T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI TİP 2 DİYABET HASTALARINDA ANJİYOPOİETİN BENZERİ PROTEİN 8 DÜZEYLERİNİN ANTROPOMETRİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Hasan MUTLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI TİP 2 DİYABET HASTALARINDA ANJİYOPOİETİN BENZERİ PROTEİN 8 DÜZEYLERİNİN ANTROPOMETRİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Hasan MUTLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Hekimlik hayatıma başladığım ilk yıllardan itibaren bilgisi, ilgisi ve içten rehberliği ile hem hekimlik sanatının inceliklerini kendisinden öğrenme fırsatı bulduğum; hem de hayatın gelgitleri içerisinde her zaman mentörlüğünden istifade ettiğim güvenli bir liman olan tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ'ye;

Asistanlık eğitimi öğrencileri olmaktan mutluluk duyduğum, eğitim sürecim boyunca klinik bilgi ve pratik edinmenin yanı sıra biyo-psiko-sosyal açıdan olgunlaşmama da vesile olan; ekolleri ve dersleri her daim kulağıma küpe olacak kıymetli hocalarım sayın Doç.Dr.Murat AKARSU, Doç.Dr.Şengül AYDIN YOLDEMİR, Doç.Dr.Recep DEMİRCİ, Prof.Dr.Aliye SOYLU, Doç.Dr.İskender Ekinci, Prof. Dr. Ömür TABAK'a;

Uzmanlık öğrenciliğim süresince nazik ve rol modeli olmaya namzet varlıkları ile her ihtiyaç duyduğum anda bilgi ve tecrübelerini sabırla benimle paylaşan değerli uzmanlarım Uzm. Dr. Elif ÖNDER, Uzm. Dr. Miray ASİLSOY, Uzm. Dr. Tuğçe EMİROĞLU GEDİK, Uzm.Dr.Dilek KESKİN, Uzm.Dr.Mustafa ORTABOZ, Uzm. Dr. Alper UYSAL, Uzm.Dr.Sezin TURAN, Uzm.Dr.Hanişe ÖZKAN SONAY, Uzm.Dr.Osman ERİNÇ, Uzm.Dr.Fevziye TÜRKOĞLU GENÇ, Uzm.Dr.Sadi FURKAN ENGÜRÜLÜ'ye;

Hekimlik eğitimimi aldığım ve mezunu olmaktan her zaman gurur duyacağım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki saygıdeğer hocalarıma;

Her ne kadar yarıda bırakmam gerekse de asla unutmayacağım; hekimliğime ve şahsiyetime çok şey kattığına yürekten inandığım cerrahi asistanlığımın geçtiği KTÜ Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi bölümünden kıymetli hocalarım Prof.Dr.Zerrin PULATHAN, Prof.Dr.Gökalp ALTUN, Prof.Dr.Ahmet COŞKUN ÖZDEMİR, Prof.Dr.Fahri ÖZCAN, Uzm.Dr.Kibar YAŞAR GÜVEN'e;

Tıp fakültesi eğitimimin ilk günlerinden itibaren beraber öğrendiğimiz, beraber nöbet tuttuğumuz, yaşamı ve ölümü dokuyan ince ipliklerin nasıl örüldüğünü anlamak

için yıllarımızı seve seve harcadığımız, yollarımız kesişse de ayrı düşse de hep aynı umutla hayata bakmaya devam ettiğimiz bütün arkadaşlarım ve meslektaşlarıma;

Tezimde yardımcı araştırıcı olarak beni mutlu eden, emekleri ve arkadaşlıkları ile bir aile yakınlığına haiz sevgili Gülden ANATACA'ya ve Aylin ŞENOCAK'a;

Bugünlere gelebilmemde büyük emekleri olan, başta iyi bir insan ve daha sonra iyi bir hekim olabilmem için ellerinden geleni yapan başta canım annem ve babam Filiz MUTLU ve Tufan MUTLU olmak üzere tüm aileme;

Tıp fakültesi yıllarında başlayan yol arkadaşlığımızın hayat arkadaşlığına dönüştüğü; koşulsuz sevgisi, neşesi ve duru varlığı ile hayatımı anlamlandıran; meslektaşım ve yoldaşım sevgili eşim Uzm.Dr.Coşku ERGENE MUTLU'ya;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan MUTLU
İstanbul-2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

KISALTMALAR LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **x**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **xi**

ÖZET ..... **xiii**

ABSTRACT ..... **xv**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. DİABETES MELLİTUS 3

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Tarihçe 3

2.1.3. Epidemiyoloji 4

2.1.4. Sınıflandırma ve Patogenez 6

2.1.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus 7

2.1.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus 8

2.1.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus 11

2.1.4.4. Diğer Özellikli Diyabet Tipleri 11

2.1.5. Tarama 12

2.1.6. Tanı 13

2.1.7. Komplikasyonlar 14

2.1.7.1. Akut Komplikasyonlar 14
2.1.7.2. Kronik Komplikasyonlar 15
2.1.8. Tedavi 16
2.1.8.1. Yaşam Tarzı Değişikliği ve Diyabet Eğitimi 17
2.1.8.2. Farmakolojik Tedaviler 17
2.2. ANJİYOPOİETİN BENZERİ PROTEİN-8 21
2.2.1. ANGPTL-8 ve ANGPTL-3 Arasındaki İlişki 23
2.2.2. ANGPTL-8 ve ANGPTL-4 Arasındaki İlişki 24
2.2.3. ANGPTL-8 Düzeyini Etkileyen Faktörler 24
2.2.4. ANGPTL-8 ve Tip 2 Diabetes Mellitus 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE ETİK KURUL ONAYI 27
3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, TARİHİ VE POPÜLASYONU 27
3.3. ARAŞTIRMANIN DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ 27
3.4. HASTA VERİLERİ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER 28
3.5. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ 28
3.5.1. Anjiyopoietin Benzeri Protein-8 Düzeyinin Ölçümü 29
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 29
4. BULGULAR 30
4.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ 30
4.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN BİYOKİMYASAL VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİ 31

4.3. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNDA ANJİYOPOİETİN BENZERİ PROTEİN-8 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 32

4.4. ANJİYOPOİETİN BENZERİ PROTEİN-8 DÜZEYLERİNİN HBA1C DÜZEYİNE GÖRE AYIRDEDİCİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ..... 35

4.5. CİNSİYET, BEDEN KİTLE İNDEKSİ VE HBA1C'YE GÖRE PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ 36

5. TARTIŞMA 42

6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 50

7. KAYNAKLAR..... 51

KISALTMALAR LİSTESİ

ADA : Amerikan Diyabet Derneği

AGE : İleri Gliklasyon Son Ürünleri

ALT : Alanin aminotransferaz

ANGPTL : Anjiyopoietin Benzeri Proteinler

APG : Açlık Plazma Glukozu

ASKVH : Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

AST : Aspartat Aminotransferaz

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

BKİ : Beden Kitle İndeksi

CDC : Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

CGM : Sürekli Glukoz İzlemi

CSII : Sürekli Subkutan İnsülin İnfüzyonu

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DM : Diabetes Mellitus

DPP-4 : Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörü

DSÖ: : Dünya Sağlık Örgütü

EASD : Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği

ELISA : Enzim Bağlı İmmünsorbent Test

GAD : Glutamik Asit Dekarboksilaz

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

GIP : Gastrik İnhibitör Polipeptid

GLP-1 RA : Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonisti

HbA1c : Glikozile Hemoglobin A1c

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HHD : Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

HL : Hiperlipidemi

HLA : İnsan Lökosit Antijeni

HOMA-IR : Homeostatik Değerlendirme Modeli-İnsülin Direnci

HT : Hipertansiyon

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KY : Kalp Yetmezliği

LA : Laktik Asidoz

LADA : Erişkinlerde Gizli Otoimmün Diyabet

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LPL : Lipoprotein Lipaz

M.Ö : Milattan Önce

M.S : Milattan Sonra

MARD : Hafif Yaşla İlişkili Diyabet

MASH : Metabolik Disfonksiyon İlişkili steatohepatit

MASLD : Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı

miRNA : mikroRNA

MOD : Hafif Obezite İlişkili Diyabet

MODY : Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti

NPH : Nötr Protamin Hagedorn İnsülin

Nt-ProBNP : N-terminal pro-B tipi Natriüretik Peptid

NYHA : New York Heart Association

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PEDF : Pigment Epitel Kökenli Faktör

PG : Plazma Glukozu

PKOS : Polikistik Over Sendromu

PPAR-γ : Peroksizom Proliferatör Aktif Reseptör Gama

RIFL : "Refeeding Induced In Fat and Liver" Protein

SAID : Şiddetli Otoimmün Diyabet

SARS-CoV-2 : Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu- Koronavirüs 2

SCORE-2 : Sistematik Koroner Risk Tahmin Skoru 2

SGLT-2 : Sodyum-Glukoz Taşıma Proteini 2

SIDD : Şiddetli İnsülin Yetersizliği Diyabeti

SIRD : Şiddetli İnsülin Dirençli Diyabet

SUR1 : Sülfonilüre Reseptörü 1

T1DM : Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM : Tip 2 Diabetes Mellitus

TEKHARF : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri

TEMD : Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TIR : Hedef Aralıkta Kalma Süresi

TURDEP **:** Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması

TZD **:** Tiazolidindion

UK-NICE **:** İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitiüsü

VLDL **:** Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No: **Sayfa No:**

Şekil-1: Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre dünya ve ülkemizde diyabetle ilişkili istatistikler 5

Şekil-2: Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre Avrupa'daki diyabet prevalansı 5

Şekil-3: Defronzo'nun T2DM'de önerdiği "uğursuz sekizli" modeli 9

Şekil-4: İnkretin hormonlar ve etkileri 10

Şekil-5: Anjiyopoietin benzeri protein ailesinin özellikleri: Yeşil renk- antianjiogenik özellikler; kırmızı renk-anjiojenik özellikler; sarı renk-lipoprotein lipaz inhibitörü; gri renk-spesifik fonksiyonu yok 22

Şekil-6: Anjiyopoietin benzeri protein (ANGPTL) 3, 4 ve 8'in yapısı. EL-endotelyal lipaz; LPL-lipoprotein lipaz; LR-bağlayıcı bölge; SE1 bölgesi- spesifik epitop 1.... 22

Şekil-7: ANGPTL-3 ve ANGPTL-8 arasındaki etkileşim. 23

Şekil-8: ANGPTL-8 ve ANGPTL-4 arasındaki etkileşim. Lipoprotein lipaz (LPL) ayrışmasını inhibe eden bir kompleks oluşuyor (42). 24

Şekil-9: Beslenme sinyallerinin hipotalamusta beslenme davranışını düzenleyen ANGPTL8 ekspresyonu üzerindeki etkileri 25

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No: **Sayfa No:**

Tablo-1: Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması 7

Tablo-2: Asemptomatik erişkinlerde diyabet ya da prediyabet için önerilen tarama kriterleri 12

Tablo-3: Glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları ve Diabetes Mellitus tanı kriterleri 14

Tablo-4: Erişkinde diyabet tedavisiyle ulaşılması hedeflenen glisemik ve metabolik hedefler 17

Tablo 5: Tip 2 DM'de farmakolojik tedavilerin yan etkileri 20

Tablo 6: ADA Diyabette Bakım Standartları 2025'e göre T2DM farmakolojik tedavi önerileri 21

Tablo-7: Çalışma popülasyonunun demografik istatistikleri 30

Tablo-8: Çalışma popülasyonunun biyokimyasal istatistikleri 31

Tablo-9: Çalışma popülasyonunun antropometrik istatistikleri 32

Tablo-10: Çalışma popülasyonunda ANGPTL-8 düzeyleri 32

Tablo-11: Demografik özelliklere göre ANGPTL-8 düzeyinin değerlendirilmesi ... 33

Tablo-12: Biyokimyasal özelliklere göre ANGPTL-8'in biyokimyasal parametrelerle korelasyonunun değerlendirilmesi 34

Tablo-13: Antropometrik ölçümlerle ANGPTL-8 düzeyleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi 35

Tablo-14: HbA1c'ye göre ANGPTL-8 değerinin ayırdediciliğinin değerlendirilmesi 35

Tablo-15: Cinsiyete göre tüm değişkenlerin istatistiksel kıyaslanması 36

Tablo-16: BKİ'ye (30'un altı/üstü) göre değişkenlerin istatistiksel analizi 38

Tablo-17: Glisemik kontrol düzeyine göre (HbA1c %9'un altı/üstü) değişkenlerin istatistiksel olarak kıyaslanması 40

ÖZET

Amaç: Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) dünyada en yaygın metabolik bozukluklardan biridir. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları başta olmak üzere pek çok organ sistemini tutan komorbiditelerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Anjiyopoietin benzeri protein-8 (ANGPTL-8) lipid ve glukoz metabolizmasıyla ilişkili bir molekül olarak çeşitli metabolik bozukluklarda araştırılmıştır. Literatürde T2DM'de ANGPTL-8 düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar olmasına rağmen diyabet süresi ve metformin tedavisi gibi faktörlerden etkilenebildiğine işaret eden çelişkili sonuçlar izlenmektedir. Bu çalışmada anti-diyabetik tedavi almayan yeni tanı T2DM hastalarında serum ANGPTL-8 düzeyleri ile biyokimyasal ve antropometrik parametrelerin ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine 07.02.2024-31.12.2024 tarihleri arasında herhangi bir yakınma ile başvuran ve Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) güncel klavuz önerilerine göre yeni tanı alan 142 T2DM hastası ile gerçekleştirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara içicilik durumu, aile öyküsü, ek hastalıkları ve kullanmakta olduğu ilaçlar, çalışma durumu kaydedildi. Antropometrik ölçümler bir uzman diyetisyen tarafından stadiometre ve Inbody 270 model kas-yağ analiz cihazı kullanılarak ölçüldü ve kaydedildi. Ayrıca serum ANGPTL-8 düzeyi ve biyokimyasal parametreler değerlendirilerek ölçüldü. ANGPTL-8 düzeyi enzim bağlantılı immünsorbent test (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: ANGPTL-8 düzeyleri erkeklerde ve sigara içenlerde anlamlı daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Vücut yağ yüzdesi ile ANGPTL-8 düzeyleri arasında düşük dereceli ve anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p<0.05$, $r<0.2$). ANGPTL-8 düzeyleri ile kreatinin ($p<0.05$, $r>0.2$). düzeyleri, protein kütlesi ve iskelet kası kütlesi ($p<0.05$, $r<0.2$) arasında anlamlı ve pozitif korelasyon saptandı. HbA1c, C-peptid ve lipid paneli ile ANGPTL-8 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p<0.05$). ANGPTL-8 değerleri için ADA 2025 klavuzu glisemik kontrol önerisi doğrultusunda HbA1c %9 değeri için bakılan ROC analizinde istatistiksel olarak anlamlı ayırdedicilik saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: ANGPTL-8 düzeylerinin T2DM patogenezi ve seyrindeki rolü tam olarak netleştirilememiş olsa da; sonuçlarımız kronik böbrek hastalığı olmak üzere çeşitli metabolik bozukluklarda daha detaylı bir inceleme ihtiyacını vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: T2DM, ANGPTL-8, C-peptid, antropometrik

,

ABSTRACT

Objective: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is one of the most common metabolic disorders worldwide. It is known to be associated with comorbidities that affect many organ systems, particularly microvascular and macrovascular complications. Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL-8) has been studied in various metabolic disorders as a molecule related to lipid and glucose metabolism. Although there are studies in the literature evaluating ANGPTL-8 levels in T2DM, conflicting results suggest that levels may be influenced by factors such as diabetes duration and metformin therapy. This study aimed to investigate the relationship between serum ANGPTL-8 levels and biochemical and anthropometric parameters in newly diagnosed T2DM patients not receiving any antidiabetic treatment.

Materials and Methods: The study was conducted with 142 newly diagnosed T2DM patients who presented to our hospital's Endocrinology and Metabolic Diseases outpatient clinics with various complaints between 07.02.2024 and 31.12.2024 and were diagnosed based on the current guidelines of the American Diabetes Association (ADA). Patients' age, sex, smoking status, family history, comorbidities, current medications, and employment status were recorded. Anthropometric measurements were taken and recorded by a certified dietitian using a stadiometer and the Inbody 270 body composition analyzer. Serum ANGPTL-8 levels and biochemical parameters were also evaluated and measured. ANGPTL-8 levels were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Results: ANGPTL-8 levels were found to be significantly higher in males and smokers ($p<0.05$). A low but statistically significant negative correlation was observed between body fat percentage and ANGPTL-8 levels ($p<0.05$, $r<0.2$). A significant positive correlation was found between ANGPTL-8 levels and creatinine ($p<0.05$, $r>0.2$), protein mass, and skeletal muscle mass ($p<0.05$, $r<0.2$). No significant association was found between ANGPTL-8 levels and HbA1c, C-peptide, or lipid panel parameters ($p<0.05$). In the ROC analysis for an HbA1c level of 9% in line with ADA 2025 glycemic control recommendations, ANGPTL-8 levels did not show statistically significant discriminative power ($p>0.05$).

Conclusion: Although the role of ANGPTL-8 in the pathogenesis and progression of T2DM has not yet been fully clarified, our findings emphasize the need for further investigation in various metabolic disorders, particularly chronic kidney disease.

Keywords: T2DM, ANGPTL-8, C-peptide, anthropometric

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) göreceli ya da mutlak insülin yetmezliğinin yanı sıra periferik dokularda görülen insülin direncinin neden olduğu önemli bir metabolik bozukluktur. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2025 raporuna göre dünya genelinde 2024 yılında yaklaşık 588.7 milyon diyabet hastası olduğu, 2050'de bu rakamın 850 milyonu aşabileceği öngörülmektedir (1). Yol açtığı mikrovasküler ve makrovasküler pek çok komplikasyonun sağlık sistemlerine oluşturduğu yükün ise yaklaşık 1 trilyon dolara ulaştığı düşünülmektedir. Hastalarının yaklaşık yarısının henüz tanı almadığı göz önüne alındığında; DM adeta bir pandemi gibi değerlendirilebilecek global bir sağlık problemi haline gelmiştir. Ülkemizde ise 2021 yılında yaklaşık 7 milyon diyabet hastası olduğu ve yetişkin nüfusun yaklaşık %15'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir (1,2).

