

İÇ HASTALIKLARI ALANINDA ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ VE YENİLİKÇİ UYGULAMALAR



EDITÖRLER
PROF. DR. SALİM GÜNGÖR
DOÇ. DR. EMRE GÖKÇEN



DOI: 10.5281/zenodo.180572339

İç Hastalıkları Alanında Araştırma Yöntemleri ve Yenilikçi Uygulamalar

Editörler

Prof. Dr. Salim Güngör

Doç. Dr. Emre Gökçen

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editörler
Prof. Dr. Salim Güngör & Doç. Dr. Emre Gökçen

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Aralık, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-8513-31-8

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	5
<i>Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığından (NAFLD) Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığına (MASLD) Geçiş: Terminolojide Değişim, Güncel Kılavuzlar ve Klinik Etkileri</i>	
Sinem Ülke & Pelin Yumuşak	
BÖLÜM 2	13
<i>Vitamin ve Mineral Temelli Kişiselleştirilmiş Beslenme Yaklaşımları: Obezite Bağlamında Güncel ve Yenilikçi Uygulamalar</i>	
Hafize Kızılkaya	
BÖLÜM 2	21
<i>Prediyabetiklerde Gelişebilecek Komplikasyonlar</i>	
Zeynep Tuğba Ozan	

BÖLÜM 1

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığından (NAFLD) Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığına (MASLD) Geçiş: Terminolojide Değişim, Güncel Kılavuzlar ve Klinik Etkileri

Sinem Ülke¹ & Pelin Yumuşak²

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

² Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

1. GİRİŞ

Karaciğer yağlanması, çağımızın en yaygın kronik karaciğer hastalıklarından biri olup, uzun yıllar boyunca “non-alkolik(alkol dışı) yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)” olarak adlandırılmıştır. Ancak “non-alkolik” ifadesi, tanımın negatif bir unsura dayanmasına, alkol tüketiminin mutlak dışlanması gerektirmesine ve metabolik bozuklukların hastalık patogeneziindeki rolünü yeterince yansıtmamasına neden olmuştur. Bu nedenle son yıllarda terminolojinin daha kapsayıcı, patofizyolojik olarak daha doğru ve klinik uygulamaya uygun bir biçimde güncellenmesine gerek duyulmuştur(1–3).

Bu doğrultuda, European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) ve European Association for the Study of Obesity (EASO) iş birliğiyle 2024 yılında yayımlanan güncel klinik kılavuzda “Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)” terimi resmi olarak benimsenmiştir (4). Bu yeni terminoloji, hastalığın özünü oluşturan metabolik disfonksiyon kavramını merkezine almakta ve yalnızca alkol tüketiminin dışlanmasına dayanan eski sınıflamayı terk etmektedir.

2. TERMİNOLOJİK VE KAVRAMSAL DÖNÜŞÜM

NAFLD tanımı, ilk kez 1980’lerde alkol tüketimi olmayan bireylerde görülen karaciğer steatozunu tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. Ancak zamanla bu tanımın, karaciğer yağlanmasının metabolik sendrom, tip 2 diyabet (T2DM), obezite ve dislipidemi gibi risk faktörleriyle güçlü ilişkisinin altını yeterince çizmediği anlaşılmıştır (5). Ayrıca “non-alkolik” teriminin hem dışlayıcı hem de damgalayıcı bir dil içerdiği ve alkol alımıyla metabolik disfonksiyonun birlikte bulunduğu olgularda sınıflandırma güçlüğü yarattığı görülmüştür (6).

2023 yılında çok merkezli bir Delphi uzlaşısı çalışması sonucunda, karaciğer steatozunu merkeze alan yeni bir terminoloji çerçevesi önerilmiştir. Buna göre “Steatotik Karaciğer Hastalığı (SLD – Steatotic Liver Disease)” şemsiye terimi altında, MASLD, MASH (Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis) ve MetALD (Metabolic dysfunction-associated alcohol-related liver disease) gibi alt kategoriler tanımlanmıştır (7,8). Bu sınıflandırma, metabolik bozuklukları tanımın merkezine yerleştirirken, alkolün katkı düzeyini niteliksel olarak ele almayı mümkün kılmıştır.

3. YENİ TANIMLAR VE KLİNİK KAPSAM

Yeni sistemde yer alan başlıca tanımlar şu şekilde özetlenebilir:

- **Steatotik Karaciğer Hastalığı (SLD):** Hepatositlerde %5’in üzerinde yağ birikiminin varlığını ifade eden genel bir tanımdır. Etiyolojiye göre metabolik, alkolle ilişkili, ilaç kaynaklı veya diğer nedenlere bağlı olabilir (4,7).

- **MASLD:** Karaciğer steatozu varlığında, alkol tüketiminin zararlı düzeyde olmaması ve en az bir kardiyometabolik risk faktörünün (örneğin T2DM, obezite, hipertansiyon, dislipidemi veya metabolik sendrom bileşeni) bulunması durumunda tanı konulur (4).
- **MASH:** MASLD zemininde, histolojik olarak steatoz, hücre balonlaşması ve lobüler inflamasyon bulgularının eşlik ettiği durumdur (4,9).
- **MetALD:** MASLD kriterlerini karşılayan, ancak orta düzeyde alkol tüketimi olan (erkeklerde 210–420 g/hafta, kadınlarda 140–350 g/hafta) bireyleri tanımlar (8).

Bu yaklaşım, “non-alkolik” kavramının neden olduğu dışlayıcı bakıştan uzaklaşarak, klinik pratikte karaciğer yağlanmasına neden olabilecek tüm etkenleri bütüncül bir biçimde ele almayı sağlar. Ayrıca, tanı kriterlerinin metabolik temelli hale getirilmesi, kardiyovasküler risk yönetimi ve fibrozis değerlendirmesi açısından klinik fayda sağlamaktadır (10).

4. EPİDEMİYOLOJİ VE KLİNİK ÖNEM

MASLD, dünya genelinde erişkin nüfusun yaklaşık %30’unu etkileyen en yaygın karaciğer hastalığıdır (11). Hastalık sıklığı, obezite ve T2DM prevalansındaki artışla paralellik göstermektedir. MASLD, karaciğer dışı mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkilidir (12). Ayrıca ileri evre fibrozis ($\geq$ F3) varlığı, karaciğerle ilişkili komplikasyonlar ve hepatoselüler karsinom (HCC) açısından en güçlü belirleyicidir (13).

Son yıllarda yapılan meta-analizlerde, MASLD tanısı alan bireylerin %20–30’unda MASH geliştiği ve bu grubun yaklaşık üçte birinde ilerleyici fibrozis izlendiği bildirilmiştir (14). Bu nedenle, yeni kılavuzlar karaciğer yağlanmasının yalnızca bir “biyokimyasal anomali” olarak değil, sistemik bir metabolik hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (4,11,13).

5. TANIMLAMA VE RİSK DEĞERLENDİRME STRATEJİLERİ

5.1. Birinci basamak değerlendirme: FIB-4

EASL-EASD-EASO 2024 kılavuzu, MASLD yönetiminde “case-finding” (vaka bulma) yaklaşımını önermektedir (4). Buna göre, T2DM veya obezite tanısı olan ya da birden fazla metabolik risk faktörü taşıyan bireylerde karaciğer fibroz riski non-invaziv biyobelirteçlerle değerlendirilmelidir.

Birinci basamakta önerilen temel araçlardan biri FIB-4 indeksidir; yaş, AST, ALT ve trombosit değerlerinden hesaplanır.

