Diyabet ve Kanser Riski Arasındaki İlişki: Bir Şemsiye Derleme

Dr. Öğr. Üyesi Derya ÇINAR, Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül ÇELİK, Arş. Gör. Aslıhan ÖZTÜRK

İzmir Bakırçay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, İZMİR

Araştırma

Özet

Amaç: Dünya çapında diyabet ve kanser insidans oranlarının giderek artması nedeniyle bu alanda yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin güncellemesi, kapsamlı ve erişilebilir bir özetine gereksinim mevcuttur. Bu araştırmada, diyabet ve kanser riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren literatürün sistematik bir incelemesinin güncellenmesi ve özetlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Joanna Briggs Enstitüsü (Joanna Briggs Institution) tarafından hazırlanmış mevcut sistematik derlemelerin ve meta analizlerin kanıt sentezleri için tasarlanan "şemsiye derleme" tasarımı kullanıldı. Şemsiye derleme metodolojisi doğrultusunda çalışma kanıtları özetleri derlenerek, yaygınlık oranları (yüzde, oran, göreceli risk- RR) ve heterojenite oranları incelenerek nicel bir raporlama yapıldı.

Bulgular: Şemsiye derlemeye dahil edilen çalışmalarda, diyabet ve kanser riski arasında bir ilişki olduğu gösterildi. Yapılan metodolojik kalite değerlendirmesinde, dahil edilen çalışmaların tamamının bir yönerge doğrultusunda yapılandırıldığı, ancak araştırma tasarımlarının PICO tabanında oluşturulmadığı saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak, diyabetin kolorektal, pankreas, endometriyal ve over kanser gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu belirlendi. Bu şemsiye derlemede, diyabet ile ilişki olarak farklı kanser türleri ve farklı popülasyonlarda daha fazla araştırma yapılması, kanıtları sentezlemek ve özetlemek için standart prosedürlerin izlenmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet; kanser; risk; ilişki; şemsiye derleme

Abstract

The Relationship Between Diabetes and Cancer Risk: An Umbrella Review

Objectives: Due to the increasing incidence of diabetes and cancer worldwide, there is a need for an updated, comprehensive and accessible summary of the data obtained from studies in this field. This study aimed to update and summarize a systematic review of the literature evaluating the relationship between diabetes and cancer risk.

Material and methods: In this study, the "Umbrella Review" design, designed for the evidence synthesis of existing systematic reviews and meta-analyses prepared by the Joanna Briggs Institute (Joanna Briggs Institution), was used. A quantitative report was made by compiling the summary of the study evidence in line with the umbrella review methodology, examining the prevalence rates (percentage, ratio, relative risk-RR) and heterogeneity rates.

Results: In the studies included in the umbrella review, it was shown that there is a relationship between diabetes and cancer risk. In the methodological quality evaluation, it was determined that all included studies were structured in accordance with a directive, but the research designs were not created on the basis of PICO.

Conclusion: As a result, it was determined that diabetes is an important risk factor for the development of

Sorumlu Yazar

Derya ÇINAR

e-mail: derya.cinar@bakircay.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-4926-335X

Ayşegül ÇELİK

ORCID NO: 0000-0003-1786-0309

Aslıhan ÖZTÜRK

ORCID NO: 0000-0002-7224-9644

Geliş Tarihi: 22.05.2021

Kabul Tarihi: 24.06.2021

colorectal, pancreatic, endometrial, and ovarian cancer. In this umbrella review, it is recommended that further research be conducted in different populations and different types of cancer in relation to diabetes, followed by standard procedures to synthesize and summarize the evidence.

Keywords: Cancer; diabetes; relationship; risk; umbrella review

Giriş

Dünya çapında diyabet ve kanser insidans oranlarının giderek artması nedeniyle yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin güncellemesine, kapsamlı ve erişilebilir bir özetine gereksinim vardır. Literatürde, diyabet ve kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda araştırmalar ve sistematik derlemeler bulunmaktadır (Lam vd., 2011; Guraya, 2015; Shea vd., 2017; Tan vd., 2017; Wang vd., 2017; Ohkuma vd., 2018; Carrera ve Ques, 2020).

Günümüzde diyabet insidansı giderek artmakla birlikte mortalite ve morbidite oranlarındaki artış nedeniyle sağlık bakım harcamalarını da olumsuz yönde etkilemektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation- IDF) 2019 yılı verilerine göre; dünyada 463 milyon diyabetli birey olduğu, bu sayının 1,1 milyonunun 20 yaş ve altı bireylerden oluştuğu bildirilmiştir. Dünya çapında diyabetli birey sayısının 2030 yılında 578 milyona, 2045 yılında ise 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (IDF, 2019). Ülkemizde de Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (Turkey Diabetes Epidemiology Project- TURDEP – II) verilerine göre 20 yaş üstü bireylerde diyabet görülme sıklığı %13,7 olarak saptanmıştır (TEMED, 2012). Tip 1 diyabetli 0-19 yaş arası çocuk ve ergen sayısının da yaklaşık olarak 26 bin olduğu bildirilmiştir (TEMED, 2019).

Kanserin de tüm dünyada görülme sıklığı artmakta ve en sık ölüme neden olan hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO), 2020 yılında 19.292.789 yeni kanser vakası tespit edildiğini ve kanserin yaklaşık 10 milyon kişinin ölümüne neden olduğunu açıklamıştır. Güncel verilere göre kanser insidans oranı 201/100.000 olarak belirtilmiş (kadınlarda 186/100.000; erkeklerde 222/100.000); meme kanseri (2.26 milyon vaka), akciğer kanseri (2.21 milyon vaka) ile kolorektal kanserlerin (1.93 milyon vaka) tüm kanser tipleri arasında en sık görülen kanserler olduğu bildirilmiştir (<https://gco.iarc.fr>).

Kanser gelişiminde pek çok risk faktörü yer almakla birlikte yapılan çalışmalarda diyabet kanser riskiyle ilişkilendirilmiş, belirli neoplazmların gelişimi ve kanserin prognozunu etkileyen bağımsız bir risk faktörü olarak glikoz dengesizliğine dikkat çekilmiştir (Lam vd., 2011; Abudawood, 2019). Literatürde, diyabetli bireylerin tiroid, pankreas, mesane, meme, mide, prostat ve jinekolojik kanserler gibi farklı kanser türleri için artmış riske sahip olduğu belirtilmiştir (Zhang vd., 2021).