Diyabetin çeşitli tipleri tanımlanmış olmasına rağmen vakaların büyük çoğunluğunu Tip 1 (T1DM) ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) oluşturmaktadır. Vakaların yaklaşık %10'unu oluşturan T1DM pankreasta insülin salgılayan β-hücrelerinin otoimmün aracılıklı yıkımı sonucu mutlak insülin eksikliğiyle ortaya çıkar. Diyabet hastalarının yaklaşık %90'ını oluşturan T2DM'nin ise patogenezi tam olarak aydınlatılamamasına rağmen genetik faktörlerin, yaşam tarzının, metabolik özelliklerin, kronik inflamatuvar ve oksidatif süreçlerin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (2). Mikro ve makrovasküler komplikasyonların da kaynağı olan bu inflamatuar ve oksidatif süreçler zaman içerisinde farklı mekanizmalarla β-hücrelerine hasar vermeye devam etmektedir. β-hücre rezervi ve fonksiyonu hakkında fikir veren C-peptid düzeyleri ise medikasyonlar ve değişken kan glukoz düzeyleri/glukotoksisite gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Buna ek olarak; hastalarda uzun vadeli komplikasyonları ve metabolik durumu öngördürecek glikozile hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri gibi parametreler gebelik, hemoglobinopatiler, kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi durumların varlığından etkilenebilmektedir. Bu nedenle de beta-hücre rezervi ve altta yatan patolojik proçeslerin seyrini gösteren bir biyobelirteç arayışı devam etmektedir. Bu amaçla anti-anjiyojenik pigment epitel kökenli faktör (PEDF), ileri gliklasyon son ürünleri (AGE'ler), dolaşımdaki mikroRNA'lar (miRNA'lar), proinsülin, inflamasyon markırları (interlökin-1 reseptör antagonistleri,

yüksek sensitif C-reaktif protein), aminoasitler (izolösin, alanin), lipid, lipoprotein ve apolipoproteinler, kolesterol dışı steroidler, gliserol düzeyleri ve anjiyopoietin benzeri proteinler (ANGPTL'ler) gibi pek çok faktör çalışılmıştır (3,4).

ANGPTL (1-8) ailesi metabolik sendrom, polikistik over sendromu (PKOS), obezite, diyabet, hipotiroidizm, sepsis, organ nakli, hematolojik maligniteler ve hipotiroidizm gibi pek çok patolojik tabloda çalışılmış sekiz proteinden oluşan bir grup glikoproteindir. Ağırlıklı olarak karaciğerden sentezlenen ANGPTL-8 lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe etmek için ANGPTL-3 ve ANGPTL-4 ile etkileşime giren bir proteindir (5,6). Diyabet ve PKOS başta olmak üzere; bu proteinin çeşitli morbidite ve metabolik bozukluklarla ilişkilendirilebileceğine dair bulgular mevcuttur. Hatta öncü çalışmalarda farelerde beta-hücre proliferasyonunun promotörü olduğuna ilişkin bulgular doğrultusunda "betatrofin" olarak adlandırılmıştır. Takip eden hayvan ve insan çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmesi üzerine betatrofin ismi tartışmalı hale gelmiştir (7). Ancak insülin direnci ve diyabet gelişimiyle ilgili çeşitli çalışmaları yapılmış olmasına rağmen yeni tanı almış tip 2 diyabet hastalarında yeterince araştırılmadığı gözlenmiştir.

Biz de bu çalışmada, DM'de bir biyobelirteç olarak ANGPTL-8'in etkinliğini daha iyi değerlendirmek için bu popülasyonu incelemeyi planladık. Amacımız bu hasta grubunda dolaşımdaki ANGPTL-8 düzeyleri ile antropometrik ölçümler ve tanı anında değerlendirilen rutin biyokimya parametreleri (HbA1c, C-peptid, lipid paneli, albüminüri düzeyi vb.) arasındaki ilişkiyi inceleyerek klinik takip ve tedaviye katkı sağlayabilecek bulguları ortaya çıkarmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Pankreas β-hücre fonksiyon bozukluğunun ve periferik insülin direncinin neden olduğu; çoklu organ sistemlerini etkileyen bir grup metabolik bozukluktur.

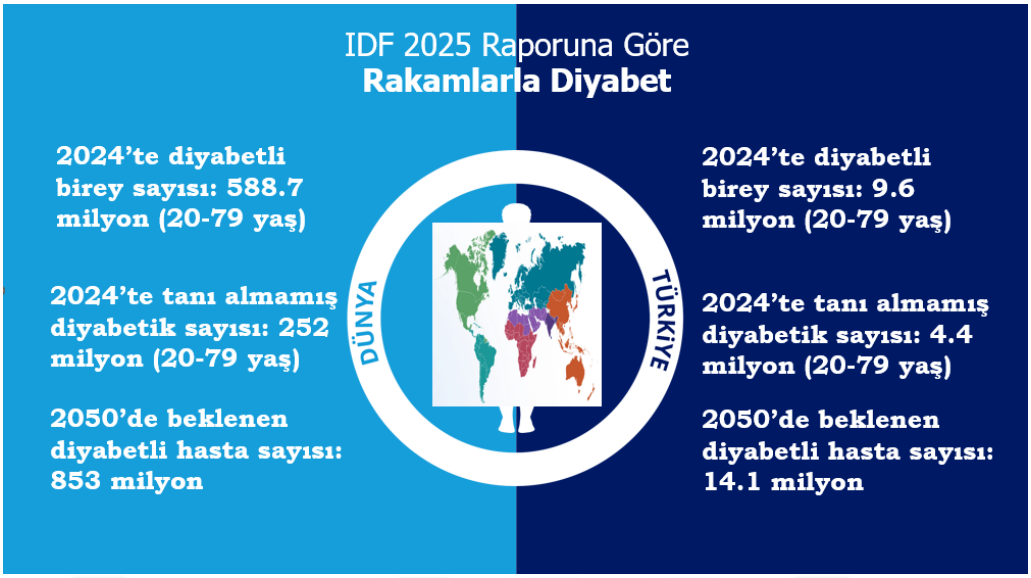
2.1.2. Tarihçe

Diabetes Mellitus'un tarihçesi antik çağlara kadar uzanmaktadır. Mısır kaynaklarında Milattan Önce (M.Ö) 1500'lü yıllarda aşırı susama ve sık idrara çıkma şikayetleri olan hastalardan ve tedavilerinde bitki ekstrelerinin kullanıldığından bahsedilmektedir. Çin kaynaklarında poliüri, polidipsi ve kilo kaybı olan hastaları spesifik bir hastalık olarak tarifleyen Chang Chung-Ching'in (M.S 160-209) metinlerine rastlanılmaktadır. Diyabetin ilk tam klinik tanımı Aulus Cornelius Celcius (M.Ö 30-M.S 50) tarafından ünlü eseri De Medicina'da yapılmıştır. Yunanca "geçip gitmek" anlamına gelen "diyabet" teriminin isim babası ise Kapadokyalı Aretaeus (M.S 81-133) olmuştur. Sonraki dönemlerde Romalı ve Hintli hekimler tarafından "idrar diyaresi" ve "susuzluk hastalığı" gibi tanımlamalar yapılmıştır. "Diabetes mellitus (şekerli idrar)" tanımı ise ilk olarak İngiliz hekim Thomas Willis tarafından 17.yüzyılda kullanılmıştır. Fransız fizyolog Claude Bernard (1813-1878) karaciğerde glikojenik etkiyi ve aşırı glikozun idrarla atıldığını ortaya koymuştur. Paul Langerhans 1869'da pankreas dokusunda sindirim enzimleri üreten hücrelerden farklı olarak dağılmış adacık hücrelerini tanımlamıştır. 1889'da Oskar Minkowski ve Joseph von Mering bir köpekte pankreası çıkararak diyabet oluştuğunu göstermiş, 1921'de de Frederick Banting, Charles Best bu deneyin bulgularını genişleterek pankreastan ilk defa insülini izole etmeyi başarmıştır. 11 Ocak 1922'de insülin ilk defa Leonard Thombson isimli 14 yaşında bir diyabetik hastada uygulanmış ve bu hayat kurtarıcı buluş 1923'te Nobel ödülüne layık görülmüştür. Bunu oral antidiyabetiklerin geliştirilmesi, pankreas nakli, rekombinan DNA insan insülininin üretilmesi gibi çığır açan buluşlar takip etmiştir (8-10).

2.1.3. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre 2024 yılında dünyada 20-79 yaş aralığında yaklaşık 590 milyon diyabet hastasının bulunduğu; dünyada diyabet nedenli ölümlerin ise yaklaşık 3.4 milyon olduğu düşünülmektedir. Hastaların %81'inin düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde olduğu tahmin edilmektedir (1). Diyabet hastalığının eskiden gelişmiş ülkelerde ön planda olan bir sağlık problemi olduğu düşünüldüğünde bu paradigmanın belirgin şekilde değiştiği aşikardır. Hastalığın multifaktöriyel etiyolojisini kanıtlar nitelikteki bu sonuç; kültürel ve çevresel etmenler gibi değişken faktörlerin etkisini ortaya koymaktadır. 2022 yılında yayınlanmış olan bir epidemiyoloji çalışmasında dünyada diyabet prevalansının 1990-2022 yılları arasında %7'den %14'e çıktığı belirtilmiştir. Ayrıca diyabetik olan erişkinlerin %50'sinden fazlasının tedavi almadığını gösteren bulgular; geleceğe yönelik projeksiyonlarla beraber değerlendirildiğinde oldukça düşündürücüdür (11). Bu veriler ışığında diyabetin bir pandemi olarak tanımlanıyor oluşu gerçekçi bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir.

Ülkemizde diyabet prevalansına ilişkin ilk popülasyon temelli çalışma olarak 1997-1998 yıllarında yürütülen Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışmasında (TURDEP-I) 20 yaş üstü erişkinlerde diyabet prevalansı %7.2 olarak saptanmıştır (12). 2006 yılında yayımlanan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasında ise 35 yaş üstü erişkin nüfusta tip 2 diyabet prevalansının %11.3 olduğu görülmektedir (13). TURDEP-I'den 12 yıl sonra ilk çalışmayla aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II çalışmasında ise diyabet prevalansının %16,5'a çıktığı izlenmiştir (14) (Şekil 1). IDF güncel verilerinin dünyada diyabet prevalansını %11.1 olarak bildirdiği göz önüne alındığında ülkemizde de diabetes mellitus'un epidemi boyutlarına vardığı görülmektedir (Şekil-1 ve 2).



IDF Diabetes Atlas 11th Edition - 2025 / diabetesatlas.org

Şekil-1: Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre dünya ve ülkemizde diyabetle ilişkili istatistikler

İlk 5 Ülke

	2024	2050
Diyabetli kişi sayısı en yüksek olan beş ülke (20-79 yaş)		
Türkiye	9,6 m	14,1 m
Rusya	7,6 m	7,7 m
Arnavutluk	6,5 m	6,1 m
Italya	5,0 m	4,7 m
İspanya	4,7 m	4,9 m
Yaşa göre standardize diyabet prevalansı en yüksek olan beş ülke (20-79 yaş)		
Türkiye	16,5%	18,6%
Karadağ	10,7%	12,3%
Arnavutluk	10,6%	12,3%
Portekiz	10,5%	12,2%
Hırvatistan	10,5%	12,2%

m = milyon

IDF Diabetes Atlas 11th Edition - 2025 | diabetesatlas.org

Şekil-2: Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre Avrupa'daki diyabet prevalansı

2.1.4. Sınıflandırma ve Patogenez

Diabetes Mellitus'un patogenezindeki kompleks özelliklerin keşfi zamanla çeşitli klinik bulguların kümeleştiği farklı diyabet tiplerinin tanımlanmasına yol açmıştır. Takip ve tedavi sürecinin etkin yönetilmesi için diyabet tipinin doğru şekilde saptanması gerekmektedir (2).

Dünya genelinde ulusal ve uluslararası çeşitli sınıflandırmalar bulunmaktadır. Bunlardan yaygın olarak kullanılanlar Dünya Sağlık Örgütü [(DSÖ)(World Health Organization)], Amerikan Diyabet Derneği [(ADA) (American Diabetes Association)], İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü [(UK-NICE) (United Kingdom–National Institute for Health and Care Excellence)] klavuzları olup; ülkemizde de bu amaçla oluşturulmuş Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) klavuzu bulunmaktadır (1,15-17). Bu klavuzlarda genel olarak tip 1, tip 2, gestasyonel diyabet ve diğer özellikli diyabet tipleri olarak ayrım yapılmakta ya da hibrid form/sekonder diyabet gibi ek başlıklar bulunmaktadır. Tablo 1'de etiyolojik sınıflandırma genişletilmiş olarak sunulmuştur. 2018'de tip 2 diyabette biyolojik fenotipe dayalı 5 alt tip tanımını yapan ve Avrupa Diyabet Çalışma Derneği'nin [(EASD)(European Association for the Study of Diabetes)] de desteklediği Ahlqvist ve ark.'nın önerilerine T2DM alt başlığında değinilecektir (18).

Tablo-1: Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması

Tip 1 Diabetes Mellitus 1)İmmün aracılıklı (Tip 1A) 2)İdiyopatik (Tip 1B)
Yetişkin Başlangıçlı Otoimmün Diyabet (LADA)
Tip 2 Diabetes Mellitus
Gestasyonel Diabetes Mellitus
Diğer Özellikli Diyabet Tipleri 1) β -hücre fonksiyonunda genetik defekt (monojenik diyabet tipleri) (MODY) Neonatal diyabet, Mitokondriyal DNA ve diğerleri 2) İnsülin etkisinde genetik defekt Leprechaunism, Lipoatrofik diyabet, Rabson-Mendenhall sendromu, Tip A insülin direnci ve diğerleri 3) Pankreas ekzokrin doku patolojileri Maligniteler, pankreatit, kistik fibröz, hemokromatozis ve diğerleri 4) Endokrin bozukluklar Hipertiroidi, feokromositoma, glukagonoma, akromegali, somatostatinoma ve diğerleri 5) İyatrojenik/kimyasal maruziyet Atipik anti-psikotikler, anti-viral ilaçlar, β-adrenerjik agonistler, statin grubu ilaçlar, glukokortikoidler, kalsinörin inhibitörleri, tiyazid grubu diüretikler, antiepileptikler, α-interferon, vacor ve diğerleri 6) İmmün-ilişkili nadir diyabet tipleri Anti-insülin reseptör antikorları, Stiff-Person sendromu ve diğerleri 7) Diyabetin görüldüğü genetik sendromlar Down sendromu, Prader-Will sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu, Porfiri, Klinefelter sendromu, Friedreich tipi ataksi ve diğerleri **8)** Enfeksiyonlarla ilişkili diyabet Sitomegalovirüs, SARS-CoV-2, konjenital rubella ve diğerleri

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu-Koronavirüs 2

2.1.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Otoimmün β-hücre yıkımına bağlı olarak mutlak insülin yetmezliği gelişimi ile karakterizedir. Diyabet hastalarının yaklaşık %10'unu oluşturduğu düşünülen T1DM genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşiminin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. İnsan lökosit antijeni (HLA) DQ2 ve DQ8'e sahip olanlarda, ailesinde T1DM öyküsü olanlarda, T1DM riskinin arttığı bilinmektedir (19). Genellikle 30 yaşın altında görülmekle beraber; insülin replasman ihtiyacının daha yavaş geliştiği ve daha

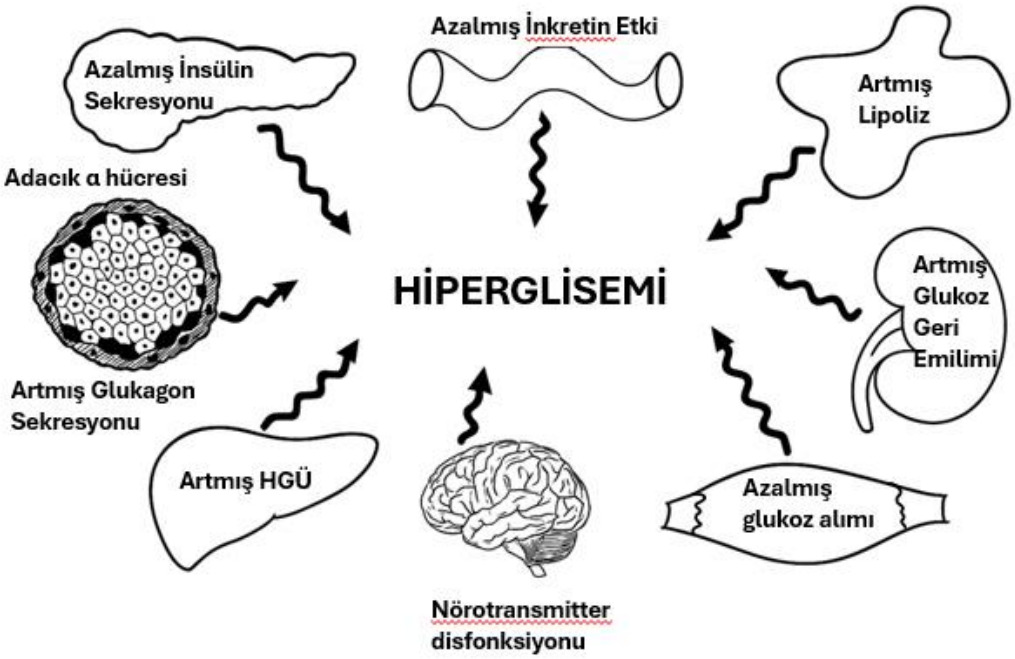
geç yaşta ortaya çıkan formlar da mevcuttur. Bu formlar otoimmün hücre hasarına bağlı gelişen (Tip 1A), idiyopatik gelişen (Tip 1B) ve anti-GAD (glutamik asit dekarboksilaz) pozitifliğinin izlendiği erişkin başlangıçlı otoimmün diyabet (LADA) olarak özetlenebilir (19).