- $FIB-4 < 1.3 \rightarrow$ düşük risk

- 1.3–2.67 → belirsiz bölge
- 2.67 → ileri fibrozis olasılığı ($\geq F3$)

65 yaş üzeri bireylerde alt sınır 2.0 olarak önerilmektedir (4,15).

5.2. İkinci basamak: Elastografi ve ileri testler

Belirsiz veya yüksek riskli hastalarda ikinci basamak değerlendirme olarak titreşim kontrollü geçici elastografi (VCTE), manyetik rezonans elastografi (MRE) veya Enhanced Liver Fibrosis (ELF) testi önerilmektedir. VCTE’de liver stiffness measurement (LSM) ≥ 8 kPa, ileri fibrozis açısından anlamlı kabul edilir (4,16).

Bu iki aşamalı yaklaşım, özellikle birinci basamakta gereksiz ileri tetkiklerin önüne geçerken, ileri fibroz riski taşıyan bireylerin erken dönemde belirlenmesini sağlar.

6. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

6.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

MASLD tedavisinin temelini yaşam tarzı düzenlemeleri oluşturmaktadır. Vücut ağırlığında %7–10 oranında azalma, hepatik yağlanma, inflamasyon ve fibrozis progresyonu üzerinde belirgin iyileşme sağlamaktadır (4,17). Akdeniz diyeti (Mediterranean diet), yüksek lifli beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve alkol tüketiminin sınırlandırılması, birinci basamak müdahaleler olarak önerilmektedir (18).

6.2. Farmakoterapi

MASLD için uzun yıllar boyunca onaylı bir farmakolojik tedavi mevcut değildi. Ancak 2024 yılında, Resmetirom adlı tiroit hormon reseptör- β (THR- β) agonisti, MASH + F2–F3 fibrozis evresindeki erişkinlerde FDA tarafından onaylanmıştır (19). MAESTRO-NASH çalışmasında, 52 haftalık tedavi tamamlandığında hastaların %26–30’unda steatohepatit rezolüsyonu, %24–26’sında ise fibrozis iyileşmesi gözlenmiştir (20).

Resmetirom, metabolik ve inflamatuvar parametrelerde de olumlu etki göstermiştir. Ancak maliyet-etkinlik, uzun dönem güvenlik ve erişilebilirlik konuları halen araştırma aşamasındadır (21).

Ek olarak, T2DM’li MASH hastalarında pioglitazon, diyabeti olmayan MASH hastalarında E vitamini destek tedavileri olarak düşünülebilir (4,17).

6.3. Cerrahi seçenekler

Morbid obez MASLD hastalarında metabolik cerrahi (bariatrik cerrahi), hem karaciğer yağlanmasını hem de metabolik sendrom bileşenlerini iyileştirerek uzun dönem prognozu olumlu etkileyebilir (22).

7. KLİNİK ETKİLER VE GELECEK PERSPEKTİFİ

MASLD terminolojisinin benimsenmesi, yalnızca isimsel bir değişiklik değil, klinik pratiğin yeniden şekillenmesi anlamına gelmektedir. Hastalığın metabolik kökenine vurgu yapılması, multidisipliner yaklaşımları zorunlu kılmaktadır. Kardiyoloji, endokrinoloji, nefroloji ve hepatoloji uzmanlarının iş birliğiyle yürütülen yönetim planları, hem karaciğer hem de sistemik komplikasyonların azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Yeni terminoloji ile birlikte geliştirilen algoritmalar, birinci basamakta kolay uygulanabilir, maliyeti düşük ve güvenilir tarama stratejileri sunmaktadır. Ayrıca, resmetirom gibi yeni farmakoterapötik seçeneklerin klinik uygulamaya girmesi, MASLD tedavi paradigmasında önemli bir ilerleme olarak değerlendirilmektedir.

Gelecekte, MASLD'nin genetik duyarlılık, mikrobiyota etkileşimi ve çevresel faktörlerle ilişkisini aydınlatacak çalışmalar, hem tanı hem de tedavi yaklaşımlarını daha kişiselleştirilmiş hale getirecektir.

8. SONUÇ

NAFLD'den MASLD'ye geçiş, hepatoloji alanında yalnızca bir terminoloji değişikliği değil, aynı zamanda hastalığın patofizyolojik temelini yeniden tanımlayan bir paradigma kaymasıdır. Bu yeni yaklaşım, karaciğer yağlanması metabolik kökenli sistemik bir hastalık olduğunu kabul eder. MASLD'nin erken tanısı, fibroz evrelemesinin doğru yapılması ve uygun tedavi yaklaşımlarının uygulanması, gelecekte karaciğerle ilişkili mortalitenin azaltılmasında kilit rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
2. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque S, Sanyal AJ, Kanwal F. The new landscape of MASLD and MASH: Implications for clinical practice. *J Hepatol*. 2024;81(2):327-341.
3. Fouad Y, Waked I. Non-alcoholic fatty liver disease: Time for a change of name. *Liver Int*. 2022;42(8):1631-1638.
4. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Diabetologia*. 2024;67(Suppl 1):S1-S65.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of NAFLD: Practice guidance from the AASLD. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357.
6. Eslam M, Sanyal AJ, George J; MAFLD Consensus Group. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.
7. Eslam M, Newsome PN, Anstee QM, Targher G, Romero-Gómez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(8):673-685.
8. Fouad Y, El Shazly H, Attia D, et al. Metabolic dysfunction-associated alcohol-related liver disease (MetALD): A new clinical entity. *J Hepatol*. 2023;79(5):1153-1161.
9. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for NASH. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-1321.
10. Stine JG, Corey KE. MASLD and metabolic syndrome: Converging pathways. *Clin Liver Dis*. 2024;28(1):1-15.
11. Younossi ZM, Henry L. Epidemiology of MASLD and MASH. *Hepatol Commun*. 2024;8(3):211-224.
12. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to NASH and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):686-696.
13. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in NAFLD: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-1565.

14. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of MASLD. *J Hepatol*. 2023;79(5):1112-1126.
15. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age-dependent thresholds for FIB-4 and NFS improve detection of advanced fibrosis in NAFLD. *J Hepatol*. 2017;66(6):1143-1151.
16. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan–AST (FAST) score for non-invasive identification of patients with NASH and significant activity and fibrosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):362-373.
17. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829-846.
18. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
19. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, et al. Resmetirom in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MAESTRO-NASH): A phase 3 randomized trial. *N Engl J Med*. 2024;390(4):343-355.
20. U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Rezdiffra (resmetirom) approval letter*. Silver Spring, MD: FDA; March 14, 2024.
21. Doyle MA, Wong RJ, Saab S. Cost-effectiveness of resmetirom for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(5):e241234.
22. Lassailly G, Caiazzo R, Hollebecque A, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of NASH and regression of fibrosis. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1290-1301.

BÖLÜM 2

Vitamin ve Mineral Temelli Kişiselleştirilmiş Beslenme Yaklaşımları: Obezite Bağlamında Güncel ve Yenilikçi Uygulamalar

Hafize Kızılkaya¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ORCID: 0000-0002-4878-9958

1. Giriş

Obezite, son yıllarda giderek artan global bir halk sağlığı sorunu olup; metabolik, hormonal ve immün bozuklukların tetikleyicisi hâline gelmiştir. Bu durum, yalnızca enerji dengesinin bozulmasıyla açıklanamamakta; aynı zamanda vitamin ve mineral dengesizliklerini de içeren kompleks fizyolojik süreçlerin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Birçok araştırma, obez bireylerde mikronutrient yetersizliklerinin bir arada görüldüğünü göstermektedir (Lapik & Galchenko, 2020).

