

Türkiye’de diabetes mellitus epidemiyolojisinin zamana bağlı değişimi: Bir sistematik derleme ve meta-analiz

Temporal changes in the epidemiology of diabetes mellitus in Turkey: A systematic review and meta-analysis

Dr. Mehmet Birhan Yılmaz,¹ Dr. Mustafa Kılıçkap,² Dr. Adnan Abacı,³ Dr. Cem Barçın,⁴

Dr. Fahri Bayram,⁵ Stj. Dr. Doruk Karaaslan,⁶ Dr. Hüseyin Göksülük,² Dr. Meral Kayıkçoğlu,⁷

Dr. Necla Özer,⁸ Dr. Gültekin Süleymanlar,⁹ Dr. Mahmut Şahin,¹⁰ Dr. Lale Tokgözoğlu,⁸ Dr. İlhan Satman¹¹

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas; ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ⁵Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri; ⁶Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul; ⁷Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir; ⁸Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ⁹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya; ¹⁰Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun; ¹¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul - TÜSEB Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü, İstanbul

ÖZET

Amaç: Diabetes mellitus (DM) ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye’de DM prevalansını bildiren çeşitli epidemiyolojik çalışmalar olmasına rağmen, bu çalışmalarını bir bütün olarak inceleyen ve DM prevalansındaki geçici değişiklikleri değerlendiren bir meta-analiz veya sistematik derleme mevcut değildir. Bu meta-analizde, son 15 yılda yapılmış olan ve ülkemizde DM prevalansı hakkında bilgi veren çalışmalar incelenmiştir.

Yöntemler: Son 15 yılda Türkiye’de erişkin popülasyonda yapılan, Türkiye’yi örnekleyen veya örnekleme potansiyeli olan ve kardiyovasküler risk faktörlerini araştıran çalışmalar, Ovid Medline, Web of Science Core Collection ve ULAKBİM veri tabanlarında tarandı. Ek olarak Sağlık Bakanlığı ve ilgili meslek örgütlerinin web siteleri ek çalışmalar açısından incelendi. Bu çalışmalar yanlılık (*bias*) riski açısından yüksek ve düşük riskli olarak kategorize edildi. Düşük riskli çalışmaların meta-analizinde rastgele etkiler modeli (random effects model) kullanıldı. DM prevalansındaki zamansal değişimi değerlendirmek üzere meta-regresyon yapıldı.

Bulgular: DM prevalansı ile ilgili bilgi veren 8 çalışma (n=84656) bulundu. Bu çalışmaların dördü (n=56853) yanlılık riski düşük, dördü ise (n=27803) yanlılık riski yüksek olarak değerlendirildi. Yanlılık riski düşük çalışmalarla kıyaslandığında, yanlılık riski yüksek çalışmaların çok geniş bir aralıkta (%4 ile %15 arasında) prevalans dağılımı gösterdiği saptandı. Yanlılık riski düşük çalışmaların meta-analizinde DM kaba prevalansı tüm grupta %13.5 (%95 GA: %11.6-15.5), kadınlarda %14.2 (%95 GA: %12.3-16.2), erkeklerde ise %12.6 (%95 GA: %10.5-14.9) olarak hesaplandı. Yanlılık riski düşük çalışmaların meta-regresyon analizinde, çalışmalar arasındaki yaş ortalamaları farklılığının ve çalışmanın yapıldığı zamanın çalışmalar arası heterojeniteyi kısmen açıkladığı anlaşıldı (R2 değerleri sırasıyla %52 ve %78).

Sonuç: Bu meta-analizin sonuçları, DM’nin ülkemizde oldukça yaygın bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Yakın tarihli çalışmalarını geçmiş çalışmalarla kıyaslayarak DM sıklığının arttığını bildiren araştırmaların aksine, mevcut analizde-kısıtlılıklarına rağmen-DM sıklığında zaman içindeki artışın en azından sınırlandırdığı yönünde bulgular elde edilmiştir.

ABSTRACT

Objective: Diabetes mellitus (DM) is a serious public health problem. Despite various epidemiological studies reporting prevalence of DM in Turkey, there is no meta-analysis or systematic review evaluating these studies as a whole and assessing temporal changes in the prevalence of DM. In this meta-analysis, the studies that have been conducted in the last 15 years and which provide information on the prevalence of DM in our country are examined.

Methods: Epidemiological studies on cardiovascular risk factors in adult Turkish population that had been conducted within the last 15 years and having the capacity of either representing or potentially representing the country, were searched through Ovid, Medline and Web of Science Core Collection the Turkish Academic Network and Information Center (ULAKBİM) databases. Additionally, websites of Ministry of Health and related societies were investigated for additional studies. Random effects model was used in meta-analysis of low bias risk studies. Meta-regression was performed to evaluate the temporal change in DM prevalence.

Results: There were 8 studies which provided information with regard to DM prevalence (n=84656). Four of these studies (n=56853) had low *bias* risk and four had high *bias* risk (n=27803). When compared with low *bias* risk studies, those with high *bias* risk had very large variation of DM prevalence (between 4% to 15%). Meta-analysis of the low *bias* risk group yielded a *crude* DM prevalence of 13.5% (95% CI: 11.6-15.5%) in the whole group, 14.2% (95% CI: 12.3-16.2%) in females, 12.6% (95% CI: 10.5-14.9%) in males. In meta-regression analysis of low *bias* risk group, mean age difference among the studies and the time period in which the study was undertaken were partially able to explain the inter-study heterogeneity (R2 values were 52% and 78%).

Conclusion: This meta-analysis shows that DM is a highly prevalent public health problem in our country. Contrary to studies, which compare the recent studies with previous ones and report an increasing prevalence of DM, the present meta-analysis—despite its limitations—provides findings that the temporal increase of DM prevalence is at least paused over time. This situation underlines the need for new studies.

Geliş tarihi: 28.02.2018 Kabul tarihi: 13.04.2018

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Birhan Yılmaz, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Turkey.