Tip 1A'da hastaların normoglisemik olduğu evre 1'de sadece çoklu adacık otoantikorları pozitifliği saptanmaktadır. Presemptomatik evre 2'de buna disglisemi eşlik etmekte ve aşikar hipergliseminin ortaya çıktığı evre 3'te otoantikorların kaybı görülmektedir. Tip 1B'de otoimmüniteye ilişkin bulgu olmaksızın kalıcı insülinopeni gelişimi izlenir. LADA ise genellikle 30 yaş üstü bireylerde anti-GAD antikorunun pozitif olduğu bir otoimmünite varlığı ile ortaya çıkar. Bu özellikleriyle Tip 1A'ya benzerlik göstermesinin yanı sıra geç başlangıç ve başlangıçta insülin kullanımı gerektirmeyen yavaş progresyonu ile T2DM ile de karıştırılabilmektedir (19).

2.1.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Diyabetin multifaktöriyel mekanizmasının en belirgin ortaya çıktığı tipi olarak vakalarının %90-95'ını oluşturmaktadır. Fizyopatolojisi net olarak açıklanmamakla beraber; β hücre disfonksiyonuna eşlik eden periferal insülin direncinin temel mekanizmalardan biri olduğuna inanılmaktadır (19). Ağırlıkta olan görüş sellüler düzeyde insülin direncinin ilk ortaya çıkan bulgu olduğu ve β hücre disfonksiyonunun kompansatuar bir yanıt olarak ortaya çıkarak tabloya eşlik ettiği yönündedir. T2DM gelişen hastalarda tanıdan 13 yıl önce bile insülin direnci olduğunu tespit eden çalışmalar mevcuttur (20).

Defronzo'nun 1988 yılında T2DM fizyopatolojisine ilişkin önerdiği üçlü model (azalmış glukoz alımı, bozulmuş glukoz sekresyonu, artmış hepatik glukoz üretimi) 2009 yılında "Uğursuz Sekizli (Omnious Octet)" modeline evrilerek T2DM'deki multiorgan tutulumuna vurgu yapmaktadır (21). Bu modelde pankreastaki β-hücre disfonksiyonu, kas dokuda insülin direnci varlığı, α hücre anomalisi, inkretin etkide azalma, artmış lipoliz, beyindeki insülin direnci, renal glukoz geri emiliminin artması ve karaciğer dokusunda insülin direnci gibi 8 ana mekanizma göze çarpmaktadır (Şekil 3).

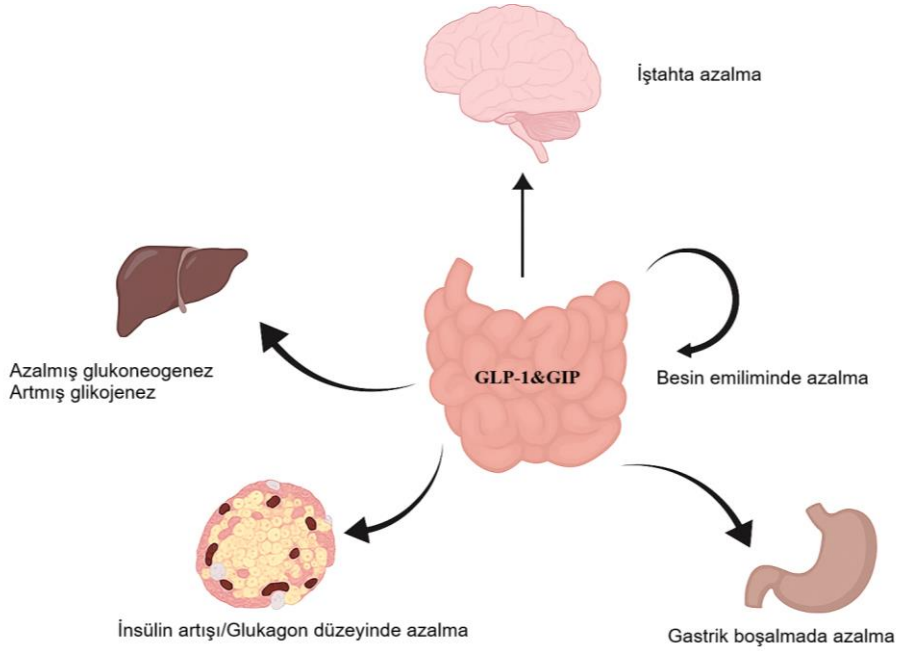


HGÜ: Hepatik glukoz üretimi

Ralph A. DeFronzo; From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1 April 2009; 58 (4): 773–795.

Şekil-3: Defronzo'nun T2DM'de önerdiği "uğursuz sekizli" modeli

Bu modelde gösterildiği gibi post-reseptör düzeyindeki patoloji nedeniyle gelişen insülin direnci glukozun hücre içine geçişini azaltarak kan glukoz düzeylerini yükseltmektedir. Pankreas kompansatuvar bir yanıt olarak insülin üretimini artırsa da zamanla bu üretim insülin direncine karşı yetersiz kalır. Hiperinsülinemiye rağmen sebat eden doku hipoglisemisi ve kontrinsüliner sistem hormon aktivitesinin artışı sonucu karaciğerde glukoneogenez artmaktadır. Buna yanıt olarak vücutta inflamatuvar sitokinler, lipoliz, renal glukoz reabsorbsiyon artışı gibi pek çok mekanizma işlemeye başlar. Gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu glukoza bağımlı olarak stimüle eden glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP) gibi inkretin hormonların yetersizliğinin de patofizyolojiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Şekil 4) (21). Yakın zamanlı çalışmalarda bu modele mikrobiyotadaki anomaliler gibi ek başlıklar da önerilmiş olup bununla ilişkili araştırmalar devam etmektedir (22).



GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1, GIP: Gastrik inhibitör polipeptid

Şekil-4: İnkretin hormonlar ve etkileri

Epidemiyolojik çalışmalarda aile öyküsünün, obezitenin, bel çevresinin, düşük fiziksel aktivitenin, sigara kullanımının, kötü uyku kalitesinin, düşük sosyoekonomik durumun ve Batı tipi beslenmenin T2DM gelişme riskini belirgin şekilde artırdığı gösterilmiştir (23). Meigs ve ark.'nın bir çalışmasında tek bir diyabetik ebeveynin çocuğunda T2DM gelişim riskinin 3.5 kata; her iki ebeveynin diyabetik olması halinde ise riskin 6 kata kadar çıktığı belirtilmektedir (24). Etiyolojik olarak bu risk faktörlerinin kesişim kümesinde bulunan obezite modifiye edilebilir en güçlü risk faktörüdür. Amerika'da yürütülen bir çalışmada; 13 yıllık bir takip süresi içerisinde beden kitle indeksi (BKİ) arttıkça T2DM riskinin arttığı; BKİ ≥28 olanlarda riskin 7.9 kata kadar çıktığı saptanmıştır (25). Aynı çalışmada bel çevresi ölçümlerinin BKİ'den daha iyi bir öngördürücü olduğunun vurgulanması; antropometrik ölçümlerin T2DM takip ve tedavisindeki önemini göstermesi açısından önemlidir. Diğer risk faktörleri de BKİ ve diğer komorbiditeler için düzeltme yapıldıktan sonra bile T2DM riskini anlamlı derecede artırmaktadır (26). Ahlqvist ve ark. tarafından 2018 yılında İsveç'te yürütülen bir kohort çalışmasında erişkin başlangıçlı diyabeti olan hastaları GAD antikorları, tanı yaşı, BKİ, HbA1c, HOMA2-B (Homeostatik Değerlendirme Modeli-İnsülin Direnci) ve HOMA2-IR değerlerine göre gruplandırmışlardır (18). Ciddi otoimmün diyabet (SAID), şiddetli insülin yetersizliği diyabeti (SIDD), şiddetli insülin

dirençli diyabet (SIRD), hafif obezite ilişkili diyabet (MOD) ve hafif yaşla ilişkili diyabet (MARD) olarak tanımlanan 5 diyabet tipi diyabetin heterojen doğasını vurgular niteliktedir (18).

Tip 2 DM genellikle uzun süre asemptomatik seyir göstermekle beraber tanıdan önce işlemeye başlayan patofizyolojik mekanizmalar iyi bilinen semptomları oluşturmaya başlar. Poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, ağız kuruluğu ve noktüri gibi klasik semptomlara ek olarak bulanık görme, inatçı enfeksiyonlar, kaşıntı gibi daha az sıklıkla görülen semptomlar tabloya eşlik edebilmektedir (2). T2DM tanısı öncesinde hastalarda glukoz disregülasyonunun ve insülin direncinin belirginleşmeye başladığı evre pre-diyabet olarak adlandırılmaktadır. Bu bireylerde yıllık T2DM'ye geçiş oranının %5-10 arası olduğu bilinmektedir. Prediyabet bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ya da ikisinin beraber bulunması olarak tanımlanmaktadır. Majör risk faktörleri fazla kilolu veya obez olmak, >45 yaşında olmak, sağlıksız beslenme, fiziksel inaktivite, çeşitli ilaçlar gibi T2DM ile ortak patolojilerdir (27).

2.1.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) gebeliğin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Tanısı gebeliğin 20.haftasından sonra konulmaktadır ve gebeliklerin yaklaşık %14'ünün GDM'den etkilendiği tahmin edilmektedir (2,28). GDM obstetrik ve neonatal komplikasyonlarla ilişkilidir. Ayrıca ileride hem annede hem de çocukta T2DM, obezite ve kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörlerinden birini oluşturur (29). Tanı için gebeliğin 24-28.haftaları arasında 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) olan tek aşamalı test ya da 50 gr glukoz yükleme testi sonucuna göre yapılan 100 gr OGTT olarak iki aşamalı test yaklaşımları uygulanmaktadır (2).

2.1.4.4. Diğer Özellikli Diyabet Tipleri

Pek çok farklı hastalıkla ilişkili ortaya çıkan diyabet alt tipleri mevcuttur. Monojenik diyabet genetik olarak tek bir genin mutasyonunun neden olduğu diyabeti tanımlamaktadır. Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY) diyabet vakalarının %1-5'i kadarını oluşturmaktadır. MODY'de genellikle 30 yaşından önce başlar;

obezite ve insülin direnci olmaksızın aile öyküsü ve korunmuş β hücre fonksiyonu görülür. 14 alt tipi olup altta yatan gen defektine göre seyri ve tedavisi değişkenlik gösterir. En sık görülen MODY tipleri ilk 3 tiptir. MODY 1 ve 3 sülfonilüreye iyi yanıt vermekteyken MODY 2 tedavisiz takip edilebilmektedir. Neonatal diyabet 6 aydan küçük bebeklerde görülen diyabettir ve kalıcı ya da geçici olarak 2 alt tipi bulunmaktadır. Sendromik diyabet ise genetik bozukluğa bağlı multisistemik özelliklerle beraber diyabetin de görüldüğü tabloları tanımlamaktadır (30). Daha az sıklıkla gelişen diğer diyabet türleri Tablo 1'de özetlenmektedir.

2.1.5. Tarama

T1DM'de rutin tarama yapılmamakla beraber klasik diyabet semptomları mevcut ise kan glukoz ölçümü yapılması önerilmektedir. T2DM'de riskli olarak değerlendirilen bireyler ve önerilen tarama sıklığı Tablo 2'de özetlenmiştir (2,19). Tüm erişkinlerin T2DM için taranması gerektiğine ilişkin önerilerin artık 35 yaş üstüne çekilmiş olması da diyabetin tüm dünyada artan prevalansının bir göstergesidir.

Tablo-2: Asemptomatik erişkinlerde diyabet ya da prediyabet için önerilen tarama kriterleri

1) BKİ≥25 kg/m^2 bütün erişkinlerde şu risk faktörlerinden bir ya da daha fazlası varsa tarama düşünülmelidir: • Birinci derece akrabada diyabet öyküsü • Yüksek riskli ırk ve etnisite öyküsü (örn.Afrika/Asya kökenli Amerikalı, Latin vb). • Kardiyovasküler hastalık öyküsü • Hipertansiyon varlığı (≥130/80 mmHg ya da tedavi öyküsü) • <35 mg/dL HDL düzeyi ve/veya >250 mg/dL trigliserid düzeyi • Polikistik over sendromlu bireyler • Fiziksel inaktivite • İnsülin direnciyle ilişkili diğer klinik durumlar (ciddi obezite, akantozis nigricans, metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı)
2) Prediyabet hastalar yıllık olarak taranmalıdır.
3) GDM tanısı olanlar her 1-3 yılda bir taranmalıdır.
4) Bütün erişkinler için tarama 35 yaşında başlamalıdır.
5) Tarama sonuçları normalse testler en az 3 yıllık aralıklarla tekrarlanmalı, hastanın durumuna göre daha erken tekrarlama açısından değerlendirilmelidir.
6) Diğer yüksek riskli gruplar (HIV pozitif bireyler, riskli ilaç kullanımı olanlar, pankreatit öyküsü bulunanlar, periodontal hastalık öyküsü olanlar gibi) yakın takip edilmelidir.

BKİ: Beden kitle indeksi, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

Fazla kilolu ya da obez olan çocuk ve adölesanlarda risk faktörleri mevcutsa (annede DM ya da GDM öyküsü, ailede T2DM öyküsü, insülin direnci bulguları vb.) tarama önerilmektedir (19).

TEMD Türk toplumunda makrozomik doğum, önceki doğumlarda GDM öyküsü, ileri yaş, obezite, PKOS, aile öyküsü gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak bütün gebelerde 24-28.haftalar arasında tek aşamalı ya da iki aşamalı OGTT ile mutlaka GDM taraması yapılmasını önermektedir (2).

Doğumdan sonraki ilk 6 ay içinde diyabet tanısı alan bebekler neonatal diyabet, ailede üst kuşakta diyabet öyküsü olan ve T1DM/T2DM tipik özelliklerini taşımayan diyabetik çocuklar ve genç erişkinler de MODY gibi monojenik diyabet tipleri açısından değerlendirilmelidir (19).

2.1.6. Tanı

Glukoz metabolizması bozukluklarının ve DM'nin tanısında açlık plazma glukoz (PG) ölçümleri, 75.gr OGTT 2.saat PG ölçümleri, rastgele PG ölçümleri ve Hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümleri kullanılmaktadır. Kan glukoz düzeylerinin ölçümü plazma/kan, kapiller, venöz gibi pek çok farklı yoldan yapılabilmektedir. Kapiller kandaki ölçüm değerleri venöz plazmadan daha düşük saptanmaktadır (31). PG ile tanı için Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirttiği standart eşik değerler kullanılmaktadır (32). HbA1c düzeyinin kullanımı uzun yıllar standardizasyonun sağlanamaması nedeniyle tartışmalı olmuştur. 2008 yılında yayınlanan Uluslararası Uzman Komitesi Raporu'nda da belirtildiği gibi standardizasyona uymak koşuluyla ≥%6.5 HbA1c değeri DM tanısı için eşik değer olarak kabul edilmiştir. Ülkemizde de HbA1c için dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) standartları kullanılmaktadır (2,33).

TEMD ve ADA'nin güncel önerileri doğrultusunda aşikar DM ve prediyabet için tanı kriterleri Tablo 3'te verilmiştir (2,19).

Tablo-3: Glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları ve Diabetes Mellitus tanı kriterleri

Test	Normal	Prediyabet*	Diabetes Mellitus**
Açlık Plazma Glukozu	<100 mg/dL	100–125 mg/dL (BAG)	≥126 mg/dL
2. saat OGTT (75 g)	<140 mg/dL	140–199 mg/dL (BGT)	≥200 mg/dL
HbA1c (%) (NGSP standartlarına göre)	<%5.7	%5.7 – %6.4	≥ %6.5
Rastgele Plazma Glukozu	–	–	≥200 mg/dL + klasik semptomlar

BAG: Bozulmuş açlık glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
*Prediyabet tanısı için kriterlerden birinin karşılanması yeterlidir
**DM tanısı için kriterlerden birinin karşılanması yeterlidir

T2DM'de antidiyabetik ilaç kullanmadan en az 3 ay boyunca HbA1c <%6.5 ve/veya APG <126 mg/dL izlenen hastalar remisyonda kabul edilmektedir (34).

2.1.7. Komplikasyonlar

DM uzun süreli ve multisistemik tutulum ile karakterize bir kronik hastalık olarak pek çok komplikasyon ile yakın ilişkilidir. Bu komplikasyonlardan bazıları akut olarak gelişirken; pek çoğu kronik ve birbirleriyle yakın ilişki içerisinde seyreder.

2.1.7.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz (LA) ve hipoglisemi olarak özetlenebilir (2). DKA daha çok T1DM'de görülen ve mutlak insülin eksikliği üzerine presipitan faktörlerin (enfeksiyonlar, ilaçlar, insülin kullanımının bırakılması vb.) eklenmesiyle ortaya çıkan ağır bir metabolik bozukluk olarak karşımıza çıkar. Hiperglisemi, ketonemi, ketonüri ve asidoz tablosuyla seyreden bu tablonun tedavisi insülin infüzyonu ve intravenöz hidrasyon uygulanmasıdır. Tedavinin amacı doku perfüzyonunun ve sıvı-elektrolit imbalansının düzeltilmesidir. HHD'nin klinik tablosu da DKA'ya benzemekle beraber; temel etiyoloji belirgin dehidratasyondur. Bu tabloda yeterli miktarda bazal insülin üretim

kapasitesinin bulunması nedeniyle ketonemi izlenmez. Tedavisi DKA ile benzer olup sıvı replasmanı daha ön plandadır (2).