Klasik beslenme yaklaşımları enerji alımını hedef alırken; kişiye özel beslenme planlarında bireyin genetik profili, metabolik göstergeleri, mikrobiyota yapısı ve biyobelirteçleri de göz önünde bulundurularak diyet önerileri yapılır. Bu sayede obezite yönetiminde daha etkili ve sürdürülebilir sonuçlar elde edilebilir (Zeisel, 2020).

2. Obezite ve Mikronutrient Düzeyleri: Genel Bakış

2.1 Mikronutrient Eksiklikleri ve Obezite İlişkisi

Yapılan araştırmalar, obez bireylerde vitamin ve mineral eksikliklerinin toplum ortalamasına göre daha yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle D vitamini, B grubu vitaminleri, demir ve çinko gibi mikronutrientlerin yetersizlikleri gözlemlenmektedir. Bu eksiklikler sadece dışarıdan alınan besinlerin yetersizliğinden kaynaklanmaz; aynı zamanda mikrobiyota disbiyozisi, kronik inflamasyon ve bağırsak emilim bozuklukları gibi metabolik değişimlerin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (Lapik & Galchenko, 2020).

2.2 Mikronutrient Eksiklikleri ve Sistemik İnflamasyon İlişkisi

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, sistemik inflamasyon göstergeleri ile metabolik bozukluklar arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuş, özellikle Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi'nin metabolik risk profillerinin belirlenmesinde kullanılabileceğini öne sürmüştür (Turan, Turan, Yolcu & Kızılkaya, 2023).

2.3 Mikronutrient Eksiklikleri ve Menapoz İlişkisi

Postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada, metabolik sendrom prevalansının osteoporoz ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu ve bu durumun inflamasyon ve metabolik bozukluklar arasındaki bağlantıyı güçlendirdiği gösterilmiştir (Turan, Kızılkaya & Aral, 2018)

2.4 Mikronutrient Eksiklikleri ve Tiroid İlişkisi

Mikronutrient dengesizliklerinin hormonal sistem üzerindeki etkileri, hipotiroidili bireylerde artan kortizol/DHEAS oranı ile benlik saygısı, anksiyete ve depresyon düzeyleri arasındaki anlamlı ilişkiyle desteklenmekte; bu durum, özellikle stresle ilişkili mikronutrientlerin (örneğin çinko, magnezyum ve B

vitaminleri) psikoneuroendokrin işlevlerdeki rolünü ortaya koymaktadır (Kızılkaya, Turan, Bozkurt, Göçmen & Aral, 2025).

3. Vitaminlerin Obezite Üzerine Etkileri

3.1 D Vitamini ve Obezite

D vitamini, bağışıklık, inflamasyon ve metabolik süreçler üzerinde rol oynayan yağda çözünen bir prohormondur. Vücut yağ dokusunda depolandığı için obez bireylerde artmış yağ kütlesi, D vitamininin biyoyararlanımını azaltabilir. Düşük fiziksel aktivite ve yetersiz güneş maruziyeti obez bireylerde D vitamini düzeylerini daha da olumsuz etkileyebilir (Wortsman et al., 2000).

Buna ek olarak, düşük serum 25(OH)D seviyelerinin insülin direnci, kronik inflamasyon ve leptin dengesizlikleri gibi obezite ile ilişkili metabolik mekanizmaları tetiklediği belirtilmiştir (Vanlint, 2013). Bazı müdahale çalışmalarında ise D vitamini takviyesinin insülin duyarlılığını artırdığı ve inflamatuvar belirteçlerde iyileşme sağladığı rapor edilmiştir (Earthman et al., 2012). Bu bulgular, D vitamini düzeylerinin obezite yönetiminde değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

3.2 B Vitaminleri ve Enerji Metabolizması

B vitaminleri, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında koenzim olarak görev aldıkları için enerji üretimi açısından kritik öneme sahiptir. Tiamin (B1), riboflavin (B2), niasin (B3), piridoksin (B6), folat (B9) ve kobalamin (B12) gibi B vitaminleri mitokondriyal enerji üretiminde görev alır. Bu vitaminlerin eksiklikleri, mitokondriyal fonksiyon bozuklukları ve enerji metabolizmasında dengesizliklerle sonuçlanabilir.

Obez bireylerde B vitamini eksiklikleri daha sık görülmektedir ve bu durum insülin direnci, glukoz metabolizması bozuklukları ve kronik yorgunluk gibi metabolik sorunlara yol açabilir (Kennedy, 2016). Ayrıca B6 vitamini, amino asit metabolizması ve nörotransmitter sentezindeki rolü nedeniyle iştah ve enerji kullanımında dolaylı etkilere sahiptir. Son dönem çalışmalar, metabolik profillere göre planlanan kişiselleştirilmiş B vitamini takviyelerinin enerji metabolizmasını destekleyebileceğini göstermektedir (O'Leary & Samman, 2010). Ancak bu takviyelerin doz ve süre açısından bireysel gereksinimlere göre ayarlanması büyük önem taşımaktadır.

3.3 Antioksidan Vitaminler (C ve E)

Vitamin C (askorbik asit) ve vitamin E (tokoferol), güçlü antioksidan özelliklere sahip mikronutrientlerdir. Bu vitaminler hücrel oksidatif stresi azaltarak inflamasyonu baskılayabilir ve metabolik dengeyi destekleyebilir. Obez bireylerde genellikle kronik düşük dereceli inflamasyon ve artmış oksidatif stres gözlemlenir; bu durum antioksidan vitaminlerin metabolik sağlık üzerindeki potansiyel katkılarını gündeme getirir (Lee, 2023).

Vitamin C, suda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikalleri nötralize eder ve bağ dokusu sentezine katkıda bulunur. Obez bireylerde daha düşük serum vitamin C seviyeleri, artmış lipid peroksidasyonu ve zayıflamış antioksidan savunma mekanizmalarıyla ilişkilendirilmiştir (Al-Daghri et al., 2014). Vitamin E ise yağda çözünebilen bir antioksidan olarak hücre zarlarını oksidatif hasardan korur. Her iki vitaminin de obezite yönetimindeki rolüne dair kanıtlar güçlüdür ancak daha fazla kontrollü çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kızılkaya ve Gençler (2022) tarafından yapılan bir çalışmada, günlük en az 500 mg vitamin C takviyesinin COVID-19 enfeksiyon riskini azalttığı ve semptom şiddetini düşürdüğü gösterilmiştir, bu da mikronutrientlerin bağışıklık sistemi üzerindeki önemli rolünü vurgulamaktadır.

Aynı çalışma, yeterli vitamin C alımının enfeksiyon sırasında hem semptom süresini kısalttığını hem de şiddetini azalttığını belirterek, obezite gibi metabolik bozukluklarda bağışıklık sistemini desteklemek için mikronutrient düzeylerinin optimize edilmesinin önemini ortaya koymuştur.