Tel: +90 346 - 258 18 01 e-posta: mehmet.birhan.yilmaz@tkd.org.tr

© 2018 Türk Kardiyoloji Derneği



Diabetes mellitus (DM) tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan bir halk sağlığı sorunu olması sebebiyle, 21. yüzyılın epidemisi olarak kabul edilmektedir.^[1,2] Hayatın kolaylaşması sonucu bedensel iş yükünün alınan kaloriye nispetle azalması ve bununla ilişkili sedanter yaşam tarzı değişiklikleri, artmış yaşam beklentisi, özellikle kadınlarda giderek artan obezite sıklığı, ülkemizde de DM’nin önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmesine yol açmıştır.^[1,3] Ülkemizde 90’lı yıllardan itibaren DM sıklığına dair kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır.^[4] Bu konuda zamana bağlı değişimi yansıtmaları bakımından 2002 yılında yayımlanan TURDEP-I^[4] ve 2013 yılında yayımlanan TURDEP- II^[2] çalışmaları, aynı merkezlerde, aynı yaş aralıklarında ve aynı örneklem seçimi ile gerçekleştirildikleri için önemli bir örnek sergilemekte ve 1997-1998 yılları arası örneklemin değerlendirildiği TURDEP-I’e göre, 12 yıl sonrasında DM sıklığında %90’lık çarpıcı bir artışa işaret etmektedir. Bu büyük artışı yazarlar, ilerleyen yaşam beklentisi ve hem kırsal hem de kentsel bölgelerde DM açısından olumsuz yönde değişim gösteren yaşam tarzına, kısmen de DM tanı kriterlerinde yapılan değişikliğe bağlamaktadır.^[2] Ancak, başka çalışmalarda örneklem seçimi açısından farklı yöntemlerin izlenmiş olması, farklı yaş aralıklarının örnekleme alınması ve tanı kriterlerinin zaman içinde değişmesi gibi sebeplerle DM sıklığı çok geniş bir aralıkta (%4 ile %17 arasında) bildirilmektedir.

Bu çalışmada ülkemizde gerçekleştirilen ve son 15 yıl içinde DM prevalansını inceleyen araştırmalar sistematik olarak değerlendirilmiş ve güncel bir DM meta-analizi sunulması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Türk Kardiyoloji Derneği öncülüğünde, Türkiye’de DM dahil kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendiren epidemiyolojik araştırmaların sistematik derlemesi ve meta-analizinin yapılması planlanmıştır. Bu makalede, bu projenin DM ile ilgili sonuçları verilmektedir. Araştırmanın metodolojisi ile ilgili ayrıntılı bilgi, bu sayıda yayınlanan başka bir makalede verilmiştir.^[5] Aşağıda sayılan kriterlerin tümünü karşılayan çalışmalar analize dahil edilmiştir: 1) Türkiye’yi temsil etme potansiyeli bulunması, 2) Çalışmanın son 15 yıl içinde yapılmış olması, 3) DM dahil kardiyovasküler risk faktörleri ile ilgili sonuçlarının olması ve 4) 18 (veya 20) yaş ve üzeri

nüfusu örnekleme- si. Türkiye’yi temsil etme potansiyeli, ülke ve bölge nüfusları dikkate alınarak olasılıksal örnekleme yöntemi ile Türkiye’yi örnekleme amaçlayan çalışma tasarımının varlığı ile belirlenmiştir. Klasik olasılıksal örnekleme yönteminin kullanılmamasına rağmen çok sayıda bölgeyi örnekleyen ve hasta alımı ile ölçüm yöntemleri açısından standartları belirlenmiş olan çalışmalar da değerlendirmeye alınmıştır. Bu kriterlerden herhangi birini karşılamayan çalışmalar ile karşılaşmasına rağmen salt bir alt hastalık grubunu örnekleyen araştırmalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Sistematik derleme ve meta-analizin hazırlanmasında PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) ve MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology) kriterleri esas alınmıştır.^[6,7]

Ovid Medline, Web of Science Core Collection ve ULAKBİM veri tabanları taranmış; akabinde, analize alınacak araştırmaların yazarlarının adları, aynı çalışmanın alt grup sonuçlarını yayınlayan makaleler açısından PubMed’te araştırılmıştır. Analize alınan metinlerin kaynakçası da olası ilişkili ek bir çalışma varlığı açısından incelenmiştir. Elde edilen bu çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörleri açısından eksik veri olması durumunda ilgili çalışmanın yazarlarıyla temasa geçilip eksik verilerin tamamlanmasına yönelik çalışma yapılmıştır. Ayrıca, sorumlu yazarlarla iletişime geçilip başka basılı materyal olup olmadığı sorgulanmıştır. Ek olarak Sağlık Bakanlığı’na ait web siteleri, ilgili meslek derneklerinin kongre sunumları ve derneklerce desteklenen çalışmalara ait diğer veriler araştırılmıştır.

Web of Science Core Collection’da; şu anahtar sözcükleri kullanılarak tarama yapılmıştır:

TS=(hypertension OR diabetes OR obesity OR triglycerides OR hypertriglyceridemia OR HDL OR LDL OR cholesterol OR hypercholesterolemia OR hyperlipidemia OR dyslipidemia OR smoking OR “cardiovascular risk”) AND TS=(prevalence OR incidence OR incident) AND TS=(Turkey OR Turkish)

Ovid Medline için kullanılan benzer tarama formatı online Appendix kapsamında verilmiştir.

Kısaltmalar:

DM	Diabetes mellitus
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

İki araştırmacı (HG, DK) tarafından bağımsız olarak önce başlık ve özetleri, sonra tam metinli makaleler incelenmiş ve analize alınmaya uygun olan çalışmalar seçilmiştir. Seçimde uyumsuzluk olması halinde veya emin olunamayan durumlarda diğer bir araştırmacının (MK) görüşüne başvurulmuştur. Makale seçim süreci Şekil 1'deki PRISMA akış şemasında özetlenmiştir.