Laktik asidoz genellikle dokuların perfüzyonu ve oksijen kullanımındaki ciddi bir bozukluğun göstergesi olan ağır bir metabolik asidoz tablosudur. Kan laktat düzeyinin >5 mmol/L olması şeklinde tanımlanır ve doku hipoksisine neden olan ciddi metabolik bozukluklarla (dirençli KY, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, iskemik kalp hastalığı, ağır enfeksiyonlar, organ yetmezlikleri) veya ilaç kullanımı ile (nadiren biguanidler) ilişkilidir. Tedavisinde hemodinamik stabilitenin sağlanması ve altta yatan tablonun düzeltilmesi esastır (2).

Hipoglisemi DM'li hastalarda <70 mg/dL kan glukoz düzeyi olarak tanımlanmaktadır (19). Hipoglisemi genellikle oluşturduğu bulgular (titreme, anksiyete, konuşmada zorluk, konfüzyon) ve neden olabileceği düşme vb.durumlar nedeniyle hastalar için oldukça korkutucudur. Hastanın tedaviye uyumu başta olmak üzere pek çok uzun vadeli komplikasyonun gelişimiyle de yakından ilişkilidir (2). Sık hipoglisemi atakları kontrinsüliner hormonların sürekli salınımına yol açar. Bu da hipo-hiperglisemik dalgalanmaya bağlı metabolik stres ile komplikasyon gelişimini hızlandırmaktadır. Ayrıca zamanla gelişen otonomik disfonksiyon nedeniyle hastanın hipoglisemik atakları hissedebilme kapasitesi giderek azalmaktadır. Bu nedenle diyabet tedavisinde bireyselleştirilmiş yaklaşım uygulanması, ilaçların ve hastanın beslenme/fiziksel aktivite rutininin iyi değerlendirilmesi önemlidir. T1DM hastalarda daha sık olarak kullanılan sürekli glukoz izlemi (CGM) gibi yöntemlerle glisemik seyrin hedef aralıkta kalma süresinin (TIR) değerlendirilmesi bu komplikasyonu yönetmeye yardımcı olabilir (35).

2.1.7.2. Kronik Komplikasyonlar

Diyabette kronik komplikasyonlar diyabet pandemisinin sağlık sistemleri üzerindeki belirgin etkisinin asıl nedenleridir. Komplikasyonlar mikrovasküler, makrovasküler ve diğerleri olarak gruplandırılabilir.

Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik retinopati, nefropati ve nöropatidir. Diyabetik retinopati ve nefropati tüm dünyada körlüğün ve kronik böbrek hastalığının (KBH) önde gelen sebepleridir. Diyabetik nöropati genellikle alt ekstremiteleri

etkileyen simetrik ve sensöriyel bir polinöropati olarak ortaya çıkar. Diyabetik ayak gelişimiyle de yakından ilişkilidir. Bu nedenle DM hastalarına yıllık fundus muayenesi, albümin-kreatinin (mikroalbüminüri) oranı ölçümü ve yıllık nörolojik muayene yapılması önerilmektedir (19).

Makrovasküler komplikasyonlar aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH), kalp yetmezliği (KY), serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığıdır. DM hastalarının yaklaşık %60-75 kadarı makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir (2). Bu nedenle bu komplikasyonların önlenmesinde kan basıncı ve lipid kontrolünün sağlanması; NT-proBNP (N-terminal pro-B tipi Natriüretik Peptid) ile tarama yapılması önerilmektedir. Kardiyovasküler risk hesaplamasında kullanılan Sistematik Koroner Risk Tahmin Skoru-2 (SCORE-2) gibi güncel sistemler genellikle DM olmayan hastaları değerlendirmekte olup; DM hastaları doğrudan yüksek riskli ya da çok yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (36).

Diğer kronik komplikasyonlar diyabetik ayak, periodontal hastalıklar ve dermopati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla da yakın ilişkili patolojilerdir. Ayrıca doğrudan DM'nin komplikasyonu olarak değerlendirilmemekle beraber metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) ve metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) de T2DM'li hastalarda sık olarak görülmektedir. T2DM'li obez hastaların %90'ından fazlasında MASH olduğu bilinmekte olup; diyabetli hastaların bu açıdan da değerlendirilmesi önerilmektedir (37).

2.1.8. Tedavi

Diyabet tedavisindeki temel amaçlar glisemik kontrolü sağlamak, diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarını önlemek, yaşam kalitesini arttırmak ve mortaliteyi azaltmak olarak sayılabilir. Diyabetin çoklu sistemik etkileri ve uzun süreli seyri nedeniyle tedavi sürecinin bireyselleştirilmesi ve hastanın aktif şekilde katılımı önem arzeder. Bu nedenle farmakolojik tedaviler kadar yaşam tarzı değişiklikleri ve hasta eğitimi de azami öneme sahiptir. Bu tedavilerin sonucunda ulaşılmak istenen glisemik ve metabolik hedefler Tablo 4'te verilmiştir (2).

Tablo-4: Erişkinde diyabet tedavisiyle ulaşılması hedeflenen glisemik ve metabolik hedefler

Parametre	**Hedef**
HbA1c	≤%7
Açlık plazma glukozu	80-130 mg/dL
2.saat plazma glukozu	<160 mg/dL
Total kolesterol	<200 mg/dL
Trigliserid	<150 mg/dL
LDL	<100 mg/dL (ek risk faktörü yoksa)
HDL	>40 mg/dL (Erkek), >50 mg/dL (Kadın)
Kan basıncı	<140/90 mmHg
Kilo kontrolü sağlanması	

HbA1c: Glikozile hemoglobin A1c, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

2.1.8.1. Yaşam Tarzı Değişikliği ve Diyabet Eğitimi

Tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite ve kilo kontrolü tedavinin temelini oluşturmaktadır. Ayrıca sigara ve alkol gibi alışkanlıkların azaltılması, uyku ve stres yönetimi gibi müdahaleleri de kapsar.

2.1.8.2. Farmakolojik Tedaviler

T2DM'de farmakolojik tedavi seçenekleri arasında biguanidler (metformin), sülfonilüreler, meglitinidler, tiazolidindionlar (TZD), alfa-glukozidaz inhibitörleri, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, sodyum-glukoz kotransportör 2 (SGLT-2) inhibitörleri, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), gastrik İnhibitör Polipeptid (GIP) agonistleri, insülinler ve amilin analogları gibi pek çok tedavi seçeneği bulunmaktadır (2,38).

-Biguanidler: Bu gruptaki tek ilaç olan metforminin etki mekanizması halen tam olarak açıklanamamıştır. Karaciğerde glukoneogenezi inhibe eder ve periferal dokularda insülin duyarlılaştırıcı etki gösterir. Metformin'in yan etkileri arasında

gastrointestinal yakınmalar, laktik asidoz ve kontrast nefropatisine yatkınlık yaratma bulunmaktadır.

-Sülfonilüreler: Pankreas β hücrelerinde ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının sülfonilüre reseptörü 1 (SUR1) subünitini inhibe ederek insülin sekretagogu etki gösterirler. Glimepirid, glipizid, glibenklamid, gliklazid başlıca sülfonilüreler olup T1DM'de ve hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

-**Meglitinidler:** Sülfonilüreler gibi beta hücrelerde SUR1 subünitine (başka bağlanma bölgesinden) bağlanarak insülin sekretagogu etki gösterirler. Repaglinid ve nateglinid başlıca meglitinidler olup sülfonilürelerden farklı olarak ileri evre KBH'lı hastalarda da kullanılabilmektedirler.

-Tiazolidindionlar: Peroksizom Proliferatör Aktif Reseptör Gama **(**PPAR-γ) agonisti olarak anti-inflamatuvar, insülin sensitizan ve adipoz doku redistribütörü etki gösterir. Bu gruptan ülkemizde sadece pioglitazon kullanılmakta olup NYHA III/IV KY, osteoporoz, aktif karaciğer hastalığı gibi durumlarda kullanımı kontrendikedir.

-Alfa-glukozidaz inhibitörleri: Glisemik kontrol etkisi sınırlı olan bu grupta akarboz ve miglitol bulunmaktadır. Bağırsaklarda alfa-glukozidaz enzimini inhibe ederek kompleks karbonhidratların sindirilmesini geciktirir.

-Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri: DPP-4 enzimini inhibe ederek GLP-1 ve GIP seviyelerini arttırırlar. Sitagliptin, linagliptin, vildagliptin, saksagliptin sık kullanılan DPP-4 inhibitörleri olup hipoglisemi yapmamaları nedeniyle özellikle yaşlı popülasyonda güvenle kullanılabilmektedir. Pankreatit öyküsü olan hastalarda kullanımları kontrendikedir.

-Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri: İnkretomimetik etki göstererek mide boşalmasını geciktirir ve iştahı azaltırlar. Eksenatid, liraglutid, semaglutid, liksisenatid, dulaglutid en sık kullanılanları olup gastroparezide, pankreatit öyküsü olanlarda ve medüller tiroid kanseri öyküsü olanlarda kullanımları kontrendikedir.

-Gastrik inhibitör polipeptid agonistleri: İnkretin bir hormon olan GIP'ın GLP-1 agonistlerine benzer etkileri bulunmakla beraber; hayvan çalışmalarında hem reseptör antagonistlerinin hem de agonistlerinin kilo kaybı yapabildiğine ilişkin bulgular mevcuttur (39). Tirzepatid bu gruptan bir ajan olup GIP/GLP-1 çift agonisti olarak T2DM ve obezite tedavisinde onay almıştır.

-Sodyum-glukoz kotransportör 2 inhibitörleri: SGLT2 taşıyıcı proteinini inhibe ederek proksimal tübülden glukoz reabsorbsiyonunu azaltırlar. Dapagliflozin ve empagliflozin ülkemizde de kullanılan SGLT2 inhibitörleri olup yurt dışında hem kardiyoprotektif hem de renoprotektif etkileri nedeniyle T2DM dışında KBH ve KY'de endikasyon onayı almıştır (40,41).

-İnsülinler: T1DM'de mutlak tedavi olarak; T2DM'de ve ara diyabet formlarında beta hücre rezervi azaldığında kullanılan en etkili hipoglisemik ajanlardır. Ultra kısa etkili (insülin aspart, lispro, glulizin), kısa etkili (regüler insülin), orta etkili [NPH (Nötr Protamin Hagedorn) insülin], uzun etkili (insülin glarjin, detemir, degludek) ve premiks formları (çeşitli oranlarda Regüler+NPH, Aspart+Aspart protamin, Lispro+Lispro protamin) mevcuttur. Subkutan enjeksiyonlar şeklinde uygulandığından hasta öğünlerine ve yaşam tarzına göre düzenlenmesi gerekmektedir. Kullanımı sırasında hipoglisemi ve özellikle T2DM'de anabolizan etkisi nedeniyle kilo alımı açısından dikkatli olunmalıdır.

-Amilin analogları: Pramlintid tek onay almış amilin analoğudur. İnsülinle birlikte salgılanan endojen amilinle benzer şekilde çalışarak mide boşalmasını yavaşlatır ve insülin dozlarını azaltır. Yemeklerden önce subkutan uygulanma gerekliliği hastada enjeksiyon sayısını arttırdığından artık pek kullanılmamaktadır.

Bu geniş farmakolojik tedavi yelpazesinde görülen yan etkiler Tablo 5'te; T2DM'de kullanımına ilişkin ADA Diyabette Bakım Standartları 2025'te önerilen güncel tedavi algoritması ise Tablo 6'da sunulmaktadır (19).

Tablo 5: Tip 2 DM'de farmakolojik tedavilerin yan etkileri

	Yan etkiler
Metformin	Gastrointestinal irritasyon Abdominal kramp Diyare Ağızda metalik tat B12 vitamin eksikliği Nadiren laktik asidoz
İnsülin salgılatıcı ilaçlar (Sulfonilüreler ve Glinidler)	Hipoglisemi Kilo artışı Nadiren alerji, deri döküntüleri Nadiren hepatotoksisite, agranülositoz, kemik iliği aplazisi, porfiri atağının uyarılması
Tiazolidindionlar	Ödem Anemi Konjestif kalp yetmezliği Sıvı retansiyonu Transaminaz düzeylerinde artış Kardiyovasküler olay riskinde artış Graves oftalmopatisinde alevlenme riski Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artış ve kemik kitlesinde azalma
Alfa glukozidaz inhibitörleri	Dispeptik yakınmalar Diyare Karaciğer enzimlerinde reversibl artış Nadiren demir eksikliği anemisi
GLP-1 reseptör analogları	Bulantı, kusma Diyare Konstipasyon, karın ağrısı Kalp hızında minimal artış Pankreatit ve safra taşı oluşumu Gastroparezi ve ileus Tiroid bezinde C-hücre hiperplazisi (liraglutid) Diyabetik retinopatide kötüleşme (semaglutid)
DPP-4 inhibitörleri	Üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri yakınmalar Baş ve eklem ağrısı Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskinde artış (saksagliptin) Nadiren pankreatit, büllöz pemfigoid, kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı, artrit
SGLT2 inhibitörleri	Poliüri Dehidratasyon Hipotansiyon Öglisemik ketoasidoz LDL-kolesterol ve serum kretinin düzeyinde artış Genitoüriner enfeksiyonlar Nadiren Fournier gangreni gelişimi
İnsülinler	Hipoglisemi, kilo artışı, enjeksiyon bölgesinde lipohipertrofi

GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1, DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4, SGLT-2: Sodyum glukoz kotransporter, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

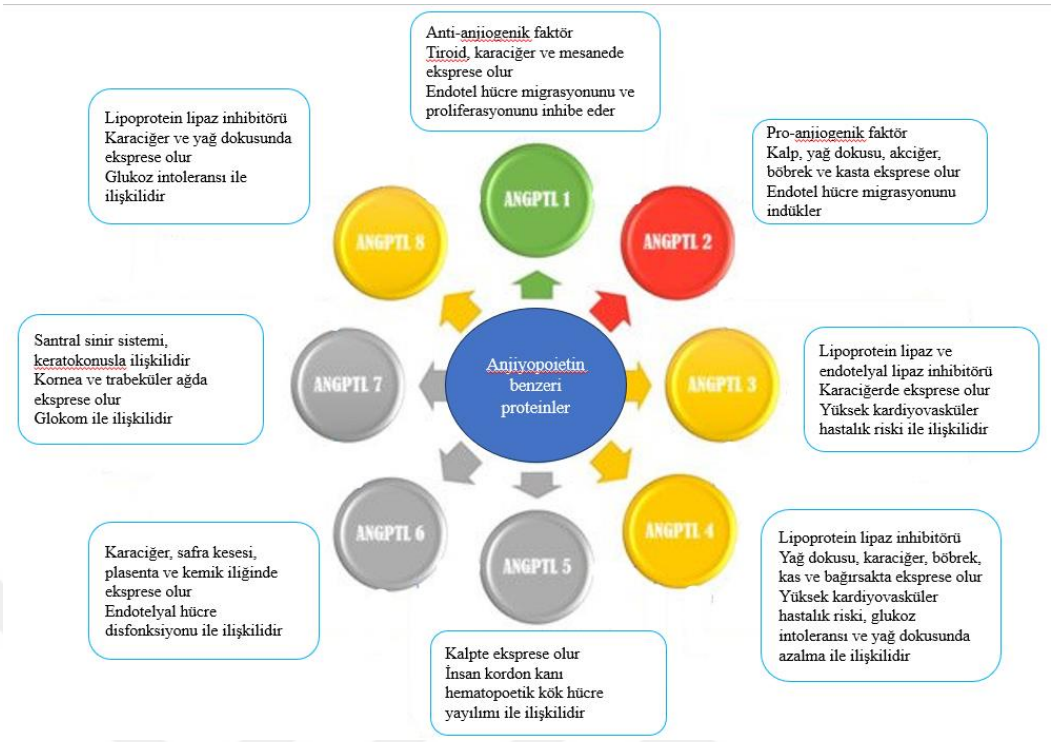
Tablo 6: ADA Diyabette Bakım Standartları 2025'e göre T2DM farmakolojik tedavi önerileri

Başlangıç Durumu	**Tedavi Önerisi**
Yeni tanı, HbA1c < %9	Metformin
HbA1c ≥ %9	Metformin + ek ajan
HbA1c ≥ %10, PG ≥ 300 mg/dL veya belirgin semptomlar varsa	İnsülin tedavisi
ASKVH mevcutsa	GLP-1 RA veya SGLT-2 inhibitörü
KY mevcutsa	SGLT-2 inhibitörü
KBH mevcutsa	SGLT-2 inhibitörü veya GLP-1 RA
MASLD ve MASH varlığında	TZD, GLP-1 RA, GIP/GLP-RA
Kilo kaybı hedefleniyorsa	GLP-1 RA veya SGLT-2 inhibitörü
Hipoglisemi riski azaltılmak isteniyorsa	DPP-4 inhibitörü, GLP-1 RA, SGLT-2 inhibitörü veya TZD
Maliyet önemli bir faktör ise	Sulfonilüre veya TZD

HbA1c: Glikozile hemoglobin A1c, PG: Plazma glukozu, ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, GLP-1 RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti, SGLT-2: Sodyum glukoz kotransporter inhibitörü-2, KY: Kalp yetmezliği, KBH: Kronik böbrek hastalığı, MASLD: metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı, MASH: metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit, TZD: Tiazolidindion, GIP: Gastrik inhibitör polipeptid

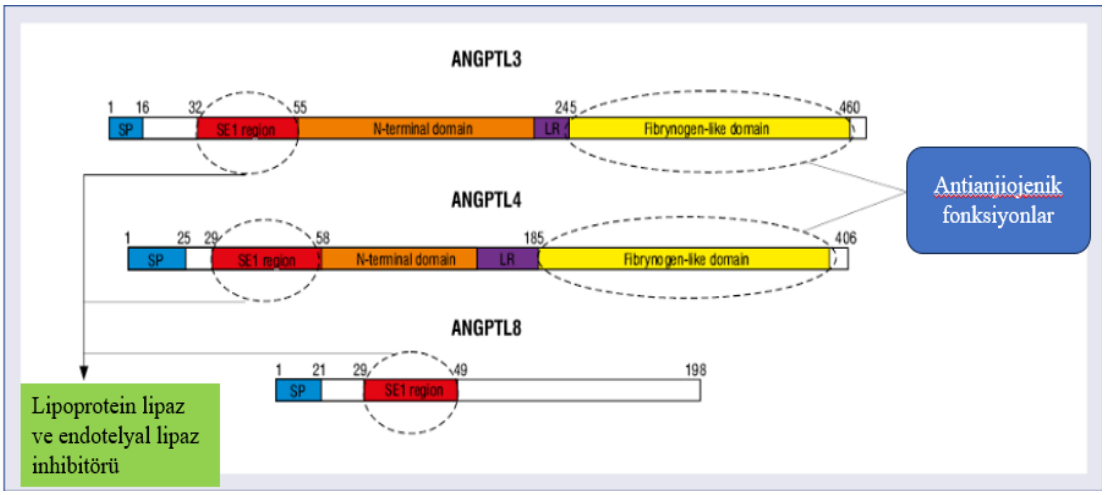
2.2. ANJİYOPOİETİN BENZERİ PROTEİN-8

ANGPTL protein ailesi 8 üyelik ve pleotropik özellikler taşıyan bir ailedir. Sıklıkla anjiyogenez, kök hücre artışı, inflamasyon, doku remodelingi ve lipid metabolizmasına katılır (42). Bu ailenin özellikleri Şekil-5'te verilmiştir (43). ANGPTL'ler N-terminal ve fibrinojen benzeri C-terminal kısmından oluşur. ANGPTL-3, ANGPTL-4 ve ANGPTL-8'in lipoprotein lipaz aktivitesinin düzenlenmesinde önemli rolleri olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir (42). LPL; plazmadaki trigliseridlerin majör formları olan şilomikron ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) içindeki trigliseridin hidrolizini katalize eden önemli bir hız sınırlayıcı enzimdir (Şekil-6) (44).