Tip 1 diyabetli bireylerde serviks kanseri ve mide kanseri sık görülürken; tip 2 diyabetli bireylerde meme, endometrium ve pankreas kanserlerinin daha sık görüldüğü saptanmıştır (Abudawood M, 2019). İnsülin direncinin, Tip 2 diyabet ve tiroid kanseri gelişiminde rol oynadığı, dolayısıyla diyabet ve tiroid kanseri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Yin vd., 2018). Diyabetli bireylerde HbA1c düzeylerinde görülen

artışla ilişkili olarak kolorektal kanserler ve pankreas kanserinin en fazla artış gösteren kanser türleri olduğu gösterilmiştir (Abudawood M, 2019; TEMED, 2019).

Tip 2 diyabetin glikoz intoleransı ve hiperinsülinemisinin metabolik özellikleri ve obezitenin endokrin sistem üzerindeki etkileri nedeni ile birçok kanser türleri için spesifik ve bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır (Zhang vd., 2021). Tip 2 diyabette hiperglisemiye bağlı olarak gelişen oksidatif stres ve insülin direncinin, kontrolsüz hücre büyümesi ve malignite gelişiminde etkisi olduğu tespit edilmiştir (Tang vd., 2018).

Batabyal vd. (2014) yaptıkları ve 88 kohort çalışmasını inceledikleri bir meta-analizde de, diyabetli bireylerin diyabetli olmayanlara göre pankreas kanseri açısından %94 oranında daha fazla risk taşıdıkları saptanmıştır (Batabyal vd., 2014). Yeni başlangıçlı tip 2 diyabetin pankreas kanseri gelişiminde güçlü bir gösterge olduğu, beş yıl ve üzerinde diyabet varlığının ise pankreas kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Tan vd., 2017). Diyabet risk faktörlerinin endokrin sistem değişiklikleri (obezite ve insülin, androjen, serbest insülin benzeri büyüme faktörü-I seviyeleri) ile ilişkilendirilmesi nedeniyle diyabetin over kanseri gelişiminde de bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (Wang vd., 2017). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında diyabetin endometrijal kanser için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Liao vd., 2014). Larsson vd. (2007) yaptıkları meta-analiz çalışmasında Tip-2 diyabetli kadınlarda meme kanseri gelişme riskinde %20 oranında bir artış olduğu gösterilmiştir (Larsson vd., 2007). Benzer şekilde Hardefeldt vd. (2012) tarafından yapılan ve 43 araştırmanın dahil edildiği meta analiz çalışmasında diyabetli kadınlarda önemli ölçüde artmış meme kanseri riski saptanmıştır (Hardefeldt vd., 2012).

Sistematik derlemeler sağlık bakımı ve karar verme sürecinde yüksek kanıt düzeyine sahiptir (Aromataris vd., 2015; Aşık ve Özen, 2019). Günümüzde sistematik derlemelerin sayısı giderek artmakta olup mevcut sistematik derlemelerin incelenmesine ve özetlenmesine gereksinim vardır. Bilimsel literatürde sistematik derlemelerin derlemesi; şemsiye derleme, derlemelere genel bakış, derlemelerin bir özeti veya derlemelerin bir sentezi gibi farklı adlarla tanımlanır. Şemsiye derleme, farklı düzeydeki girişimlerin, farklı ortamların ve farklı örneklem popülasyonlarının tutarlı bir biçimde değerlendirilerek özet bir kanıt sunar. Şemsiye derlemede farklı sistematik derlemeler analiz edilip yorumlanarak karşılaştırılır ve yeni bakış açısı sağlanır. Şemsiye derleme, verilerin güncellenmesine ve ayrıntılı olarak incelenmesine olanak sunarken literatürdeki bilginin üretilmesi için de geniş bir veri tabanı oluşturur (Aromataris vd., 2014; Aromataris vd., 2015; Higgins vd., 2019; Mostafaei vd., 2020; <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-i>). Bu bağlamda, bu şemsiye derlemenin yapılan sistematik derlemelerin incelenerek diyabet ve kanser riski arasındaki ilişkinin belirlenmesi ile literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Araştırma sorusu diyabet ve kanser riski arasında bir ilişki olup olmadığının saptanması olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, diyabet ve kanser riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren literatürün sistematik bir incelemesi-nin güncellenmesi ve özetlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu araştırmada, Joanna Briggs Institution (JBI) tarafından hazırlanan mevcut sistematik derlemelerin ve meta analizlerin kanıt sentezleri için tasarladığı "Şemsiye Derleme" tasarımı kullanıldı (Aromataris vd., 2014). Bu metodolojinin kullanılmasının temel amacı, diyabet ve kanser riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok sistematik derlemelerden elde edilen kanıtların sistematik yaklaşım ile özetlenmesi ve güncellenmesiydi.

Bu şemsiye derleme JBI rehberleri doğrultusunda yapılandırıldı ve raporlandı (Porritt vd., 2020; Aromataris ve Munn, 2020).

2.1. Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

Anahtar kelimeler ve araştırmaların seçim kriterleri PICOS (P: Population-katılımcılar, I: Interventions-müdahaleler, C: Comparisons-karşılaştırma grupları, O: Outcomes-sonuçlar, S: Study designs-çalışma desenleri) formatında yapılandırıldı. Bu makalede şemsiye derleme, sistematik derleme ve metaanaliz çalışmalarını kapsamaktadır. Araştırma kapsamına alınan sistematik derlemeler/meta analiz çalışmaları dahil edilme ölçütlerine uygun olarak seçildi. Diyabet ve kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen ve belirtilen tarihler arasında yayımlanan sistematik derleme ve meta analiz çalışmaları dahil edildi. Dahil edilen çalışmalardan tam metnine ulaşılabilen, çalışma başlığında ve özetinde anahtar kelimelerin bulunduğu çalışmalar bu araştırmanın örneklemini oluşturdu. Sistematik derleme/ meta analiz olmayan çalışmalar, olgu sunumları, tanımlayıcı ve gözlemsel araştırmalar, derlemeler ve klinik araştırmalar araştırmaya dahil edilmedi.