Çalışmaların yanlılık (*bias*) yönünden değerlendirilmesi

Analize alınan araştırmalar (Tablo 1), Türkiye'yi temsil gücü, ölçüm standartları ve eksik verileri dikkate alınarak yanlılık riski açısından skorlanmış ve yüksek ve düşük yanlılık riskli çalışmalar olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Bu amaçla araştırma ekibi tarafından geliştirilen bir yanlılık skoru kullanılmıştır.^[5] Makaleler, iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak

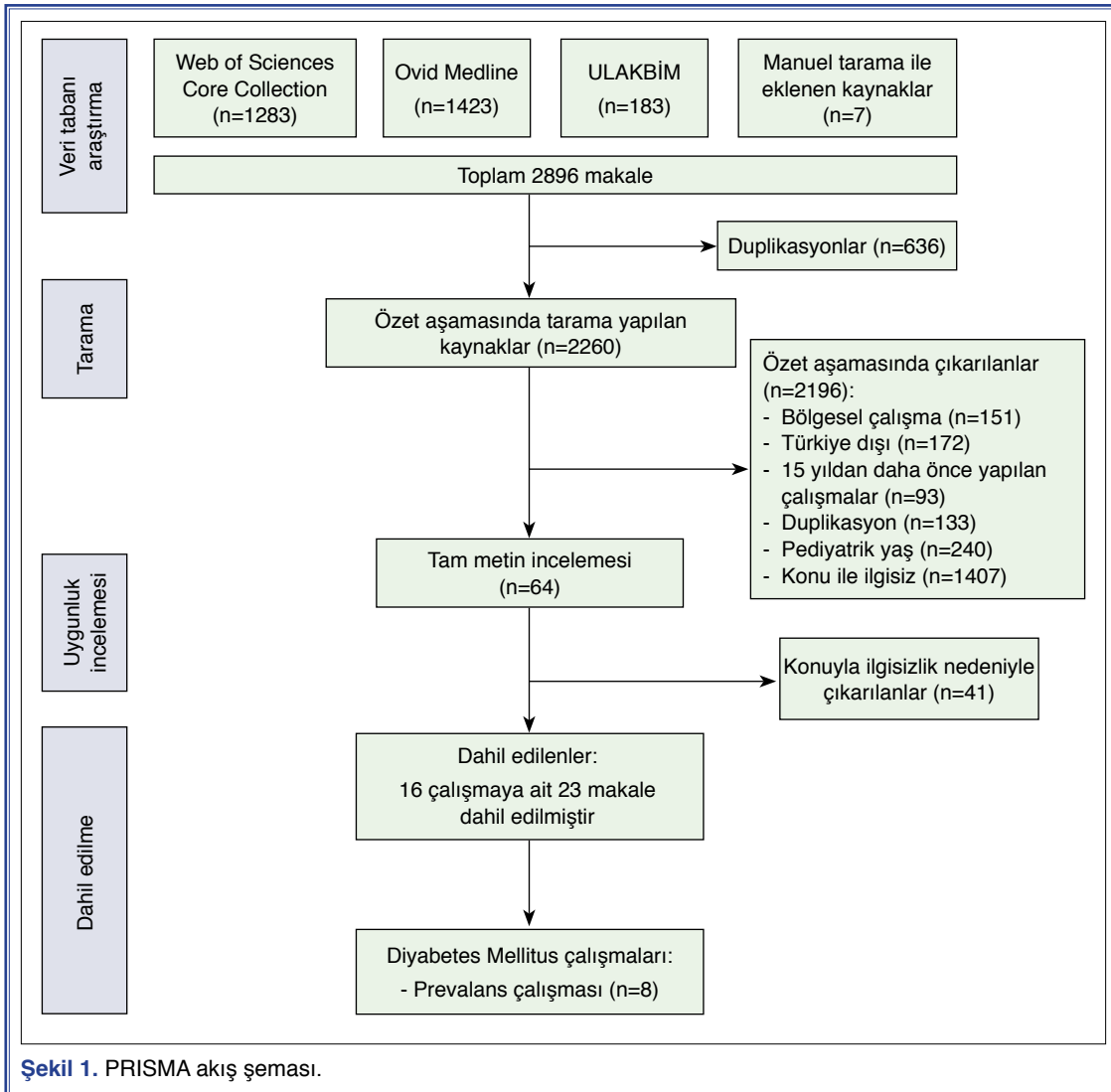
skorlanmış ve skorlamalar arasındaki uyum istatistiksel olarak test edilmiştir. Sonuçları değerlendirirken yanlılık riski düşük olan çalışmalara daha fazla odaklanılmıştır.

Diabetes mellitus tanımı

Diyabet tanımı için kriter olarak açlık kan glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dL olması veya bilinen DM tanısı olması alınmıştır.

Prevalans ve sayısal verilerin elde edilmesi

Çalışmamızda esas olarak kaba (*crude*) prevalans değerleri kullanılmıştır. Ek olarak; DM sıklığının zamansal değişimini göstermede kaba prevalansın yanıltıcı olabilmesi nedeniyle, yanlılık riski düşük olan çalışmaların yaş kategorilerine göre prevalans değerleri çalışmaların yazarlarından elde edilmiş ve yaşa