Zajkowska, M. (2021, August 24). *Angiopoietin-like Proteins*. In *Encyclopedia*. Encyclopedia. https://encyclopedia.pub/entry/13504

Şekil-5: Anjiyopoietin benzeri protein ailesinin özellikleri: Yeşil renk- antianjiogenik özellikler; kırmızı renk-anjiojenik özellikler; sarı renk-lipoprotein lipaz inhibitörü; gri renk-spesifik fonksiyonu yok



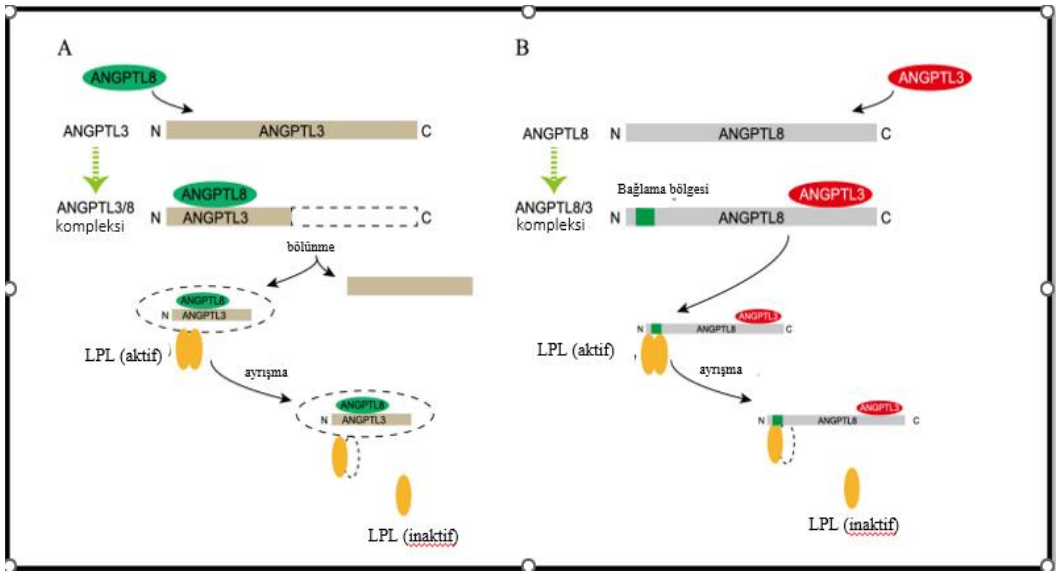
Surma S, Romańczyk M, Filipiak KJ. Angiopoietin-like proteins inhibitors: New horizons in the treatment of atherogenic dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. Cardiol J. 2023;30(1):131-142. doi: 10.5603/CJ.a2021.0006. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33470417; PMCID: PMC9987553.

Şekil-6: Anjiyopoietin benzeri protein (ANGPTL) 3, 4 ve 8'in yapısı. EL-endotelyal lipaz; LPL-lipoprotein lipaz; LR-bağlayıcı bölge; SE1 bölgesi- spesifik epitop 1.

"Lipasin, CR19orf80, "refeeding induced in fat and liver (RIFL)" olarak da bilinen ANGPTL-8 ise 19p13.2 kromozomda kodlanır. 198 aminoasitlik bir proteindir ve 22-24 kDa ağırlığa sahiptir. Klasik anjiyopoietin benzeri proteinlerden farklı olarak fibrinojen benzeri kısım içermez Karaciğerde ve adipoz dokularda sentezlenen ANGPTL-8 etkisini ANGPTL-3 ve ANGPTL-4 üzerinden gösterir (Şekil 4). LPL aktivitesini ANGPTL-3 ile heterodimerleşerek baskılarken; diğer düzenleyici faktör olan ANGPTL-4'ü de dolaylı olarak antagonize eder (6,42).

2.2.1. ANGPTL-8 ve ANGPTL-3 Arasındaki İlişki

ANGPTL-3 lipid metabolizmasına da katkıda bulunan ve hepatojenik olarak sekrete edilen bir moleküldür. Çalışmalar ANGPTL-3'ün lipid metabolizmasında düzenleyici bir rol oynamak için ANGPTL-8'e ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. ANGPTL-8 nakavt farelerde ANGPTL-3 enjeksiyonu yapılması trigliserid düzeylerini anlamlı olarak etkilememiştir. Bu bulgu da ANGPTL-3'ün LPL aktivitesi üzerindeki etki mekanizmasının ANGPTL-8'e ihtiyaç duyduğunu kanıtlar niteliktedir (Şekil-7) (42). ANGPTL-8 proteinin C-terminalinde bağlanma alanını kapatan kısa bir heliks yapı olduğu için tek başına LPL aktivitesini inhibe edemediği tespit edilmiştir (45).



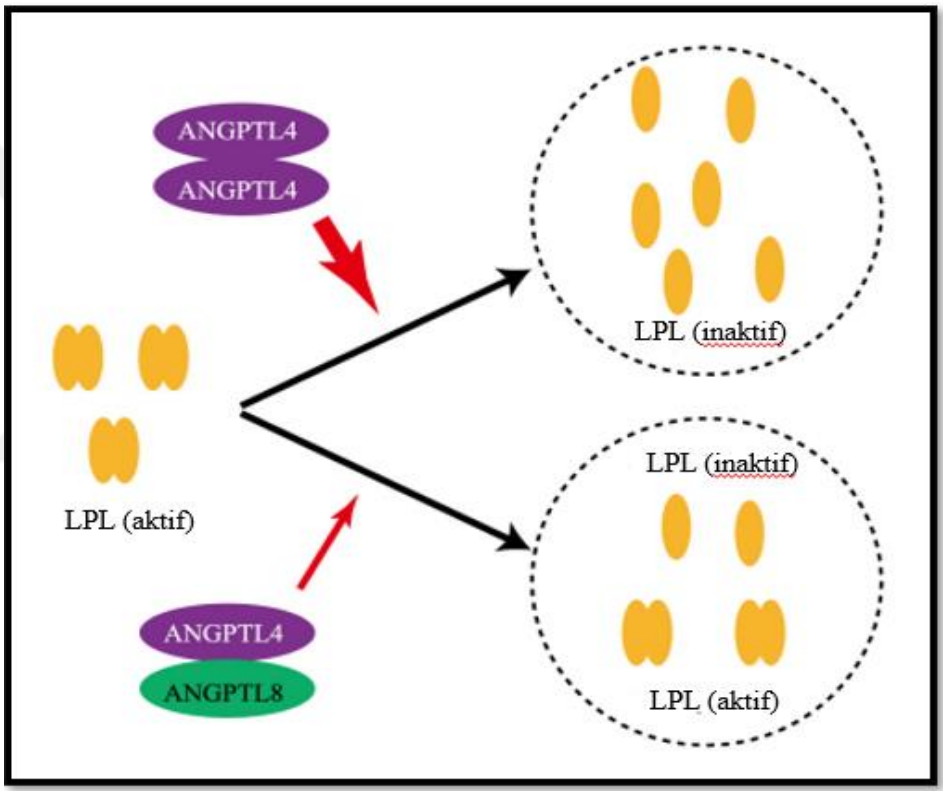
LPL- Lipoprotein lipaz., ANGPTL: Anjiyopoietin benzeri protein

Şekil-7: ANGPTL-3 ve ANGPTL-8 arasındaki etkileşim.

A. ANGPTL-3'ün primer bir rolünün olduğu ve ANGPTL-3 ile ANGPTL-8 arasındaki etkileşime dair geleneksel bakış açısı. ANGPTL-8 ANGPTL-3'ün N-terminaline bağlanarak ANGPTL-3'ün çıkarılmasına neden olurken ANGPTL-3'ün aktif bir rol oynayan N-terminali kalır. **B.** ANGPTL-8'in primer bir rol oynadığı ve ANGPTL-3 ile ANGPTL-8 arasındaki etkileşime dair yeni bakış açısı. ANGPTL-3 ANGPTL-8'in C-terminaline bağlanarak ANGPTL-8'in aktif rolünü uygulatan N-terminal alanını açığa çıkarır (42).

2.2.2. ANGPTL-8 ve ANGPTL-4 Arasındaki İlişki

ANGPTL-4 bu protein ailesinin yaklaşık 50 kD büyüklüğünde bir üyesidir. Farelerde genel olarak beyaz ve kahverengi adipoz dokudan salgılandığı; adipositlerde LPL sekresyonunu azaltabildiği bilinmektedir. ANGPTL-4 de ANGPTL-3 gibi ANGPTL-8 ile bir kompleks oluşturabilmektedir. Ancak ANGPTL-4/8 kompleksinin LPL inhibitör aktivitesi ANGPTL-4'ün tek başına aktivitesine kıyasla daha düşüktür. Bu da ANGPTL-8'in ANGPTL-4'ün doğal bir inhibitörü olduğuna işaret etmektedir (Şekil-8) (42).



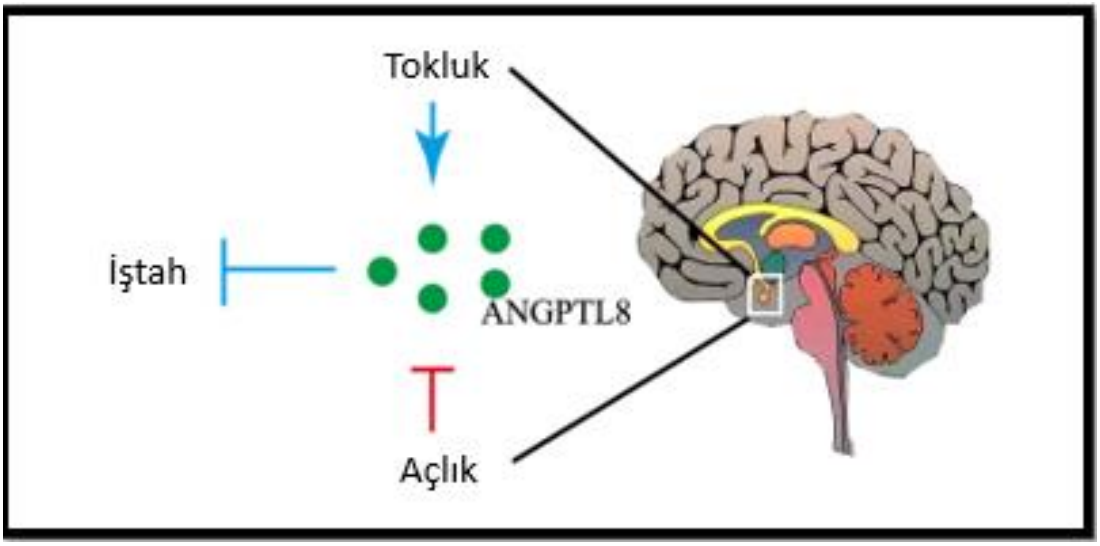
ANGPTL: Anjiyopoietin benzeri protein

Şekil-8: ANGPTL-8 ve ANGPTL-4 arasındaki etkileşim. Lipoprotein lipaz (LPL) ayrışmasını inhibe eden bir kompleks oluşuyor (42).

2.2.3. ANGPTL-8 Düzeyini Etkileyen Faktörler

ANGPTL-8 sekresyonu glukoz, insülin ve GLP-1 gibi birçok faktör tarafından düzenlenir.

ANGPTL-8 düzeyi ayrıca nutrisyonel durum ile de yakından ilişkilidir. Beslenme sonrası aktifleşirken, açlıkta baskılanır (Şekil-9) (42).



ANGPTL: Anjiyopoietin benzeri protein

Şekil-9: Beslenme sinyallerinin hipotalamusta beslenme davranışını düzenleyen ANGPTL8 ekspresyonu üzerindeki etkileri

2.2.4. ANGPTL-8 ve Tip 2 Diabetes Mellitus

ANGPTL-8'in metabolik durumla yakından ilişkili olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Glukoz ve lipid metabolizmasını düzenlenmesinin yanı sıra insülin direnci ile de bağlantısına işaret eden bulgular mevcuttur. Fare ve maymunlarda ANGPTL-8'in monoklonal antikorla blokajının trigliserid düzeylerinde ve vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu saptanmıştır (46). Hatta bazı hayvan deneylerinde ANGPTL-8'in pankreas β hücre proliferasyonunu uyardığına ilişkin bulgular elde edilmesi üzerine "betatrofin" olarak adlandırılmış ve diyabet için yeni bir tedavi modalitesi olabileceğine dair ilgi uyandırmıştır (6). Ancak takip eden çalışmalarda β hücre mitojeni olarak anlamlı bir rolü olmadığına ilişkin sonuçların ağırlıkta olması nedeniyle bu tanımlama geçerliliğini kaybetmiştir (7).

Tip 2 DM hastalarında yapılan çalışmalarda ANGPTL-8'in öngördürücü özelliklerinin olabileceğine ilişkin sonuçlar izlenmiştir. Toplam 200 hastanın dahil edildiği bir çalışmada T2DM'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı daha yüksek ANGPTL-8 düzeyleri izlenmiştir (47). Yaş, cinsiyet ve BKİ benzer olan 40 diyabet hastası ve 35 kontrol ile yürütülen bir çalışmada ise ANGPTL-8'in T2DM hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı daha yüksek olduğu bulunmuştur (48). T2DM'de ANGPTL-8 düzeylerinin trigliserid ve LDL düzeyleriyle anlamlı ve pozitif

korelasyon gösterdiği; HDL düzeyleriyle ise negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (49). Mikrovasküler komplikasyonlara yönelik yapılan çalışmalarda diyabetik retinopati ve nefropatisi olan hastalarda ANGPTL-8 ekspresyon düzeylerinde anlamlı yükseklik olduğu görülmüştür (50,51). Öte yandan obezite ve T2DM'de düzeylerinin azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle ANGPTL-8'in metabolik proçeslerle olan ilişkisi halen tartışmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE ETİK KURUL ONAYI

Araştırmamız Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07/02/2024 tarihli Karar No: 27) onaylandıktan sonra yürütülmüştür.

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi'nin etik ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Araştırma tek merkezli, ulusal ve prospektif bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, TARİHİ VE POPÜLASYONU

Araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, 07.02.2024-31.12.2024 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırmamızda Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine herhangi bir yakınma ile başvuran ve ilk defa diyabet tanısı almış olan 169 hasta incelenmiştir. 4 hasta T1DM olması, 11 hasta Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <60 ml/dk/1.73 m^2 izlenmesi, 12 hastada da dosyada eksik veri olması nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır. T2DM tanı kriterlerine uyan 142 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tip 2 diabetes mellitus tanısı en az 8 saatlik açlık sonrası sabah ölçülen açlık plazma glukoz düzeyinin 126 mg/dL üzerinde olması, HbA1c düzeyinin %6.5'in üzerinde olması ve hiperglisemi semptomlarının (poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı ya da hiperglisemik kriz) eşlik ettiği durumlarda rastgele bakılan plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması durumunda konuldu (2,19).