2.2. Literatür Tarama Stratejisi

Bu şemsiye derlemede, Medline/ PubMed, Science Direct ve Google Scholar elektronik veri tabanlarında, Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında yayımlanan çalışmalar tarandı. Türkçe ve İngilizce dilinde tarama yapıldı. Taramada, Türkiye Bilim Terimleri (TBT) listesine göre "diyabet" ve "kanser" ve "ilişki" ve "risk", Tıp Konu Başlıkları (Medical Subject Headings-MeSH)' na göre "diabetes" and "cancer" and "association" and "risk" terimleri anahtar kelime olarak kullanıldı. Mendeley referans yönetimi yazılımı, aramada elde edilen bibliyografik alıntılarını sıralamak ve tekrar eden çalışmaları (duplikasyonlar) ortadan kaldırmak için kullanıldı. Sistematik derlemelerin örneklemini ile ilgili etnik köken, ırk, yaşadığı yer ve büyüklüğüne ilişkin herhangi bir kısıtlama getirilmedi. Çalışma akış diyagramı Şekil 1'de gösterildi.

2.3. Çalışmaların Seçimi

Çalışmaların seçimi, başlığında ve özetinde anahtar kelimelerin yer almasına ve dahil edilme ölçütlerine uygun olmasına göre yapıldı. Duplikasyonlar ve araştırma sorusu ile ilgili olmayan sistematik derlemeler elendi. Araştırmacılar sistematik derlemelerin başlıkları, yazarları ve yazarların kurumlarına kör değildi. Ayrıca, sistematik derlemelerin tam metinleri araştırmacılar tarafından tekrar okunarak dahil edilme ölçütlerini karşılama durumlarına göre tekrar bir seçim yapıldı.

2.4. Metodolojik Kalitenin Değerlendirilmesi

Araştırmaya dahil edilen sistematik derlemelerin metodolojik kalitesini değerlendirmek için JBI değerlendirme aracı kullanıldı (Tablo 1). JBI Kritik Değerlendirme Sistematik Derlemeler ve Araştırma Sentezleri Kontrol Listesi, sistematik derlemelerin eleştirel değerlendirmesi, metodoloji kalitesinin belirlenmesi, yanlılığın azaltılması ve tutarlılığın sağlanması için kullanılan bir yöntemdir. İncelenen sistematik derlemelerde yer alan çalışmalar yerine sistematik derlemelerde özetlenen bulguların analiz edilmesine olanak sağlar. Sistematik derlemelerin kritik olarak değerlendirilmesine rehberlik edecek 11 soru mevcuttur. JBI kontrol listesi; sistematik derlemenin araştırma sorusunun açık ve net bir şekilde belirtilmesi, dahil edilme ölçütleri, arama stratejisi ve değerlendirme yöntemlerinin uygunluğu, kullanılan kaynakların yeterliliği, yayın önyargısı olasılığı gibi soruları içerir. Sorulara "evet", "hayır" veya "net değil" ifadeleri kullanılarak yanıt oluşturulur (Whiting vd., 2003; Porritt vd., 2020; Aromataris ve Munn, 2020; Mostafaei vd., 2020).

Araştırmaya dahil edilen sistematik derlemelerin her birinin sentezi için JBI kritik değerlendirme aracı ile üç bağımsız araştırmacı tarafından değerlendirildi. Araştırmacılar, JBI kriterlerini ve dahil edilen çalışmaların bu aracın her parametresi için uygunluğunu tartıştı. Araştırmacılar

Şekil 1: Çalışma seçiminin PRISMA akış şeması

birbirlerinin değerlendirmesine karşı kördü ve bir sistematik derlemenin ilk değerlendirmesi tamamlandıktan sonra her araştırmacının değerlendirmeleri karşılaştırıldı. Araştırma sentezleri için uygulanan JBI kritik değerlendirme aracı protokole eklendi (Tablo 1). Bu derlemede, 0-4 puan düşük, 5-7 puan orta ve 8-11 puan alan çalışmalar yüksek kaliteli çalışmalar olarak kategorize edildi (Hossain vd., 2020).

2.5. Veri Çıkarma

Araştırmacılar tarafından tüm çalışmaların tam metinleri dahil edilme ölçütlerine uygun olarak analiz edildi. İlk olarak iki araştırmacı tarafından çalışmalar bağımsız bir inceleme ile değerlendirildi. Yanlılığı ve anlaşmazlığı ortadan kaldırmak için üçüncü bir araştırmacı değerlendirmeye katılmaya davet edildi. Veriler, Microsoft Excel programında tek bir tabloda birleştirdi. Gözden geçirme sonuçları arasındaki farklılıklar araştırmacıların ortak görüş birliği sağlanarak çözümlendi. Araştırma verilerinin elde edilmesinde literatür doğrultusunda araştırmacılar tarafından yapılandırılmış bir kontrol listesi olarak "Sistematik Derlemeleri Değerlendirme Formu" kullanıldı (Ernst, 2002; Aromataris vd., 2015; Higgins vd., 2019; Porritt vd., 2020; Magno vd., 2020; Mostafaei vd., 2020; Ramos-Garcia vd., 2021). Sistematik Derlemeleri Değerlendirme Formu, incelenen sistematik derlemelerin raporlanması ve karşılaştırmasına olanak sağlayacak biçimde geliştirildi. Formda ince-

lenen sistematik derlemenin (1) yazar ve yayın yılı, (2) derlemeye dahil edilen çalışma tipi ve sayısı, (3) örneklem sayısı, (4) örneklem grubu, (5) konu seçimi, (6) elde edilen bulgular ve (7) sonuçlar değişkenleri yer aldı (Tablo 2).

2.6. Veri Sentezi

Diyabet ile kanser riski arasındaki ilişki etki tahmini temelinde ve her çalışma %95 güven aralığında (CI) incelendi. Diyabet ile kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen sistematik derlemelerin kanıtları ve metodolojik yaklaşımlarının heterojenliği özetlendi. Şemsiye derleme metodolojisi doğrultusunda çalışma kanıtları özetinin anlatımsal bir sentezi yapıldı. Yaygınlık oranları (yüzde, oran, göreceli risk (Relative Risk- RR)) incelendi ve nicel bir raporlama yapıldı (Hossain vd., 2020).

Bulgular

Bu şemsiye derlemede, 3 veri tabanından toplam 3.047.250 araştırmanın sistematik olarak araştırılması sağlandı. Duplikasyonlar kaldırıldıktan sonra, 1840 araştırma dahil edilme ölçütlerine göre değerlendirildi. Çalışma ile ilgili popülasyona ve karşılaştırma grubuna sahip olmayan ve dahil edilme ölçütlerine uymayan 1819 çalışma, araştırma kapsamına alınmadı.