4. Minerallerin Metabolik Etkileri

4.1 Çinko ve İnsülin Duyarlılığı

Çinko, insülin sinyal iletimini düzenleyerek glukoz metabolizmasında önemli rol oynar. Çinko eksikliğinin, insülin direncini artırabileceği ve glukoz homeostazını bozabileceği belirtilmektedir. Obez bireylerde pro inflamatuvar sitokinlerin (TNF α , IL 6, CRP vb.) artması, insülin sinyal yollarını zayıflatarak glukoz metabolizmasının bozulmasına katkıda bulunur. Doymuş yağların yüksek olduğu diyetler insülin direncini artırırken; yeterli lif, omega 3 yağ asitleri, antioksidan vitaminler ve çinko gibi mikro besinler inflamasyonu azaltarak insülin duyarlılığını iyileştirebilir (Öztürk Özkan, 2019).

4.2 Demir ve Enerji Metabolizması

Demir, oksijen taşınması üzerinden enerji metabolizması için kritik bir mineraldir. Obez bireylerde demir eksikliği riskinin arttığı ve bunun sadece alım eksikliğine bağlı olmadığı, kronik inflamasyona bağlı hepsidin seviyelerinin yükselmesi nedeniyle emiliminin azaldığı savunulmaktadır. Hepsidin, demirin barsaktan emilimini ve makrofajlardan salınımını baskılayan bir peptid hormondur. İnflamasyon sürecinde yükselen hepsidin düzeyleri, demirin biyoyararlanımını düşürerek hücresel enerji üretimini dolaylı olarak etkileyebilir (Cepeda Lopez et al., 2011; Nemeth & Ganz, 2006). Bu nedenle demir seviyelerinin takibi, özellikle kronik yorgunluk şikayetleri olan obez bireylerde enerji metabolizmasını desteklemek açısından önemlidir.

4.3 Magnezyumun Metabolik Rolü

Magnezyum, glukoz metabolizması, insülin sinyal iletimi ve inflamasyonun düzenlenmesinde önemli bir mineraldir. Diyetle alınan magnezyum düzeyleri ile

obezite arasındaki ilişkiler incelendiğinde, magnezyum düzeylerinin aşırı kilolu ve obez bireylerde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Regresyon analizleri, magnezyum düzeylerindeki artışla obez olma olasılığı arasında ters bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, yeterli magnezyum alan bireylerin aşırı kilo veya obeziteye sahip olma olasılığının daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu nedenle magnezyum, yalnızca destekleyici bir mineral değil; aynı zamanda obezite riskini azaltan metabolik düzenleyici bir mikronutrient olarak kabul edilmektedir (Vahid et al., 2023).

5. Kişiselleştirilmiş Beslenme Yaklaşımlarının Temelleri

5.1 Genetik ve Metabolik Bilgilerin Kullanımı

Besinlerden sağlanan fayda genetik varyasyonlardan etkilenir. Belirli genetik profillere sahip bireylerin vitamin ve mineral metabolizmasında farklılıklar gösterdiği rapor edilmiştir. Beslenme planları, genetik analize dayalı olarak optimize edildiğinde bireysel metabolik yanıtlar iyileştirilebilir.

5.2 Mikrobiyota ve Mikronutrient Etkileşimi

Bağırsak mikrobiyotası, mikro besinlerin üretimi ve emilimini etkileyen süreçleri düzenleyebilir. Mikrobiyota ile mikronutrient etkileşimi, kişiselleştirilmiş beslenme stratejilerinin etkinliğini artıran önemli bir faktördür.

5.3 Dijital Sağlık ve Beslenme Takibi

Dijital uygulamalar, giyilebilir teknolojiler ve yapay zekâ destekli beslenme takip sistemleri sayesinde bireysel beslenme planlarının etkinliği artmıştır. Bu teknolojiler, kişiye özgü veri toplama ve analiz süreçlerini geliştirerek beslenme önerilerinin doğruluğunu yükseltir.

6. Vitamin ve Mineral Takviyelerinin Obezite Yönetiminde Kullanımı

6.1 Klinik Bulgular ve Meta Analizler

Mikronutrient takviyelerinin lipid ve glikoz metabolizması üzerindeki etkileri birçok çalışmada incelenmiştir. Bazı çalışmalar olumlu sonuçlar gösterse de sonuçlar tüm vitamin ve mineraller için tutarlı değildir. Bu nedenle takviye önerileri bireysel gereksinimlere göre değerlendirilmelidir.

6.2 Riskler ve Tolerans Seviyeleri

Mikronutrientlerin yüksek dozda kullanımı toksisite riskini artırabilir. Bu nedenle takviyeler bilinçli şekilde, kişiselleştirilmiş planlar doğrultusunda ve optimal doz belirlenerek uygulanmalıdır.

7. Pratik Uygulama Örnekleri

7.1 Beslenme Planı Tasarımı

İdeal kişiselleştirilmiş beslenme planları, biyobelirteç testleri ve detaylı diyet analizleri göz önünde bulundurularak oluşturulmalıdır. Böylece bireysel metabolik ihtiyaçlara yönelik besin önerileri geliştirilebilir.

7.2 Vaka Örnekleri ve Klinik Denemeler

Bazı klinik çalışmalar, kişiselleştirilmiş sistem beslenme programlarının kilo ve metabolik parametrelerde anlamlı iyileşme sağladığını göstermiştir. Bu uygulamalar, gelecekteki obezite yönetim stratejileri için yol gösterici olabilir.

8. Tartışma ve Gelecek Araştırma Alanları

Kişiyi özel planlanmış beslenme ve mikronutrient uygulamalarının obezite yönetimindeki rolü umut vericidir. Ancak daha kontrollü klinik çalışmalar ve genetik genomik verilerin entegrasyonu için ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Özellikle mikrobiyota etkileşiminin mekanistik yönlerinin incelenmesi ileri düzeyde bilimsel katkılar sağlayacaktır.

9. Sonuç

Vitamin ve mineral temelli kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımları, obezite tedavisinde gelecekte önemli bir yer tutma potansiyeline sahiptir. Bu yaklaşımlar klasik diyet modellerine göre daha hassas ve etkili sonuçlar sunabilir.

Teşekkür

Bu kitap bölümü, yazarın kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımları ve mikronutrientlerin obezite üzerindeki etkileri konusundaki akademik çalışmaları doğrultusunda hazırlanmıştır.

Bu çalışma herhangi bir fon desteği almamıştır ve daha önce herhangi bir bilimsel toplantıda sunulmamış veya başka bir platformda yayımlanmamıştır. Tamamen özgün nitelikte olup, yeni bir kitap bölümü olarak kaleme alınmıştır.

Hazırlık sürecinde bilimsel görüş ve önerileriyle katkıda bulunan tüm akademik meslektaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca, bu çalışmanın yazım sürecinde destek olan kurumuma da şükranlarımı sunarım.

