgili veriler son yıllarda artmaktadır. Yüksek kan şekeri doğrudan veya dolaylı olarak ateroskleroz ya da klinik kardiyovasküler hastalık nedeni olarak tanımlandığına göre prediyabet de makrovasküler hastalık için bir risk faktörü olabilir.

Kesitsel çalışmalarda diyabetik sınırdan daha düşük aralıkta, hafif ve orta düzeyde hipergliseminin koroner hastalık sıklığını artırdığı gösterilmiştir.⁽⁴⁸⁾ Ford ve ark. yaptığı metaanalizde prediyabet ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.⁽⁴⁹⁾ Bu metaanalizde BAG temelinde incelenmiş 18 çalışmada (AKŞ>110 mg/dl olarak alınmış) kardiyovasküler hastalık için risk değerinin 0,65-2,5 arasında değiştiği, ortalama risk artışının ise 1,2 olduğu görülmüştür. Açlık kan glukozu sınırı olarak 100 mg/dl alınan 8 çalışmada ise kardiyovasküler hastalık için risk artışı 0,87-1,40 arasında olup ortalama risk artışı 1,18 bulunmuştur. BAG kriteri olarak 110 mg/dl alındığında görülen risk artışı, BAG kriteri olarak 100 mg/dl alındığında saptanan risk artışından daha yüksek bulunmuştur. BGT açısından değerlendirme yapılan 8 çalışmanın sonucunda kardiyovasküler hastalık risk artışı 0,83-1,34 arasında olup ortalama risk artışı 1,2 olarak bulunmuştur. Hem BAG hem de BGT olan hastaların araştırıldığı 5 çalışmada kardiyovasküler hastalık risk artışı 1,1 olarak bulunmuştur.

1988-2014 arasında elde edilen NHANES verilerinin analizinde 27971 bireyin 25 yıllık ileriye dönük incelenmesinde prediyabet varlığının kardiyovasküler riskte ve renal kötüleşmede belirgin bir artışa yol açtığı saptanmıştır.⁽⁵⁰⁾

Rana ve arkadaşlarının 2026 yılında yayımladığı geniş ölçekli retrospektif kohort çalışması, prediyabet ve obezitenin ASKVH gelişimi üzerindeki etkisini diyabet öyküsü olmayan büyük bir erişkin popülasyonda değerlendirmiştir. Bir milyondan fazla bireyin yaklaşık dört yıllık izlem verilerine dayanan analizde, prediyabet varlığının normoglisemik bireylere kıyasla rastlantısal ASKVH riskini bağımsız olarak artırdığı gösterilmiş; çok değişkenli modellerde risk artışı yaklaşık %20 düzeyinde bulunmuştur. Obezite ile birlikte prediyabet varlığında risk daha da yükselmiş, bu durum kardiyometabolik yükün kümülatif etkisini desteklemiştir. Dikkat çekici olarak, ilişki özellikle genç erişkinlerde daha belirgin saptanmış, bu da prediyabetin erken yaşta ortaya çıkan aterosklerotik süreçlerle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.⁽⁵¹⁾ Prediyabetli bireylerde gözlenen orta derecede kardiyovasküler hastalık risk artışının sadece prediyabetik aralıktaki kan şekeri yüksekliğinin direkt etkisiyle açıklanamayacağı, kan şekeri yüksekliğinin yanında sıklıkla prediyabetle birlikte görülen obezite, dislipidemi, hipertansiyon, proinflatuar ve protrombotik durum gibi metabolik sendrom bileşenlerinin de kardiyovasküler hastalık risk artışına

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

katkısı olabileceği ileri sürülmektedir.⁽⁵²⁾ Bu nedenle kan glukozu ile makrovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi araştırırken bu risk faktörlerinin de etkisini hesaba katmak gerekir. Genç ve ark. yaptığı çalışmada yeni tanı alan prediyabetli bireylerde %19 makrovasküler komplikasyon varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca katılımcıların %21'inde hipertansiyon, %21'inde dislipidemi ve %48'inde obezite olduğu bulunmuştur.⁽¹⁶⁾ Bu çalışmada da gösterildiği gibi metabolik sendrom bileşenleri diyabet tanısından yıllar önce, olgular henüz prediyabetik dönemde iken ortaya çıkmaktadır. Bu durum daha önceden de belirtildiği gibi belirgin vasküler değişikliklere, endotel bağımlı vazodilatasyona, düz kas disfonksiyonuna ve artmış arteryel katılığa yol açmaktadır. Dislipidemi ve hiperglisemi, kardiyovasküler hastalık için geleneksel değiştirilebilir risk faktörleri olup lipid ve glisemi bozuklukları arasında iki yönlü bir bağlantı vardır. Bu koşulların her biri diğerinin etkilerini şiddetlendirir ve ikisi bir araya gelerek diyabetin ve komplikasyonlarının ortaya çıkması ve ilerlemesi için uygun bir ortam oluşturur. Dislipidemi, insülin direncini artırabileceğinden prediyabet için geleneksel bir risk faktörü olarak kabul edilir. Yüksek LDL, kullanılan tanım ne olursa olsun, yaş ve VKİ için uygun ayarlamalar yapıldıktan sonra artan prediyabet olasılığı ile ilişkilidir.⁽⁵³⁻⁵⁵⁾

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa yol açan temel başlangıç lezyonu olan subklinik ateroskleroz, çoğunlukla dislipidemi ve prediyabet durumu birlikte olan hastalarda bulunur. Bu durum, en azından kardiyovasküler komplikasyonlar için önleme müdahalelerinin bu kategorideki hastalara uygulanması gerektiğini düşündürmektedir.

Bazı prospektif çalışmalarda obezite, kan basıncı, trigliserit, lipoprotein gibi bağımsız risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra bile açlık hiperglisemisi, tokluk hiperglisemisi ve HbA1c vasküler mortalitenin oldukça kuvvetli prediktörleri olarak bulunmuştur.⁽⁵²⁾ Ayrıca prediyabetli bireylerin çoğunda hem insülin direnci hem de hiperinsülinemi vardır. Bunlardan herhangi birisinin varlığı da ateroskleroz açısından risk oluşturmaktadır. Bu açıdan bakıldığında prediyabetli bireylerde ateroskleroz riskinin artmış olması şaşırtıcı olmamalıdır.

Hiperglisemi iyi tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörlerinden birisidir. Bazı kanıtlar olmasına rağmen hiperglisemi, prediyabet ve vasküler hasar arasındaki ilişki çok karmaşık bir ilişkidir. Bu olgularda düşük dereceli, kronik, sistemik inflamasyon ve proinflamatuvar sitokin artışı görülmektedir.

Hangi parametrenin ASKVH varlığını en iyi şekilde gösterdiği hala net değildir. Bazı çalışmalar HbA1c ile ASKVH arasında BAG veya BGT'ye göre daha iyi bir korelasyon olduğunu bulmuştur.⁽⁵⁶⁾ Bazı eski çalışmalar, BAG ile vasküler hastalık arasında yalnızca orta düzeyde bir korelasyon olduğunu tespit etmiştir.⁽⁵⁷⁾ Yine 2016 yılında yayınlanan 53

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

prospektif kohort çalışmasında 1.611.339 olgunun ortalama 9.5 yıl izlem sonuçlarının incelendiği bir metaanalizde hem BAG ve hem de BGT'nin tüm kardiyovasküler olaylar ile kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini anlamlı derecede artırdığı gözlemlenmiştir.⁽⁵⁸⁾ Yakın zamanda ise BAG'nin tek başına kardiyovasküler olaylarla bağlantılı olmadığı, ancak hipertansiyon veya dislipidemi ile ilişkilendirildiğinde riskin arttığı bildirilmiştir.⁽⁵⁹⁾ Bununla birlikte, 129 çalışmayı içeren bir analiz, kullanılan tanı kriterlerinden bağımsız olarak, prediyabetin daha yüksek KVH riski ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmektedir.⁽⁶⁰⁾ Vasküler mortalite ile tokluk kan şekeri yüksekliği arasındaki kuvvetli ilişkiye oranla vasküler mortalite ile APG arasındaki ilişki daha zayıf olarak bulunmuştur. DECODE çalışması verilerinde APG değerinden bağımsız olacak şekilde BGT ile koroner ölüm riski ve total kardiyovasküler ölüm risk artışı ilişkili bulunmuştur.⁽⁶¹⁾

Bir kohort çalışmasında da miyokard enfarktüsü nedeniyle başvuran ve diyabet öyküsü veya tanısı olmayan hastaların %35'ine BGT tanısı konmuştur.⁽⁶²⁾

Cinsiyet farklılığı açısından bakıldığında, daha önce herhangi bir damar hastalığı olmayan ve mortaliteyi izlemek için prospektif olarak takip edilen yaklaşık 1 milyon yetişkin verisinde diyabetin iskemik kalp hastalığı ve iskemik felç nedeniyle ölüm oranlarını erkeklerde 2 kat, kadınlarda 3 kat artırdığı bulunmuştur.⁽⁶³⁾ Diyabetle ilişkili vasküler riskteki cinsiyet farklılıklarını açıklayabilecek çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Hormon replasman tedavisinin kardiyovasküler riski artırdığı gösterilmiştir ve hem östrojenler hem de androjenler lipid metabolizmasını etkileyebilir; bu nedenle seks hormonu konsantrasyonlarını ve lipidlerin alt sınıflarını dikkate alan gelecekteki analizler ilgi çekici olabilir.⁽⁶⁴⁾ Diyabetli hastalarda vasküler olayların göreceli riski kadınlarda ve genç yaşlarda daha fazladır, bu nedenle bu alt grup için prediyabet araştırması yapılması önerilmektedir.⁽⁶⁵⁾

Birincil korumanın, diyabetin ilerlemesini önlemede ve makrovasküler komplikasyonları azaltmada, ikincil korumaya kıyasla daha fazla kanıtlanmış faydası vardır.⁽⁶⁶⁾ Prediyabetli tüm bireylerin tanı anında ve daha sonrasında yıllık olarak kardiyovasküler ve metabolik hastalık risklerini değerlendirmek için ve lipid hedeflerine ulaşmak için lipid parametrelerinin kontrol edilmesi önerilmektedir. Prediyabetli bireylerde lipid yönetiminin ilke ve hedefleri DM'li bireylerle aynıdır.⁽⁶⁷⁾

DPP (Diabetes Prevention Program) de, yaşam tarzı değişikliği ile diyabet riskinin azaltıldığı olgularda antihipertansif ilaç ihtiyacının da azaldığı gösterilmiştir. Üçyıllık takip sonunda lipid parametrelerinde düzelme, statin kullanımı ihtiyacında da azalma tespit edilmiştir. Sadece normogliseminin sağlanması değil diğer metabolik sendrom bileşenlerindeki düzelmelerin

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

de kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı görülmektedir. Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) ile Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study verilerinin post-hoc analizine dayanan bir çalışmada, prediyabetten normoglisemiye dönüşün uzun dönem kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Özellikle erken dönemde sağlanan ve sürdürülen normogliseminin, aterosklerotik kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından koruyucu etkiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bulgular, prediyabetin statik bir ara evre olmadığını, glisemik durumdaki iyileşmenin klinik olarak anlamlı kardiyovasküler kazanımlar sağlayabileceğini ortaya koymaktadır. Bu çalışma, prediyabet yönetiminde yalnızca diyabete progresyonun önlenmesinin değil, normoglisemiye dönüşün hedeflenmesinin de uzun dönem kardiyovasküler risk azaltımı açısından önemli olabileceğini desteklemektedir.⁽⁶⁸⁾ Prediyabetli bireylerde makrovasküler hastalıklar açısından sistematik bir görüntüleme temelli tarama önerilmemekle birlikte, bu grubun kardiyovasküler risk açısından yüksek riskli kabul edilmesi ve kapsamlı risk değerlendirmesinin yapılması önerilir. Prediyabet tanısı alan tüm bireylerde başlangıçta ve periyodik izlemede kan basıncı, lipid profili, sigara kullanımı, aile öyküsü ve obezite varlığı değerlendirilmelidir; 10 yıllık kardiyovasküler risk hesaplaması yapılmalı ve risk kategorisine göre müdahale planlanmalıdır. Özellikle obezite, hipertansiyon veya dislipidemi eşlik eden prediyabetli bireylerde yaşam tarzı müdahaleleri erken dönemde başlatılmalı; kan basıncı ve lipid hedefleri kardiyovasküler korunma ilkeleri doğrultusunda optimize edilmelidir. Semptomatik bireylerde (egzersizle göğüs ağrısı, dispne, nörolojik geçici iskemik atak bulguları vb.) ileri kardiyovasküler değerlendirme geciktirilmemelidir.