Değerlendirmeden sonra kalan 21 araştırmanın tam metinleri de-

Tablo 1: Dahil Edilen Sistematik Derleme/ Metaanalizlerin JBI Kritik Değerlendirme Sistematik Derlemeler ve Araştırma Sentezleri Kontrol Listesi

	Guraya SY. (2015)	Ohkuma vd. (2018)	Wang vd. (2017)	Saed vd. (2019)	Tan vd. (2017)
• İnceleme sorusu açık ve net bir şekilde belirtilmiş mi?	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet
• Dahil etme kriterleri gözden geçirme sorusu için uygun muydu?	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
• Arama stratejisi uygun muydu?	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
• Çalışmaları aramak için kullanılan kaynaklar yeterli miydi?	Evet	Hayır	Evet	Evet	Evet
• Değerlendirme çalışmaları için kriterler uygun muydu?	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
• Eleştirel değerlendirme iki veya daha fazla araştırmacı tarafından bağımsız olarak yürütüldü mü?	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet
• Veri çıkarmada hataları en aza indirecek yöntemler var mıydı?	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
• Çalışmaları birleştirmek için kullanılan yöntemler uygun muydu?	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
• Yayın önyargısı olasılığı değerlendirildi mi?	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
• Politika ve / veya uygulama için öneriler rapor edilen veriler tarafından desteklendi mi?	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
• Yeni araştırma için özel direktifler uygun muydu?	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet

Tablo 2: Dahil Edilen Sistematik Derleme/Metaanalizlerin Tanımlayıcı Özellikleri

Yazar ve yayın yılı	Dahil edilen çalışma tipi ve sayısı	Toplam örneklem sayısı	Örneklem Grubu	Araştırma Konusu	Bulgular	Sonuç
Guraya S. (2015)	n=8 kohort	n=928.500	Diyabetli ve diyabetli olmayan bireyler	Tip 2 diyabet ve kolorektal kanser riski arasındaki ilişki	- Tip 2 diyabet ile kolorektal kanser arasında pozitif bir korelasyon olduğu -Diyabetli kadınlarda kolorektal kanser gelişme riski daha yüksek olduğu	Diyabetli bireylerin diyabet olmayanlara göre kolorektal kanser riskinin arttığı bulundu Tip 2 diyabet, artmış kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu saptandı
Saed vd., (2019)	n=22 (n=9 kohort ve n=13 vaka-kontrol)	n=8.090	Diyabetli ve diyabetli olmayan bireyler	Diyabetin-endometriyal kanser insidansı riski	-Diyabet-endometriyal kanser riski arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu	Diyabetin kadınlarda endometriyal kanser riskini arttırdığı saptandı.
Tan vd., (2017)	n=11 kohort	n=14.399	Diyabetli ve diyabetli olmayan bireyler	Tip 2 diyabet ve pankreas kanseri riski arasındaki ilişkinin incelenmesi	-Uzun süreli tip 2 diyabet hastalarının, kısa süreli tip 2 diyabet hastalarına (2-5 yıl) kıyasla artmış pankreas kanseri insidansına sahip olduğu	Yeni başlangıçlı tip 2 diyabetin pankreas kanseri belirtisi olduğu, uzun vadeli tip 2 diyabet varlığının pankreas kanseri için risk faktörü olduğu saptandı.
Wang vd. (2017)	n=14 kohort	n=3.708.313	Diyabetli ve diyabetli olmayan bireyler	Diyabet ve over kanseri riski arasındaki ilişkinin belirlenmesi	Diyabetli bireyler diyabet tanısı olmayan bireylere göre over kanserleri açısından daha çok risk altında olduğu.	Diyabetin over kanseri için risk faktörü olduğu saptandı.
Ohkuma vd. (2018)	n=121 kohort	n= 19.239.302	Diyabetli ve diyabetli olmayan bireyler	Diyabet ve kanser riski arasındaki ilişkide cinsiyet farklılığının incelenmesi	Diyabetli kadınlarda erkeklerle oranla kanser riskinin daha fazla olduğu, diyabetli kadınlarda oral, mide ve böbrek ve lösemi riskinin erkeklerle göre yüksek, karaciğer kanseri riskinin düşük olduğu	Diyabet, kadınlarda daha fazla olmakla birlikte her iki cinsiyette de tüm kanserler için bir risk faktörü olduğu saptandı.

ğerlendirildi ve çalışma sorusu ile ilişkili olmayan 16 sistematik derleme dışlandı. Son değerlendirmeye göre tüm ölçütleri karşılayan 5 sistematik derleme/metaanaliz çalışması bu şemsiye derlemede incelendi (Guraya, 2015; Tan vd., 2017; Wang vd., 2017; Ohkuma vd., 2018; Saed vd., 2019) (Tablo 2).

3.1.Dahil Edilen Sistematik Derlemelerin Özellikleri

Bu şemsiye derlemeye diyabet ve kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen, %20'si (n=1) 2015 yılında (Guraya, 2015), %40'ı (n=2) 2017 yılında (Tan vd., 2017; Wang vd., 2017), %20'si (n=1) 2018 yılında (Ohkuma vd., 2018) ve %20'si (n=1) 2019 yılında (Saed vd., 2019) yayımlanmış sistematik derleme/metaanaliz çalışmaları dahil edildi. Bu şemsiye derlemeye dahil edilen sistematik derlemelerin kalite değerlendirilmesinde tüm çalışmalar yüksek kaliteli çalışmalar olarak hesaplandı.

İncelenen çalışmaların %80'inde (n=4) (Tan vd., 2017; Wang vd., 2017; Ohkuma vd., 2018; Saed vd., 2019) literatür taramasının iki ve daha fazla araştırmacı tarafından değerlendirildiği, %20' sinde (n=1) tek bir araştırmacı tarafından yapıldığı saptandı (Guraya, 2015).

Dahil edilen sistematik derlemelerde taranan en sık PubMed ve Embase veri tabanları olmak üzere Cochrane, Scopus, Scholar, ISI Web ve Web of Science veri tabanları sayısı 1 ile 5 arasında değişiyordu. Çalışmaların %20'sinde (n=1) tek bir veri tabanından (Ohkuma vd., 2018), %80' inde (n=4) birden fazla veri tabanından tarama yapıldığı tespit edildi (Guraya, 2015; Tan vd., 2017; Wang vd., 2017; Saed vd., 2019). İncelenen sistematik derlemelerde, gastrointestinal kanserler (n=2) (Guraya, 2015; Tan vd., 2017), jinekolojik kanserler (n=2) (Wang vd., 2017; Saed vd., 2019) ve cinsiyete göre (n=1) (Ohkuma vd., 2018) diyabet ile kanser görülme riski arasındaki ilişkiyi inceledikleri belirlendi. Araştırma tasarımları incelendiğinde dahil edilen sistematik derleme/meta-analizlerin hiçbirinin PICO tabanında oluşturulmadığı saptandı.