Tablo 1. Çalışmalar ve yıllık skorları

Çalışmanın adı	Örneklem büyüklüğü	Çalışmanın gerçekleştirildiği zaman aralığı	Çalışmanın basım yılı	Çalışmanın ana amacı	Ortalama yaş	Kadın cinsiyet (%)	Çalışmadaki yöntem ayrıntıları ve DM tanımı	Bias puanı	Bias riski	DM prevalansı
Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım Projesi; Sanisoglu Y, ve ark.	15488	2000-2002	"2004'de "Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım" projesi araştırma raporu" olarak Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış. (2006)"	Koroner kalp hastalığı risk faktörlerinin sıklığını saptamak ve koroner kalp hastalığından korunmak için beslenme konusunda bireyleri bilgilendirmek	48.2	69	<ul style="list-style-type: none"> >30 yaş grubu Balkesir, Erzurum, Gaziantep, İcel, Muğla, Ordu ve Aksaray illerinden 1 kırsal ve 1 kentsel olmak üzere toplam 14 Sağlık Ocağı Merkezi (olasıksal örnekleme) DM kriteri: Önceden bilinen DM (beyana dayalı) veya yeni DM (AKG >126 mg/dL) 	2	Yüksek	Bilinen DM: K: %9, E: %8.5, Gnl: %8.8; Yeni DM: K: %12, E: %11.6, Gnl: %11.9; Toplam DM: K: %21, E: %20.1, Gnl: %20.7
CREDIT Çalışması; Suleymanlar G, ve ark.	10748	Ağustos 2006-Eylül 2009	2011	Kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansı ve KBH ile KV risk faktörleri arasındaki ilişki	40.5	55.7	<ul style="list-style-type: none"> >18 yaş Olasıksal örnekleme (küme örnekleme) 7 bölge, kentsel-kırsal orantılı DM kriteri: Önceden bilinen DM (beyana dayalı) veya yeni DM (AKG ≥126 mg/dL) 	1	Düşük	
HAPPY Çalışması; Değertekin M, ve ark.	4650	2005 -2011 arası*	2012	Kalp yetersizliği sıklığı ve öngörütürücüleri	52	56.6	<ul style="list-style-type: none"> ≥35 yaş Olasıksal örnekleme (küme örnekleme) 7 bölge, kırsal ve kentsel ayrı örneklenmiş DM kriteri: Önceden bilinen DM (antidiyabetik ilaç kullanımı) veya yeni DM (AKG >126 mg/dL) 	2	Yüksek	
"TURDEP-II Çalışması; Satman I, TURDEP-II Study Group."	26499	15 Ocak-11 Haziran 2010	2013	DM ve prediyabet sıklığı ile risk faktörleri	45.8	63	<ul style="list-style-type: none"> ≥20 yaş Olasıksal örnekleme Kırsal ve kentsel orantılı. 5 coğrafi bölgede 15 ilen 270 kırsal ve 270 kentsel merkez Çalışma grubu Aile Sağlığı Merkezlerindeki kayıtlardan randomize seçilmiş DM kriteri: Önceden bilinen DM (antidiyabetik tedavi alanlar) veya yeni DM (AKG ≥126 mg/dL) 	0	Düşük	Bu meta-analizde önceden bilinen DM ve yeni DM (sadece AKG >=126 mg/dL olan) kişiler dikkate alındı.
"Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması; Ünal B, ve ark."	17276 (15083*)	4 Temmuz-30 Eylül 2011	2013	Türkiye'de kronik hastalıklar ve risk faktörleri profilini çıkarmak.	41.4	53	<ul style="list-style-type: none"> Çalışma 15 yaş ve üzeri için planlanmış, ancak buradaki veriler ≥18 yaş'a ait Olasıksal örnekleme EuroNuts bölgeleri dikkate alınmış DM kriteri: Önceden bilinen DM (beyan ve ilaç kullanımı) veya yeni DM (AKG ≥126 mg/dL) 	0	Düşük	

Tablo 1. Çalışmalar ve yanlılık skorları (devamı)

Çalışmanın adı	Örneklem büyüklüğü	Çalışmanın gerçekleştirildiği zaman aralığı	Çalışmanın basım yılı	Çalışmanın ana amacı	Ortalama yaş	Kadın cinsiyet (%)	Çalışmadaki yöntem ayrıntıları ve DM tanımı	Bias puanı	Bias riski	DM prevalansı
PURE Çalışması; (Oğuz A -Turkey).	2312	2010	2016	Düşük, orta ve yüksek gelirli ülkelerde kırsal ve kentsel bölgeler dikkate alınarak kronik hastalıklar epidemiyolojisi	50.3	61.1	<ul style="list-style-type: none"> • 35-70 yaş • Olasılıksal örnekleme • DM kriteri: Önceden bilinen DM (beyana dayalı) veya yeni DM (AKG >126 mg/dL) 	2	Yüksek	
"Patent-II Çalışması; Şengül S, ve ark."	5437	Şubat-Mayıs 2012	2016	HT prevalansı, farkındalığı, tedavi ve kontrol altında olma oranı	42.5	50.3	<ul style="list-style-type: none"> • >18 yaş • Olasılıksal örnekleme (Çok aşamalı tabakalı örnekleme) • 12 EuroNuts bölgesi, kentsel-kırsal oranlı • Öğçümler için eğitim ve pilot çalışma yapılmış • DM kriteri: Önceden bilinen DM (beyana dayalı) 	2	Yüksek	
Metabolik Sendrom Çalışması; Gündoğan K, ve ark.	4309	2003-2006*	2013	Metabolik sendrom sıklığı	47	54.8	<ul style="list-style-type: none"> • >20 yaş • Olasılıksal örnekleme, 24 il, 7 coğrafi bölge, kır-kent ayrımı mevcut • DM kriteri: Önceden bilinen DM (antidiyabetik tedavi alanlar) veya yeni DM (AKG >126 mg/dL) 	0	Düşük	

AKG: Açlık kan glukozu; DM: Diabetes mellitus; E: Erkek; Gnl: Genel; HT: Hipertansiyon; K: Kadın.

göre standardize edilmiş prevalans değerleri hesaplanmıştır. Standardize prevalans değerleri, kaba prevalansa ek olarak, zamansal değişimi değerlendirmede dikkate alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Bağımsız olarak yapılan makale seçimi ve yanlılık skorlamaları için araştırmacılar arasındaki uyum Cohen kappa istatistiği ile değerlendirilmiştir. Kappa istatistiğinin 0.41–0.60 arasında olması orta derecede, 0.61–0.80 arasında olması belirgin derecede, 0.80'in üzerinde olması ise mükemmel denebilecek düzeyde uyum olduğu şeklinde değerlendirilmiştir.^[8]

Analizler, hem yanlılık skoru olmaksızın tüm çalışmalar birlikte hem de yanlılık skoruna göre oluşturulan alt gruplar açısından ayrı olarak yapılmıştır. Değerlendirmelerde, yanlılık riski düşük olan çalışmaların rastgele etkiler modeli (*random effects model*) ile elde edilen sonuçlar dikkate alınmıştır. Verilerin meta-analizine dair yöntem detayları ilgili makalede daha önce sunulmuştur.^[5]

Meta-analize alınan çalışmaların sonuçlarındaki heterojeniteyi açıklamak üzere *random effects meta-regresyon* analizi uygulanmıştır. Bu analizlerde, DM'nin yıllar içinde değişimi dikkate alınarak zaman (çalışmanın yapıldığı yıl) faktörü ile çalışmalardaki yaş ortalaması ve kadın yüzdesi modele eklenmiştir. Meta-analize giren çalışmaların sayısının az olması nedeniyle bu faktörler tek tek modele alınmıştır. Tamamlanması 1 yıldan uzun süren araştırmalar için, hem başlangıç yılı (t1), hem çalışmanın ortasına denk gelen yıl (t2) hem de tamamlanma yılı (t3) kullanılarak ayrı meta-regresyon analizleri yapılmıştır. Sonuçlar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı için bu çalışmaların dahil olduğu analizlerde t2 değerleri kullanılmıştır. Kaba prevalanstaki değişime ek olarak yaşa göre standardize edilmiş prevalans değerlerindeki değişim de test edilmiştir. Bu amaçla, analize alınan ilk çalışmanın yapıldığı tarih (t2) olan 2003 yılına ait tahmini erişkin nüfus kullanılarak standardizasyon yapılmıştır.