Prediyabet ve Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD/MASH)

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), daha önceki "non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)" terminolojisinin güncellenmiş hali olup, metabolik sendrom ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir. MASLD tanımı; karaciğerde steatoz varlığına ek olarak insülin direnciyle ilişkili en az bir kardiyometabolik risk faktörünün bulunmasını içerir ve bu risk faktörleri arasında prediyabetde bulunmaktadır. Ayrıca "anlamlı alkol kullanımı" (erkeklerde >21, kadınlarda >14 standart içki/hafta; son 2 yıl içinde) ve diğer sekonder steatoz nedenleri dışlanmalıdır. MASLD, tip 2 diyabet ve obezite gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin bir uzantısı olarak görüldüğünden, prediyabetli bireylerde yüksek prevalans göstermektedir ve hem karaciğerle ilişkili hem de ekstrahepatik komplikasyon riskini artırmaktadır. Bu bağlamda, prediyabetli bireylerde karaciğer steatozu ve fibrozis varlığını değerlendirmek için sistematik bir yaklaşım önerilir. Özellikle obezite, dislipidemi, hipertansiyon veya metabolik sendrom gibi ek risk faktörleri bulunan bireylerde MASLD taraması düşünülmelidir.⁽⁶⁹⁾

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

Obezite, diyabet, hiperlipidemi, 45 yaş üzerinde olmak ve ALT/AST oranının 1'in üzerinde olması hastalığın progresyonu için risk faktörleri olarak kabul edilir.⁽⁷⁰⁾

Obezitenin katkıda bulunduğu inflamatuvar durumun, MASLD patogenezindeki önemini unutmamak gerekir.⁽⁷¹⁾ Obeziteli ve obeziteli olmayanlarda; MASLD'nin şiddetiyle, visseral yağ birikimi ve insülin direnci arasında pozitif korelasyon vardır.⁽⁷²⁾ MASLD, insülin direnciyle sıkı ilişkilidir. Hastaların büyük çoğunluğunda; postprandiyal hiperinsülinemi ve BGT vardır.⁽⁷³⁾ Standart 75 g OGTT ile 60. dakika hiperglisemisi olan hastalarda; diyabet, BAG ve BGT tanısı konulmadan da, insulin direnciyle ilişkili olarak HbA1c ve HOMA değerleri, ultrasonografik olarak derecelendirilen hepatosteatoz ile ilişkili görülmüştür.⁽⁷⁴⁾

Genç ve ark. yaptığı çalışmada yeni tanı prediyabetli bireylerde MASLD fibrozis skoru kullanılmış; hastaların %68'inde fibrozis gelişme olasılığının yüksek, %28'inde orta, %4'ünde düşük olduğu bulunmuştur.⁽¹⁶⁾ Heyens ve arkadaşlarının 2025 yılında Belçika ve Hollanda'da gerçekleştirdiği çok merkezli tarama çalışmasında, prediyabetli bireylerde MASLD prevalansı değerlendirilmiş ve bu grupta MASLD sıklığının yaklaşık %19 civarında olduğu gösterilmiştir. Karaciğer yağlanması geçici elastografi (FibroScan-CAP) ile saptanmış olup, prediyabetli bireylerde MASLD varlığının özellikle artmış VKİ ve metabolik sendrom bileşenleri ile güçlü şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁽⁷⁵⁾ Özellikle obezitesi veya kardiyometabolik risk faktörü ya da belirlenmiş kardiyovasküler hastalığı olan T2DM'li veya prediyabetli bireylerin normal karaciğer enzimleri olsa bile fibrozis-4 indeksi hesaplaması ile MASLD açısından taranmaları önerilmektedir. Plazma aminotransferaz düzeyleri >6 ay boyunca sürekli yüksek olan ve düşük fibrozis-4 indeksi olan diyabetli veya prediyabetli yetişkinler, karaciğer hastalığının diğer nedenleri açısından değerlendirilmelidir. Tip 2 diyabetli, orta veya yüksek fibrozis-4 indeksi prediyabetli yetişkinlerde, elastografi ile karaciğer sertliği ölçümü veya karaciğer fibrozisi için geliştirilmiş kan biyobelirtici kullanılmalıdır. Ciddi karaciğer fibrozisi açısından yüksek risk altında olan prediyabetli yetişkinler, bir gastroenterolog veya hepatoloğa yönlendirilmelidir. Uzun süreli tedavi için multidisipliner yaklaşım önerilir.

Fazla kilolu veya obezitesi olan MASLD bulunan T2DM'li ve prediyabetli bireylere yapılandırılmış bir beslenme planı ve fiziksel aktivite programı dahilinde kilo kaybını teşvik eden yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.⁽⁷⁶⁾

Prediyabet ve Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS) çok sık görülen ve doğurganlık çağındaki kadınlardaki en yaygın endokrin bozukluktur. Kadınların yaklaşık %6-10 kadarını etkileyen bir sendromdur.⁽⁷⁷⁾ Klinik özellikler olarak; menstrüel

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

bozukluklar, hiperandrojenizm, infertilite, obezite, glukoz metabolizma bozukluğu,⁽⁷⁸⁾ uyku apnesi,⁽⁷⁹⁾ akantozis nigrikans ve metabolik sendrom görülebilir.⁽⁸⁰⁾

Polikistik over sendromlu 254 hasta ve yaş-kiloları eşleştirilmiş 80 kontrolle yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, BGT prevalansı PKOS'lu vakalarda 2.7 kat daha yüksek bulunmuştur.⁽⁷⁸⁾ Benzer şekilde PKOS'lu hastalar ile kontroller arasında BGT prevalansını karşılaştıran 13 çalışmanın metaanalizinde de PKOS'da BGT'nin kontrollere göre 2.48 kat daha sık olduğu görülmüştür.⁽⁸¹⁾ Polikistik over sendromlu kadınlarda prediyabet ve T2DM'nin patogenezinde çeşitli risk faktörlerinin olduğu varsayılmıştır. Genetik altyapı, obezite ve PKOS'a özgü risk faktörleri gibi klasik risk faktörleri tanımlanmıştır. Obezite, prediyabet ve T2DM'nin başlangıcını bağımsız olarak etkilemez çünkü PKOS'lu zayıf kadınlarında glukoz değişiklikleri açısından yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir. Ancak obezitenin güçlü bir ek risk faktörü olduğu da aşıkardır. Polikistik over sendromlu kadınlarda; VKİ artışıyla birlikte, glukoz metabolizma bozukluğu normal popülasyona göre 2 kat daha yüksek ve daha erken yaşlarda görülür.⁽⁸²⁾ Glukoz metabolizma bozukluğuna en büyük katkıyı yapan insülin direnci olmasına rağmen insülin salgı defekti de görülebilir.⁽⁸³⁾ Yüksek insülin direnci seviyeleri pankreasın beta hücre fonksiyonu üzerinde stres yaratarak insülin salgılama kapasitesinin daha erken azalmasına neden olur. Hem prediyabet hem de T2DM PKOS'lu hastalarda oldukça yaygındır. Bu nedenle, bu popülasyonda, özellikle fazla kilolu veya obeziteli hastalarda ve ailesinde T2DM öyküsü olanlarda, bozulmuş glukoz metabolizmasının erken tespiti için düzenli tarama yapılması önerilmektedir.

Prediyabet ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS); uyku sırasında görülen, üst solunum yolu obstrüksiyonuyla karakterizedir.⁽⁸⁴⁾ Uykuda solunum bozukluğunun yüksek prediyabet riskiyle bağlantılı olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Prediyabet prevalansının OSAS'lı hastalarda, özellikle de orta ve şiddetli OSAS gruplarında anlamlı derecede yüksek (%20-59.4) olduğu bulunmuştur.^(85,86) Uyku kalp sağlık çalışmasında, yaş, cinsiyet, ırk, VKİ ve bel çevresi için kontroller yapıldıktan sonra, OSAS varlığının, BAG ve BGT için yüksek ilişki gösterdiği saptanmıştır.⁽⁸⁷⁾ Ayrıca bu ilişki; hem kilolularda hem de normal kişilerde benzerdir. Ayrıca, OSAS şiddeti, yaş, bel kalça oranı gibi faktörler düzeltildikten sonra, OGTT'de açlık ve 2. saat insülin düzeylerinde artışla bağlantılıdır. Normal kişilerle karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, ırk ve vücut yağ oranı düzeltildikten sonra; hafif, orta ve şiddetli OSAS'lılarda sırasıyla; %26,7, %36,5 ve %43,7 oranlarında insülin duyarlılığında azalma saptanmıştır.⁽⁸⁸⁾ İnsülin duyarlılığında progresif azalmaya rağmen; glukozu akut insülin cevabı değişmemiş olup insülin sekresyonunu artırmada yetersizlik vardır. OSAS ve prediyabet/diyabet riskini inceleyen, 25 çalışma ve toplam 154.948

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

hastayı içeren bir metaanalizde OSAS'ın BAG, BGT, ve diyabet riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Aynı çalışmada cinsiyete göre subgrup analizi yapıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı ve OSAS'ın şiddeti arttıkça diyabet riskinin de arttığı gösterilmiştir.⁽⁸⁹⁾ Ayrıca OSAS'lı kişilerde; metabolik sendrom görülme riskinin 5 kat arttığı bilinmektedir. Bununla birlikte, OSAS şiddetinin, metabolik sendrom bileşenlerinin sayısı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.⁽⁹⁰⁾ Özellikle visseral tip obezite uyku apne sendromu gelişimiyle sıkı ilişkilidir. Kiloda %10 artış, uyku apnesini 6 kat artırabilir.⁽⁹¹⁾

Sonuç olarak OSAS, prediyabet ve diyabet riskiyle yakından ilişkilidir; OSAS'lı hastalarda prediyabet/diyabet prevalansı OSAS olmayan bireylere göre daha yüksektir. Prediyabetik/diyabetik popülasyonlarda OSAS'ın erken tanısının ve hastalık yönetiminin morbiditeyi azaltıp azaltmadığını değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Prediyabet ve Beyin

Toplumsal bazlı çalışmalar prediyabetli bireylerde demans riskinin arttığını ortaya koymuştur.^(92,93) Prediyabetli bireylerde bilişsel fonksiyonlarda bozulma olabileceği ve bunun da serebral mikrovasküler dolaşım bozukluğuna bağlı vasküler kaynaklı olabileceği bildirilmiştir. Bu hastalarda yapılan magnetik rezonans görüntüleme çalışmalarında beyin atrofisi saptanmıştır.^(94,95)

ARIC çalışmasında prediyabetin demans ile ilişkili olduğu ancak bu ilişkinin klinik diyabetin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Prediyabetin diyabete benzer mekanizmalarla demans için bir risk faktörü olabileceği ve varsayılan mekanizmalar arasında akut ve kronik hiperglisemi, glukoz toksisitesi, insülin direnci ve merkezi sinir sisteminin mikrovasküler fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir.⁽⁹⁶⁾

Giderek artan sayıda kanıt, diyabetin aynı zamanda Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve diğer ilerleyici geç başlangıçlı nöro- dejeneratif hastalıkların riskinde önemli ölçüde artırabileceğini göstermektedir.^(97,98) 1.761.632 kişiyi içeren yedi kohort çalışmasının metaanalizinde, diyabetli hastalar arasında Parkinson hastalığı riskinin %38 arttığı bulunmuştur.⁽⁹⁹⁾ 15 kohort çalışmasının metaanalizinde diyabetli hastaların, diyabeti olmayan kişilere kıyasla Parkinson hastalığı geliştirme riskinin %27 oranında arttığı ve prediyabetli bireylerde ise relatif riskin %4 olduğu bulunmuştur.⁽¹⁰⁰⁾

Diyabetli hastalarda Parkinson hastalığı riskinin artmasına çeşitli biyolojik mekanizmalar katkıda bulunabilir. Hipergliseminin, nöronlarda

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

artan metabolik strese ve nöronal fonksiyon bozukluğuna neden olarak Parkinson hastalığının patogenezine doğrudan katkıda bulunduğu düşünülmektedir.⁽¹⁰¹⁾

Metabolik Sendrom / İnsülin Direnci Sendromunun Bir Komponenti Olarak Prediyabet

Prediyabet, metabolik sendrom ve insülin direnci sendromu tanımlamaları yakın ilişki içerisinde olsalar dahi birbirinin üzerine binmiş ayrı antiteler oldukları kabul edilmektedir. Farklı grupların geliştirdiği farklı metabolik sendrom kriterleri halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunların arasında NCEP-ATP III kriterleri en yaygın kullanılanlardan biridir.⁽⁹⁸⁾

Risk Faktörü	Sınır Değer
Erkeklerde bel çevresi	>102 cm
Kadınlarda bel çevresi	>88 cm
Plazma Trigliseridi	>150 mg/dL
Erkeklerde HDL kolesterol	<40 mg/dL
Kadınlarda HDL kolesterol	<50 mg/dL
Kan Basıncı	>130/85 mmHg
Açlık plazma glukozu	>110 mg/dL

Dünya Sağlık Örgütü metabolik sendromun olmazsa olmazı olarak insülin direnci varlığının kanıtlanması gerektiğini savunmaktadır. Buna karşın IDF metabolik sendrom tanısı için mutlaka santral obezite varlığını şart koşmaktadır. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ise metabolik sendrom terimi yerine insülin direnci sendromunu tercih etmekte ve biraz daha ayrıntılı ve tanımlayıcı bir tarifleme ile hastalığı belirtmektedirler. Bazı kaynaklar insülin direnci sendromu ve metabolik sendrom tanımlamalarını eşdeğer tanımlar olarak kullanmaktadır.

Her grubun yapmış oldukları farklı tanımlar, yorumlamalar ve getirmiş oldukları farklı tanı kriterleri klinisyenlerin kafalarını karıştırmakla kalmayıp, kardiyovasküler riski belirlemeleri açısından da benzerlik taşımamaktadırlar. Örneğin yapılan bir sağkalım analizinde NCEP tanı kriterlerinin IDF tanı kriterlerine göre koroner kalp hastalığı riskiyle daha fazla paralellik taşıdığı saptanmıştır.⁽¹⁰²⁾ Diyabet önleme programında metabolik sendrom tanılı hastalara metformin tedavisinin, yaşam tarzı değişikliklerine kıyasla metabolik sendromun düzeltilmesinde çok az etkisinin olduğunun gösterilmiş olmasında prediyabet ile metabolik sendromun farklı antiteler olduğunu gösteren bir başka dolaylı kanıttır. Sonuç olarak insülin direncinin hem prediyabet hem de metabolik sendromun varlığı için bir başlangıç noktası olduğu, prediyabetli bireylerin yaklaşık %75'inin metabolik sendromla birliktelik gösterebildiği, hem insülin direncinin, hem prediyabetin ve hem de metabolik sendromun

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

ayrı ayrı artan kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu, prediyabetin gelecekte diyabet gelişimini belirlediği söylenebilir. Buna göre prediyabet ve metabolik sendrom iç içe geçmiş fakat ayrı ayrı kavramlardır. Klinisyenler, yüksek kan basıncı, dislipidemi ve aşırı kilo dahil olmak üzere prediyabet ve metabolik sendromdaki KVH risk faktörlerini, T2DM'li bir kişiyle aynı hedeflerle yönetmeli ve izlemelidir.