Dahil edilen sistematik derleme ve meta analizlerin %100'ünün (n=5) bir yönerge doğrultusunda yapılandırıldığı belirlendi (Guraya, 2015; Tan vd., 2017; Wang vd., 2017; Ohkuma vd., 2018; Saed vd., 2019). İncelenen çalışmaların kalite değerlendirilmesi için %60'ında (n=3) herhangi bir ölçüm aracı kullanılmadığı (Guraya, 2015; Tan vd., 2017;

Saed vd., 2019), %40' ında (n=2) (Wang vd., 2017; Ohkuma vd., 2018) kalite değerlendirme ölçüm aracı olarak the Newcastle–Ottawa Scale kullanıldığı tespit edildi. Şemsiye derlemeye dahil edilen çalışmaların %20'sinde (n=1) düşük (Wang vd., 2017), %40' ında orta (Ohkuma vd., 2018; Saed vd., 2019) ve %40' ında (Guraya, 2015; Tan vd., 2017) önemli düzeyde heterojenite varlığı saptandı (Tablo 3).

3.2. Diyabet ve Kanseri Türleri

Riski Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Bu şemsiye derlemede, dahil edilen sistematik derleme/meta-analiz çalışmaların diyabet ve kanser riski arasındaki ilişkiyi gösteren bulgular değerlendirildi.

3.2.1. Diyabet ve Gastrointestinal

Kanserler Riski Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Diyabet ve kanser riskini inceleyen derlemelerden kolorektal kanser riskinin incelendiği sistematik derlemede; tip 2 diyabet ve kolorektal kanser riski arasında pozitif bir korelasyon saptandığı bildirildi (RR:1.21; %95 CI:1.02-1.42) (p<0.05). Diyabetli kadınlarda kolorektal kanser gelişme riski (RR:1.22; %95 CI: 1,01-49) diyabetli erkeklere (RR:1.17; %95 CI: 1.00-1.37) göre daha yüksek bulunduğu görüldü (p<0.05) (Guraya, 2015).

Diyabet ve kanser riskini inceleyen derlemelerden pankreas kanseri riskinin incelendiği sistematik derlemede; uzun süre (>5yıl) tip 2 diyabet tanılı hastalar ile karşılaştırıldığında kısa süreli (2-5 yıl) tip 2 diyabet tanılı hastalarda pankreas kanseri insidansı (RR:0.77; %95 CI: 0.70-0.86) düşüktü (p<0.00001). Bununla birlikte, pankreas kanseri tespitinden 2 yıl ve öncesinde yeni başlayan tip 2 diyabet tanısı olan hastalar artmış pankreas kanseri insidansına (RR:1.63; %95 CI: 1.47-1.80) sahipti (p<0.00001). Pankreas kanseri tespitinden 2-5 yıl önce tip 2 diyabet tanısı konulan hastalar ile yeni başlangıçlı (<2 yıl) tip 2 diyabetli hastalar karşılaştırıldığında, pankreas kanseri insidansının yeni başlangıçlı tip 2 diyabet hastalarında daha yüksek (RR:0.82; %95 CI: 0.75-0.90) olduğu görüldü (p<0.00001) (Tan vd., 2017). Bu çalışmada, tip 2 diyabetin pankreas kanserinin bir belirtisi olabileceği, uzun süreli tip 2 diyabetin ise pankreas kanseri için olası bir risk faktörü olduğu belirtildi.

Tablo 3: Şemsiye Derlemeye Dahil Edilen Sistematik Derleme ve Meta analizlerin Heterojenite Oranlarının Dağılımı

Konu	Yazar, yıl	Etki büyüklüğü RR* (95% GA**)	Heterojenite (I ²)	p***
Diyabet ve gastrointestinal kanser riski	Guraya SY. (2015)	1.19 (1.07-1.33)	%92	<0.05
	Tan, J. vd., (2017)	1.63 (1.47-1.80)	%96	<0.00001
Diyabet ve jinekolojik kanser riski	Saed, vd., (2019)	1.72 (1.48-2.01)	%66.7	<0.0001
	Wang vd. (2017)	1.19 (1.06–1.34)	%43.8	<0.04
Diyabet ve kanser riski ilişkisinde değişirilemeyen risk faktörleri	Ohkuma vd. (2018)	1.06 (1.03, 1.09)	%66.7	<0.001

RR*: Rölatif risk; GA**: Güven aralığı; ***p<0.05

3.2.2. Diyabet ve Jinekolojik Kanserler Riski Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Diyabet ve kanser riskini inceleyen derlemelerden endometriyal kanser riskinin incelendiği sistematik derlemede; diyabetin artmış endometriyal kanser riski ile ilişkili olduğu belirtildi (RR:1.72; %95 CI: 1.48-2.01) ($p<0.0001$). Diyabetli kadınların, diyabetli olmayanlara göre %72 daha yüksek endometriyal kanser riskine sahip olduğu saptandığı bildirildi (Saed vd., 2019).

Diyabet ve kanser riskini inceleyen derlemelerden over kanser riskinin incelendiği sistematik derlemede; diyabet tanılı bireylerin, diyabetli olmayanlara göre daha yüksek over kanseri riskine sahip olduğu gösterildi (RR:1.19; % 95 CI:1.06–1.34) ($p=.004$) (Wang vd., 2017).

3.2.3. Diyabet ve Kanser Riski Arasındaki Değiştirilemeyen Risk Faktörleri İlişkinin İncelenmesi

Diyabet ve kanser riskini inceleyen derlemelerden cinsiyet farklılığı ile kanser riskinin incelendiği sistematik derlemede; diyabetli kadınlarda kanser riskinin (RRR:1.27; %95 CI:1.21- 1.32) ve diyabetli erkeklerde kanser riski (RRR:1.19; %95 CI:1.13-1.25) arasında fark bulunduğu belirtildi ($p<0.001$). Diyabetli kadınlar, diyabetli erkeklerle göre ~%6 daha fazla kanser riskine sahipti (RRR:1.06; %95 CI:1.03-1.09) ($p<0.001$).