Kaynakça

- Al-Daghri, N. M., Alokail, M. S., Khan, N., Alkharfy, K. M., & Vinodson, B. (2014). Association of vitamin C deficiency with serum lipid profile and systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18(3), 456–461.
- Cepeda-Lopez, A. C., Osendarp, S. J. M., Melse-Boonstra, A., Aeberli, I., Gonzalez-Salazar, F., Feskens, E. J. M., & Zimmermann, M. B. (2011). Sharply higher rates of iron deficiency in obese Mexican women and children are predicted by obesity-related inflammation rather than by differences in dietary iron intake. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(5), 975–983.
- Earthman, C. P., Beckman, L. M., Masodkar, K., & Sibley, S. D. (2012). The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: Considerations and implications. *International Journal of Obesity*, 36(3), 387–396.
- Kennedy, D. O. (2016). B vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy—A review. *Nutrients*, 8(2), 68. <https://doi.org/10.3390/nu8020068>
- Kızılkaya, H., & Gençer, V. (2022). The effect of prophylactic vitamin C use on COVID-19 infection. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 5(1), 13–17.
- Kızılkaya, H., Turan, E., Bozkurt, G., Göçmen, Y., & Aral, Y. (2025). Hipotiroidide, benlik saygısı, anksiyete ve depresyon ile kortizol/dehidroepiandrosteron sulfat oranlarının karşılaştırılması. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 26(1), 56–60.
- Lapik, I. A., & Galchenko, A. V. (2020). Micronutrient status in obese patients: A narrative review. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0000000000000000>
- Nemeth, E., & Ganz, T. (2006). Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annual Review of Nutrition*, 26, 323–342. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111303>
- O’Leary, F., & Samman, S. (2010). Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*, 2(3), 299–316. <https://doi.org/10.3390/nu2030299>
- Öztürk Özkan, G. (2019). Beslenmenin insülin direnci ve inflamasyon üzerine etkisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*.
- Turan, E., Kızılkaya, H., & Aral, Y. (2018). Is metabolic syndrome related to postmenopausal osteoporosis? A retrospective study. *Archives of Clinical and Experimental Medicine*, 3(2), 71–74.
- Turan, E., Turan, Y., Yolcu, M., & Kızılkaya, H. (2023). Relationship between the systemic immune-inflammation index and non-dipper blood pressure status in normotensive patients with prediabetes. *Clinical and Experimental Hypertension*, 45(1), 1–6.

- Öztürk Özkan, G. (2019). Beslenmenin insülin direnci ve inflamasyon üzerine etkisi. Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences.
- Vanlint, S. (2013). Vitamin D and obesity. *Nutrients*, 5(3), 949–956.
- Vahid, F., Rahmani, W., Davoodi, S. H., & Bohn, T. (2023). The micronutrient content of the diet is correlated with serum glucose biomarkers and lipid profile and is associated with the odds of being overweight/obese: A case-control study. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1148183.
- Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z., & Holick, M. F. (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(3), 690–693.
- Zeisel, S. H. (2020). Precision (personalized) nutrition: Understanding metabolic heterogeneity. *The American Journal of Clinical Nutrition*.

BÖLÜM 2

Prediyabetiklerde Gelişebilecek Komplikasyonlar

Zeynep Tuğba Ozan¹

¹ Doç. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
ORCID:0000-0002-4654-8982

Giriş

Çağımızın hastalığı olarak bilinen diyabet özellikle de gelişmekte olan ülkelerde ölüm nedenleri arasında ilk beşte yer almaktadır. Son veriler Türkiye’de diyabet prevalansının %14 lere kadar vardığı; genel nüfusta prediyabet prevalansında %24,3 oranında ve diyabet prevalansında ise %35,2 oranında artış olduğu yönündedir. Yaşlı bireylerde ve kadınlarda artış daha da yüksek oranlardadır (1). ABD ‘de sağlık harcamalarının neredeyse beşte biri, ülkemizde ise yaklaşık dörtte biri diyabet ve komplikasyonları üzerinedir (2). Diyabet aynı zamanda ülke ekonomisine ciddi anlamda yük bindirmektedir. Küresel salgın haline gelen diyabeti tanımak, prediyabetik dönemde saptayarak aşikar diyabet gelişimini geciktirmek veya önlemek, bu konuda halkı bilgilendirmek son derece önemlidir. Prediyabet yani halk dilinde gizli şeker aşikar diyabet gelişiminden önceki yaklaşık 10 yıllık süreyi kapsar. Prediyabetik bireylerin en az yarısı 10 yıllık süre zarfında aşikar diyabete dönüşür. 10. Diyabet atlası verileri incelendiğinde dünya genelinde bozulmuş glukoz toleransının %10.6 larda; bozulmuş açlık glukozunun (BAG) %6,2 lerde olduğu görülmektedir (3). Türkiye’de ise bozulmuş açlık glukozunun %16'lara kadar ulaştığından bahsedilmektedir ki; bu oran dünya verilerinin çok çok üzerindedir (4).

Prediyabeti tanımlarken farklı yöntemler kullanılabilir. En az 8 saat açlık sonrası kan şekerinin 100-125mg/dl arasında veya 75 gr OGTT (oral glukoz tolerans testi) sonrası 2. Saat kan şekerinin 140-199mg/dl arasında saptanması veya HbA1c’nin %5.7-6.4 aralığında olması tanıyı koydurabilir. Keza HOMA-IR’nin >2.5 olması yani insülin direnci varlığı da yakın zamanda aşikar diyabet gelişebileceğinin göstergelerindendir. Ülkemizde prediyabet tanısında en sık kullanılan yöntem 75 gr’lık OGTT testidir. Prediyabet açısından araştırılması gereken kişiler 45 yaş ve üzeri olanlar veya hangi yaşta olursa olsun vücut kitlesi >25kg/m² ve risk faktöründen en az birine sahip olanlardır(Tablo1) .

Tablo 1: Prediyabet risk grubu

45 yaş ve üzeri bireyler
Yaştan bağımsız olarak BKİ ≥ 25 kg/m ² olan ve aşağıdaki risk gruplarından birine mensup kişiler:
a. Yakın akrabalarında diyabet öyküsü
b. 4 kg’nın üzerinde bebek doğurma veya önceki gebeliğinde şeker yüksekliği
c. Kan basıncı yüksekliği olanlar
d. Lipid metabolizması bozukluğu olan bireyler (HDL-kolesterol <35 mg/dL veya trigliserid >150 mg/dL)
e. Polikistik over sendromu olan kadınlar
f. İnsülin direnci ile ilgili klinik bulguları [akantozis nigrikans veya skin tags (et beni)] bulunan kişiler
g. Koroner, periferik veya serebrovasküler hastalığı bulunanlar
h. Düşük doğum tartılı doğan kişiler (2500 gram ve altı)
i. Fiziksel olarak inaktif kişiler

- | |
|--|
| j. Şizofreni ve majör depresyon tanılı olanlar |
| k. Solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar |
| l. Yağlı karaciğer varlığı |
| m. Uyku apne sendromu |
| n. Kan şekerini yükseltebilecek ilaç (kortikosteroidler, beta blokerler, antipsikotikler, tiyazid diüretikler, immunsupresifler) kullananlar |

Diyabeti sadece glikoz metabolizması ile ilgili bir hastalık gibi düşünmemek gerekir. İnsülin hormonu anabolik bir hormon olarak; karbonhidratların yanı sıra protein ve lipid metabolizması, hücre işleyişi, gen ekspresyonları da dahil birçok mekanizma işleyişinde yer alır. Dolayısı ile insülin eksikliği veya insülin direnci sonucu gelişen hiperglisemi mikro-makrovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Diyabet tanısı konulan hastaların yaklaşık %10 kadarında tanı anında komplikasyon da saptanması olayların başlangıç boyutunun prediyabetik döneme yani yıllar öncesine dayandığına işaret edebilir (5). Çalışmalar bozulmuş açlık glukozu (BAG) olan bireylerin %8 ile 10'unun mikroalbüminüri veya makroalbüminüri ile seyrettiğini göstermektedir (6). İdrarda albümin atılımının %15'lere kadar çıktığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Prediyabetik bireylerde 10 yıl içerisinde kronik böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Benzer şekilde bu bireylerdeki otonomik diyabetik nöropati oranı da %10-15 arasındadır (7). Bu sonuçlar şunları göstermektedir ki; henüz prediyabetik dönemde başlayan metabolizma bozuklukları aşikar diyabete geçiş ile birlikte daha da hızlanmaktadır. Hiperglisemi komplikasyonları olarak en fazla üzerinde durulan konular göz, böbrek, sinir sistemi ve kalp tutulumudur. Bu derlemede en sık görülen komplikasyonların yanı sıra diğer önemli prediyabet ile ilgili tanımlanmış klinik durumlardan da bahsedilecektir.