Prediyabet ve Periodontal Bozukluklar

Hem periodontitis hem de diyabet sıklıkla aynı bireylerde ortaya çıkan ve karşılıklı olarak birbirlerini olumsuz etkileyen kronik, inflamasyona bağlı hastalıklardır. Diyabetin periodontal sağlık üzerinde olumsuz etkisi varken periodontal enfeksiyonun da kan şekeri kontrolü ve diyabetin komplikasyonları üzerinde olumsuz etkisi bulunmaktadır.⁽¹⁰³⁾ Prediyabet ve periodontal hastalık birlikteliğini inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Prediyabet ve periodontal hastalık riskini değerlendirmek ve aralarındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan gözlemsel bir çalışmada iki durum arasında pozitif doğrusal bir korelasyon bulunmuştur.⁽¹⁰⁴⁾ Prediyabetli, T2DM'li ve non-diyabetik kontrol grubunda periodontal ve peri-implant inflamatuvar parametrelerin incelendiği bir çalışmada inflamatuvar parametrelerin prediyabetli ve T2DM'li bireylerde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Prediyabetli ve T2DM'li grup arasında ise istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir.⁽¹⁰⁵⁾

Bir başka çalışmada prediyabetli ve T2DM'li bireylerde kontrol grupları ile karşılaştırıldığında klinik ve radyografik olarak peri-implant parametrelerinin daha kötü ve peri-implant sulkular sıvıdaki ileri glikolizasyon son ürünlerinin (AGEs) de artmış olduğu tespit edilmiştir.⁽¹⁰⁶⁾ Serumda artan HbA1c seviyeleri, periodontal ve peri-implant dokulardaki kolajen ve hücre dışı matriksin sentezini, olgunlaşmasını ve korunmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Artan AGEs seviyeleri ayrıca interlökinler gibi proinflamatuvar sitokinlerin daha yüksek ekspresyonuna da yol açar. Bu mekanizmalar, prediyabetli ve T2DM'li bireylerde daha kötü peri-implant parametrelerinin olası bir gerekçesi olabilir.⁽¹⁰⁷⁾

Bütün bu verilerle birlikte prediyabetik evreden itibaren bütün glukoz metabolizma bozukluğu olan hastaların düzenli diş kontrollerini yaptırmaları önerilir.

Prediyabet ve Kanser

Kanser ve diyabet arasındaki ilişki üzerine yapılan araştırmalar uzun süredir diyabete ve onun birçok farklı kanser türünün gelişimindeki risk faktörü olarak rolüne odaklanmıştır. Glukoz intoleransı ve hiperinsülineminin metabolik özellikleri ve obezitenin endokrin sistem üzerindeki etkileri nedeni ile birçok kanser türleri için spesifik ve bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.⁽¹⁰⁸⁾ Tip 2 diyabette hiperglisemiye bağlı olarak

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

gelişen oksidatif stres ve insülin direncinin, kontrolsüz hücre büyümesi ve malignite gelişiminde etkisi olduğu tespit edilmiştir.⁽¹⁰⁹⁾ Son yıllarda prediyabet ve kanser birlikteliğini inceleyen yayınlar artmaktadır. Tip 2 DM ve prediyabetin tiroid kanseri ile ilişkisinin incelendiği çalışmada tiroid kanseri sıklığının T2DM ve prediyabette kontrol grubu ile anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir.⁽¹¹⁰⁾ Prediyabetin akciğer kanseri ile ilişkisini inceleyen bir metaanalizde, prediyabetin erkeklerde akciğer kanseri görülme riskinde hafif bir artışla ilişkili olduğu, ancak kadınlarda bu durumun geçerli olmadığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, prediyabetin her iki cinstede yetişkin popülasyonda daha yüksek akciğer kanseri ölüm riskiyle ilişkili olabileceği bulunmuştur.⁽¹¹¹⁾ Prediyabet ile hafif derecede artan akciğer kanseri riski arasındaki ilişki multi-faktöriyeldir. Prediyabet hastası olan önemli sayıda insanda gelecekte diyabet gelişecektir ve bu da daha yüksek akciğer kanseri vakasıyla ilişkilidir.^(112,113) Ayrıca kronik hipergliseminin, kronik oksidatif stresin ve birikmiş AGE'lerin kanserle ilişkisi mevcuttur.^(114,115)

Yaklaşık 5 milyon bireyi kapsayan 11 çalışmanın birleştirilmiş analizinde, prediyabetli bireylerde kolorektal kanser gelişme riskinin normoglisemik bireylere göre anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (RR 1,18; %95 GA 1,11–1,25). Bu bulgu, prediyabetin kolorektal kanser riskinde yaklaşık %18 oranında artışla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.⁽¹¹⁶⁾ Biliyer trakt kanserleri ile diyabet ve prediyabet ilişkisini inceleyen (20 yaş üstü 9.697.773 kişi) kohort çalışmasında hem BAG hem de diyabet bağımsız olarak kolanjiokarsinom ve safra kesesi kanserleri dahil olmak üzere artan biliyer trakt kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir. Diyabet ve hatta BAG'nin biliyer trakt kanserleri için değiştirilebilir risk faktörleri olabileceği öne sürülmüştür.⁽¹¹⁷⁾

Yapılan bir kohort çalışmasında kanserli hastalarda prediyabet ve diyabet prevalansı araştırılmış, prediyabet ve diyabetin tanı anında oldukça yaygın olduğu ve bu prevalansın tanıdan sonra belirgin şekilde arttığı tespit edilmiştir.⁽¹¹⁸⁾ Bu nedenle kanser tedavisi sırasında ve sonrasında diyabetin önlenmesi ve yönetimine yönelik stratejiler sağlamak için, kanserli hastaların diyabet ve buna bağlı komplikasyonlar geliştirme açısından yüksek risk altında olduğunu kabul etmek ve kanıta dayalı uygulama kılavuzları geliştirmek ve uygulamak gereklidir.

Prediyabet, kansere yakalanma ve kanserden ölme riskinin artmasıyla bağlantılı görünmektedir.⁽¹¹⁹⁾ Prediyabetli bireylerde genel olarak %15 daha yüksek kanser riski (özellikle karaciğer, endometriyal ve mide/kolorektal kanser) ve kanser mortalitesinde %14 artış vardır.^(120,121)

Bütün bu verilerle birlikte, prediyabet ile kanser arasında pozitif bir bağlantı olduğuna dair kanıtlar hala belirsizdir ve prediyabetli bireylerde kanser gelişimini prospektif olarak doğrulayabilecek daha ileri

çalışmalara gerek vardır.

SONUÇ

Yukarıda özetlenen veriler, prediyabetin temelde T2DM'de görülenlerle aynı olan makrovasküler ve gittikçe artan mikrovasküler komplikasyonlarla anlamlı ilişkili olduğunu göstermektedir. Prediyabet hem diyabete dönüşümü hem de sebep olabildiği yukarıda bahsedilen sağlık sorunları açısından mutlaka doğru tanınıp yakın takip ve tedavi edilmelidir. Bahsedilen sağlık sorunlarının oluşmaması açısından riskli bireyler tek tek ele alınıp alınacak önlemlerle prediyabetin de önlenmesi mümkündür ve günümüzde kılavuzlar tarafında prediyabetin önlenmesinin ileri dönem sağlık risklerini ve harcamalarını azaltacak en doğru yaklaşım olduğu benimsenmiştir.

Kaynaklar

1. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, et al. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55: 546.
2. Beulens J, Rutters F, Rydén L, et al. Risk and management of pre-diabetes. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 47-54
3. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: a review. *World J Diabetes* 2015; 6(2): 296-303.
4. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10(10): CD012661
5. Lee CMY, Colagiuri S, Woodward M, et al. Comparing different definitions of prediabetes with subsequent risk of diabetes: an individual participant data meta-analysis involving 76 513 individuals and 8208 cases of incident diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7(1): 1-10
6. Siddiqui S, Zainal H, Harun S.N, Sheikh Ghadzi S.M, Ghafoor S. Gender differences in the modifiable risk factors associated with the presence of prediabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020; 14: 1243-1252
7. Ligthart S, van Herpt TTW, Leening MJG, et al. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(1): 44-51
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403
9. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673-1679
10. Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 474-480
11. American Diabetes Association. Addendum. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46 (Suppl. 1): S41-S48. *Diabetes Care*. 2023 Sep 1; 46(9): 1716-1717.
12. Taş A, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi*, 2005. 47: p. 164-174.

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

13. Bai XL, Xu X, Lu M, et al. A cross-sectional study of moderate or severe visual impairment and blindness in residents with type 2 diabetes living in Xinjing Town, Shanghai. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2016; 52: 825-830.
14. Yadav R, Jain N, Raizada N, et al. Prevalence of diabetes related vascular complications in subjects with normal glucose tolerance, prediabetes, newly detected diabetes and known diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15: 102226.
15. Li Rudvan AL, Can ME, Efe FK, Keskin M, Beyan E. Evaluation of retinal microvascular changes in patients with prediabetes. *Niger J Clin Pract* 2021; 24: 911-918.
16. Genç S, Evren B, Çankaya C, et al. Vascular complications and associated comorbidities in newly diagnosed pre-diabetes: is it the tip of the iceberg? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023; 27: 7557-7568.
17. Rajalakshmi R, UmaSankari G, Sivaprasad S, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in prediabetes in Asian Indians. *J Diabetes Complications* 2022; 36: 108131.
18. Wong TY, Liew G, Tapp R.J, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: Three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008; 371: 736-743.
19. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss L.S, et al. Association of A1C and Fasting Plasma Glucose Levels With Diabetic Retinopathy Prevalence in the U.S. Population: Implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes Care* 2009; 32: 2027-2032.
20. Thiab S, Akhal T, Akeblersane M, Sheth H, Atkin SL, Butler AE. Microvascular complications in prediabetes: a systematic review & meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025 Jul;225:112261. Doi 10.1016/j.diabres.2025.112261.
21. Rauf A, Iqbal HZ, Zohaib M, Naeem M, Mufti TA, Sadique H, Ahmed A, Jamil MI, Memon MA, Anam F. Frequency of Early Microvascular Changes in Prediabetic Individuals: A Focus on Renal, Retinal, and Peripheral Nerve Involvement. *Cureus*. 2025 Sep 11;17(9):e92040. doi: 10.7759/cureus.92040.
22. Chen X, Zhao Y, Zhou Z, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in Chongqing pre-diabetes patients. *Eye (Lond)*. 2012; 26(6): 816-820.
23. Wong TY, Duncan BB, Golden SH, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45(9): 2949-2954.
24. Wong TY, Islam FM, Klein R, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(6): 2341-2350.
25. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of the Turkish Society of Nephrology Registry Report *Turkish J Nephrol* 2020; 29: 6-11.
26. Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, Golden SH, Jaar BG. Systematic review or meta-analysis association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2016; 33 (12): 1615-1624.
27. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996; 49 (6): 1774-1777.
28. Rodriguez-Poncelas A, Coll-de-Tuero G, Blanch J, Comas-Cufí M, Saez M, Barceló MA. Prediabetes is associated with glomerular hyperfiltration in a European Mediterranean cohort study. *J Nephrol*. 2018 Oct;31(5):743-749.
29. Melsom T, Schei J, Stefansson VTN, et al. Prediabetes and risk of glomerular hyperfiltration and albuminuria in the general nondiabetic population: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 (6): 841-850.
30. Markus MRP, Ittermann T, Baumeister SE, et al. Prediabetes is associated with microalbuminuria, reduced kidney function and chronic kidney disease in the general

- population: The KORA (Cooperative Health Research in the Augsburg Region) F4-Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28(3): 234-242.
31. Fang S, Huang J, Chen Y. Prediabetes and the risk of incident chronic kidney disease in adults: A systematic review and meta-analysis. *Biomol Biomed*. 2026 Jan 23. doi: 10.17305/bb.2026.13524.
 32. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diab Care* 2008; 31: 464-921.
 33. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/ KORA Augsburg surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009; 10: 393-400.
 34. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyl S, et al. Peripheral neuropathy and nerve dysfunction in individuals at high risk for type 2 diabetes: the promise cohort. *Diabetes Care* 2015; 38: 793-800.
 35. Dyck PJ, Clark VM, Overland CJ, et al. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: the OC IG survey. *Diabetes Care* 2012; 35: 584-591.
 36. Bongaerts BW, Rathmann W, Kowall B, et al. Postchallenge hyperglycemia is positively associated with diabetic polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care* 2012; 35(9): 1891-1893.
 37. Kirthi V, Perumbalath A, Brown E, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021; 9(1): e002040.
 38. Mairaj MK, Pala NA, Ismail M. Profiles of peripheral neuropathy and risk factors in people with treatment-naive type 2 diabetes mellitus and prediabetes. *Cureus*. 2024;16:e73304.
 39. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol* 2006; 63: 1075-1079.
 40. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diab Care* 2001; 24: 1448-1453.
 41. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies. *Diab Care* 2005; 28 (4): 956-962.
 42. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2001; 24 (9): 1229-1231.
 43. Bongaerts BW, Rathmann W, Heier M, et al. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1141-1146.
 44. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387-397.
 45. Ziegler D, Voss A, Rathmann W, et al. KORA Study Group. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia* 2015; 58(5): 1118-1128.
 46. Zilliox LA, Russell JW. Is there cardiac autonomic neuropathy in prediabetes? *Auton Neurosci* 2020; 229: 102722.
 47. Zilliox LA, Russell JW. Physical activity and dietary interventions in diabetic neuropathy. *Clin Auton* 2019; 29: 443-455.
 48. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (7): 635-643.
 49. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (13): 1310-1317.