3.3. ARAŞTIRMANIN DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- ✓ 18 yaşından büyük olmak
- ✓ Diyabet için ilaç kullanım öyküsü olmamak
- ✓ Yeni tip 2 diyabet tanısı almış olmak
- ✓ Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- ✓ <18 yaş olanlar
- ✓ Tip 2 diyabet dışında bir diyabet tipine sahip olanlar (tip 1 diyabet, MODY, LADA vb.)
- ✓ Gebeler ve emzirenler
- ✓ Alkol alım öyküsü olanlar
- ✓ Aktif enfeksiyon tablosu olanlar
- ✓ Malignite hastaları
- ✓ Kronik böbrek yetersizliği / hemodiyaliz / periton diyalizi hastaları
- ✓ Ciddi malnütrisyonu olan hastalar
- ✓ NYHA (New York Heart Association) evre 3-4 ileri evre kalp yetmezliği hastaları
- ✓ Kronik inflamatuar hastalıkları olan hastalar
- ✓ Koroner arter hastalığı olanlar (koroner stent ve bypass öyküsü olan)
- ✓ Serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar
- ✓ Akut ve kronik karaciğer hastalığı olanlar
- ✓ Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler
- ✓ Dosyasında veri eksikliği olanlar

3.4. HASTA VERİLERİ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Hastaların yaş, cinsiyet, sigara içicilik durumu, aile öyküsü, ek hastalıkları ve kullanmakta olduğu ilaçlar, çalışma durumu kaydedildi. Boy uzunluğu uzman diyetisyen tarafından stadiometre kullanılarak ayaklar yan yana ve baş orta hatta iken yapıldı ve santimetre cinsinden kaydedildi. Ağırlık (kg), protein ağırlığı (kg), iskelet kası ağırlığı (kg), vücut yağ kütlesi (kg), vücut yağ yüzdesi (%), gövde yağ kütlesi (kg), bel/kalça oranı, BKİ (kg/m^2) Inbody 270 model kas-yağ analiz cihazında ayakkabısız ve hafif kıyafetler olacak şekilde bir uzman diyetisyen tarafından ölçüldü ve kaydedildi.

3.5. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ

Katılımcılara poliklinik başvuru nedenlerine yönelik yapılacak olan rutin tetkikler dışında hastane sisteminden herhangi bir tetkik istenmedi. Hastaların bakılan

rutin tetkiklerinden incelenecek olan glukoz (mg/dL), üre (mg/dL), kreatinin (mg/dL), glomerüler filtrasyon hızı (GFR)(ml/dk/1.73 m^2), ALT (U/L), AST (U/L), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL), trigliserid (mg/dL), total kolesterol (mg/dL), HbA1c (%), C-peptid (pmol/L), mikroalbümin/kreatinin (mg/gr) düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Glomerüler filtrasyon hızı Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü ile hesaplandı.

3.5.1. Anjiyopoietin Benzeri Protein-8 Düzeyinin Ölçümü

Onam veren tüm katılımcılardan ANGPTL-8 düzeylerinin tayini için sarı kapaklı (jelli) 1 tüp biyokimya örneği alındı. Kan alınmış tüpler ortalama 30-40 dakika kadar dik bir şekilde bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serumlar pipet ile eppendorf tüplerine alınarak -80 °C'de dondurularak muhafaza edildi. Serum örneklerinde ANGPTL-8 düzeyleri ANGPTL-8 (Human) Elisa Kit (Elabscience Biotechnology Co., Ltd., Texas, USA) (Katalog No: E-EL-H2206) kullanılarak Enzim-Bağlı İmmünsorbent Testi (ELISA) yöntemiyle Otto Scientific Biyoteknoloji Bilim Sanayi Limited Şirketi laboratuvarında çalışıldı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma, medyan (min-max) ile kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise frekans (yüzde) ile incelenmiştir. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma sahip olmayan bağımsız iki grup arasındaki kıyaslamalar Mann Whitney U testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma sahip olmayan iki nümerik değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analiz ile değerlendirilmiştir. Etki düzeyi ve cut-off değeri ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 29.0.2 programında α=0.05 anlamlılık seviyesinde analiz edilip raporlanmıştır. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya toplam 142 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 51.13±11.48 idi. Hastaların cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde 86'sı (%60.6) erkek, 56'sı (%39.4) kadındı. Sigara kullanan hasta sayısı 57 (%40.1) iken 85'i (%59.9) kullanmamaktaydı. 104 (%73.2) hastanın aile öyküsü geçmişi varken 38 (%26.8) hastanın yoktu. 52 (%36.6) hastada ek hastalık mevcutken 90 (%63.4) hastada ek hastalık yoktu. Ek hastalığı olanlardan 41 (%28.9) kişide hipertansiyon (HT), 20 (%14.1) kişide hiperlipidemi (HL), 7 (%4.9) kişide KY, 8 (%5.6) kişide astım, 2 (%1.4) kişide kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 3 (%2.1) kişide hipotiroidi saptandı. Hastaların 88'i (%62) çalışıyorken 54'ü (%38) çalışmamaktaydı. Çalışmada değerlendirilen demografik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri Tablo-7'de verilmiştir.

Tablo-7: Çalışma popülasyonunun demografik istatistikleri

Değişken	**Tanımlayıcı İstatistik (n=142)**
Yaş (yıl)	51.13±11.48
Cinsiyet	
Erkek	86(%60.6)
Kadın	56(%39.4)
Sigara	
İçiyor	57(%40.1)
İçmiyor	85(%59.9)
Aile Öyküsü	
Var	104(%73.2)
Yok	38(%26.8)
Ek Hastalık	
Var	52(%36.6)
Yok	90(%63.4)
Hipertansiyon	41(%28.9)
Hiperlipidemi	20 (%14.1)
Kalp yetmezliği	7 (%4.9)
Astım	8(%5.6)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	2(%1.4)
Hipotiroidi	3(%2.1)
Çalışma Durumu	
Çalışıyor	88(%62)
Çalışmıyor	54(%38)

Kategorik veriler frekans(yüzde), nümerik veriler ortalama±standart sapma ve medyan(min-max) ile açıklanmıştır.

4.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN BİYOKİMYASAL VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların biyokimya tetkikleri incelendiğinde glukoz düzeyleri 156 mg/dl (79-534), üre 29 mg/dL (9-83), kreatinin düzeyi 0.80±0.15 mg/dL (0.44-1.13), glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 99.05±15.97 mL/dk/1.73 m² (61.90-133.70), ALT düzeyi 22 U/L (9-99), AST düzeyi 18 U/L (7-79), HDL düzeyi 40 mg/dL (22-84), LDL düzeyi 116.5 mg/dL (39-333), trigliserid düzeyi 169.50 mg/dL (43-1094) ve total kolesterol düzeyi 194 mg/dL (78-495) olarak saptandı. HbA1c % 8.50 (6.50-14.9), C-peptid düzeyi 1210 pmol/L (416-2892) idi. İdrarda mikroalbümin/kreatinin oranı 15.46 mg/gr (1.39-1997.10) olarak ölçüldü. Çalışmada değerlendirilen biyokimyasal parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri Tablo-8'de verilmiştir.

Tablo-8: Çalışma popülasyonunun biyokimyasal istatistikleri

Glukoz (mg/dL)	156 (79-534)
Üre (mg/dL)	29(9-83)
Kreatinin (mg/dL)	0.80(0.44-1.13)
GFR (mL/dk/1.73 m²)	99(61.90-133)
ALT(U/L)	22(9-99)
AST(U/L)	18(7-79)
HDL (mg/dL)	40(22-84)
LDL (mg/dL)	116.50(39-333)
Trigliserid (mg/dL)	169.50(43-1094)
Total Kolesterol (mg/dL)	194(78-495)
HbA1c (%)	8.50(6.50-14.9)
C-peptid (pmol/L)	1210(416-2892)
Mikroalbümin/kreatinin (mg/gr)	15.46(1.39-1997.10)

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HbA1c: Glikozile Hemoglobin A1c Kategorik veriler frekans(yüzde), nümerik veriler ortalama±standart sapma ve medyan(min-max) ile açıklanmıştır.

Antropometrik ölçüm sonuçlarına bakıldığında, boy ortalaması 164.79±9.20 cm, kilo ortalaması ise 84.15 kg (54.30-141.30) idi. BKİ 30.75 kg/m² (20.20-55.20), protein kütlesi 10.71±1.84 kg, iskelet kası kütlesi 30.32±5.5 kg olarak saptandı. Vücut yağ kütlesi 31.87±11.76 kg (7.20-76.30), vücut yağ yüzdesi %36.25 (9.90-54.10) olarak bulundu. Gövde yağ kütlesi 16.36±5.09 kg, bel/kalça oranı 0.96 (0.77-1.39) idi. Çalışmada değerlendirilen biyokimyasal parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri Tablo-9'da verilmiştir.

Tablo-9: Çalışma popülasyonunun antropometrik istatistikleri

Boy (cm)	164.79±9.20
Kilo (kg)	84.15(54.30-141.30)
BKİ (kg/m^2)	30.75(20.20-55.20)
BKİ (kg/m^2) ≥30	81 [37 (Erkek), 44 (Kadın)]
BKİ (kg/m^2) <30	61 [49 (Erkek), 12 (Kadın)]
Protein (kg)	10.71±1.84
İskelet Kası Kütlesi (kg)	30.32±5.5
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	31.87±11.76
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	36.25(9.90-54.10)
Gövde Yağ Kütlesi (kg)	16.36±5.09
Bel/kalça oranı	0.96(0.77-1.39)

BKİ: Beden kitle indeksi
Kategorik veriler frekans(yüzde), nümerik veriler ortalama±standart sapma ve medyan(min-max) ile açıklanmıştır.

4.3. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNDA ANJİYOPOİETİN BENZERİ PROTEİN-8 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma popülasyonunda ANGPTL-8 düzeyleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo-10: Çalışma popülasyonunda ANGPTL-8 düzeyleri

ANGPTL-8 (pg/ml)	2157.48 (210.30-8064.03)

ANGPTL-8: Anjiyopoietin benzeri protein-8
Kategorik veriler frekans(yüzde), nümerik veriler ortalama±standart sapma ve medyan(min-max) ile açıklanmıştır.

ANGPTL-8 düzeylerinin demografik özelliklere göre farklılık gösterip göstermediğine yönelik yapılan istatistiksel analizde cinsiyete ve sigara kullanımına göre ANGPTL-8 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır. Buna göre erkeklerde ANGPTL-8 değeri kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.012). Sigara içenlerde içmeyenlere göre ANGPTL-8 düzeyi anlamlı daha yüksek bulunmuştur (p=0.031). Yaş, aile öyküsü, ek hastalık ve çalışma durumuna göre ise ANGPTL-8 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0.05) (Tablo 11).

Tablo-11: Demografik özelliklere göre ANGPTL-8 düzeyinin değerlendirilmesi

Değişken	**ANGPTL-8**
Cinsiyet	
Erkek	2779.18(210.30-8064)
Kadın	2028.49(293.91-6787.14)
p-değeri*	**0.012**
Sigara	
İçiyor	2509(210.30-8064)
İçmiyor	1914(293.91-8042)
p-değeri*	**0.031**
Aile Öyküsü	
Var	2185(210.30-8042.31)
Yok	2065.37(293.91-8064.21)
p-değeri*	0.711
Ek Hastalık	
Var	2490.57(210.30-8042)
Yok	2085(293.91-8064.03)
p-değeri*	0.44
Çalışma Durumu	
Çalışıyor	2317(210.30-8064)
Çalışmıyor	1832.96(293.91-8042.31)
p-değeri*	0.542

*:Mann Whitney U test,
Veriler medyan(min-max) ile açıklanmıştır.

ANGPTL-8 düzeylerinin biyokimyasal özelliklere göre farklılık gösterip göstermediğine yönelik yapılan korelasyon analizinde ANGPTL-8 ile kreatinin düzeyleri arasında anlamlı ve pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (p=0.005,

r=0.235). Çalışılan diğer biyokimyasal parametrelerle ANGPTL-8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir (p>0.05) (Tablo-12).

Tablo-12: Biyokimyasal özelliklere göre ANGPTL-8'in biyokimyasal parametrelerle korelasyonunun değerlendirilmesi

Glukoz	R	0.112
	p-değeri	0.064
Üre	R	0.095
	p-değeri	0.263
Kreatinin	R	0.235
	p-değeri	**0.005**
GFR	R	-0.138
	p-değeri	0.100
ALT	R	-0.024
	p-değeri	0.777
AST	R	-0.095
	p-değeri	0.263
HDL	R	-0.027
	p-değeri	0.753
LDL	R	-0.039
	p-değeri	0.647
Trigliserid	R	-0.031
	p-değeri	0.714
Total Kolesterol	R	-0.020
	p-değeri	0.803
HbA1c	R	0.084
	p-değeri	0.322
C peptid	R	-0.164
	p-değeri	0.051
Mikroalbümin/Kreatinin	R	-0.108
	p-değeri	0.202

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HbA1c: Glikozile Hemoglobin A1c
p-değerleri Spearman Korelasyon Katsayısına ait değerlerdir,
r: Korelasyon katsayısı

ANGPTL-8 düzeylerinin antropometrik göre farklılık gösterip göstermediğine yönelik yapılan istatistiksel analizde protein ve iskelet kası kütlesi ile ANGPTL-8 arasında anlamlı, pozitif yönde ve düşük derecede ilişki izlenmiştir (p<0.05, r<0.2).

Vücut yağ yüzdesi ile ANGPTL-8 arasında da istatistiksel olarak anlamlı, negatif ve düşük derecede ilişki saptanmıştır (p=0.034, r= -0.178). Çalışma popülasyonunda değerlendirilen diğer antropometrik ölçümlere göre ise ANGPTL-8 düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05). (Tablo-13).

Tablo-13: Antropometrik ölçümlerle ANGPTL-8 düzeyleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

BKİ	R	-0.045
	p-değeri	0.595
Protein	R	0.190
	p-değeri	**0.023**
İskelet Kası Kütlesi	R	0.194
	p-değeri	**0.020**
Vücut Yağ Kütlesi	R	-0.076
	p-değeri	0.370
Vücut Yağ Yüzdesi	R	-0.178
	p-değeri	**0.034**
Gövde Yağ Kütlesi	R	0.115
	p-değeri	0.173
Bel-Kalça Oranı	R	0.013
	p-değeri	0.874

BKİ: Beden kitle indeksi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HbA1c: Glikozile Hemoglobin A1c
p-değerleri Spearman Korelasyon Katsayısına ait değerlerdir,
r: Korelasyon katsayısı

4.4. ANJİYOPOİETİN BENZERİ PROTEİN-8 DÜZEYLERİNİN HBA1C DÜZEYİNE GÖRE AYIRDEDİCİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HBA1C'ye göre ANGPTL-8 cut-off'u belirlemek amacıyla yapılan ROC analizi sonuçları Tablo-14'te verilmiştir. Glisemik kontrol düzeyine göre (HbA1c %9'un üstü/altı) ANGPTL-8 değişkeninin ayırdediciliği istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.112).

Tablo-14: HbA1c'ye göre ANGPTL-8 değerinin ayırdediciliğinin değerlendirilmesi

ANGPTL-8	Duyarlılık %	Özgüllük %	AUC (%95CI)	Cut-off	p-değeri
HBA1C %9	57.8	42.3	0.578	>2185,39	0.112

ANGPTL-8: Anjiyopoietin benzeri protein-8

4.5. CİNSİYET, BEDEN KİTLE İNDEKSİ VE HBA1C'YE GÖRE PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cinsiyete göre değişkenlerin istatistiksel kıyaslanmasına yönelik yapılan analiz sonuçları Tablo-15'te verilmiştir.

Tablo-15: Cinsiyete göre tüm değişkenlerin istatistiksel kıyaslanması

Değişkenler	**Cinsiyet**		**p-değeri**
	Erkek	**Kadın**	
Yaş (yıl)	51.03±11.37	51.29±11.76	0.899
Sigara			
İçiyor	47(%54.1)	10(%17.5)	**<0.001****
İçmiyor	39(%45.9)	46(%82.5)	
ANGPTL-8 (pg/ml)	2779.18 (210.3-8064)	2028.49 (293.9-6781)	**0.012**
Glukoz (mg/dL)	222 (82-534)	147(79-416)	**<0.001**
Üre (mg/dL)	29(18-83)	27.25(9-56)	**0.034***
Kreatinin (mg/dL)	0.87(0.53-1.13)	0.69(0.44-0.94)	**<0.001***
GFR (mL/dk/1.73 m²)	97.97(61.90-133.28)	97.77(65-128.41)	0.889*
ALT(U/L)	29(9-99)	22.9(9-72)	**0.008***
AST(U/L)	21(9-79)	20.9(7-71)	0.452*
HDL (mg/dL)	38 (22-82)	43(25-84)	**<0.001***
LDL (mg/dL)	112.5(39-217)	119(61-333)	0.242*
Trigliserid (mg/dL)	175.50(46-1094)	163.5(43-618)	0.894*
Total Kolesterol (mg/dL)	190.50(78-325)	204(122-495)	0.159*
HbA1c (%)	9.84(6.5-14.9)	7.8(6.5-13.9)	**<0.001***
C-peptid (pmol/L)	1222(416-2832)	1472(764-2892)	**0.009***
Mikroalbümin/kreatinin (mg/gr)	19.58(1.39-1140.22)	15.46(2.64-1997.10)	0.498*
BKİ (kg/m²)	29.85(22.70-40.05)	34.74(20.20-55.20)	**<0.001***
Protein (kg)	11.59±1.51	9.34±1.44	**<0.001*****
İskelet Kası Kütlesi (kg)	33±4.56	26.20±4.31	**<0.001*****
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	27.98(7.2-62.2)	37.85(14.8-76.3)	**<0.001***
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	31.66±7.19	43.56±6.06	**<0.001*****
Gövde Yağ Kütlesi (kg)	15.04±4.96	18.37±4.8	**<0.001*****
Bel/kalça oranı	0.99(0.77-1.39)	0.95(0.79-1.12)	**0.011***

ANGPTL-8: Anjiyopoietin benzeri protein-8, BKİ: Beden kitle indeksi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HbA1c:Glikozile Hemoglobin A1c

**:Mann Whitney U testi,*

***:Chi Square testi,*

****:t testi,*

Nümerik veriler ortalama±standart sapma ya da medyan(min-max), kategorik veriler frekans(yüzde) ile açıklanmıştır.