Analizler R yazılım programı v.3.4.1 (The R Project for Statistical Computing) kullanılarak yapılmış olup bu amaçla "psych", "metafor", ve

“meta” paketleri kullanılmıştır. Cochran Q istatistiği dışında, diğer p değerlerinin <0.05 olması anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

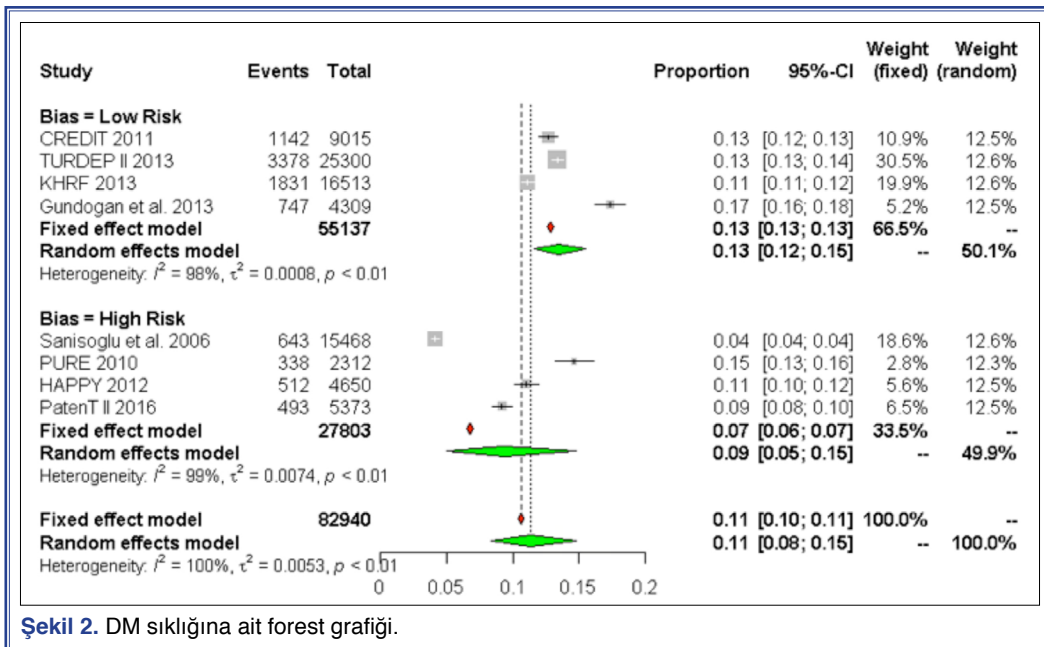
Diabetes mellitus prevalansı için meta-analiz

Diabetes mellitus prevalansı ile ilgili bilgi veren 8 çalışma (n=84656) bulunmuştur. Bu çalışmaların dördü (n=56853) yanlışlık riski düşük, dördü ise (n=27803) yanlışlık riski yüksek olarak değerlendirilmiştir. Yanlışlık riski düşük olan çalışmalarla kıyaslandığında, yanlışlık riski yüksek olan çalışmaların çok geniş bir aralıkta (%4 ile %15 arasında) prevalans dağılımı gösterdiği saptanmıştır (Şekil 2). Çalışmalar arasındaki heterojenite çok yüksek bulunmuştur (I^2 %99.5; $p < 0.0001$). Bu heterojeniteden, kısmen yanlışlık riski yüksek olan çalışmalar sorumlu gibi görünmesine rağmen, yanlışlık riski yüksek ve düşük olan grupların kendi içindeki heterojenitesi de benzer derecede yüksek bulunmuştur (I^2 değerleri yanlışlık riski yüksek olan grupta %99.4; yanlışlık riski düşük olan grupta %97.6; her ikisi için $p < 0.001$). Yanlışlık riski düşük olan grupta rastgele etkiler (*random effects*) modellemesi ile yapılan meta-analizde DM kaba prevalansı %13.5 (%95 GA: %11.6–%15.5) olarak hesaplanmıştır (Şekil 2).

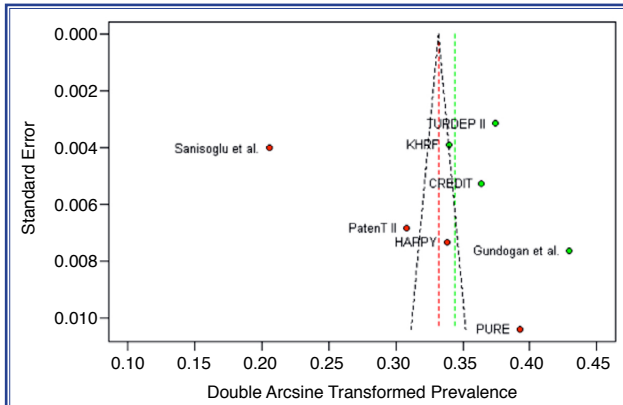
Şekil 3’te sunulan Funnel grafiğinde, özellikle yanlışlık riski yüksek olan çalışmalarda daha belirgin