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

50. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(5): 392-403.
51. Rana JS, Shin ED, Finertie H, Chowdhury N, Schmittiel JA. Prediabetes, obesity and risk for incident atherosclerotic cardiovascular disease: A large-scale contemporary cohort study. *JACC Adv* 2026;5(2):100921. doi:10.1016/j.jaccadv.2026.100921.
52. Liu J, Grundy SM, Wang W, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007; 153 (4): 552-558.
53. Owei I, Umekwe N, Wan J, Dagogo-Jack S. Plasma lipid levels predict dysglycemia in a biracial cohort of nondiabetic subjects: Potential mechanisms. *Exp Biol Med* 2016; 241: 1961-1967.
54. Al Amri T, Bahijri S, Al-Raddadi R, et al. The Association between Prediabetes and Dyslipidemia among Attendants of Primary Care Health Centers in Jeddah, Saudi Arabia. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2019; 1: 2735-2743.
55. Saeed A, Sun W, Agarwala A, et al. Lipoprotein (a) levels and risk of cardiovascular disease events in individuals with diabetes mellitus or prediabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis* 2019; 282: 52-56.
56. Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, et al. Markers of Dysglycaemia and Risk of Coronary Heart Disease in People without Diabetes: Reykjavik Prospective Study and Systematic Review. *PLoS Med* 2010; 7: e1000278.
57. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai S.R, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-2222.
58. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 355: i5953.
59. Madani N.H, Ismail-Beigi F, Poustchi H, et al. Impaired fasting glucose and major adverse cardiovascular events by hypertension and dyslipidemia status: The Golestan cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 113.
60. Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: Updated meta-analysis. *BMJ* 2020; 370: m2297.
61. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161 (3): 397-405.
62. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 7839101.
63. Gnatiuc L, Herrington WG, Halsey J, et al. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: A collaborative meta-analysis of individual data from 980,793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 538-546.
64. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
65. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255-323.
66. Kleinherenbrink W, Osei E, den Hertog H.M, Zandbergen A.A.M. Prediabetes and macrovascular disease: Review of the association, 1. influence on outcome and effect of treatment. *Eur J Intern Med* 2018; 55: 6-11.
67. Blonde L, Umperrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

- Plan-2022 Update. *Endocr Pract* 2022; 923-1049. doi: 10.1016/j.eprac.2022.08.002. Epub 2022 Aug 11. Erratum in: *Endocr Pract*. 2023 Jan;29(1):80-81
68. Vazquez Arreola E, Gong Q, Hanson RL, Wang J, Sandforth L, He S, Sandforth A, Qian X, Giacca M, Bornstein SR, Fritsche A, Stefan N, Preissl H, Gregg EW, Marx N, Jumpertz-von Schwartzberg R, Li G, Birkenfeld AL. Prediabetes remission and cardiovascular morbidity and mortality: post-hoc analyses from the Diabetes Prevention Program Outcome study and the DaQing Diabetes Prevention Outcome study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2026 Feb;14(2):137-148. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00295-5
 69. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts*. 2024;17(4):374-444. doi: 10.1159/000539371.
 70. Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1139-1144.
 71. Tomiyama K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2002-2009.
 72. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: White adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 329-339.
 73. Manchanayake J, Chitturi S, Nolan C, Farrell GC. Postprandial hyper-insulinemia is universal in non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 510-516.
 74. Ertek S, Cicero A, Erdoğan G. Factors Related with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Normolipidemic Patients with 1-Hour Hyperglycemia *Türk Jem* 2012; 16: 85-88.
 75. Heyens LJM, Innocenti F, Van Steenkiste C, Struyve M, Francque SM, Koek GH, et al. Prevalence and Risk Factors of MASLD in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus in Belgium and The Netherlands. *Biomedicines*. 2025;13(11):2821. doi:10.3390/biomedicines13112821
 76. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al., on behalf of the American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S49-S67 doi: 10.2337/dc23-S004. Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 Jun 25; Erratum in: *Diabetes Care* 2023; 46(9): 1718-1720.
 77. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2745-2749.
 78. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1): 165-169.
 79. Barcellos CR, Rocha MP, Hayashida SA, Nery M, Marcondes JA. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(4): 601-605.
 80. Anttila L, Karjala K, Penttilä TA, Ruutiainen K, Ekblad U. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstetrics & Gynecology* 1998; 92 (1): 13-16.
 81. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16(4): 347-63.
 82. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

- implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
83. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (3): 942-947.
 84. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003; 22: 156-160.
 85. Bozic J, Galic T, Supe-Domic D, et al. Morning cortisol levels and glucose metabolism parameters in moderate and severe obstructive sleep apnea patients. *Endocrine* 2016; 53(3): 730-739.
 86. Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology* 2013; 18(1): 140-146.
 87. Seicean S, Kirchner H. L, Gottlieb D. J, et al. Sleep disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal weight and overweight/obese individuals: the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1001-1006.
 88. Theorell-Haglow J, Berne C, Janson C, Svensson M, Lindberg E. Is obstruction sleep apnea associated with the metabolic syndrome and impaired glucose metabolism. *Sleep Med* 2006; 7 (Suppl.2), S5.
 89. Wang C, Tan J, Miao Y, Zhang Q. Obstructive sleep apnea, prediabetes and progression of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2022;13(8):1396-1411.
 90. Priou P, LeVaillant M, Meslier N, et al. Independent association between obstructive sleep apnea severity and glycated hemoglobin in adults without diabetes. *Diabetes Care* 2012; PMID: 22688546.
 91. Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, et al. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(4): 401-408.
 92. Biessels GJ, Strachan MWJ, Visseren FLJ, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 246-255.
 93. Xu W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Diabetes* 2007; 56(1): 211-216.
 94. Marseglia A, Dahl Aslan AK, Fratiglioni L, et al. Cognitive trajectories in prediabetes and diabetes: a population based cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73: 400-406.
 95. Marseglia A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, et al. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement* 2019; 15(1): 25-33.
 96. Hu J, Fang M, Pike JR, et al. Prediabetes, intervening diabetes and subsequent risk of dementia: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia* 2023; 66(8): 1442-1449.
 97. Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care* 2012; 35(9): 1835-1844.
 98. Zheng B, Su B, Price G, et al. Glycemic Control, Diabetic Complications, and Risk of Dementia in Patients With Diabetes: Results From a Large U.K. Cohort Study. *Diabetes Care* 2021; 44(7): 1556-1563.
 99. Yue X, Li H, Yan H, et al. Risk of Parkinson Disease in Diabetes Mellitus: an updated Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies. *Med (Baltim)* 2016; 95 (18): e3549.
 100. Aune D, Schlesinger S, Mahamat-Saleh Y, et al. Diabetes mellitus, prediabetes and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of 15 cohort studies with 29.9 million participants and 86,345 cases. *Eur J Epidemiol* 2023; 38(6): 591-604.

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

101. Morsi M, Maher A, Aboelmagd O, Johar D, Bernstein L. A shared comparison of diabetes mellitus and neurodegenerative disorders. *J Cell Biochem*. 2018; 119(2): 1249–1256.
102. Tong PC, Kong AP, So WY, et al. The usefulness of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (5): 1206-1211.
103. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2012; 55: 21e31.
104. Salmerón D, Gómez García F, Pons-Fuster E, et al. Screening for prediabetes and risk of periodontal disease. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13(2): 1661-1666.
105. Abduljabbar T, Al-Sahaly F, Al-Kathami M, Afzal S, Vohra F. Comparison of periodontal and peri-implant inflammatory parameters among patients with prediabetes, type 2 diabetes mellitus and non-diabetic controls. *Acta Odontol Scand* 2017; 75(5): 319-324.
106. Alrabiah M, Al-Aali KA, Al-Sowygh ZH, et al. Association of advanced glycation end products with peri-implant inflammation in prediabetes and type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Implant Dent Relat Res* 2018; 20(4): 535-540.
107. Nonaka K, Kajiura Y, Bando M, et al. Advanced glycation end-products increase IL-6 and ICAM-1 expression via RAGE, MAPK and NF- κ B pathways in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* 2018; 53(3): 334-344.
108. Zhang K, Bai P, Dai H, D. Z. Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2021; 15(1): 52–58.
109. Tang GH, Satkunam M, Pond GR, et al. Association of Metformin with Breast Cancer Incidence and Mortality in Patients with Type II Diabetes: A GRADE-Assessed Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; 27(6): 627–635.
110. Grimmichova T, Haluzik M, Vondra K, Matucha P, Hill M. Relations of prediabetes and type 2 diabetes to the thyroid cancer. *Endocr Connect* 2020; 9(7): 607–616.
111. Shen E, Chen X. Prediabetes and the risk of lung cancer incidence and mortality: A meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2023 ; 14(10): 1209-1220.
112. Yi ZH, Luther Y, Xiong GH, et al. Association between diabetes mellitus and lung cancer: meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2020; 50: e13332.7.
113. Lee JY, Jeon I, Lee JM, et al. Diabetes mellitus as an independent risk factor for lung cancer: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2411–2423.
114. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol* 2019 Dec;70(6)
115. Ahmad S, Khan MY, Rafi Z, et al. Oxidation, glycation and glycoxidation—the vicious cycle and lung cancer. *Semin Cancer Biol* 2018; 49: 29–36.
116. Wang N, Zhao TY, Ma X. Increased colorectal cancer risk in prediabetes: A meta-analysis. *World J Diabetes*. 2025 May 15;16(5):103403. doi: 10.4239/wjdv16.i5.103403.
117. Park JH, Hong JY, Park YS, et al. Association of prediabetes, diabetes, and diabetes duration with biliary tract cancer risk: A nationwide cohort study. *Metabolism* 2021; 123: 154848.
118. Ose DJ, Viskochil R, Holowatyj AN, et al. Understanding the Prevalence of Prediabetes and Diabetes in Patients With Cancer in Clinical Practice: A Real-World Cohort Study. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(6): 709-718.
119. Huang Y, Cai X, Qiu M, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2014; 57(11): 2261-2269.
120. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(23): 2754-2764

PREDİYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KLİNİK DURUMLAR

121. Parekh N, Lin Y, Hayes RB, Albu JB, Lu-Yao GL. Longitudinal associations of blood markers of insulin and glucose metabolism and cancer mortality in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Causes Control* 2010; 21(4): 631-642.

***PREDİYABET
TEDAVİSİ***

İN
D
Ö
B
M

PREDİYABET TEDAVİSİ

Diyabetin Önlenmesinde Beslenme Yaklaşımı ve Yaşam Tarzı Müdahalesi

'Finlandiya Diyabeti Önleme Çalışması (Finnish Diabetes Prevention Study- DPS)^(1,2), 'Amerikan Diyabeti Önleme Programı (Diabetes Prevention Program-DPP)⁽³⁻⁵⁾, Da Qinq Diyabet Önleme Çalışması⁽⁶⁾ ve 'Avrupa Diyabeti Önleme Çalışması (European Diabetes Prevention Study-EDIPS)⁽⁷⁾ diyabetin önlenmesinde beslenme müdahalesinin etkinliğini gösteren önemli çalışmalardır. Yapılandırılmış eğitim programını, sık aralıklı görüşmeleri ve izlem vizitlerini, enerji alımı azaltılmış bireysel beslenme önerilerini, fiziksel aktivite düzeyinin artışıını içeren müdahaleler sonucunda sağlanan yaşam tarzı değişiklikleri (YTD) sonucunda hem T2DM riskinin azaldığı hem de kan basıncı, lipid profili, inflamasyon gibi kardiyometabolik göstergelerin iyileştiği, tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili mortalite oranının azaldığı gösterilmiştir.⁽¹⁻⁸⁾

Diyabeti önleme çalışmaları, BGT'si olan kilolu ve/veya obeziteli bireylerde beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi ve fiziksel aktivite düzeyinin artırılması sonucunda diyabet insidansının azaldığını vurgulamakla birlikte ilerde açıklanan çalışma dizaynları incelendiğinde hedeflere ulaşmak için sadece önleme programı kapsamında verilen beslenme ve fiziksel aktivite önerilerinin değil, önleme programlarının içeriğinin ve programları sürdüren sağlık çalışanlarının niteliği ve niceliğinin de önemli olduğu görülmektedir.^(9,10)

Amerikan Diyabet Birliği 2023 yılında yayınladığı 'Diyabet Bakım Standartları' kapsamında; bir diyetisyen tarafından yapılan danışmanlığın, prediyabetli bireylerin yeme alışkanlıklarını iyileştirmesine, fiziksel aktiviteyi artırmasına ve vücut ağırlığının %7-10 azalmasına yardımcı olduğu ve bireyselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavisinin prediyabet tanısı alan bireylerde gliseminin iyileştirilmesinde de etkili olduğu bildirilmiştir. Aynı yayında prediyabetli yetişkinler için tıbbi beslenme tedavisini içeren araştırmalarda vücut ağırlığı, bel çevresi ve glisemide önemli azalmaların bulunduğu, prediyabetli bireylerin tanı konulduktan sonra ve tedavi planları boyunca düzenli aralıklarla bireyselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavisi için bir diyetisyene yönlendirilmekten yararlanabileceği ifade edilmiştir.⁽¹¹⁾