Prediyabet ve kalp:

Prediyabetik hastaların çoğunluğu obez ve metabolik sendrom kriterlerine de uydukları için kardiyak komplikasyon gelişme açısından yüksek risk altındadırlar. Kardiyak risk ise morbidite ve mortaliteyi doğrudan etkiler. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Epidemiyoloji'sinin yaptığı bir çalışmaya göre nüfusunun %28,7'sinin prediyabetik olduğu gösterilmiştir (8). Yeni tanı alan prediyabetli bireylerin yaklaşık beşte birinde beraberinde hipertansiyon ve dislipidemisinin de olduğu, yaklaşık yarısının da obez olduğu görülmüştür (9). Miyokard enfarktüsü nedeni ile tedavi altına alınan bireylerin incelendiği bir başka çalışmada ise diyabet öyküsü veya tanısı olmayan hastaların üçte birine bozulmuş glukoz toleransı tanısı konulmuştur (10).

Kardiyovasküler komplikasyonlar denildiğinde öncelikli olarak akla gelen hipertansiyon ve koroner arter hastalığıdır (11). Oysa ki prediyabetik dönemde de gelişebilen otonom nöropati kalbi de etkileyebilmektedir. Kardiyak otonom nöropati, diyabetin ciddi ancak yeterince tanınmayan bir komplikasyonudur ve artmış morbidite ve mortalite riskine neden olur. Diyabetik hastalarda ani

kardiyak ölümler bildirilmiştir. Kardiyak otonom nöropati , diyabette hasar mekanizmalarından biri olan sempatik denervasyona neden olarak klinikte taşikardi ile kendini gösterir. Ardından oluşan parasempatik hasar ise kalp hızı değişkenliğinde azalmaya sebebiyet verir ve en son komplet kardiyak otonomik denervasyon oluşması nedeniyle hastalarda uyarana yanıtsız bir taşikardi gözlenir. Sinüs taşikardisi, şiddetli postural hipotansiyon, egzersiz intoleransı, artmış intraoperatif instabilite ve sessiz miyokard enfarktüsü veya iskemi insidansında artışa yol açabilen ve hatta inme gelişimini öngörebilen ciddi bir komplikasyondur(12).

Prediyabet tanısı alanlar hipertansiyon ve dislipidemi açısından mutlaka değerlendirilmeli; hipertansiyon ve dislipidemisi saptananlar da diyabet açısından değerlendirilmelidir. Kalp hızı değişkenliğine de bakılmalıdır. Ayrıca; endotelial hasar, oksidatif stres göstergelerinden olan İskemi modifiye albümin (IMA) ve bilirubin düzeyleri de prediyabetik bireylerde kardiyak riski değerlendirmede kullanılabilir(13).

İskemi modifiye albümin (IMA) kardiyak belirteçlerdendir. İskemi sırasında oluşan serbest oksidatif radikaller albuminin kimyasal yapısında değişikliklere yol açarak, albuminin kobalt bağlama kapasitesini düşürür. Kobalt bağlama yeteneğini kaybetmiş bu yeni albümin molekülünün oluşumu yani İMA, iskeminin en erken belirteçlerindedir. Diyabetik hastalarda yüksek IMA düzeyleri endotelial hasar, iskemi ve enflamasyon için belirteç olarak önerilmektedir. Periferik arter hastalığı olan diyabetiklerde olmayanlara göre daha yüksek düzeylerde bulunmuştur(14).

Bilirubin seviyesinin azalması koroner hastalıklar ile bağlantılıdır. Bilirubin, LDL oksidasyonunu ve ateroskleroza engelleyici bir endojen antioksidandır. Total bilirubin fizyolojik koşullarda güçlü bir endojen antioksidandır. Literatürde bilirubinün aşikar diyabet ve prediyabet hastalarında ateroskleroz ve DM komplikasyonlarının gelişmesine karşı koruyucu faktör olduğuna dair çalışmalar mevcuttur(15, 16). Organizmanın prooksidan/antioksidan dengesi sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek için çok önemlidir.

Prediyabet ve tiroid:

Tiroid hormonlarının varlığı metabolizmanın işleyişi ve kardiyak homeostazın korunması için elzemdir. Triiyodotironin (T3), diyastolik gevşeme süresini azaltır ve kalp hızını, vuru hacmini ve kalp kasılma kuvvetini artırır. Tüm bu etkilere, sistolik kan basıncında ve kalp debisinde artış eşlik eder. Dolayısı ile tiroid hormon seviyelerindeki değişimler kalp hızı da dahil kasılma kuvvetini de olumsuz etkileyebilir (17). Tiroid disfonksiyonu ve hiperglisemi yakından ilişkilidir. Tiroid disfonksiyonu, genel popülasyona göre diyabetlilerde daha yaygındır ve iki bozukluk genellikle birlikte görülür. Hiperglisemik bireylerde, teşhis edilmemiş tiroid disfonksiyonu, zaten mevcut olan kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir. Yapılan çalışmalarda prediyabetik hastalarda tiroid

disfonksiyonunun görülme sıklığı %16'larda bulunmuş olup, kardiyovasküler risk artışıyla ilişkilendirilmiştir. En sık görülen tiroid anormallliği subklinik hipotiroidizmdir. TSH düzeyi, prediyabetik hastalarda sağlıklı popülasyona göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (18). Herhangi bir tiroid patolojisi bilinmeyen prediyabetik bireylerde de en azından yılda bir tiroid fonksiyon testlerinin bakılması gerekmektedir.

Prediyabet ve göz:

HbA1c %5.5'i ve açlık kan şekeri 104.4 mg/dl'yi aştığında diyabetik retinopatide hızlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Özellikle de HbA1c seviyesindeki artışın retinopati ile daha yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir(19). Diğer klinik çalışmalarda da bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde retinopati prevalansı %2,5 ile %11 arasında bildirilmiştir (20). Çin'de yapılan bir çalışmada, 750 hastaya OGTT uygulanmış ve yeni teşhis konmuş prediyabetik 110 hasta fundus florescein anjiyografisi (FFA) ile diyabetik retinopati açısından incelenmiş; hastaların %20,91'inde hafif non-proliferatif diyabetik retinopati tespit edilmiştir (21). Prediyabetli bireylerde tanı anında hafif non-proliferatif retinopati görülebileceği ve bu durumun böbrek tutulumu gibi diğer komplikasyonlara zemin hazırlayabileceği akılda tutulmalıdır.

Prediyabet ve nöropati:

Diyabetik periferik nöropati (DPN), ağrı, duyu kaybı, yürüme dengesizliği, düşmeye bağlı yaralanmalar ve ayak ülseri ve amputasyonu nedeniyle bireyin yaşam kalitesinin düşmesinin önemli bir nedenidir. Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonunun nöropati olmasının nedeni prediyabetik dönemde teşhis edilememesidir. Nitekim idiyopatik periferik nöropatisi olan bireylerde prediyabet sıklığının %60'lara kadar çıktığı gözlenmiştir(22). Bozulmuş glukoz toleransı saptananlarda sinir ileti çalışmaları normal olsa bile deri biyopsilerinde intradermal miyelinsiz liflerde akson kaybına rastlanılmıştır(23). Nöropati gelişmiş prediyabetik bireylerde nöropatik ağrı da oluşabilmektedir.