olan asimetrik bir patern dikkati çekmektedir. Yanlışlık riski düşük olan grupta her defasında bir çalışmanın çıkarılıp meta-analizin tekrarlanmasıyla yapılan duyarlılık analizinde, özellikle Gündoğan ve ark.nın çalışması çıkarıldığında DM prevalansında 1.14 birimlik bir azalma olduğu ve güven aralığının daraldığı gözlenmiştir. İlgili çalışmaya ait uç değer etkisi gibi yorumlanabilecek bu durumun, çalışmanın yapıldığı zamana bağlı gerçek bir etki veya örneklem hatasına veya gözden kaçan bir başka olası karıştırıcı faktöre bağlı bir etki olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmaların 7 tanesinde kadın ve erkeklere ait DM prevalansına dair verilerin olduğu belirlenmiştir (n kadınlar için 46824, erkekler için 31467). Bu çalışmalardan 4’ünün yanlışlık riski düşük (n kadınlar için 32031, erkekler için 23107), 3’ünün ise yanlışlık riski yüksektir (n kadınlar için 14793, erkekler için 8360). Yanlışlık riski yüksek olan çalışmalardaki prevalans değerleri daha geniş bir aralıkta dağılım göstermektedir (Şekil 4a ve b, Şekil 5a ve b). DM kaba prevalansı kadınlarda %14.2 (%95 GA: %12.3–16.2), erkeklerde ise %12.6 (%95 GA: %10.5–14.9) olarak hesaplanmıştır. Her iki grupta heterojenite yüksek bulunmuş olup ($I^2 \geq 98$; $p < 0.0001$) Funnel grafikleri asimetrik olarak değerlendirilmiştir. Duyarlılık analizleri, Gündoğan ve ark.nın çalışmasının tüm gruptakine benzer şekilde sonuçları etkileme potansiyelinin olabileceğini düşündürmüştür.



Şekil 2. DM sıklığına ait forest grafiği.

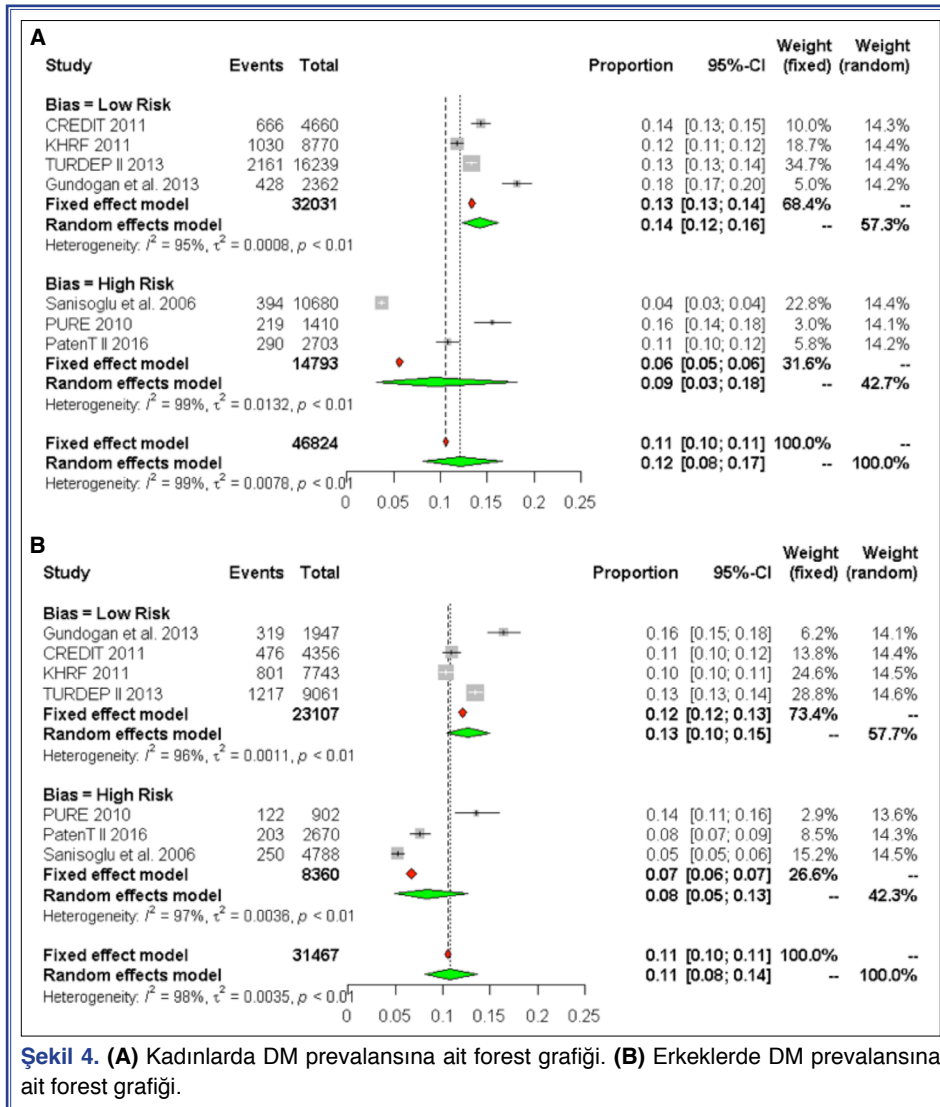


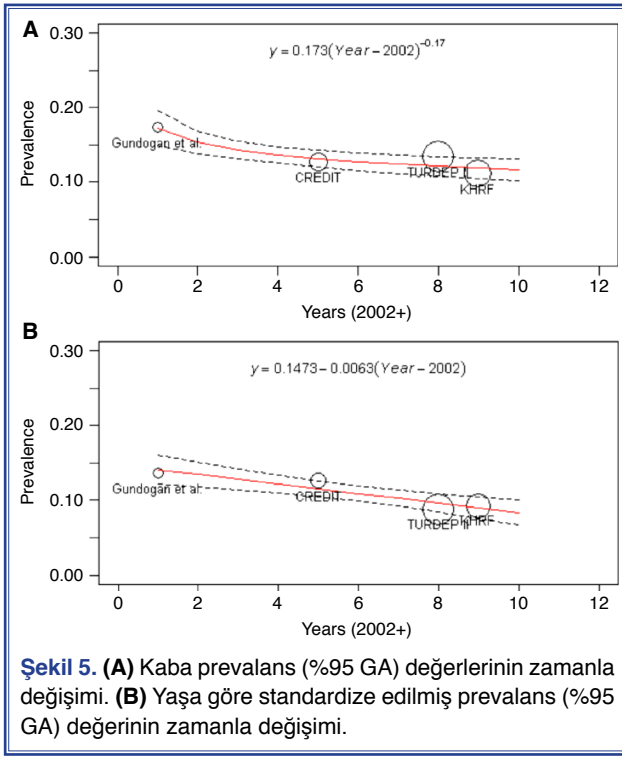
Şekil 3. DM prevalansının değerlendirildiği çalışmalara ait funnel grafiği. Yeşil vertikal çizgi rastgele etkiler modeli, kırmızı vertikal çizgi sabit etkili model, yeşil renkle gösterilen çalışmalar yanlılık riski düşük, kırmızı renkle gösterilen çalışmalar ise yanlılık riski yüksek olan çalışmalara karşılık gelmektedir.