Beslenme Tedavisinin Bileşenleri

Vücut Ağırlığı: Diyabetin önlenmesinde en güçlü gösterge vücut ağırlığında sağlanan azalmadır. Önlem çalışmaları, başlangıç

vücut ağırlığının %5-7 oranında azalmasının diyabetin önlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir.⁽¹⁻⁵⁾ Üç yıllık izlem sonunda prediyabetli bireylerin vücut ağırlığının %5 oranında azalması sonucunda diyabet insidansı DPS'de⁽¹⁾ %58, EDIPS'de⁽⁷⁾ %89 oranında, DPP'de⁽³⁾ vücut ağırlığında hedeflenen %7 azalma ile diyabet insidansında %58 oranında azalma sağlanmıştır. Her 1 kg ağırlık kaybının diyabet riskini %16 oranında azalttığı⁽¹²⁾ ve vücut ağırlığında sağlanacak %10 azalmanın gelecekte tip 2 diyabetli olma riskini %80 oranında azaltabileceği bildirilmektedir.⁽¹³⁾ Ayrıca vücut ağırlığında sağlanan %3 azalmanın da klinik faydaları olduğu bilinmektedir. Ortalama 24 aylık bir süre boyunca, %1 ila %9 arasında değişen kilo kaybıyla, Tip 2 diyabete ilerleme ve normoglisemiye geri dönüş arasında doğrusal bir ilişki vardır.⁽¹⁴⁾

Beslenme Modelleri ve Spesifik Besinler: DPP'nin müdahale programında vücut ağırlığı kaybına yönelik beslenme danışmanlığının hedefi günlük enerji alımının ve yağ tüketiminin azaltılması olmuştur.⁽¹¹⁾ Sağlıklı beslenme önerileri kapsamında olan aşağıdaki hedefler diyabetin önlenme çalışmalarında elde edilen olumlu sonuçların sağlanmasında etkili olmuş ve genel olarak ilgili organizasyonlar tarafından da kabul edilmiştir.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

1. Vücut ağırlığında %5-7 azalma sağlayacak enerji alımı kısıtlaması
2. Toplam yağ tüketiminin azaltılması (Günlük enerji alımının <%30-35'i)
3. Toplam doymuş yağ alımını azaltmak (Günlük enerji alımının<%10'u)
4. Posa tüketimini artırmak (>15g/1000kkal/gün)

Prediyabetli bireyin mevcut vücut ağırlığı ile ilişkili enerji alımından 500-750 kkal/gün azalma sağlayacak öneriler doğrultusunda gelişen davranış değişikliği ile ayda 2-3 kg ağırlık kaybı sağlanır. Örnekle açıklanacak olursa ideal vücut ağırlığından 20 kg fazla vücut ağırlığına sahip olan 80 kg ağırlığında prediyabetli birey vücut ağırlığında %5 azalma sağlamak için 4 kg, %7 azalma sağlamak için 5.6 kg ağırlık kaybı oluşturmalıdır. Mevcut enerji alımının 500-700 kkal/gün azaltılması ile 2 ay sonra 4-6 kg (%5-7) ağırlık kaybı sağlar ve 4-5 ay sonra ideal ağırlığına ulaşarak diyabet riskini önleyebilir. Diyabeti önlemek için sadece enerjinin azaltılmasının değil yukarıda da belirtildiği gibi toplam yağ, doymuş yağ tüketiminin uzatılması ve posa alımının artırılması gerektiği unutulmamalıdır.

Akdeniz beslenme modeli⁽¹⁸⁻²³⁾, düşük yağlı, düşük kalorili beslenme modeli, vejeteryan, bazı hayvansal ürünleri içeren bitki bazlı beslenme gibi beslenme yaklaşımları prediyabetli bireylerde vücut ağırlığının yönetimde ve prediyabet riskinin azalmasında etkili olmakla birlikte, çeşitli beslenme modelleri birbirleriyle karşılaştırıldıklarında bir modele karşı önerilecek daha etkili bir beslenme modeli olmadığı vurgulanmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) ve meta analizler düşük yağlı ve düşük karbonhidratlı beslenme modellerinin ağırlık kaybı üzerindeki etkisinin birbirinden farklı olmadığını göstermiştir.⁽²⁴⁻²⁶⁾ Uzun dönemli diyabeti önleme çalışmalarında karbonhidrat alımının kısıtlanmasının olumlu etkisini gösteren yeterli kanıt yoktur.⁽¹⁷⁾ Prediyabetli bireylerde düşük karbonhidratlı beslenme planının yararlı olup olmadığını gösteren çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca, tam tahıllar, kuru baklagiller, sert kabuklu yemişler, meyveler ve sebzeler, rafine ve işlenmiş gıdaların tüketimini dikkate alarak 'Alternatif Sağlık Beslenme İndeksi' ile beslenme modellerinin diyet kalitesinde değerlendirilmesi önerilmektedir. Sağlıklı beslenme indeksi skorunun dört yıldan uzun süre içinde yüksek olması azalmış diyabet riski ile ilişkili bulunmuştur.⁽²⁷⁻²⁹⁾

Diyabetin önlenmesinde sağlıklı, düşük kalorili beslenme modelinin olumlu etkisinin yanında bazı diyet bileşenlerinin de diyabet riskini etkilediğine dair kanıtlar vardır. Prospektif kohort çalışmalarının sonuçları yüksek yağlı, yüksek glisemik indeksli ve düşük posalı beslenme modeli ile diyabet riskini artırdığını göstermiştir.^(30, 31) Toplam yağ alımı ile birlikte diyetin yağ örüntüsünün önemli olduğu, tekli doymamış yağ içeriği yüksek Akdeniz beslenme modeline uyumun 'Hipertansiyonu durduran besinsel yaklaşımlar (Dietary Approach to Stop Hyper-tansion-DASH)' ve sağlıklı beslenme indeksine uyumun yüksek olduğu sağlıklı beslenme modellerinin diyabet riskinin azalmasında etkili olduğu bildirilmiştir.^(16,32)

İşlenmiş et; sosis, jambon, pastırma, salam ve konserve et ürünleri gibi lezzeti artırmak veya korumayı iyileştirmek için tuzlama, kürlenme, fermantasyon, tütsüleme veya diğer işlemlerle dönüştürülmüş et ürünlerini içerir. İşlenmiş et tüketiminin yüksek olması, birden fazla mekanizma yoluyla tip 2 diabet mellitus gelişimine katkıda bulunabilir. İşlenmiş etler genellikle yüksek sodyum seviyeleri içerir; bu da hipertansiyona ve sıvı tutulumuna yol açarak insülin duyarlılığını etkileyebilir. Ek olarak, işlenmiş etlerdeki koruyucu ve katkı maddelerinin (örneğin nitratlar ve nitritler) varlığı, sindirim sırasında metabolik süreçleri bozabilen ve insülin direnci riskini artırabilen zararlı bileşikler üretebilir. İşlenmiş etlerdeki yüksek doymuş yağ ve kolesterol içeriği de yağ dokusu iltihabını teşvik ederek insülin direncini

daha da kötüleştirebilir. Deneysel çalışmalar, işlenmiş etlerdeki hem demir ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) insülin sinyal yollarına müdahale edebileceğini, oksidatif stresi artırabileceğini ve pankreas β -hücre fonksiyonuna zarar verebileceğini göstermiştir. Ayrıca, işlenmiş et tüketimi bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek insülin direncini daha da kötüleştirebilir.⁽³⁴⁾

Yağlı tohumlar⁽³³⁾, yoğurt, peynir gibi fermente süt ürünleri^(34,35), çilek gibi yumuşak meyveler⁽³⁶⁾, çay ve kahve⁽³⁷⁾ tüketimi ile tip 2 diyabet riski arasında negatif buna karşın kırmızı et, şekerle tatlandırılmış içecekler⁽²⁷⁻²⁹⁾, patates kızartması ve rafine karbonhidratların tüketimi ile tip 2 diyabet gelişme riski arasında pozitif bağlantı olduğu bildirilmektedir.

Sukroz, glukoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu ile tatlandırılmış içeceklerin, prediyabetli ve diyabetli bireylerde istenmeyen potansiyel etkileri (ağırlık artışı, kardiyovasküler risk ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması) nedeniyle tüketimi sınırlandırılmalı veya önerilmemelidir.⁽³⁸⁾

Bireyler fiziksel olarak aktif olsalar bile, şekerli veya yapay tatlandırıcı içeceklerin daha fazla tüketimi, tip 2 diyabet riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir. Fiziksel aktivite yönergelerine uyulması, şekerli ve yapay tatlandırıcı içecek tüketiminin diyabet riski üzerindeki etkisini azalttığı görülmektedir.⁽⁴¹⁾

Sistemik derleme ve meta analizler, az miktardaki alkol alımının (14 g/gün) özellikle kadınlarda tip 2 diyabet riskini azalttığını bildirirse de diyabet riski olan bireylere alkol tüketiminin önerilmesi desteklenmemektedir.⁽³⁹⁾

Ergenliğin başlamasından veya 10 yaşından sonra tip 2 diyabet risk faktörü varlığı nedeniyle yapılan tarama testi sonucunda prediyabet tanısı alan gençlerde tip 2 diyabetin önlenmesi ile ilişkili spesifik öneri olmamakla birlikte, normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak ve koruyacak, sağlığı geliştirecek beslenme önerileri ve yetişkinler için etkili olduğu gösterilen yaklaşımlar uygulanabilir.⁽⁴⁰⁾

Randomize Kontrollü Çalışmalardan Klinik Uygulama Gerçeklerine Bakış

Diyabeti önleme çalışmalarında 'yaşam tarzı değişikliği-YTD' bireyin beslenme alışkanlıklarında ve fiziksel aktivite düzeyinde yapılan değişiklikleri ifade etmektedir. RKÇ'nin uzun vadeli sonuçları, ilk 3 yılda sağlanan iyileşmenin ilerleyen yıllarda aynı veya artan oranda sürdürülemediğini göstermiştir. Diyabet riski, DPS ve DPP

sonuçlarına göre 3. yıl sonunda %58 oranında azalmış olmakla birlikte, DPS'de 7. yılda %43, DPP'de ise 10. yılda %34, 15. yılda %27 oranında risk azalması sağlanmıştır.

Diyabeti önleme çalışmalarının ve girişimlerinin çoğunda DPP ve DPS çalışma protokolü örnek alınmıştır.⁽⁴¹⁾ Her iki çalışmada da YTD grubu, yapılandırılmış eğitim programına ile ilk 6-9 ay sık aralıklı vizitelere ve ayrıca çalışma boyunca da 2-3 ay aralıklarla eğitim, motivasyon, sorun çözme becerisini geliştiren görüşmelere katılmışlardır.^(9,10) Eğitim programının sonlandırılması ve vizitlerin seyrekleştirilmesi ile birlikte vücut ağırlığında sağlanan azalma ivmesi yavaşlamış, buna paralel olarak diyabet insidansı kademeli olarak artmıştır. Bu sonuçlar davranış değişikliğinin sürdürülebilmesinde eğitimin ve sık aralıklı motivasyon ve izlem vizitlerinin önemini vurgulamaktadır.

Finlandiya Ulusal Diyabet Önleme Programı kapsamında birinci basamak sağlık hizmeti veren 400 merkezde yapılan diyabeti önleme çalışmasında, obeziteli BGT ve BAG olan katılımcıların 1 yıllık izlem süresince vücut ağırlığında ortalama 1 kg azalma saptanmıştır.⁽⁴²⁾ DPS'de ise müdahale grubunda vücut ağırlığında 1 yılda sağlanan azalma 4.2 kg'dır.⁽³⁾ Başlangıç ağırlığına kıyasla vücut ağırlığı $> \%5$ azalmış olanların müdahale vizitlerine katılma oranı ve katıldıkları müdahale viziti sayısı, başlangıç vücut ağırlığı $< \%2.5-4.9$ oranında azalmış ve $\geq \%2.5$ oranında artmış olanlara kıyasla daha fazladır.⁽⁴²⁾

Daqing Diyabet Önleme Sonuçları Çalışması (DaQingDPOS), 1986 yılında Çin'in Daqing kentinde başlatılmış olup, prediyabetli bireylerde 6 yıllık yapılandırılmış yaşam tarzı müdahalesinin (diyet, egzersiz veya her ikisi) otuz yıllık takip süresi boyunca kardiyovasküler ölüm oranlarında %33, tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında ise %26 oranında azalmayla ilişkili olduğunu ve faydanın büyüklüğünün tip 2 diyabetten uzak geçirilen süreyle yakından bağlantılı olduğunu bulmuştur.⁽⁴³⁾

Diyabet riski olan bireylerin vücut ağırlığında %5-7 oranında azalma sağlayan RKÇ'nin sonuçlarına kıyasla, klinik uygulamalarda prediyabetli bireylerin vücut ağırlığında sağlanan ortalama azalmanın %2.2 olduğu bildirilmektedir.⁽⁴¹⁾ Bu oranın artırılması, uygulayıcıların YTD prensiplerinin ve uygulama aşamalarının detaylı olarak bilmesi ve klinik şartlara göre modifiye etmesi ile sağlanabilir.⁽⁴¹⁻⁴³⁾

Yaşam Tarzı Değişikliklerinin Gerçekleştirilmesi

Diyabetin önlenmesinde 10 ve 15 yıllık sonuçları bildirilmiş olan DPP, diyabetin önlenmesinde veya geciktirilmesinde yaşam tarzı değişikliklerinin etkinliğini araştıran bir çalışma olarak tasarlanmış ve araştırmacılar yaşam tarzı müdahale programını detaylı olarak açıklamıştır.⁽⁹⁾ Bu çalışmada YTD'nin iki ana hedefi vardır;

1. Vücut ağırlığının başlangıç vücut ağırlığına göre en az %7 oranında azalması
2. Haftalık minimum 150 dakikalık fiziksel aktivite yapılması diğer bir ifade ile fiziksel aktivite ile gün içinde ek 700 kkal/ gün enerji harcanması.