Tablo-15'e göre; cinsiyete göre sigara istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip olup erkeklerde içme oranı kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Aile öyküsü ve ek hastalık varlığı cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Çalışma durumu cinsiyete göre anlamlı bir farklılığa sahip olup erkeklerde çalışma oranı kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.001$). Laboratuvar parametreleri cinsiyete göre kıyaslandığında erkeklerde ANGPTL-8, glukoz, üre, kreatinin, ALT, HbA1c düzeyleri kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Kadınlarda ise HDL ve C-peptid düzeyleri erkeklere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Antropometrik ölçümlere bakıldığında erkeklerde protein, iskelet kası kütlesi, bel kalça oranı kadınlara kıyasla anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Kadınlarda ise BKİ, vücut yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, gövde yağ kütlesi erkeklere kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. ($p<0.05$).

BKİ'ye göre değişkenlerin istatistiksel olarak kıyaslanmasına yönelik analiz sonuçları Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo-16: BKİ'ye (30'un altı/üstü) göre değişkenlerin istatistiksel analizi

	BKİ (kg/m²)		**p-değeri**
	<30	**≥30**	
Hasta sayısı	61 (%43)	81 (%57)	
Yaş (yıl)	50.4(28-71)	51.62(19-81)	0.658
Cinsiyet			
Erkek	49(%80.3)	37(%45.7)	**<0.001****
Kadın	12(%19.7)	44(%54.3)	
Sigara			
İçiyor	30(%49.2)	27(%33.3)	**0.042****
İçmiyor	31(%50.8)	54(%66.7)	
Ek Hastalık			
Var	20(%32.8)	32(%39.5)	0.259**
Yok	41(%67.2)	49(%60.5)	
Çalışma Durumu			
Çalışıyor	46(%75.8)	42(%51.9)	**0.003****
Çalışmıyor	15(%24.2)	39(%48.1)	
ANGPTL-8 (pg/ml)	2519.82(210.30-8064.03)	2455.75(293.91-8042)	0.732*
Glukoz (mg/dL)	226(84-534)	167.9 (79-447)	**0.001**
Üre (mg/dL)	29(12-50)	29(9-83)	0.956*
Kreatinin (mg/dL)	0.82±0.15	0.79±0.15	0.182**
GFR (mL/dk/1.73 m²)	99.85(72.91-124.64)	96.36(61.90-133.28)	0.174*
ALT(U/L)	25.5(9-94)	28.1(9-99)	0.438*
AST(U/L)	18.77(7-56)	22.8(10-79)	0.087*
HDL (mg/dL)	39(23-84)	40(22-82)	0.323*
LDL (mg/dL)	118(39-296)	115(39-333)	0.664*
Trigliserid (mg/dL)	178(52-709)	162(43-1094)	0.827*
Total Kolesterol (mg/dL)	191(114-425)	197(78-495)	0.740*
HbA1c (%)	9.90(6.5-14.90)	8.38(6.5-14.5)	**<0.001***
C-peptid (pmol/L)	1100(470-2356)	1487(416-2892)	**<0.001***
Mikroalbümin/kreatinin (mg/gr)	60.88(1.39-1397.80)	82(2.09-1997.10)	0.740*
Protein (kg)	10.61±1.81	10.78±1.88	0.609***
İskelet Kası Kütlesi (kg)	30.08±5.46	30.49±5.66	0.662
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	22.74(7.2-41.9)	38.75(19.70-76.3)	**<0.001***
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	29.76±6.82	41.32±6.86	**<0.001*****
Gövde Yağ Kütlesi (kg)	12.13±3.04	19.54±3.86	**<0.001*****
Bel/kalça oranı	0.94(0.77-1.18)	1(0.79-1.39)	**<0.001***

ANGPTL-8: Anjiyopoietin benzeri protein-8, BKİ: Beden kitle indeksi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HbA1c:Glikozile Hemoglobin A1c

**:Mann Whitney U testi,*

***:Chi Square testi,*

****:t testi,*

Nümerik veriler ortalama±standart sapma ya da medyan(min-max), kategorik veriler frekans(yüzde) ile açıklanmıştır.

Tablo 16'ya göre BKİ <30 olanlarda erkeklerin oranı daha yüksekken >30 olanlarda kadınların oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). BKİ <30 olanlarda sigara içme ve içmeme oranı birbirine benzerken, >30 olanlarda içmeyenlerin oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.042$). Aile öyküsünde BKİ 30 kg/m^2 eşik değerine göre anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$). BKİ <30 olanlarda çalışma oranı daha yüksekken ($p=0.003$) >30 olanlarda çalışma ve çalışmama oranı benzerdir. Glukoz ve HbA1c değerleri BKİ<30 olanlarda anlamlı daha yüksek saptanırken BKİ >30 olanlarda C-peptid, vücut yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, gövde yağ kütlesi, bel/kalça oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Glisemik kontrol düzeyine göre (HbA1c %9 altı/üstü) değişkenlerin istatistiksel analizi Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo-17: Glisemik kontrol düzeyine göre (HbA1c %9'un altı/üstü) değişkenlerin istatistiksel olarak kıyaslanması

Değişkenler	**HbA1c düzeyi (%)**		**p-değeri**
	<%9	**≥%9**	
Hasta sayısı	78 (%55)	64 (%45)	
Yaş (yıl)	50.78±11.50	51.56±11.55	**0.68**
Cinsiyet			
Erkek	34(%39.5)	52(%60.5)	**<0.001**
Kadın	44(%78.6)	12(%21.4)	
Sigara			
İçiyor	24(%30.8)	33(%51.6)	**<0.012****
İçmiyor	54(%69.2)	31(%48.4)	
Ek Hastalık			
Var	28(%32.6)	24(%42.9)	0.491**
Yok	50(%67.4)	40(%57.1)	
Çalışma Durumu			
Çalışıyor	41(%52.6)	47(%73.4)	**0.008****
Çalışmıyor	37(%47.4)	17(%26.6)	
ANGPTL-8 (pg/ml)	2300.08 (210.3-7162.9)	2706 (473.3-8064)	0.112
Glukoz (mg/dL)	129.22 (79-374)	275.41(86-534)	**<0.001**
Üre (mg/dL)	29(9-83)	28.7(17-46)	0.799
Kreatinin (mg/dL)	0.77(0.47-1.13)	0.84(0.44-1.11)	**<0.003***
GFR (mL/dk/1.73 m²)	98.2(61.90-133.28)	97.44(71.63-120.99)	0.788*
ALT(U/L)	26.25(9-98)	28.04(9-99)	0.405
AST(U/L)	21.6(10-79)	20.5(7-76)	0.802*
HDL (mg/dL)	41 (22-84)	38.5(22-82)	0.253
LDL (mg/dL)	118(39-333)	111(50-296)	0.415*
Trigliserid (mg/dL)	176(43-715)	164.50(46-1094)	0.331*
Total Kolesterol (mg/dL)	195.5(78-495)	191(114-425)	0.429*
HbA1c (%)	7.14(6.5-8.9)	11.35(9-14.90)	**<0.001***
C-peptid (pmol/L)	1457(607-2892)	1155(416-2832)	**0.001***
Mikroalbümin/kreatinin (mg/gr)	58.74(1.39-1997.10)	91.29(1.60-1397.80)	**0.027***
BKİ (kg/m²)	33.23(22.70-55.20)	30.01(20.20-51.40)	**<0.001***
Protein (kg)	10.30±1.71	11.20±1.89	**0.004*****
İskelet Kası Kütlesi (kg)	29.06±5.14	31.85±5.71	**<0.002*****
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	34.94(12.7-76.3)	28.13(7.2-68.9)	**<0.001***
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	39.4±8.45	32.63±8.05	**<0.001*****
Gövde Yağ Kütlesi (kg)	17.54±4.95	14.92±4.92	**<0.002*****
Bel/kalça oranı	0.974(0.79-1.39)	0.978(0.77-1.39)	0.928*

ANGPTL-8: Anjiyopoietin benzeri protein-8, BKİ: Beden kitle indeksi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HbA1c:Glikozile Hemoglobin A1c

**:Mann Whitney U testi,*

***:Chi Square testi,*

Tablo 17'ye göre HbA1c <%9 olanlarda sigara içmeyenlerin sayısı içenlere göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Aile öyküsünde HbA1c %9 eşik değerine göre anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$). Glukoz, kreatinin düzeyleri, mikroalbümin/kreatinin, protein, iskelet kası kütlesi HbA1c >%9 olanlarda anlamlı daha yüksek izlenmiştir ($p<0.05$). C-peptit düzeyleri, vücut yağ kütlesi, gövde yağ kütlesi HbA1c >%9 olanlarda anlamlı daha düşük izlenmiştir ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Tip 2 DM'de altta yatan biyolojik süreçler halen araştırmalar için ilgi çekici bir konudur. Tedavi yelpazesini genişletmeye yönelik çalışmalar sürerken; T2DM'nin ya da komplikasyonlarının ortaya çıkışını öngörme amaçlı biyomolekül arayışı da hız kesmeden devam etmektedir. Bu amaçla araştırılan biyobelirteçlerden biri olan ANGPTL-8 β-hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığına dair bulgular izlenmesi nedeniyle detaylı şekilde incelenmiştir (7). Ancak bu sonucun aksine bulgular ortaya çıkması üzerine bu görüş ağırlığını yitirmiştir. Buna rağmen endokrin ve metabolik hastalıklarda ANGPTL-8 düzeyleri araştırılmaya devam etmektedir. Tip 2 DM'li hastalarda bu molekülün incelendiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (3). Ancak herhangi bir antidiyabetik tedavi öyküsü olmayan yeni tanı T2DM'li hastalarda hem antropometrik hem de biyokimyasal ölçümlerin beraber değerlendirildiği çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, çalışmamızda bu hasta popülasyonunda tanı anında bakılan rutin biyokimyasal testler ve antropometrik ölçümler ile ANGPTL-8 düzeyleri arasındaki ilişkileri incelenmesi planlandı.

Tip 2 DM'nin genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkmaya başladığı ve yaşın diyabet için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Dünya genelinde diyabet başlangıç yaşı giderek düşmekte ve diyabet daha erken yaşlarda tanı alma eğilimindedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)] verileri ve geniş epidemiyolojik çalışmalar, T2DM tanısının ortalama yaşının 45-55 arasında olduğunu göstermektedir (52). Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların yaşı ortalama 51.13±11.48 yıl olarak saptanmıştır. Yeni tanı 864 T2DM hastasıyla yürütülmüş olan bir çalışmada diyabet başlangıç yaşı 49 (40-57) yıl olarak izlenmiştir (53). Toplam 1 milyondan fazla hastayı kapsayan 53 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde diyabet prevalansının 55-64 yaş grubu arasında en yüksek olduğu bulunmuştur (54).

IDF güncel verilerine göre 40-70 yaş aralığında diyabet prevalansının erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (1). Çalışmamızda hastaların %60.4'ünün erkek olduğuna ilişkin bulgumuz bu projeksiyonla uyumlu görünmektedir. Cheng ve ark.'nın T2DM hastaları ile yürüttüğü bir çalışmada hastaların %70.9'unun erkek olduğu izlenmiştir (53). Literatürde ise cinsiyetler arasında anlamlı fark olmadığına

veya kadın cinsiyette daha fazla görüldüğüne işaret eden çalışmalar da bulunmaktadır. TURDEP çalışmasında kadınlarda diyabet prevalansı erkeklere göre anlamlı daha yüksek izlenmiştir (12).

Tip 2 DM etiyolojisinde aile öyküsünün önemi bilinmektedir. Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsünün T2DM riskini 6 kata kadar çıkardığı bildirilmiştir (24). Hastaların ikinci ve üçüncü derece akrabalarında ve hatta eşlerinde bile diyabet öyküsünün bulunmasının riski anlamlı derecede artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (55). 3725 hastanın dahil edildiği ve aile öyküsünün değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %66.3'ünde aile öyküsü olduğu saptanmıştır (56). Çalışmamızda hastalarımızın %73.2'sinde aile öyküsü bulunmaktadır. Farklı çalışmalarda farklı oranların saptanması diyabet gelişiminde çevresel faktörlerin belirgin etkisinin olduğunu vurgular niteliktedir.

Glisemik düzeyin belirlenmesi T2DM hastalarında tedavi seçimi ve komorbidite riskinin değerlendirilmesi için önemlidir. 5100 yeni tanı alan T2DM hastasıyla yürütülmüş olan Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)] ortalama glukoz düzeyleri 203.4 mg/dL (11.3 mmol/l) bulunmuştur (57). HbA1c düzeyleri %8.5'un üzerinde olan 412 yeni tanı T2DM hastasını kapsayan başka bir çalışmada ortalama glukoz düzeyleri 205 mg/dL (11.4±2.9 mmol/L) olarak görülmüştür (58). Verilerimizi destekler şekilde [HbA1c %8.50 (6.50-14.9)] Çin'de son 6 ay içinde T2DM tanısı almış olan 5770 hastayla yürütülen bir çalışmada ortalama HbA1c düzeyinin %8.4 ±2.5 olduğu izlenmiştir (59).

C-peptid insülin öncülü olan proinsülinden insülin üretimi sırasında salınan bir ayrışma proteinidir. Endojen insülin rezervi ve β hücre fonksiyonunu gösteren bir belirteç olarak kullanılmaktadır (60). Toplam 55636 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, 5525 yeni tanı T2DM hastasında C-peptid düzeylerinin 983.07 pmol/L (2.97 ng/mL) olduğu saptanmıştır (61). Yeni tanı T2DM hastalarıyla yapılan bir başka çalışmada C-peptid düzeyleri 1390 ± 900 pmol/L (1.39 ± 0.9 nmol/L) olarak bulunmuştur (62). Çalışmamızda C-peptid düzeyleri 1210 (416-2892) pmol/L olarak saptanmıştır. 50 yeni tanı T2DM hastası ve 50 kontrol ile yürütülen bir çalışmada ise C-peptid düzeyleri 3724±1.417 pmol/L (9.89±4.28 mg/mL) bulunmuştur (63). Bu

farklı bulgular C-peptid düzeylerinin pek çok değişkenden etkilenebildiğini vurgulamaktadır.

Tip 2 DM'de plazma glukoz düzeyinin yeterince kontrol edilememesi dislipidemiyi tetkiklemektedir. Genellikle hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyi ve küçük dens LDL artışı şeklinde görülen mikst tip dislipidemi kardiyovasküler hastalık riskini arttırır (64). Bir çalışmada 1747 T2DM hastası incelenmiş ve HDL ortalama 42.54 mg/dL (1.1 mmol/L), LDL 100.54 mg/dL (2.6 mmol/L), trigliserid düzeyi 194.85 mg/dL (2.2 mmol/L), total kolesterol düzeyi 174.02 mg/dL (4.5 mmol/L) bulunmuştur (65). Ülkemizde 4504 hastayla yürütülen TEMD dislipidemi çalışmasında HDL düzeyi 46.5±12.9 mg/dL, LDL düzeyi 113.9±36.2 mg/dL, trigliserid düzeyi 182.1±128.7 mg/dL olarak saptanmıştır (66). Bu çalışmaya benzer şekilde hastalarımızın HDL düzeyi 40 (22-84) mg/dL, LDL düzeyi 116.50 (39-333) mg/dL, trigliserid düzeyi 169.50 (43-1094) mg/dL, total kolesterol düzeyi 194 (78-495) mg/dL olarak saptanmıştır. Bulgularımız yeni tanı T2DM'de beklenen dislipidemi tablosuyla ve literatürle uyumlu görünmektedir.

Obezite; T2DM hastalarında hem bir risk faktörü hem de komorbidite olarak görülmektedir. Hastalarımızın BKİ değeri 30.75(20.20-55.20) kg/m^2 olarak saptanmıştır. Bel/kalça oranı ise 0.96 (0.77-1.39) olarak bulunmuştur. Ülkemizde 4648 T2DM hastasını kapsayan TEMD Obezite Çalışması'nda hastaların yalnız %10'unda normal BKİ değeri olduğu ve %59'unda BKİ'nin >30 kg/m^2 olduğu bildirilmiştir (67). Toplam 194.729 T2DM hastasını inceleyen retrospektif bir kohort analizinde T2DM hastalarında çalışmamıza benzer şekilde BMİ 29.3-31.6 kg/m^2 olarak izlenmiştir (68).