Diyabetli erkeklerle göre diyabetli kadınlarda, böbrek kanseri riski (RRR:1.11; %99 CI:1.04- 1.18) ($p<0.001$), oral kanser riski (RRR:1.13; %99 CI:1.00-1.28) ($p=0.009$), mide kanseri riski (RRR:1.14; %99 CI:1.07-1.22) ($p<0.001$) ve lösemi riskinin (RRR:1.15; %99 CI:1.02-1.28) ($p=0.002$) daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirildi. Bununla birlikte diyabetli kadınlarda karaciğer kanseri riskinin erkeklerle göre daha düşük olduğu görüldü (RRR:0.88; %99 CI:0.79-0.99) ($p=0.005$) (Ohkuma vd., 2018).

Tartışma

Bu şemsiye derleme, bildiğimiz kadarıyla diyabet ve kanser riski ilişkisini inceleyen sistematik derlemelerin güncel kanıtlarının sentezlendiği ilk şemsiye derlemedir. Literatürde yapılan çalışmalarda da diyabet ve kanser riski arasında ilişki olduğuna yönelik güçlü kanıtlar mevcuttur (Tang vd., 2018; Yin vd., 2018; Jayedi vd., 2018; Abudawood, 2019).

Bu çalışmaya dahil edilen sistematik derlemelerde diyabetli bireylerde diyabetli olmayanlara göre kanser riskinin yüksek olduğu, bazı kanser türleri için de diyabetin prediktif bir risk faktörü olduğu gösterildi. Literatürde yer alan epidemiyolojik çalışmalarda, diyabet ve prediyabetin kanser riskini arttırdığına ilişkin bulgular saptandı. Tip 2 diyabetli erkeklerde mide, kolorektal, pankreas, karaciğer, akciğer, böbrek, tiroid, kan ve cilt kanseri riskinin yüksek olduğu bildirildi. Tip 2 diyabetli kadınların ise mide, özofagus, nazofarenks, kolorektal, pankreas, uterus, serviks, meme, lösemi, akciğer ve tiroid kanseri riskinin daha yüksek olduğu belirtildi. Bu epidemiyolojik çalışma bulguları diyabet ve prediyabet ile kanser riski arasında ilişki olduğunu gösteren kanıtlar sunmuştur (Zhou vd., 2010; Qi vd., 2019; Abudawood, 2019).

Buna karşılık, yapılan bir meta analize dahil edilen kohort çalışmalarında ise uzun vadede bozulmuş açlık kan glukoz düzeyi yüksekliği ile daha düşük prostat kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, meta analize dahil edilen vaka-kontrol çalışmalarında sınırlı bulgular elde edildiği de bildirilmiştir (Jayedi vd., 2018).

Şemsiye derlemeye dahil edilen sistematik derleme/meta-analizler metodolojik olarak değerlendirildi. Yapılan değerlendirmede, kapsamlı bir araştırma stratejisi olmasına rağmen çalışmaların tek bir araştırmacı tarafından incelenmiş olmasının önyargıya sebep olabileceği düşünüldü. Literatürde, sistematik derlemeye dahil edilen çalışmaların seçimi, uygunluğu, yayın yanlılığı ve kalite değerlendirmesinin eleştirel olarak en az iki bağımsız araştırmacı tarafından yapılması önerilir (Aromataris vd., 2014; Kılıçkap, 2018; Aromataris ve Munn, 2020). Bu şemsiye derlemede incelenen çalışmalardan birinde bu ölçüte uyulmadığı saptandı (Guraya, 2015). Çalışmaların seçiminin birden fazla bağımsız gözden geçirenler tarafından yapılması göz önünde bulundurulması gereken bir husustur.

Sistematik derleme ve meta analizlerden birinde yalnızca bir veri tabanından tarama yapıldığı belirlenmiş olup bu durumun seçim önyargısına neden olabileceği öngörüldü (Ohkuma vd., 2018). Bilimsel literatürde sistematik derlemelerde mevcut kanıtların tümüne ulaşılabilmesi ve kanıtların belirlenmesi açısından arama stratejisinin kapsamlı tutulması ve MEDLINE, CINAHL gibi çoklu elektronik veri tabanı taramasının yapılması önerilir. Literatür taramasının geniş tutulmasının yayın önyargısının en aza indirilmesinde en ideal yol olduğu bildirilmiştir (Aromataris vd., 2014; Kılıçkap, 2018).

Ayrıca dahil edilen sistematik derleme ve meta analizlerin tamamında araştırma tasarımının PICO tabanında oluşturulmadığı dikkat çekicidir (Guraya, 2015; Tan vd., 2017; Wang vd., 2017; Ohkuma vd., 2018; Saed vd., 2019). Sistematik derlemeler ve meta-analizlerde araştırmanın amacına uygun olarak dahil edilme ve dışlanma ölçütlerinin belirlenmesi ve bu ölçütlere göre çalışmaların analiz edilebilmesi PICO(S) gibi kriterlerle belirlenmesi önemlidir (Kılıçkap, 2018; Aromataris ve Munn, 2020).

Sistematik derlemeler, bir araştırma protokolü çerçevesinde dahil edilen çalışmalara uygun olarak seçilebilecek; Sistematik İncelemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Maddeleri (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses- PRISMA), Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Meta-analizleri (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology- MOOSE) veya Gözlemsel Çalışmaların Raporlanmasının Güçlendirilmesi (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology- STROBE) gibi bir yönerge doğrultusunda oluşturulur. Bir yönergeye göre çalışmaların değerlendirilmesi, sistematik derlemenin metodolojik kalitesini güçlendirir. Bu şemsiye derlemeye dahil edilen sistematik derleme ve meta analizlerin tamamında bu yönergelerin izlendiği belirlendi (Guraya, 2015; Tan vd., 2017; Wang vd., 2017; Ohkuma vd., 2018; Saed vd., 2019). Buna rağmen incelenen çalışmaların yarısından fazlasında çalışmaların kalite değerlendirilmesi için herhangi bir ölçüm aracı kullanılmadığı

saptandı (Guraya, 2015; Tan vd., 2017; Saed vd., 2019). Diğer çalışmalarda da kalite değerlendirme ölçüm aracı olarak the Newcastle-Ottawa Scale kullanıldığı görüldü (Wang vd., 2017; Ohkuma vd., 2018). Sistematik derlemelerin uygunluk ölçütlerinin iyi yapılandırılmış olması yüksek kanıt düzeyi elde etmeyi sağlar. Metodolojik kalitenin artması için dikkatle uyulması gereken bu ilkeler, sürdürülebilir kanıtlar ile kesin sonuca ulaşmada yol göstericidir (Kılıçkap, 2018; Magno vd., 2020).