Her iki hedefin, önceki klinik çalışmalara dayalı olarak uygulanabilir, güvenli ve etkili olduğu varsayılarak saptandığı bildirilmektedir. Bu yaşam tarzı hedeflerine ulaşmak için;

1. Bireysel vaka yöneticileri veya "yaşam tarzı koçları"
2. Katılımcılarla sık görüşme
3. Vücut ağırlığında azalma ve fiziksel aktivitede artış sağlamak için davranışsal öz-yönetim stratejileri öğreten, yapılandırılmış, 16 oturumluk çekirdek müfredat
4. Haftada en az iki kere yapılan denetimli egzersiz seansları
5. Grup ve bireysel yaklaşımları, motivasyonel kampanyaları ve "yeniden başlatmaları" içeren bakım müdahalesi
6. Bireysel uyum sorunlarının saptanması ve çözüm yollarının geliştirilmesi
7. Etnik çeşitliliğe göre popülasyonun ihtiyaçlarını karşılayan materyal ve stratejilerin uyarlanması
8. Kapsamlı bir ulusal ve yerel eğitim, geri bildirim ve klinik destek ağı olarak belirlenen yöntemlerin kullanıldığı belirtilmektedir.

DPP, yaşam tarzı değişiklikleri hedef odaklı bir müdahaleydi. DPP programının ilk 6 ayı içinde tamamlanan 16 oturumluk yapılandırılmış bir temel müfredat uygulandı ve bunu 6 aylık esnek bir bakım programı izledi. Temel müfredat, kalori azaltma, fiziksel aktiviteyi artırma, öz izleme, sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerini sürdürme (örneğin dışarıda yemek yerken sağlıklı seçimler yapma) ve psikolojik, sosyal ve motivasyonel zorluklarla başa çıkma konusunda rehberlik içeren oturumları içeriyordu. DPP'nin iki ana hedefi, en az %7 kilo kaybı sağlamak ve bunu korumak ve haftada 150 dakika orta

yoğunlukta fiziksel aktivite (örneğin tempolu yürüyüş) yapmaktır. Kilo kaybı, diyabet oluşumunu azaltmada en önemli faktördür. Kilo kaybı hedefine ulaşılmazsa bile, haftada en az 150 dakika fiziksel aktivite yapılması, tip 2 diyabet oluşumunu %44 oranında azalttı. Katılımcılar, haftada en az üç kez ve seans başına en az 10 dakika olmak üzere fiziksel aktiviteyi haftaya yaymaya teşvik edildi. Toplam 150 dakika/hafta fiziksel aktivite hedefine en fazla 75 dakika kuvvet antrenmanı dahil edilebilirdi. Beslenme değişikliklerinde ilk odak noktası, kalori kısıtlamasından ziyade toplam yağ alımını azaltmaktır. Bununla birlikte, kalori dengesi kavramları ve toplam kalori ve yağın kısıtlanması gereği de belirtildi. Genel olarak, DPP'nin yaşam tarzı değişiklikleri, haftada 700 kcal enerji açığı oluşturacak şekilde tasarlandı. %7'lik kilo kaybı hedefi, ulaşılabilir ve sürdürülebilir olması, diyabet riskini azaltacağı varsayımı ve diğer kardiyometabolik risk faktörlerini iyileştireceği için seçilmiştir. Daha ileri analizler, yaşam tarzı değişiklikleri ile en az %7-10 kilo kaybının diyabet önlenmesinde daha büyük fayda sağladığını göstermiştir. Önerilen kilo kaybı hızı haftada yaklaşık 0.5-1 kg'dır.

DPP müdahaleleri tip 2 diyabetin başlangıcını önlemede veya geciktirmede başarılı olsa da DPP'nin sona ermesinden 21 yıl sonra büyük kardiyovasküler olaylarda anlamlı bir fark görülmedi; bu durum, çalışmanın sona ermesinden çok sonra tüm katılımcılar arasında statin, antihipertansif ve metformin tedavisinin yaygın kullanımından kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte, diyabet insidansı, plasebo ile karşılaştırıldığında, hem yoğun yaşam tarzı tedavisi hem de metformin gruplarında 21 yıllık takipte anlamlı derecede düşük olmaya devam etti ve bu da sırasıyla ortalama diyabetsiz sağkalımda 3,5 yıl ve 2,5 yıllık artışlara karşılık geldi. Yaşam tarzı değişiklikleri ile diyabetin önlenmesinde açık bir potansiyel fayda vardır.^(4,8)

Tip 2 diyabetin nonfarmakolojik prevensiyonu YTD'nin yapılması ve bu değişikliklerin devamlılığının sağlanması ile mümkündür. Tip 2 diyabette glisemik kontrolün sağlanması ve komplikasyonların tedavisi ile ilişkili tedavi maliyeti göz önüne alındığında, yüksek riskli popülasyonu saptama ve bu popülasyonda diyabetin önlenmesi için gerekli çalışmalara odaklanılmalıdır.

Hastalığı tedavi etmeye yönelik sağlık politikaları yerine halk sağlığını koruyan ve sadece tip 2 diyabeti değil tüm diğer kronik hastalıkların gelişimini önlemeyi hedefleyen koruyucu sağlık hizmeti anlayışı geliştirilmelidir. Bu alanda vaka yöneticisi olarak çalışacak hekim-diyetisyen-psikolog-egzersiz uzmanı vb. profesyonellerin yeterli

bilgi ile donatılmaları, gerekli becerileri geliştirmeleri sağlanmalıdır.

Teknoloji destekli programlar, DPP benzeri bir müdahaleyi etkili bir şekilde sunabilir. Bu tür teknoloji destekli programlar, akıllı telefonlar, web tabanlı uygulamalar ve tele sağlık yoluyla içerik sunabilir ve özellikle düşük gelirli ve/veya kırsal bölgelerde yaşayan bireyler için engelleri aşmak için kabul edilebilir ve etkili bir seçenek olabilir; ancak teknoloji destekli programların etkili değildir. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) Diyabet Önleme Tanıma Programı (DPP) gibi teknoloji destekli yöntemler, Diyabet Önleme Programı (DPP) temelli müdahaleler için etkili araçlar olarak onaylanmıştır; bu programlar onaylanmış bir müfredat kullanmalı, bir koçla etkileşim içermeli ve katılım, fiziksel aktivite raporlaması ve kilo kaybı gibi DPP sonuçlarına ulaşmalıdır. Sağlık uzmanları, prediyabetli yetişkinleri sertifikalı teknoloji destekli programlara yönlendirmeyi düşünmelidir.⁽⁴⁸⁾

Fiziksel Aktivite

Haftada 150 dakika tempolu yürüyüş gibi orta yoğunluktaki fiziksel aktivitenin, prediyabetli kişilerde faydalı etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır. Benzer şekilde, orta yoğunluktaki fiziksel aktivitenin çocuklarda, ergenlerde ve genç yetişkinlerde insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve karın yağını azalttığı gösterilmiştir. Sağlık çalışanlarının, tip 2 diyabet riski yüksek olduğu belirlenen tüm bireylere DPP tarzı bir programı teşvik etmeleri önerilir. Aerobik aktiviteye ek olarak, diyabeti önlemek için tasarlanmış bir fiziksel aktivite planı direnç antrenmanını da içerebilir. Uzun süreli hareketsiz kalma sürelerinin bölünmesi de teşvik edilebilir, çünkü bu yemek sonrası glikoz seviyelerini düşürür. Düzenli fiziksel aktivite katılımının etkilerinin, gebelik diyabetinin (GDM) önlenmesine de uzandığı görülmektedir.⁽⁴⁸⁾ Prediyabet önlemede veya ilerlemesini yavaşlatmak için egzersizde hedef kalp hızı genellikle orta yoğunluklu aerobik egzersiz düzeyinde önerilir. Bu da maksimum kalp hızının %50-70'i aralığıdır. Maksimum kalp hızı hesaplamasında en yaygın kullanılan formül; maksimum kalp hızı: '220 – yaş' şeklinde hesaplanır.⁽⁴⁸⁾ Fiziksel aktivite, diyabetin önlenmesi ve yönetimi konusunda önemli bir rol oynamaktadır. Fiziksel aktivite ile diyabet vakaları arasındaki ilişki üzerine yapılan yakın tarihli bir literatür taraması, haftada ~225 dakika (veya günde 30 dakika) fiziksel aktivite yapan kişilerde, hareketsiz bireylere kıyasla ters bir ilişki (risk azalması %26 [%95 GA %20, %31]) olduğunu göstermiştir. Dahası, bu miktarın iki katına ulaşan bireylerde risk azalması daha da yüksekti (%36 [%95 GA %27, %46]).⁽⁴⁸⁾ Yamamoto ve arkadaşlarının yaptığı Toon Sağlık Çalışmasında hem kesitsel hem de 5 yıllık takip analizlerinde, daha fazla adım kategorilerinin

PREDİYABET TEDAVİSİ

metabolik sendrom riskinin daha düşük olmasıyla tutarlı bir şekilde ilişkili olduğu görüldü. Günde ≥ 8000 adım atma sıklığının artması metabolik sendrom riskinin daha düşük olmasıyla ilişkiliydi. 8000-10.000 adım/gün kategorisindeki yüksek sıklıkta adım atan alt grup, düşük sıklıkta adım atan alt gruba göre daha düşük metabolik sendrom riski gösterdi.⁽⁴⁹⁾

Tip 2 Diyabet Riskini Artırmaya Bağlı Uyku Özellikleri

Uyku, çoğu insan için günün yaklaşık üçte birini kaplar ve önemli metabolik, endokrin ve kardiyovasküler süreçleri düzenler. Uyku, üç temel yapı kullanılarak karakterize edilebilir: miktar, kalite ve zamanlama (yani kronotip). Uyku süresi ile tip 2 diyabet insidansı arasında U şeklinde bir ilişki olduğuna dair artık kesin kanıtlar mevcuttur; en düşük nokta tipik olarak günde 7 saatte görülür ve kısa (tipik olarak <6 saat olarak tanımlanır) ve uzun (tipik olarak >9 saat olarak tanımlanır) uyku süresi, prediyabetten ilerleme de dahil olmak üzere tip 2 diyabet riskinde %50'ye varan bir artışa neden olur. Uyku kalitesi, "bir bireyin uyku deneyiminin tüm yönlerinden duyduğu öz memnuniyet" olarak tanımlanır. Bir meta-analiz, genel olarak düşük uyku kalitesinin tip 2 diyabet geliştirme riskinde %40'luk bir artışla ilişkili olduğunu bildirmişti. Kronotip tercihi, tip 2 diyabet de dahil olmak üzere birçok kronik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Örneğin, akşamları tercih edenlerde (yani geç yatan ve geç kalkarlarda), uyku süresi ve uyku yeterliliğinden bağımsız olarak, sabahları tercih edenlere (yani erken yatan ve erken kalkarlara) göre tip 2 diyabet için 2,5 kat daha yüksek bir olasılık oranı vardı.⁽⁴⁸⁾

Türkiye Diyabet Vakfı

Prediyabet İçin Tıbbi Beslenme Tedavisi Önerileri

Amaç hedeflenen vücut ağırlığına ulaşmak ve ulaşılan vücut ağırlığını korumaktır. Mevcut vücut ağırlığının %5-7'sinin azalması hedeflenir. Bu hedef doğrultusunda günlük olağan enerji alımından 500-750kcal/gün kısıtlama yapılır.

Günlük enerji gereksiniminin KH, protein ve yağlardan sağlanacak miktarlarını belirleyecek, makro besin ögesi gereksinimini karşılayacak ideal oranlar yoktur. Enerji gereksiniminin KH, protein ve yağlardan karşılanma oranları ve miktarları bireyin besin tüketim kayıtlarının, tercihlerinin, metabolik hedeflerin değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir. Akdeniz tarzı, bitki bazlı, Hipertansiyonu Durdurmaya Yönelik Beslenme Yaklaşımları (DASH) ve düşük karbonhidratlı dahil olmak üzere çeşitli yeme alışkanlıkları prediyabet veya diyabeti olan bireyler için uygun olabilir. Şekerli veya yapay tatlandırıcı içeceklerin fazla tüketiminden sakınılmalıdır.

İşlenmiş et ürünleri tüketimi de kısıtlanmalı veya kesilmelidir.

Karbohidrat (KH) Alımı

- Günlük enerji gereksiniminin %45-60'ı KH'dan sağlanabilir. Günlük KH alımı 130 gramdan az olmamalıdır. Tercihen posa içeriği yüksek KH'lı besinlerin (tam tahıllar, tam tahıllı ekmek, kuru baklagiller, esmer pirinç, bulgur, sebze vb.) tüketilmesi önerilir.
- Meyve suyu yerine meyve tüketilmelidir. Posa alımını artırmak amacı ile kabuğu ile yenebilen meyvelerin kabuğu soyulmamalı, olgunlaşmış, sulu, şeker tadı artmış meyvelerin tüketiminden sakınılmalıdır. Evde hazırlanmış veya hazır alınmış meyve sularının tüketimi önerilmemektedir. Tüketilecek meyve miktarı bireyin enerji ve KH gereksinimi ve tercihleri dikkate alınarak belirlenmelidir.
- Un, şehriye, pirinç gibi nişastalı besinleri içeren çorbalar yerine yeşil veya kırmızı mercimek gibi posa içeriği yüksek KH'lı besinleri içeren çorbaların tercih edilmesi ve pişirme esnasında az yağ eklenmesi önerilir.

Yağ Alımı

Günlük enerji gereksiniminin %30-35'ini geçmeyecek yağ tüketimi sağlanmalıdır. 1 gram yağın 9 kkal değerinde enerji sağladığı unutulmamalıdır. Doymuş yağ alımı sınırlandırılmalıdır (günlük enerji gereksiniminin %7'sinden daha az olmalıdır).

Oda sıcaklığında katı formda bulunan yağların tüketiminden kaçınılmalıdır. Hayvansal gıdalar (peynir, et, yoğurt, süt, vs.) içinde bulunan toplam yağ ve doymuş yağ miktarı dikkate alınmalı, az yağlı süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi tercih edilmelidir.