Yanlılık riski düşük grupta meta-regresyon

Çalışmalar arasındaki heterojenitenin yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olması nedeniyle bu heterojeniteyi açıklamak üzere yanlılık riski düşük olan çalışmalar için meta-regresyon analizi yapılmıştır. Bu analizde çalışmalar arasında yaş ortalamalarındaki farklılığın etkisi anlamlı bulunmuştur (lineer ve non-lineer model için $p=0.04$; R^2 %52), ancak rezidüel heterojenite anlamlı olarak devam etmiştir (I^2 %96, $p<0.0001$). Çalışmalar arasında kadın yüzdesindeki farklılıkların etkisi anlamlı bulunmamıştır ($p=0.92$).

Kaba prevalans değerlerinin zamana göre değişimi değerlendirildiğinde; DM prevalansının zamanla anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (Şekil 5a). Non-lineer modelin açıklayıcılığı lineer modele kı-





yaşla kısmen iyi bulunmuş (non-linear model için R^2 değeri %78, $p=0.001$), ancak rezidü heterojenite anlamlı olarak devam etmiştir (I^2 %94, $p<0.0001$). Kaba prevalansın zamansal değişiminin yanıtıcı olabileceği düşünülerek bu analiz yaşa göre standardize edilmiş prevalans değerleri için de yapılmış, yine DM prevalansının zamanla anlamlı olarak azaldığı (Şekil 5b), lineer azalmanın daha ön planda olduğu görülmüştür (lineer model için R^2 %81, $p=0.0004$; rezidüel heterojenite için I^2 %94, $p<0.0001$). Bu analizlerin tümünde zamansal değişim açısından kadın ve erkeklerde anlamlı bir fark saptanmamıştır (tüm p değerleri ≥ 0.599).

TARTIŞMA

Diabetes mellitus önemli bir halk sağlığı sorunu olarak, son 15 yılda ülkemizde gerçekleştirilen pek çok epidemiyolojik çalışmanın da birincil ya da ikincil konusu olmuştur.^[2,9-11] Ancak DM, vasıfları gereği, aslında heterojen bir tanıdır ve birden fazla parametre ile tanı konulması gerekmektedir.^[12] Hatta oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nin, hastaların neredeyse yarısında tek başına tanı etmeni olabileceği bildirilmektedir.^[12] Bu nedenle, başta Dünya Sağlık Örgütü (WHO) olmak üzere tüm otoriteler, DM tanısında açlık plazma glukozu veya OGTT 2. saat plazma glukozu veya

HbA1c düzeyi ya da klasik hiperglisemi yakınmaları olan bir bireyde tesadüfi kan örneğindeki kan glukozunun kullanımını tavsiye etmektedir.^[12] Mevcut durum, DM ile ilgili veri sağlayan epidemiyolojik araştırmalara özgü bir sorundur. Bu nedenle, yaşa göre standardize edilmiş verilerin sunulması, OGTT-dışı DM tanısına dair verinin sunulması gibi düzeltmeler, nispeten daha temiz bir veri analizini olanaklı kılmaktadır.

Öte yandan, DM sıklığının, gerek risk faktörlerinin çocukluk çağından itibaren sıklığının artması gerekse de erişkin yaşta risk faktörlerinin azalmaması sebebiyle sürekli artış halinde olduğu bildirilmektedir.^[2] Ancak, son yıllarda DM sıklığını yeniden örnekleyen verilerin azaldığı da dikkati çekmektedir.

Bu meta-analiz ve akabinde gerçekleştirilen meta-regresyona göre, DM sıklığı (yaşa göre standardize edilerek tekrar analiz yapılmış ve OGTT verilerinin süzülmesinden sonra çalışma bazlı bazı değişkenlikler olmuştur da) azalma eğilimi göstermektedir. Bunun pek çok sebebi olabilir. Birincisi, örnekleme oluşturan çalışmaların heterojenitesi ve zamansal akış temsiliyetinde sorunlar söz konusu olabilir. İkinci olarak, DM tanısındaki farklı yorumlar ya da kılavuz önerisini tam karşılamayan tanısal eksiklikler sonuçları etkilemiş olabilir. Bu analizde kullanılan KHRF ve TURDEP-II verileri 20 yaş ve üzeri popülasyonu almıştır. Ayrıca; her ikisinde de açlık kan glukozu ve anti-hiperglisemik tedavi kullanıp kullanmadığı bilgisine göre diyabet tanısı konulmuştur. TURDEP-II'nin orijinal makalesinde WHO'nun önerdiği gibi, ek olarak OGTT sonuçları da dikkate alınmıştır.^[2] Ancak bu çalışma kapsamında, TURDEP-II katılımcılarında önceden bilinen diyabet veya açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL olmasına göre yapılmış diyabet tanısına göre elde edilmiş veriler kullanılmıştır.