Sistematik derleme ve meta analiz çalışmalarında elde edilen çıktılar arasında benzerlik olması, yani heterojenitenin bulunmaması ve homojen olması önemlidir. İncelenen çalışmaların farklı zamanlarda ve farklı popülasyonlarla yapılmış olması gibi nedenler heterojenite olasılığını gösterir. Meta analiz çalışmalarında heterojenliği değerlendirmek için yaygın olarak Q istatistiği ve I^2 istatistiği kullanılır. Q istatistiği; k çalışma sayısı ile k-1 serbestlik derecesine sahip bir ki-kare istatistiği olarak tanımlanır. I^2 istatistiği de Q istatistiği üzerinden yüzde değeri olarak hesaplanan, %0 ile %100 arasında değerlendirilebilen ve kolay yorumlanabilen bir ölçüm aracıdır (Şen, 2019; Kılıçkap, 2018). Heterojenitenin I^2 değeri %0'a yaklaştıkça olası örneklem hatasına veya şansa bağlı olabilirken %100'e yaklaştıkça benzerliğin azaldığı ve gerçek heterojenite ile ilişkili olduğunu gösterir. Heterojenite oranları I^2 değerine göre; %25 heterojenite olmadığını, %25-%50 düşük, %50-%75 orta ve %75'in üzerinde ise önemli düzeyde heterojenite varlığını ifade eder (Wang vd., 2017; Kılıçkap, 2018). Bu şemsiye derlemede incelenen çalışmalar heterojenite açısından değerlendirildiğinde, Guraya (2015) çalışmasında diyabet ve kolorektal kanser riski arasındaki pozitif korelasyon olduğu sonucu anlamlı heterojenite varlığı ile birlikte açıklanmıştır ($I^2 = 92$ ve $p < 0.05$) (Guraya, 2015). Ancak, dahil edilen çalışmalarda diyabetli hastaların takip edilme sıklığı kolorektal kanserin erken tespit edilme şansını arttıracak olduğu düşünüldüğü için diyabet ve kolorektal kanser riski arasındaki ilişkiyi etkilemiş olabilir. Tan vd.'nin (2017) yaptığı çalışmada; diyabet ve pankreas kanser riskini ve pankreas kanserine bağlı mortaliteyi arttırdığı belirlenmiştir. Ancak, pankreas kanseri ile ilişkili sağ kalım oranlarını içeren az sayıda çalışmanın dahil edilmiş olması nedeniyle önemli düzeyde heterojenite varlığı saptandı (Tan vd., 2017). Bu duruma bağlı olarak diyabetin pankreas kanseri sağ kalım oranları üzerinde etkisi tam olarak açıklanamadı ($I^2 = 96$ ve $p < 0.00001$) (Tablo 3).

Saed vd.'nin (2019) yaptığı çalışmada, diyabetin endometrial kanser riskini arttırdığı sonucu orta düzeyde heterojenite ile birlikte değerlendirildi ($I^2 = 66.7$ ve $p < 0.0001$) (Saed vd., 2019). İncelenen bu sistematik derlemede dahil edilen çalışmaların kohort, vaka-kontrol, toplum temelli ve hastane temelli çalışmalar gibi farklı özellikte olmalarının heterojeniteyi etkilediği düşünüldü.

Ohkuma vd.'nin (2018) yaptığı çalışmada, diyabetin kadın ve erkeklerde tüm kanser türleri için risk faktörü olduğu, kadınlarda daha fazla görüldüğü sonucu orta düzeyde heterojenite varlığı ile birlikte saptandı ($I^2 = 66.7$ ve $p < 0.001$) (Ohkuma vd., 2018). Sistematik derlemeye dahil edilen çalışma popülasyonlarında tüm kanser türlerinde ve cinsiyete özgü kanser türlerinde insidans oranlarındaki farklılıkların

heterojeniteyi etkileme olabileceği gözlemlendi.

Wang vd.'nin (2017) yaptığı çalışmada ise diyabetin over kanseri açısından risk faktörü olduğu sonucu düşük düzeyde heterojenite varlığı ile birlikte açıklandı ($I^2 = 43.8$ ve $p < 0.04$) (Wang vd., 2017). Sistematik derlemeye dahil edilen çalışmaların grup ve alt gruplarındaki heterojenite oranlarının yüksek olduğu bildirilmiş olup bu sonucu desteklemediği yargısına varıldı.

Sonuç

Sonuç olarak, diyabetin kolorektal, pankreas, endometrial ve over kanser gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu saptandı. Bu şemsiye derlemede, diyabet ile ilişkili olarak farklı kanser türleri ve farklı popülasyonlarda daha fazla araştırma yapılması, kanıtları sentezlemek ve özetlemek için standart prosedürlerin izlenmesi önerilmektedir.

Sınırlılıklar

Bu şemsiye derlemenin sınırlılığı olarak yalnızca Türkçe ve İngilizce dilinde yayımlanan çalışmaların dahil edilmesinin dile bağlı seçim de bir yanlılığı kaynağı olabileceği düşünüldü. Bunun nedeni, anlamlı sonuç bulamayan araştırmaların ulusal dergilerde yayımlanma olasılığının daha fazla olmasından kaynaklanabilir. Çalışmanın diğer sınırlılığı ise, dahil edilen çalışmalar arasında diyabet ve aynı kanser türünü inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunması nedeniyle karşılaştırmaların sınırlı düzeyde kalmasıdır.

Etik Kurul Onayı

Araştırmanın verileri yazarların onayları ile ulusal ve uluslararası veri tabanlarında yer alan literatürde yayımlanmış çalışma bulgularından elde edildiği için etik kurul onayı alınmadı.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, bu makalede herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal Destek

Yazarlar hiçbir finansal destek almadığını beyan ederler.