Periferik nöropati ile birlikte otonom nöropati sıklığında da artış mevcuttur. Kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, pupil ve sudomotor gibi birçok sistem etkilenebilmektedir. Diyabetik gastropareziye bağlı olarak mide boşalmasının gecikmesi sonucu hastalar kusma, şişkinlik, karın ağrısı, göğüste ağrı/yanma, iştahsızlık veya çok az yemek yedikten sonra bile doygunluk hissi ile başvurabilirler.

Prediyabet ve uyku apnesi:

Uyku, sadece günlük yaşamın yorgunluğunu atmanın, dinlenmenin ya da enerji depolamanın çok ötesinde, vücudun sağlıklı işleyişi için hayati öneme sahip karmaşık ve çok boyutlu bir süreçtir. Hormon dengesinden metabolizmaya, bağışıklık sisteminden beyin fonksiyonlarına kadar pek çok temel işlev, kaliteli ve yeterli uykuyu almış bir beden sayesinde düzenlenir. Özellikle diyabet

hastaları için uyku, kan şekeri kontrolünün temel taşlarından biri olarak öne çıkar. Kalitesiz uyku, vücuttaki insülin duyarlılığını azaltarak hücrelerin glikozu kullanmasını zorlaştırır; sonuç olarak kandaki şeker seviyesi yükselir ve diyabet kontrolü güçleşir. Bunun yanı sıra, uykusuzluk vücuttaki stres hormonu kortizol seviyelerini artırır. Yüksek kortizol seviyesi, karaciğerin daha fazla glikoz üretmesine yol açar ki bu da sabahları “yüksek açlık kan şekeri” olarak bilinen duruma neden olabilir.

Tekrarlayan hipoksi atakları sonucunda çok sayıda reaktif oksijen radikalleri oluşur. Oluşan bu radikaller NF-KB gen transkripsiyonunu artırır. Böylece proinflamatuvar mekanizmalar tetiklenir ve pek çok sitokin dolaşıma geçer. Bu arada obezite nedeniyle egzersiz kapasitesinde azalma obstrüktif uyku apnesi sendromunu (OSAS) daha da ağırlaştırır. Tekrarlayan hipoksi atakları, iskele, reoksijenizasyon ve dolaşıma geçen sitokinler OSAS'ta glukoz metabolizmasında hiperglisemi, insülin direnci gibi değişikliklere yol açar (24).

Uyku apnesinin yaş ve obeziteden bağımsız olarak diyabet riskini ve şiddetini artırdığı gösterilmiştir (25). Uyku apnesinin sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile tedavi edilmesinin, insülin direncini azalttığı ve glisemik kontrolü iyileştirdiği belirlenmiştir. CPAP'ın glukoz homeostazı üzerindeki olumlu etkilerini destekleyen veriler, tip 2 diyabetli popülasyondan ziyade prediyabetli popülasyonda daha güçlüdür. Bunun nedeni aşikar diyabetin daha komplike bir metabolik hastalık olması ve tedaviye daha geç yanıt vermesidir (26).

Prediyabet ve yağlı karaciğer:

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı genel popülasyonda sık görülmesi ve siroza yani kronik karaciğer yetmezliğine ilerleme ihtimali olması nedeniyle önemlidir. Steatohepatit(NASH) ise basit yağlanmaya inflamasyonun eşlik etmesidir. Prevalansı; genel popülasyonda %46 oranlarına ulaşırken, diyabetiklerde %74 civarında görülür (27). Nonalkolik steatohepatit insülin direnciyle yakından ilişkilidir. Hastaların büyük çoğunluğunda; postprandiyal hiperinsülinemi ve bozulmuş glukoz toleransı vardır. Steatoz; azalmış hepatik insülin sensitivitesine ve artmış glukoneogeneze neden olur. NASH'li vakaların; %67–71'i obez, %12–37'i bozulmuş açlık glukozuna, % 57-68'i bozulmuş lipid profiline sahip ve %36-70'i ise hipertansiftir(28). Ayrıca, visseral yağ birikimi ve insülin direnci; NASH'in şiddetiyle doğru orantılıdır. İnsülin direnci, lipolizin artışına yol açarak, karaciğere serbest yağ asidi girişini artırır. Ayrıca, toklukta, yağ dokusuna ve iskelet kasına glukozun alımının azalması hiperglisemiyle sonuçlanır.

Prediyabet ve erektil disfonksiyon:

Prediyabetiklerde, erektil disfonksiyon (ED) görülme sıklığının arttığı ve bu durumun yaştan bağımsız ve genç erkeklerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Kalıcı hiperglisemi, sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir

ve bu da vasküler ED'ye yol açar (29). Ayrıca, hipergliseminin tetiklediği oksidatif stres ve otonomik ve periferik nöropati de ED patogenezinde rol oynar. Prediyabetiklerde, obezite ve diğer kardiyometabolik faktörlerden bağımsız olarak, testosteron eksikliği olduğu da saptanmıştır (30). İlginç bir şekilde, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, tanı konmamış prediyabetli hastaların, normoglisemik erkeklere göre fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerine daha düşük yanıt verdiği belirlenmiştir (31). İnsülin direnci ile ED ilişkisi de belirlenmiştir (32).

Prediyabet ve kanser:

Prediyabet ve kanser riski arasındaki ilişkide çeşitli mekanizmalar rol oynayabilir. Kronik hiperglisemi ve bununla ilişkili olan kronik oksidatif stres ve ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi, kanserojen faktörler olarak işlev görebilir. Son zamanlarda, prediyabetli kişilerde DNA hasarı ve sitotoksitenin HbA 1c seviyesiyle ilişkili olduğu da bildirilmiştir (33,34). İnsülin direncinin tetiklediği IGF 1'in artışı kanser hücrelerinin çoğalmasını teşvik edebilir ve ayrıca kanser sonuçlarının kötüleşmesiyle de ilişkili olabilir. Prediyabetin mide/kolorektum, karaciğer, pankreas, meme ve endometriyum kanseri riskinde anlamlı bir artışla ilişkili olduğu; ancak bronş/akciğer, prostat, over, böbrek veya mesane kanseri ile ilişkili olmadığı ya da zayıf ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Ele alınması gereken diğer bir konu da; kanser tanısı alan bireylerde hipergliseminin tedaviye yanıtı etkileyebileceği ve tedavi sürecini zorlaştırabileceğidir.

Prediyabet ve beyin:

İnsülin, beyinde benzersiz metabolik olmayan işlevler yerine getirir. Genel olarak, bu işlevlerin iki ana alanı, beyin endotel hücreleri ve kan-beyin bariyeri işlevi ile ilgili olanlar ve hastalık durumlarında (Alzheimer hastalığı, AD) ve sağlıklı bilişsel işlev gibi davranışsal etkilerle ilgili olanlardır. Prediyabetik dönemde glukoz yüksekliği ile tetiklenen oksidatif stres ve ileri glikasyon son ürünlerinin(AGE) artışı nöronal hasarlanmaya; Alzheimer hastalığı ve vasküler demansta artışa neden olabilmektedir. Hafıza ve verbal akıcılıkta azalma yaşanmaktadır. İnsülin reseptör mRNA'ları, GLUT 4 ve GLUT8 beyinde yaygın olarak bulunur. 8 haftalık intranazal insülin tedavisi ile gecikmiş hatırlama ve moralde düzelme, öfke kontrolü, özgüven artışı bildirilmiştir (35). Non-diyabetiklerde intraserebral insülin infüzyonu ile hafıza ve selektif dikkatte düzelme görülmüştür.