Protein Alımı

Günlük enerji gereksiniminin gereksinimin %15-20'si proteinlerden sağlanmalıdır. Yetişkinler için öneri 0,8-1 g/kg (ideal vücut ağırlığı) dir. Alınan proteinin %30-40'ı hayvansal, %60-70'i bitkisel kaynaklı olmalıdır.

Posa Alımı

Günlük 30 gram veya her 1000 kkal enerji alımı başına 15 gram posa alınması önerilmektedir. Kuru baklagiller, tam tahıllar, sebze ve meyveler posa kaynağıdır. Ana öğünlere salata ile başlanması posa alımının ve tokluk hissinin artmasını, öğünde enerji yoğunluğu yüksek besin alımının almasını sağlayarak vücut ağırlığı yönetimine ve post prandial kan glukoz kontrolüne katkı sağlar. Yağ alımını

PREDİYABET TEDAVİSİ

arttırmamak için salatalara sos eklenmemelidir.

Sıvı Tüketimi

İhtiyaç ölçüsünde alınmalıdır. Alınan günlük sıvının 1-1,5 litresi içme suyu olmalıdır.

Tuz Tüketimi

Tuz tüketimi 6 gram/gün'den az olmalıdır.

Fiziksel Aktivite

Haftada 150 dakika tempolu yürüyüş gibi orta yoğunlukta fiziksel aktivite yapılmalıdır. Orta yoğunlukta egzersiz genellikle %50-70 maksimal kalp hızı olarak tanımlanır. Adım atma sıklığı ≥ 8000 adım/gün olmalıdır. Aerobik aktiviteye ek olarak tasarlanmış fiziksel aktivite planı direnç egzersizlerini de içermelidir.

Uyku

Uyku, süresi <6 saat ve >9 saat olmamalıdır, erken yatıp erken kalkma şeklinde olmalıdır.

Kaynaklar

1. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG., et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 34:1342-1350.
2. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet 2006; 368:1673-1679.
3. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.
4. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet 2009; 374:1677-1686.
5. Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP, et al. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3: 866-875.

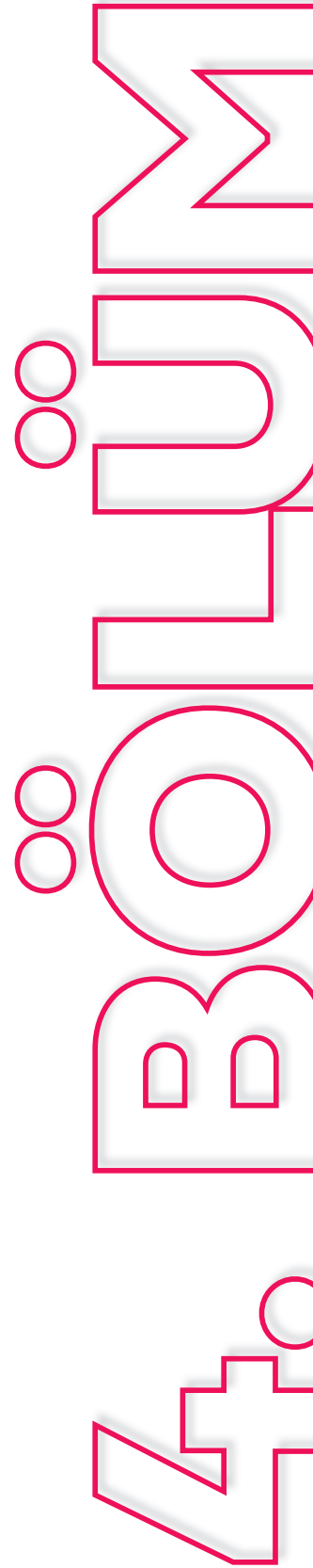
6. Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 474-480.
7. Penn L, White M, Lindstrom J, et al. Importance of weight loss maintenance and risk prediction in the prevention of type 2 diabetes: Analysis of European Diabetes Prevention Study RCT. *PLOS ONE* 2013; 8:e57143.
8. Parker AR, Byham-Gray L, Denmark R, et al. The effect of medical nutrition therapy by a registered dietitian nutritionist in patients with prediabetes participating in a randomized controlled clinical research trial. *J Acad Nutr Diet* 2014; 114: 1739-1748.
9. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002; 25: 2165-2171.
10. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; 26: 3230-3236.
11. American Diabetes Association: Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl. 1): S41-S48.
12. Grams J, Garvey WT. Weight loss and the prevention and treatment of type 2 diabetes using lifestyle therapy, pharmacotherapy, and bariatric surgery: mechanisms of action. *Curr Obes Rep* 2015; 4: 287-302.
13. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2102-2107.
14. Jayedi, Ahmad, et al. "Efficacy of lifestyle weight loss interventions on regression to normoglycemia and progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes: a systematic review and pairwise and dose-response meta-analyses" *The American Journal of Clinical Nutrition* 120.5 (2024): 1043-1052.
15. Diabetes UK Nutrition Working Group. Evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes March 2018. Ulaşım: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/food-nutrition-lifestyle/evidence-based-nutrition-guidelines-for-the-prevention-and-management-of-diabetes>.
16. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl 1): 120-143.

17. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical Practice Guidelines Nutrition Therapy. *Can J Diabetes* 2018; 42: 20-26.
18. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010; 42 (Suppl. 1): 3-36.
19. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, et al. PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011; 34:14-19.
20. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee C-H, et al. Protective effects of the Mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome. *J Nutr* 2016; 146: 920-927.
21. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, et al. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: A systematic review with meta-analyses. *BMJ Open* 2015; 5: e008222.
22. Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Estruch R, et al. Benefits of the Mediterranean diet: Insights from the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 58: 50-60.
23. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, et al. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165: 491-500.
24. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018; 378: e34.
25. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 312: 923-933.
26. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: The DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 667-679.
27. Tobias DK, Chen M, JoAnn E, Manson JE, et al. Effect of low-fat vs. other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 968-979.
28. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, et al. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet* 2014; 383:1999-2007.

29. Jacobs S, Harmon BE, Boushey CJ, et al. A priori-defined diet quality indexes and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort. *Diabetologia* 2015; 58: 98-112.
30. Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr* 2012; 142:1009-1018.
31. Pastorino S, Richards M, Pierce M, et al. A high-fat, high-glycaemic index, low-fibre dietary pattern is prospectively associated with type 2 diabetes in a British birth cohort. *Br J Nutr* 2016; 115: 1632-1642.
32. Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 218-232.
33. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. *Endocrine* 2014; 47: 107-116.
34. Ze, Wangchu, et al. "A systematic analysis of the global disease burden of type 2 diabetes mellitus attributable to high intake of processed meat in 204 countries (1990-2021)". *Frontiers in Endocrinology* 16 (2025): 1635831.
35. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 278-288.
36. Chen M, Sun Q, Giovannucci E, et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med* 2014; 12: 215.
37. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, et al.; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2018; 392: 2288-2297.
38. Mursu J, Virtanen JK, Tuomainen T-P, Nurmi T, Voutilainen S. Intake of fruit, berries, and vegetables and risk of type 2 diabetes in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 328-333.
39. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016; 133: 187-225.
40. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies. *Diabetes Care* 2015; 38: 1804-1812.
41. Pacheco, Lorena S., et al. "Sugar-sweetened or artificially sweetened beverage consumption, physical activity and risk of type 2 diabetes in US adults." *Diabetologia* 68.4 (2025): 792-800.

42. Bray GA. Energy and fructose from beverages sweetened with sugar or high-fructose corn syrup pose a health risk for some people. *Adv Nutr* 2013; 4(2): 220-225.
43. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, et al. Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 872-902.
44. Johnson M, Jones R, Freeman C, et al. Can diabetes prevention programmes be translated effectively into real-world settings and still deliver improved outcomes? A synthesis of evidence. *Diabet Med* 2013; 30: 3-15.
45. Saaristo T, Moilanen L, Korpi-Hyövälti E, et al. Lifestyle intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care: one-year follow-up of the Finnish National Diabetes Prevention Program (FIN-D2D). *Diabetes Care* 2010; 33: 2146-2151.
46. Arreola, Elsa Vazquez, et al. "Prediabetes remission and cardiovascular morbidity and mortality: post-hoc analyses from the Diabetes Prevention Program Outcome study and the DaQing Diabetes Prevention Outcome study." *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 14.2 (2026): 137-148.
47. Hoskin MA, Bray GA, Hattaway K, et al. Prevention of diabetes through the lifestyle intervention: lessons learned from the diabetes prevention program and outcomes study and its translation to practice. *Curr Nutr Rep* 2014; 3: 364-378.
48. Committee, A. D. A. P. P. (2025). 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*, 49(Suppl 1), S50.
49. Yamamoto, Naofumi, et al. "Cross-sectional and longitudinal associations of weekly step patterns with metabolic syndrome in middle-aged and older Japanese adults: The Toon Health Study." *Obesity Research & Clinical Practice* (2025).

**PREDİYABETTE
FARMAKOLOJİK
TEDAVİ**



PREDİYABETTE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Prediyabette Farmakolojik Tedavi Kısaltmalar;

YTD; Yaşam tarzı değişikliği

GDM; Gestasyonel diyabet mellitus

BAG; Bozulmuş açlık glukozu

BGT; Bozulmuş glukoz toleransı

MASLD; Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı

Yaşam tarzı değişikliği (YTD) uygulayamayan veya YTD ile 3-6 ay içinde sonuç alınamayan prediyabetli hastalarda farmakolojik tedavi başlanabilir. Tedavi başarısızlığı prediyabet tanısı koyduran parametrelerin devam etmesi veya ilerlemesi olarak (örneğin YTD'ne rağmen HbA1c yükselişi) tanımlanır.

Genel prensip olarak prediyabetli hastalarda başlangıçta sadece YTD önerilmekle birlikte diyabet gelişme riski yüksek olan hastalarda;

- BAG+BGT birlikteliği,
- Gestasyonel diyabet mellitus (GDM) öyküsü,
- BKİ ≥ 35 kg/m²,
- HbA1c $\geq 6\%$

başlangıçtan itibaren YTD ile birlikte farmakolojik tedavi düşünülebilir.

Prediyabetli hasta gruplarında metformin, tiyazolidindionlar, akarboz, orlistat ve GLP-1 reseptör agonistlerinin farklı oranlarda diyabet gelişme riskini veya prediyabet prevalansını azalttığı gösterilmiştir.⁽¹⁻⁹⁾

Ucuz, etkili, uzun dönemde güvenli ve güçlü kanıtlara sahip olması nedeniyle prediyabetli hastalarda ilk basamak tedavi olarak metformin tercih edilmelidir. Metformin DPP çalışmasında prediyabetli hastalarda diyabetin önlenmesinde YTD'ne göre daha az etkili bulunmasına rağmen, DPP ve DPPOS 10 yıllık takip periyodunda maliyet etkin olabileceği bildirilmiştir.⁽¹⁰⁾ DPP çalışmasında, metformin BKİ ≥ 35 kg/m² veya < 60 olan prediyabetli hastalarda YTD kadar etkili bulunmuştur.⁽¹⁾ DPP'de, GDM öyküsü olan kadınlarda diyabet riskinde metformin YTD ile eşdeğer düşüş sağlamıştır ve 10 yıllık takip boyunca etki kalıcı olmuştur.^(11,12) Hint DPP çalışmasında (IDPP) ise tek başına YTD, metformin monoterapisi ve YTD+metformin tedavisi arasında diyabet gelişme riski açısından

fark bulunmamıştır.⁽¹³⁾ Beden kitle indeksi ≥ 35 kg/m² olup yaşı <60 olanlarda ucuz, etkili ve uzun dönemde güvenli olması nedeniyle ilk basamak tedavi olarak metformin tercih edilmelidir. Metformin 60 yaş üzeri hastalarda etkili bulunmamıştır. ⁽¹⁾ Prediyabette metforminin günlük dozu 1000-1700 mg olup, etkin doz 1700 mg/gün'dür. Metformin tedavisine 2x500 mg olarak başlanması ve tolerans durumuna göre 2x850 mg'a artırılması önerilir. Metformin uzun dönem kullanımının B12 vitamini eksikliğine neden olabileceği unutulmamalı ve bu hastalarda yılda bir kez B12 vitamini düzeyi ölçülerek eksiklik durumunda yerine koyma tedavisi uygulanmalıdır.

Amerika ve Avrupa kılavuzlarında metformin prediyabet tedavisinde ilk tercih olarak önerilse de, NHANES raporlarına göre prediyabetiklerde metformin kullanımı %1'in altındadır. Uzun soluklu randomize prospektif çalışmalarda sonuçlar genellikle benzer olmakla beraber, farklı etnik kökünde ve farklı antropometrik özelliklerde metformin tedavisine cevabın farklı olduğu gösterilmiştir.

Tiyazolidionların diyabet önlenmesinde oldukça etkili oldukları birçok çalışmada gösterilmiştir. Diyabet gelişiminde troglitazon TRIPOD çalışmasında⁽³⁾ %50, roziglitazon DREAM çalışmasında⁽⁴⁾ %60, pioglitazon ACT-NOW çalışmasında⁽²⁾ %72 risk azalması sağlamıştır. Buna karşılık IDPP-2 çalışmasında pioglitazon ve YTD arasında anlamlı fark bulunmamıştır.⁽¹⁴⁾

Yine yakın zamanda yapılan IRIS çalışmasında nondiyabetik hastalarda pioglitazonun tekrarlayan serebrovasküler olay sıklığını azalttığı ve başka metaanalizde ise pioglitazonun prediyabetik hastalarda gelişebilecek kardiyovasüler riski azalttığı saptanmıştır. ^(15,16) Ancak yan etkiler, uzun dönemde güvenilirlik ve maliyet nedeniyle birinci basamak tedavide genel olarak metformin tercih edilmelidir. Buna karşılık MASLD veya kombine prediyabeti (BAG+BGT) olup, güçlü Tip 2 DM aile öyküsü, dislipidemi (TG yüksekliği, HDL düşüklüğü), hipertansiyon, PKOS ve akantozis nigrikans gibi insülin direnci ile ilişkili klinik durum gibi diyabet risk faktörleri olanlarda pioglitazon başlangıç tedavisinde tercih edilebilir. Başlangıçta metformin tedavisinin etkili olmadığı prediyabetik olgularda bir engel yoksa tercihen tiyazolidion tedavisi önerilebilir (Not: Ülkemizde sadece pioglitazon mevcuttur). Pioglitazon tercihen düşük doz olmak üzere 15-30 mg/gün kullanılabilir.