Yazarların Makaleye Katkı Beyanı

DÇ, AÇ ve AÖ bu çalışmayı kavramsallaştırdı. DÇ ve AÇ metodolojiyi geliştirdi. DÇ, AÇ ve AÖ literatür incelemesini yaptı. Yazının ilk taslağını DÇ, AÇ ve AÖ yazdı. Tüm yazarlar makalenin eleştirel olarak gözden geçirilmesi, düzenlenmesi ve sonuçlandırılmasına katkıda bulundu. Tüm yazarlar makalenin gönderilen versiyonuna izin verdi.

Kaynaklar

1. Abudawood M. (2019). Diabetes and cancer: A comprehensive review. Journal of Research in Medical Sciences, 24(1), 1-7.
2. Aromataris, E., Fernandez, R., Godfrey, C., Holly, C., Khalil, H., & Tungpunkom, P. (2014). Methodology for JBI umbrella reviews. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual, 1-34.
3. Aromataris, E., Fernandez, R., Godfrey, C. M., Holly, C., Khalil, H., & Tungpunkom, P. (2015).

- Summarizing systematic reviews: Methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 13(3), 132–140.
4. Aromataris E, Munn Z (2020). JBI Manual for Evidence Synthesis. <https://synthesismanual.jbi.global>
 5. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, N. M. (2014). Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis of 88 studies. *Annals of Surgical Oncology*, 21(7), 2453–2462.
 6. Carrera FJR, Ques ÁAM, F. A. (2020). Effectiveness of mobile applications in diabetic patients' healthy lifestyles: review of systematic reviews. *Research Square*, 1–17.
 7. Ernst, E. (2002). A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 54(6), 577–582.
 8. Guraya, SY. (2015). Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World Journal of Gastroenterology*, 21(19), 6026–6031.
 9. Hardefeldt PJ, Edirmanne S, Eslick GD. (2012). Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer*, 19(6), 793–803.
 10. Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., Welch, V. A. (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.
 11. Hossain MM, Purohit N, Sultana A, Ma P, McKyer ELJ, A. H. (2020). Prevalence of mental disorders in South Asia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Asian Journal of Psychiatry*, 51(March), 102041.
 12. IDF. (2019). *International Diabetes Federation diabetes atlas ninth edition 2019*. ISBN: 978-2-930229-87-4. <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>
 13. Jayedi A, Djafarian K, Rezagholizadeh F, Mirzababaei A, Hajmohammadi M, S.-B. S. (2018). Fasting blood glucose and risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of dose-response. *Diabetes and Metabolism*, 44(4), 320–327.
 14. Kılıçkap, M. (2018). Meta-analizleri nasıl yorumlayalım: Türkiye'de kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik yapılan meta-analizlerin metodolojik açıdan değerlendirilmesi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 46(7), 624–635.
 15. Lam EKK, Batty GD, Huxley RR, Martiniuk ALC, Barzi F, Lam TH, ... Czernichow S, W. M. (2011). Associations of diabetes mellitus with site-specific cancer mortality in the Asia-Pacific region. *Ann Oncol.*, 22(3), 730–738.
 16. Larsson, S. C., Mantzoros, C. S., & Wolk, A. (2007). Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 121(4), 856–862.
 17. Liao, C., Zhang, D., Mungo, C., Tompkins, D. A., & Zeidan, A. M. (2014). Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecologic oncology*, 135(1), 163–171.
 18. Magno, M. B., Nadelman, P., Leite, K. L. de F., Ferreira, D. M., Pithon, M. M., Maia, L. C. (2020). Associations and risk factors for dental trauma: A systematic review of systematic reviews. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 48(6), 447–463.
 19. Mostafaei H, Mori K, Hajebrahimi S, Abufaraj M, Karakiewicz PI, S. S. (2020). Association of erectile dysfunction and cardiovascular disease: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BJU Int.*, 1–9.
 20. Ohkuma T, Peters SAE, W. M. (2018). Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. *Diabetologia*, 61(10), 2140–2154.
 21. Porritt K, McArthur A, Lockwood C, M. Z. (Editors). (2020). JBI Manual for Evidence Implementation. In *JBI Handbook for Evidence Implementation*. JBI, 2020. (Issue August).
 22. Qi, J., He, P., Yao, H., Song, R., Ma, C., Cao, M.,... Ning, G. (2019). Cancer risk among patients with type 2 diabetes: A real-world study in Shanghai, China. *Journal of Diabetes*, 11(11), 878–883.
 23. Ramos-García, P., González-Moles, M. Á., & Warnakulasuriya, S. (2021). Oral cancer development in lichen planus and related conditions—3.0 evidence level: A systematic review of systematic reviews. *Oral Diseases*, October 2020, 1–17.
 24. Saed, L., Varse, F., Baradaran, H. R., Moradi, Y., Khateri, S., Friberg, E.,... Najmi, Z. (2019). The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: An updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 19(1), 1–10.
 25. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J,...Kristjansson E, H. DA. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 358, 1–9.
 26. Şen, S. (2019). SPSS ile meta-analiz nasıl yapılır?. *Harran Maarif Dergisi*, 4(1), 2 1-49.
 27. Tan J, You Y, Guo F, Xu J, Dai H, B. P. (2017). Association of elevated risk of pancreatic cancer in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncology Letters*, 13(3), 1247–1255.
 28. Tang GH, Satkunam M, Pond GR, Steinberg GR, Blandino G, Schünemann HJ, M. P. (2018). 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.*, 27(6), 627–635.
 29. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu Raporu. (2012). *Diyabet, Türkiye' de ve dünyada durum*. diyabet. 'Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C. vd. (Editörler). 16(1), s:24-32 . ISSN: 1301-2193 (www.turkjem.org)
 30. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. (2019). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2019*. 12. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Yayınları, Bayt Matbaacılık, Ankara, 2019. ISBN: 978-605-4011-38-4 (www.temd.org)
 31. Wang L, Wang L, Zhang J, Wang B, L. H. (2017). Association between diabetes mellitus and subsequent ovarian cancer in women: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Medicine (United States)*, 96(16).
 32. Whiting, P., Rutjes, A.W., Reitsma, J. B. vd. (2003). The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*, 25(3), 1–13.
 33. Yin DT, He H, Yu K, Xie J, Lei M, Ma R,...Liu Z. (2018). The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 57, 66–75.
 34. Zhang K, Bai P, Dai H, D. Z. (2021). Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*, 15(1), 52–58.
 35. Zhou, X. H., Qiao, Q., Zethelius, B., Pyörälä, K., Söderberg, S., Pajak, A,...Tuomilehto, J. (2010). Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia*, 53(9), 1867–1876.
 36. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>