Prediyabette denge fonksiyonları ve iştme:

Yıllar süren prediyabetik dönem çoğu zaman damarlar, sinirler ve organlar üzerinde hasarlar oluşturur. Sinir sistemi üzerinde oluşan nöropatiler özellikle uyuşukluk, ayak ve cilt problemleri, görme sorunları, kas kuvveti kaybı, propriosepsiyonda azalma, denge problemleri ve ciddi düşme sorunlarına neden

olur (14,15). Diyabetin neden olduğu nöropati, hem duyuşal afferentleri hem de motor efferentleri etkileyerek dengesizliğe, postürde ve yürümede bozulmaya neden olabilir (36). Yapılan araştırmalarda; dinamik denge testinde prediyabetik bireylerin kontrol grubundan daha düşük performans gösterdiği ve işitsel yetersizlik ve baş dönmesine bağlı engellilik düzeyinin de prediyabetik grupta daha fazla olduğu saptanmıştır(37).

Kaynaklar:

1. Satman I, Bayirlioglu S, Okumus F, et al. Estimates and Forecasts on the Burden of Prediabetes and Diabetes in Adult and Elderly Population in Turkiye. *Eur J Epidemiol*. 2023 Jan 24;38(3):313–323. doi: 10.1007/s10654-022-00960-8
2. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013; 36(4): 1033–1046.)
3. www.idf.org/idf-diabetes-atlas-tenth-edition-2021
4. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, et al. Global prevalence of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2023; 46: 1388–1394
5. Kessel L, Borch-Johnsen K, Lund-Andersen H, et al. Cumulative glycemia and microangiopathy in subjects with impaired glucose regulation in the Inter99 study. *Diabetes Res ClinPract*. 2011; 91: 226-32.
6. Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R, et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the DREAM trial. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1007-14
7. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008; 31: 464–469
8. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, et al. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(5):894-899.
9. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-180
10. Karaaslan OÇ, Özilhan MO, Çötelli C, Maden O. Akut Miyokard Enfarktüsülü Hastalarda Prediyabetin Kardiyovasküler Hastalık Riskine Etkisi. *Archives of Clinical and Experimental Medicine* - 2021;6(2):83-87
11. Turan E, Turan Y, Yolcu M, Kızılkaya H. Relationship between the systemic immune-inflammation index and non-dipper blood pressure status in normotensive patients with prediabetes. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2023;45(1), 1–6.
12. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387–397.

13. Ma SG, Wei CL, Hong B, Yu WN. Ischemia-modified albumin in type 2 diabetic patients with and without peripheral arterial disease. *Clinics* 2011; 66(10):1677-80.
14. Korkmaz GG, Konukoglu D, Kurtulus EM, et al. Total antioxidant status and markers of oxidative stress in subjects with normal or impaired glucose regulation (IFG, IGT) in diabetic patients. *Scand J of Clin Lab Invest* 2013;73(8):641–49
15. Zibera L, Martelanc M, Franko M, Passamonti S. Bilirubin is an endogenous antioxidant in human vascular endothelial cells. *Sci Rep* 2016;6:29240
16. Kawamoto R, Ninomiya D, Hasegawa Y, et al. Mildly elevated serum total bilirubin levels are negatively associated with carotid atherosclerosis among elderly persons with type 2 diabetes *Clin Exp Hypertens*, 38 (1) (2016), pp. 107-112.
17. Rong F, Dai H, Wu Y, et al. Association between thyroid dysfunction and type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC med.* 2021 Dec;19:13
18. Mohamed Sheta YS, Alkilane TM, Soliman AS and Elbanna KA. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients with Prediabetes and Its Correlation to Cardiovascular Risk. *Zagazig University Medical Journal*. Volume 30, Issue 5 August 2024, Pages 1890-1898
19. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, et al. Association of A1C and Fasting Plasma Glucose Levels With Diabetic Retinopathy Prevalence in the U.S. Population: Implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes Care* 2009; 32: 2027–2032
20. Pang C, Jia L, Jiang S, et al. Determination of Diabetic Retinopathy Prevalence and Associated Risk Factors in Chinese Diabetic and Prediabetic Subjects: Shanghai Diabetic Complications Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28: 276-83.
21. Chen X, Zhao Y, Zhou Z, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in Chongqing pre-diabetes patients. *Eye.* 2012;26(6):816-20
22. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, et al. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol* 2006; 63: 1075-1079
23. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diab Care* 2001; 24: 1448-1453

24. Köktürk O, Kanbay A. Metabolik sendrom ve obstrüktif uyku apne sendromu. In: Metabolik sendrom yılı. Oğuz A. (Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2009.s.133-49
25. Morgenstern M, Wang J, Beatty N, et al. Obstructive sleep apnea: an unexpected cause of insulin resistance and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):187–204. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.002.
26. Grimaldi D, Beccuti G, Touma C, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea in Rapid Eye Movement Sleep With Reduced Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Therapeutic Implications. *Diabetes care* 2014;37(2):355–363
27. 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: 1139-44.
28. Eguchi Y, Eguchi T, Mizuta T, et al. Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 462-9.99
29. Castela A, Costa C. Molecular mechanisms associated with diabetic endothelial-erectile dysfunction. *Nat Rev Urol* (2016) 13:266–74. doi: 10.1038/nrurol.2016.23
30. Wang C. "Low Testosterone Associated With Obesity and the Metabolic Syndrome Contributes to Sexual Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk in Men With Type 2 Diabetes." *Diabetes Care*. 34.July (2011): 1669-75
31. Ning H, Qiu X, Baine L, et al. Effects of High Glucose on Human Cavernous Endothelial Cells. *Urology* (2012) 80:1162.e7–11. doi: 10.1016/j.urology.2012.04.071
32. Shenghao Wu, Weiting Xia. Association between different insulin resistance surrogates and erectile dysfunction in non-diabetic men: a large population-based study. *BMC Public Health* . 2025 May 27;25(1):1949. doi: 10.1186/s12889-025-23212-2
33. Pereira CS, Molz P, Palazzo RP et al (2013) DNA damage and cytotoxicity in adult subjects with prediabetes. *Mutat Res* 753:76–81
34. Gao S, Li A, Liu F et al (2013) NCOA5 haploinsufficiency results in glucose intolerance and subsequent hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 24:725–737
35. de Oliveira Andrade LJ, Matos G, Matos de Oliveira L. Intranasal insulin in Alzheimer disease (diabetes in situ?): a systematic review and meta-analysis. *Dement Neuropsychol*. 2025 Apr 7;19:e20240191. doi: 10.1590/1980-5764-DN-2024-0191. eCollection 2025.

36. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies, A statement by the American Diabetes Association, 2005; 28:956-962. (PMID: 15793206)
37. Muşdeci B , Donma N, Bosna IC. Prediyabet Hastalarında Denge Fonksiyonlarının ve Kendi Bildirdiği İşitme Durumunun Değerlendirilmesi. Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi, 8(1), 26-38.