DM prevalansında zaman içerisinde artış olduğu vurgusu yapan çalışmalar^[2] ve bunun sonuçlarını değerlendiren yorumlar düşünüldüğünde,^[13] meta-analizdeki mevcut sonuçlar beklenmedik bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak mevcut bulguya temkinli yaklaşmak daha doğru olur. Ülkemizde, obezite ve metabolik sendrom sıklığında belirgin bir azalma gözlenmeksizin, DM sıklığında azalma gözlem hatası olabilir. Çalışmalarda metodolojik açıdan veya DM tanımı açısından DM prevalansındaki azalmayı açıklayacak bir farklılık veya sorun yoksa olası en mantıklı yorum sadece 4 çalışmanın verisinden

oluşması nedeniyle meta-regresyon analizinin yeterli bilgi vermemesi olabilir. Bir diğer açıklama ise, DM'deki azalma eğiliminin, analize alınan çalışmalardan tarihsel açıdan ilk sırada yer alan Gündoğan ve ark.nın çalışmasındaki göreceli yüksek prevalans değerinden kaynaklandığıdır. Diğer çalışmaların bu çalışmaya kıyasla düşük bir prevalans değeri vermesi nedeniyle istatistiksel analizde azalma yönünde bir bulgu saptanmış olabilir. Nitekim, duyarlılık analizlerinde de Gündoğan ve ark.nın çalışmasının potansiyel kaldıraç etkisinin olabileceği görülmüştür. Bu etki bu çalışmanın yapıldığı zamana ait gerçek bir etki olabileceği gibi çeşitli nedenlerle her çalışmada olabilecek örneklem hatasına da bağlı olabilir. Söz konusu çalışmadan daha önce yapılmış olan TURDEP-I^[4] çalışmasının prevalans değerleri de dikkate alındığında örneklem hatası olasılığının yüksek olduğu düşünülmüştür. Gündoğan ve ark.nın çalışması dışındaki diğer çalışmaların nispeten yakın tarihli olmaları nedeniyle zamansal değişimi gösterme açısından yeterli olmadıkları düşünülebilir. Öte yandan, yanlışlık riski düşük olan çalışmaların sayısının az olması duyarlılık analizindeki etkinin biraz daha fazla görünmesine yol açmış olabilir. Ancak meta-analize giren çalışmaların örneklem büyüklüklerinin çok fazla olması nedeniyle çalışmaların kendi içindeki varyansının çok düşük olması beklenir. Bu durumda toplam değişkenliğin çoğu, nokta tahminleri arasındaki değişkenliğe bağlı olabilir ve bu nedenle heterojenite yüksek bulunabilir. Her şeye rağmen, DM verisinde bu faktörün etkisi olsa bile, çok ön planda olması beklenmemektedir. Bunun nedeni nokta tahminlerinin çok yakın olmasıdır (prevalans değerleri %12.3 ile 17.3 arasında değişmektedir).

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışma sayısının az olması bu meta-analizin önemli kısıtlılığını oluşturmaktadır. Bu kısıtlılık, analizi aykırı bir sonucun etkisine duyarlı hale getirmiş olabilir ve dolayısıyla mevcut bulgular temkinli olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca, duyarlılık analizinde farklı bir duruş gösteren Gündoğan ve ark.nın çalışmasının etkisinin olabileceği ve bu nedenle dikkatli yorumlanması gerektiği de akılda tutulmalıdır. Hem duyarlılık analizinde hem de forest plot'da farklı bir prevalans değeri veren bu çalışma çıkarıldığında, özellikle kaba prevalans değerlerinin nispeten plato çizdiği anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak, son 15 yılda yapılan çalışmaların meta-analizi, ülkemizde DM sıklığında artış eğilimi bulunmadığını, son yıllardaki DM trendinin artık plato çizdiğini göstermektedir. Bu durum, yeni saha çalışmalarına olan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Teşekkür

Meta-analize aldığımız makalelerde bulamadığımız bazı verileri sağladığı için Sağlık Bakanlığı yetkililerine, Prof. Dr. Gültekin Süleymanlar, Prof. Dr. Şule Şengül, Prof. Dr. Mustafa Arıcı, Prof. Dr. Yavuz Sanisoğlu, Prof. Dr. Kürşat Gündoğan, Prof. Dr. Fahri Bayram ve Prof. Dr. İlhan Satman ile araştırma ekiplerine teşekkür ederiz.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

İlgi çakışması (conflict of interest): Yoktur.

Yazar katkıları: Konsept: M.B.Y., M.K., A.A., C.B., D.K., H.G., M.K., N.Ö., L.T.; Tasarım: M.B.Y., M.K., A.A., C.B., D.K., H.G., M.K., N.Ö., L.T.; Kontrol: M.B.Y., M.K., A.A., C.B., D.K., H.G., M.K., N.Ö., L.T.; Materyal: M.K., C.B., D.K., H.G.; Veri toplama: M.K., C.B., D.K., H.G.; İşleme: M.K., C.B., D.K., H.G.; Analiz ve / veya yorumlama: M.B.Y., M.K., A.A., C.B., F.B., D.K., H.G., M.K., N.Ö., G.S., M.Ş., L.T., İ.S.; Kaynak tarama: M.B.Y., M.K., D.K., H.G., M.K., L.T., İ.S.; Yazan: M.B.Y., M.K., A.A., M.K., N.Ö., L.T., İ.S.; Kritik revizyon: M.B.Y., M.K., A.A., C.B., F.B., D.K., H.G., M.K., N.Ö., G.S., M.Ş., L.T., İ.S.

KAYNAKLAR

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:88–98. [CrossRef]
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincceg N, 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;28:169–80. [CrossRef]
3. Onat A, Sari I, Hergenç G, Yazıcı M, Uyarel H, Can G, et al. Predictors of abdominal obesity and high susceptibility of cardiometabolic risk to its increments among Turkish women: a prospective population-based study. *Metabolism* 2007;56:348–56. [CrossRef]
4. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551–6. [CrossRef]
5. Kılıçkap M, Barçın C, Gökşülük H, Karaaslan D, Özer N, Kayıkcıoğlu M, et al. Data on prevalence of hypertension and blood pressure in Turkey: Systematic review, meta-analysis,

- and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. [Article in Turkish] Turk Kardiyol Dern Ars 2018;46:525-45.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med 2009;151:264-9. [CrossRef]
 7. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 2000;283:2008-12. [CrossRef]
 8. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977;33:159-74.
 9. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O, et al. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. Arch Med Sci 2013;9:243-53. [CrossRef]
 10. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Dericci U, Arici M, Sindel S, et al; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. J Hypertens 2016;34:1208-17. [CrossRef]
 11. Suleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey-the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011;26:1862-71. [CrossRef]
 12. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41:S13-27. [CrossRef]
 13. Arredondo A, Zúñiga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries: the Mexican case. Diabetes Care 2004;27:104-9. [CrossRef]
-
- Anahtar sözcükler:** Diabetes mellitus; epidemiyoloji; meta-analiz; prevalans.
- Key words:** Diabetes mellitus; epidemiology; meta analysis; prevalence.