Bir diğer yaklaşım da metformin tedavisinin başarısız olduğu durumlarda düşük doz metformin + pioglitazon kombinasyon tedavisidir (örneğin 500 mg metformin+15 mg pioglitazon). CANOE

PREDİYABETTE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

çalışmasında düşük doz metformin + roziglitazon kombinasyonu ile diyabet insidansı %66 azalmıştır.⁽¹⁷⁾

Fazla kilolu veya obez bireylerde, kilo kaybı sağlayan tedavi modalitelerinin (orlistat, phentermin topiramet, liraglutid, semaglutid ve tirzepatide) prediyabetten diyabete geçişi çeşitli oranlarda azalttığı gösterilmiştir. BKİ ≥ 35 kg/m² olup metformin tedavisinden fayda görmeyen prediyabetli hastalarda bir GLP-1 analogu olan Liraglutid veya bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan orlistat düşünülebilir. Orlistat, XENDOS çalışmasında diyabet riskini %37 azaltmıştır.⁽⁵⁾

Liraglutidleyapılan 56 haftalık bir çalışmada %61.2 sinin prediyabetik olduğu 3731 hastada 3mg/gün dozunda liraglutidin prediyabet gelişimini belirgin önlediği ve prediyabetiklerde anlamlı düzeyde normoglisemik duruma dönderdiği gösterilmiştir.⁽⁶⁾ Benzer şekilde 3 yıllık liraglutid 3 mg uygulamasının plaseboya oranla çok belirgin oranda prediyabetik hastalarda diyabet gelişimini önlediği, normoglisemik olgularda prediyabetin ortaya çıkışını önlediği ve prediyabetiklerde normoglisemiye dönüşü sağladığı bir başka çok merkezli randomize ileriye dönük çalışmada da vurgulanmıştır.⁽¹⁸⁾

2013 yılında Kim ve ark. tarafından yapılan 14 haftalık çalışmada obez prediyabetiklerde liraglutidin 1.8 mg gibi düşük dozlarında dahi olumlu etkiler gözlenmiştir. Liraglutid kullanan grupta kilo kaybı daha fazla olup, insülin duyarlılığı artmış, açlık kan şekeri, sistolik kan basıncı, trigliserid düzeylerinde azalma saptanmıştır. Ancak liraglutid kullanan grupta gastrointestinal yan etkilerden dolayı %31 hastada ilaç kesilmek zorunda kalınmıştır.⁽¹⁹⁾

Liraglutid diyabet prevalansını azaltıp ve normoglisemiyi sağlamada etkili görünsede bu etkiler ilaç alındığı sürece devam etmektedir. Hastalar bulantı, kusma, diyare, pankreatit ve safra taşı oluşumu gibi ilaç yan etkileri ve tedavi devamsızlığı açısından yakın takip edilmelidir.

Bir diğer GLP-1 analogu ekzenatiddir. Rosenstock ve ark. tarafından 2009 yılında yapılan 24 haftalık çalışmada IFG, IGT veya normoglisemik olan 150 olguda, ekzenatidin etkisi araştırılmıştır. Ekzenatid kullanan olguların %77 sinde normoglisemi sağlanmış olup kilo kaybı daha belirgindir.⁽²⁰⁾ Fazla kilolu ve obez bireylerde haftalık 2,4 mg semaglutid ile yapılan bir çalışmada, 68 haftada prediyabeti olan hastaların % 84,1'inde normoglisemi sağlanırken plasebo grubunda bu oran % 47,8 olarak bulunmuştur.⁽²¹⁾ Semaglutid

2,4 mg ile yapılan bir başka çalışmada, prediyabetik durumdan normoglisemik duruma geçiş % 81 olarak saptanmıştır.⁽²²⁾

Yine fazla kilolu ve obez bireylerde haftalık tirzepatid ile yapılan 72 haftalık bir çalışmada, prediyabeti olanların büyük bir kısmında (%95,3) normoglisemi sağlanırken bu oran plasebo grubunda %61,9 idi.⁽²³⁾ SURMOUNT-1 çalışmasının Faz 3 uzatma periyodu sonuçlarına göre (176 haftalık tedavi dönemi), tirzepatid tedavisi ile prediyabetten Tip 2 diyabete ilerleme riskinde %94 oranında azalma saptanmıştır.⁽²⁴⁾

Sonuç olarak prediyabetik hastada hedef kilo kaybı ise tedavide GLP-1 analogları planlanabilir. Özellikle semaglutid ve tirzepatidin prediyabetten diyabete progresyonu geciktirdiği güncel çalışmalar ile gösterilmiştir.

bir alfa-glukozidaz inhibitörü olan akarbozun prediyabetli hastalarda diyabeti önlemede ve kardiyovasküler sonuçlar üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Akarboz STOP-NIDDM çalışmasında diyabet riskini %25 azaltmıştır. Bu çalışmada alt analizler yapıldığında, akarbozun özellikle 55 yaş üzerindeki ve BKİ <30 kg/m² olan hastalarda daha etkili olduğu görülmüştür.⁽²⁵⁾ DPP çalışmasında metforminin özellikle BKİ \geq 35 kg/m² ve 60 yaş altı olgularda faydalı olduğu göz önüne alındığında; BKİ düşük veya yaşı ileri hastalarda farmakolojik tedavi başlanacaksa birinci basamakta akarboz tercih edilebilir.

Japonya da Kaku ve ark. yapmış olduğu çalışmada farklı dozlarda (25 ve 50 mg) sitagliptin kullanan prediyabetik hastalarda glisemik dalgalanmaların azaldığı gözlenmiştir.⁽²⁶⁾ Ancak dipeptidil peptidaz-4 inhibitörlerinin prediyabetin diyabete gidişini önlemede kullanılabilmeleri için henüz elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörlerinin (SGLT2-i), prediyabetiklerde olumlu etkilerinin olduğuna dair yayınlar olmakla birlikte bu hasta grubunda kullanılabilmeleri için henüz elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır. DAPA-CKD ve DAPA-HF çalışmalarında dapagliflozinin, plaseboya göre yeni tanı diyabet sıklığını azalttığı ve bu etkinin özellikle prediyabetiklerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir.⁽²⁷⁾ SGLT-2 inhibitörleri ile pankreatik beta hücrelerinin glukotoksiteden korunması, kilo kaybı, hepatik insülin duyarlılığında düzelme ve kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığındaki düzelmeyen, insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkilerden sorumlu olduğu belirtilmektedir. Ancak yine de konu

PREDİYABETTE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. EMPEROR-Preserved ve EMPEROR-Reduced çalışmalarında, empagliflozinin kalp yetmezliği ve prediyabeti olan hastalarda diyabet gelişimini önlemede anlamlı bir faydası gösterilememiştir. (28,29) Empagliflozin ve dapagliflozin ile yapılan toplam 5655 prediyabetli olgunun alındığı dört randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde, prediyabeti ve kalp yetmezliği veya kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yeni tanı diyabet gelişme riskinde anlamlı bir azalma sağlandığı gösterilmiştir. (30)

Son dönemde prediyabeti olan bireylerde diyabete progresyon riskini azaltmada D vitaminin rolünü gösteren çalışmalar sonrası yüksek riskli prediyabetik bireylerde yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak dozu hastaya göre bireyselleştirilmek üzere D vitamin tedavisi önerilmektedir. (31,32)

Fosfatidilinositol 3-kinaz alfa (PI3K alfa) inhibitörü kullanan (alpelisib, inavolisib) özellikle ileri yaş, obezitesi olan, HbA1c değeri %5,7-%6,4 veya APG \geq 100 mg/dL olan yüksek riskli hastalarda hiperglisemiyi önlemek için metformin kullanması önerilebilir. (33,34)

Farmakolojik tedavide ilaçların önleyici etkinliği kullanıldığı süre ile sınırlıdır. Farmakolojik tedavi kullanıldığı süre içinde olası yan etkiler göz önünde tutulmalıdır, hastalar özellikle hipoglisemi gelişimi açısından yakın olarak takip edilmelidir. (35) Tip 2 diyabetin önlenmesinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylı herhangi bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır. Yine bahsi geçen ilaçların, metformin ve akarboz dışında prediyabet tedavisinde Sağlık Bakanlığı tarafından henüz onaylanmamış olduklarını ve önerilerin bilimsel veriler ışığında uzman komite görüşü olduğunu hatırlatmak gerekecektir.

Hasta özelliklerine göre farmakolojik ajan seçimi önerileri tablo 7'de belirtilmiştir. Farmakolojik ajan seçimi öncesinde veya sırasında yaşam tarzı değişiklikleri mutlaka uygulanmalıdır.

Prediyabeti olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinde anlamlı bir artış görülmektedir. Bütün hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmeli ve uygun takip ve tedavileri yapılmalıdır.

Bariatrik cerrahinin prediyabetin önlenmesi ve tedavisinde kullanılması için özel bir endikasyon bulunmamaktadır.

Sonuç olarak; prediyabetin tedavisinde öncelik doğru beslenme ve ideal kiloyu hedefleyen yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişikliği ile sonuç alınamayan olgularda hastaların eşlik eden özel durumları da (obezite, kardiyovasküler hastalık, metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı gibi) göz önünde bulundurularak medikal tedavi denenebilir.

Obezitesi olan hastalar	<ul style="list-style-type: none">• GLP-1 Analogu• Metformin• Orlistat
Kardiyovasküler hastalık riski yüksek hastalar	<ul style="list-style-type: none">• GLP-1 Analogu• Metformin• Pioglitazon
Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı olanlar	<ul style="list-style-type: none">• GLP-1 Analogu• Pioglitazon

Tablo 7. Hasta özelliklerine göre farmakolojik ajan tercihi

Kaynaklar

1. Knowler WC et al., Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med, 2002. 346(6): p. 393-403.
2. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2011; 364: 1104-15.
3. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic b-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. Diabetes 2002; 51: 2796-803.
4. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet. 2006; 368: 1096-105.
5. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004; 27: 155-61.
6. Xavier Pi-Sunyer, Arne Astrup, Ken Fujioka et al. Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015;373:11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892
7. ElSayed N, Aleppo G, Aroda V, et al. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care 2023;46(Suppl. 1):S41–S48
8. Samson S, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. Endocrine Practice 2023; 29: 305-340.

9. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009 Nov 7; 374 (9701): 1606
10. Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012; 35: 723-30.
11. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4774-79.
12. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1646-53.
13. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006 Feb; 49(2): 289-97.
14. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2). *Diabetologia* 2009 Jun; 52(6):1019-26.
15. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringelb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7; 374(14):1321-31.
16. Hung-Wei Liao, Jeffrey L Saver, Yi-Ling Wu, Tso-Hsiao Chen, Meng Lee, Bruce Ovbiagele. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7:e013927.
17. Zinman B, Harris SB, Neuman J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. *Lancet*. 2010; 376 (9735): 103-11.
18. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, Ortiz RV, Wilding JPH, Skjøth TV, Manning LS, Pi-Sunyer X; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017 Apr 8; 389(10077):1399-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
19. Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, et al. Benefits of liraglutide treatment in

- overweight and obese older individuals with prediabetes. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):3276-82. doi: 10.2337/dc13-0354. Epub 2013 Jul 8
20. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, et al. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1173-5. doi: 10.2337/dc09-1203. Epub 2010 Mar 23
 21. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al.; STEP1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989–1002
 22. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2024) 12(9):631-642.
 23. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al.; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387:205–216
 24. Jastreboff AM, Roux CW le, Stefanski A, et al. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med*. 2025;392(10):958-971. doi:10.1056/NEJMoa2410819
 25. Chiasson J, Jouse R, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. 2002 Jun 15;359(9323):2072-7.
 26. Kaku K, Kadowaki T, Terauchi Y, et al. Sitagliptin Improves Glycaemic Excursion After a Meal or After an Oral Glucose Load in Japanese Subjects With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Nov;17(11):1033-4.
 27. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, et al. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2022) 10(1):24–34.
 28. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* (2021) 385(16):1451–61.
 29. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* (2020) 383(15):1413–24.
 30. Mori Y, Duru OK, Tuttle KR, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and new-onset type 2 diabetes in adults with prediabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* (2022) 108(1):221–31.
 31. Demay M, Pittas A, Bikle D et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* (2024) 109:1907–1947.
 32. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes : a systematic review and meta-analysis of individual participant data from 3 randomized clinical trials. *Ann Intern Med* (2023)176(3):355-363.

PREDİYABETTE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

33. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* (2026) 49 (Suppl. 1): S50–S60.
34. Moore H, Goncalves M, Johnston A, et al. Effective Strategies for the Prevention and Mitigation of Phosphatidylinositol-3-Kinase Inhibitor-Associated Hyperglycemia: Optimizing Patient Care. *Clin Breast Cancer* (2025) 25: 1-11.
35. Majety P, Orquera F, Edem D, et al. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus , *Front. Endocrinol.* 14:1118848. 2023.

TÜRKİYE DİYABET VAKFI

TÜRKİYE DİYABET VAKFI,
PREDİYABET ÇALIŞMA GRUBU