Çalışmamızda hastalardaki ANGPTL-8 düzeyleri 2157.48 (210.30-8064.03) pg/ml olarak bulunmuştur. Literatür incelendiğinde T2DM hastalarında ANGPTL-8 düzeylerinin sağlıklı kontrole göre daha yüksek olduğuna dair veriler ağırlıktadır. Ancak, diyabet hastalarında ANGPTL-8 düzeylerinin hiç değişmediği hatta azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. (69,70). Yeni tanı alan 67 T2DM hastası ve 55 sağlıklı kontrol ile yaptıkları bir çalışmada ANGPTL-8 düzeyleri T2DM grubunda 531.40±287.6 ng/L(pg/ml) olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır (5). Abu-Farha ve ark.'nın 1047 non-diyabetik ve 556 T2DM hastasıyla yürütülen başka bir çalışmasında ise diyabet hastalarında ANGPTL-8 düzeylerinin 1710.5 (197.4–12361.1) pg/ml ile

anlamlı daha yüksek olduğu izlenmiştir (71). Çoğu çalışmanın aksine; Fenzl ve ark. non-diyabetik ve diyabetik hastaları karşılaştırdığında ANGPTL-8 düzeylerinin değişmediğini saptamıştır (69). Bunun yanı sıra 153 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise T2DM hastalarında ANGPTL-8 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (70). Çalışmalarda izlenen bu değişken sonuçların çalışılan kite, diyabet süresine, metformin kullanımına, saklanan numunelerin sık dondurulup çözdürülmesine, komorbiditelere ve hasta popülasyonlarına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmalarda ANGPTL-8 düzeylerinin T2DM'de cinsiyete göre değiştiğine dair veriler çelişkilidir. Toplam 120 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada kadın T2DM hastalarında erkeklere kıyasla ANGPTL-8 düzeylerinin anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür (72). Başka bir çalışmada ise cinsiyete göre ANGPTL-8 düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir (73). Verilerimizi destekler şekilde 460 hastayla yürütülen bir çalışmada hem diyabetik olmayan hem de T2DM'li erkeklerde kadınlara kıyasla anlamlı daha yüksek ANGPTL-8 düzeyleri saptanmıştır. Yazarlar bu bulgunun hasta grubu özelliklerine ve kullanılan kit özelliklerine bağlı olabileceğini belirtmiştir (74). Çalışmamızda erkek cinsiyette ANGPTL-8 düzeylerinin daha yüksek saptanmasının erkek hasta sayısındaki farklılıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Sigara içen hastalarımızda ANGPTL-8 düzeyleri anlamlı daha yüksek olarak izlenmiştir. Literatürde ANGPTL-8 düzeyleri ile sigara kullanımına ilişkin bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Ancak torasik aort diseksiyonu hastalarında ANGPTL-8 düzeylerini inceleyen bir çalışmada sigara kullanımının sonuçları etkilemiş olabileceği belirtilmiştir (75). Çalışma hastalarımızda diğer inflamatuvar süreçler ekarte edilmiştir. Sigara kullanımı oksidatif strese yol açarak ANGPTL-8 düzeylerini etkilebilir, ancak sigara kullanım miktarı ve süresini değerlendiren veri bulunmamaktadır.

Glisemik düzeyin HOMA-IR ve HbA1c gibi glisemik parametrelerle incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Öte yandan 100 T2DM hastası ve 100 kontrolü içeren bir çalışmada ANGPTL-8 düzeyleri ile HbA1c düzeyleri arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir (47). Çalışmamıza benzer şekilde diyabet tedavisi için hastaneye yatırılan 84 hastada ANGPTL-3, 4 ve 8'i inceleyen bir çalışmada ANGPTL-8 düzeyleri ile HbA1c arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır

(76). Çalışmamızda HbA1c %9'un üstü olan hastalarda %9'un altı olanlara kıyasla ANGPTL-8 düzeyi daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Kılıçoğlu ve ark.'nın bir çalışmasında hastalar diyabetik olmayan kontrol grubu ile HbA1c %10'un altı (ortalama HbA1c %7.42±0.71) ve üstü (ortalama HbA1c %14.43±0.37) olacak şekilde gruplandırılmıştır. Kontrolsüz diyabet grubunda diğer diyabet grubuna göre ANGPTL-8 düzeylerinin anlamlı daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (77). Bu çalışmanın sonucu her iki grup arasındaki ortalama HbA1c düzeylerindeki belirgin farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Literatürdeki bu farklı sonuçların ise hasta popülasyonunun özellikleri, ölçüm yöntemlerindeki farklılıklar, kullanılan ilaçlar ve diyabet süresi gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

ANGPTL-8 düzeylerinin β-hücre rezerviyle ilişkili olabileceğine dair öncü bulgulara rağmen takip eden çalışmalarda ilişkili olmadığına dair bulgular ağırlık kazanmıştır (7). Toplam 749 (n: 214 T2DM ve n:535 kontrol) bireyin dahil edildiği bir çalışmada kontrol grubunda ANGPTL-8 düzeyi ile C-peptid arasında güçlü korelasyon izlenmiştir. Ancak diyabetik hastalarda C-peptid düzeyiyle anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada yaş ile ANGPTL-8 düzeyleri arasında korelasyon izlenmesi üzerine hastalar 40 yaş altı, 40-50 yaş arası ve 50 yaş üstü olarak 3 gruba ayrılarak da incelenmiştir. Tip 2 DM grubunda yaş ile C-peptid düzeyleri arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlarla ilişkili olarak ANGPTL-8 direnci ya da β-hücrelerinin artmış ANGPTL-8 düzeyine yanıtsızlığına neden olabilecek diğer bilinmeyen faktörler vurgulanmıştır (78). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bundan farklı olarak serum ANGPTL-8 düzeylerini 33 T2DM hastası ve 96 kontrol ile değerlendiren bir çalışmada C-peptid düzeyleri ile pozitif korelasyon izlenmiştir. Bu korelasyon yaş ve BKİ'ye göre düzeltme yapıldığında da anlamlılığını korumuştur. ANGPTL-8 düzeyi ile APG ve açlık/tokluk C-peptid düzeyleri arasında saptanan pozitif korelasyon üzerine ANGPTL-8 düzeyinin glukoz intoleransının patolojik mekanizmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (60).

Tip 2 DM hastalarında gelişen lipid metabolizma bozukluğu hem glisemik kontrol hem de kardiyovasküler hastalık riski için önemlidir. LPL inhibitörü olarak fonksiyon gösteren ANGPTL-8'in trigliserid düzeylerini arttırması beklenmektedir

(79). 150 kadın T2DM hastası ve 140 sağlıklı kadının incelendiği bir çalışmada ANGPTL-8 düzeylerinin trigliserid düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Aynı çalışmada ANGPTL-8 düzeyleriyle LDL ve HDL düzeyleri arasında ise korelasyon izlenmemiştir (80). Fu ve ark.'nın T2DM'li hastalar ve BKİ eşdeğer kontrol grubunu kapsayan bir çalışmasında ise ANGPTL-8 düzeylerinin T2DM grubunda çalışmamıza benzer şekilde HDL, LDL, trigliserid ve total kolesterol ile korelasyon göstermediği izlenmiştir (81).

Glukoz ve lipid metabolizmasını düzenlemede ANGPTL-8'in etkili bir role sahip olduğu çeşitli hayvan çalışmalarında ve in vitro olarak gösterilmiştir. Ancak, bunların klinik pratiğe nasıl yansıdığı sorusu belirsizliğini korumaktadır. Son zamanlarda ANGPTL-8 ile obezite arasındaki ilişkiye odaklanan çalışmalar artmaktadır. Öte yandan T2DM ve obezite bir araya geldiğinde sonuçlar ispatlanmaya muhtaç görünmektedir. Bir çalışmada serum ANGPTL-8 düzeyinin obez T2DM hastalarında arttığı gösterilmiştir. Serum ANGPTL-8 düzeyleri ile BKİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (81,82). Başka bir çalışmada ise hastalar normal kiloda, morbid obez, T2DM ve non-diyabetik olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. ANGPTL-8 düzeylerinin T2DM hastalarıyla non-diyabetik olanlar arasında ve morbid obezlerle normal kiloda olanlar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (69). Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarını da destekler niteliktedir. Toplam 116 normoglisemik ve T2DM'li hastanın incelendiği bir çalışmada her iki hasta grubu kendi içinde normal, fazla kilolu ve obez olarak ayrılmıştır. İlginç bir şekilde serum ANGPTL-8 düzeylerinin sadece fazla kilolu kişilerde arttığı; ancak normal veya obez normoglisemik ve T2DM'li hastalarda artmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ANGPTL-8'in bir kompansatuvar mekanizma olarak bir denge oluşturma amacıyla çeşitli faktörlere bir yanıt olarak değişmiş olabileceği sonucuna varılmıştır (83).

Takip eden çalışmalarda visseral adipozite BKİ'den daha çok dikkat çekmeye başlamıştır. ANGPTL-8 düzeyi ile visseral adipoziteyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar gözlemlenmiştir. Aralarında pozitif yönde ilişki olduğunu gösteren bulguların olmadığı ya da negatif korelasyon gösterdiğini bildiren veriler de mevcuttur. Zheng ve ark.'nın bir çalışmasında ise normoglisemik 64 hasta ile bozulmuş glukoz toleransı olan 64 hastada vücut yağ dağılımı subkutan, visseral ve alt ekstremite olmak üzere

manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile değerlendirilmiştir. Normoglisemik grupta ANGPTL-8 düzeyi ile visseral yağ doku, subkutan yağ doku ve vücut yağ yüzdesi ile anlamlı ilişkisi olduğu gözlenmiştir. İlginç olarak bozulmuş glukoz toleransı olan grupta bu ilişki saptanmamıştır. Glukoz metabolizması bozukluğu olmayan hastalarda ANGPTL-8'in vücut yağ dağılımı için bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (84). Gomez-Ambrosi ve ark.'nın çalışmasında hastalar normoglisemik obez, IGT'li obez ve T2DM'li obez olmak üzere gruplandırılmıştır. Normoglisemik obez hastalarda ANGPTL-8 düzeylerinin anlamlı azaldığı, T2DM ve IGT'li obez gruplarda ise bu negatif ilişkinin daha da derinleştiği bildirilmiştir (70). Bariyatrik cerrahi hazırlığı yapılan hastaların kontrol grubu ile beraber incelendiği bir çalışmada T2DM obez ve morbid obez hastalarda ANGPTL-8 düzeylerinin normal kilolulara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (85). Çalışmamızda da vücut yağ yüzdesi ile ANGPTL-8 düzeyleri arasında anlamlı, negatif ve düşük dereceli bir ilişki izlenmiştir. Tip 2 DM'li hastalarda bu sonucun fizyopatolojik, hormonal ve metodolojik etkenlere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Kronik düşük dereceli inflamasyonla ve bozulan adipokin dengesi bu sonucu etkilemiş olabilir. Tip 2 DM hastalarında visseral yağ artışına eşlik edebilen sarkopeni durumunda da yağ/kas oranı korelasyonları zayıflatabilir. Hem karaciğerden hem de yağ dokusundan salgılanan ANGPTL-8 düzeylerinin hepatik yağlanma ile daha güçlü korelasyon göstermesi muhtemeldir. Tip 2 DM tedavisinde en sık kullanılan ve ilk basamak tedavi seçeneği olan metformin'in hem hepatik AMP-kinaz yolunu aktive ederek hem de insülin duyarlılığını arttırarak ANGPTL-8 düzeylerini baskıladığı bildirilmiştir (86). ANGPTL-8 ölçümünde farklı ELISA kitlerinin kullanımı ya da parçalı (C-terminali)/tam uzunlukta ANGPTL-8 kullanımının sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür.

Antropometrik ölçümlerden iskelet kası kütlesi ve protein kütlesi değerlendirildiğinde ANGPTL-8 düzeyleri ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Literatürde bu konuyu araştıran çalışmalara rastlanılamamıştır. Buna ek olarak hastalarımızda ANGPTL-8 düzeyleri ile kreatinin düzeyi arasında da pozitif korelasyon izlenmesi bu bulguyu doğrular niteliktedir. Literatürde ANGPTL-8 düzeylerinin özellikle kronik böbrek yetmezliği gelişimi ile artmakta olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (87). 5 yıl boyunca takip edilen 2311 hastayı içeren bir çalışmada hastaların kreatinin ortalaması başlangıçta 60.30 (55.50-65.50) µmol/L

[0.68 (0.63–0.74) mg/dL] olarak saptanmıştır. Çoklu değişkenler için kontrol edildikten sonra ANGPTL-8 düzeylerinin kreatinin ile pozitif korelasyon gösterdiği; başlangıçta ANGPTL-8 düzeyi daha yüksek olan hastalarda takip süresince böbrek fonksiyonlarında daha fazla gerileme olduğu izlenmiştir. Bu çalışmada böbrekte lipid birikiminin inflamasyona ve renal tübüler hasara neden olabileceği; bu nedenle de disregüle lipid metabolizması durumunda ANGPTL-8'in KBH gelişiminde etkili olabileceği belirtilmiştir (87). KBH tanısı olan hastaları da içeren başka bir çalışmada ise T2DM'li hastalarda ANGPTL-8 düzeylerinin >200.000 pg/ml'nin üzerine çıkabildiği izlenmiştir. Bu çalışmada bozulmuş renal fonksiyonu olanlarda artmış ANGPTL-8 düzeylerinin bozulmuş ekskresyona bağlı olabileceği belirtilmiştir (47). Çalışmamızda erkek hasta sayısının fazla olmasının bu sonucu etkileyebileceği düşünülse de; bu sonuç kronik böbrek yetmezliği gelişiminde erken bir bulgu olarak KBH'a spesifik belirteçlerle daha detaylı bir incelemenin yararına işaret ediyor olabilir.

Literatürde ANGPTL-8 düzeylerinin HbA1c'ye göre öngördürücü bir cut-off değerini saptamaya yönelik bir analize rastlanılmamaktadır. Güncel ADA önerileri doğrultusunda daha iyi ve daha kötü glisemik seyri işaret eden HbA1c %9 değerine göre yapılan ROC analizimizde ANGPTL-8 için anlamlı ayırdedici bir cut-off değeri bulunmamıştır (19).

Çalışmamızın güçlü yanı anti-diyabetik ilaç kullanmayan yeni tanı T2DM hastalarını almamız nedeniyle ANGPTL-8 düzeylerinin ilaç kullanımı ve diyabet süresinden etkilenmeden daha gerçekçi şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamasıdır. Kontrol grubunun bulunmaması ve cinsiyet dağılımının eşit olmaması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tip 2 DM'nin sebep olduğu multipl komorbiditeler sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle T2DM'nin hem erken teşhisi hem de komplikasyonların patofizyolojisini anlamaya yönelik araştırmalar devam etmektedir. ANGPTL-8 ilk keşfedildiği zaman diyabet tedavisi için gelecek vaadeden bir molekül olarak değerlendirilse de; takip eden dönemde T2DM ve diğer metabolik hastalıklarda rolü olabilecek bir biyobelirteç olarak öne çıkmıştır. Çalışmalarda lipid ve glukoz metabolizması üzerine etkileri olan ANGPTL-8 düzeylerinin beslenme, ilaç kullanımı, glukoz düzeyleri, diyabet süresi gibi pek çok durumdan etkilenebildiğini gösteren çelişkili sonuçlar mevcuttur. Antidiyabetik tedavi almayan yeni tanı T2DM hastalarıyla yürüttüğümüz çalışmamızda ANGPTL-8 düzeyleri ile lipid profili, HbA1c, C-peptid düzeyleri ve vücut yağ yüzdesiyle pozitif korelasyon izlenmemiş olması; T2DM'de bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilmesi için hala açıklanması gereken pek çok mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan kreatinin ve iskelet kası kütlesi ile ANGPTL-8'in pozitif korelasyon gösterdiğine ilişkin bulgumuz; literatürle birlikte değerlendirildiğinde KBH'ta ANGPTL-8'in daha detaylı şekilde araştırılması gerekliliğini vurgular niteliktedir.

7. KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. (2025). IDF Diabetes Atlas (11th ed.). Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.

2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu – 2024. 16. Baskı. Ankara: TEMD; 2024.

3. Laakso M. Biomarkers for type 2 diabetes. Mol Metab. 2019 Sep;27S(Suppl):S139-S146. doi: 10.1016/j.molmet.2019.06.016. PMID: 31500825; PMCID: PMC6768493.

4. Lyons TJ, Basu A. Biomarkers in diabetes: hemoglobin A1c, vascular and tissue markers. Transl Res. 2012 Apr;159(4):303-12. doi: 10.1016/j.trsl.2012.01.009. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22424433; PMCID: PMC3339236.

5. Timurkaan, Mustafa and Hakan Ayyıldız. "A Comparative Evaluation of the Angiopoietin-Like Protein 8 (ANGPTL8) and Alarin Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus". Cukurova Medical Journal, vol. 47, no. 2, 2022, pp. 589-95, doi:10.17826/cumj.1038569.

6. Sylvers-Davie KL, Davies BSJ. Regulation of lipoprotein metabolism by ANGPTL3, ANGPTL4, and ANGPTL8. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2021 Oct 1;321(4):E493-E508. doi: 10.1152/ajpendo.00195.2021. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34338039; PMCID: PMC8560382.

7. Kaestner KH. Betatrophin—Promises fading and lessons learned. Cell Metab. 2014 Mar 4;19(3):355–6. doi:10.1016/j.cmet.2014.02.015.

8. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. World J Diabetes. 2016 Jan 10;7(1):1-7. doi: 10.4239/wjd.v7.i1.1. PMID: 26788261; PMCID: PMC4707300.

9. Sapra A, Bhandari P. Diabetes. 2023 Jun 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31855345.

10. Quianzon CC, Cheikh I. History of insulin. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2012 Jul 16;2(2). doi: 10.3402/jchimp.v2i2.18701. PMID: 23882369; PMCID: PMC3714061.

11. Zhou, Bin et al. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. The Lancet, Volume 404, Issue 10467, 2077 – 2093.

12. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002 Sep;25(9):1551-6. doi: 10.2337/diacare.25.9.1551. PMID: 12196426.

13. Onat A, Hergenc G, Uyarel H, Can G, Ozhan H. Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey (Turkiye'de tip 2 diyabetin prevalansi, insidansi, ongoruruculeri ve akibeti). Anadolu Kardiyol Derg. 2006;6:314–21

14. Satman İ, Omer B, Tutuncu Y, et al. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II) Sonuçları. Turk J Endocrinol Metab. 2011;15(Suppl 1):1-85.

15. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S20–S40. doi:10.2337/dc24-S002.

16. World Health Organization. Classification of Diabetes Mellitus. 2nd ed. Geneva: WHO; 2019 (updated 2022). [Available from: https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus]

17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management (NG28). London: NICE; 2022. [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28]

18. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(5):361–369. doi:10.1016/S2213-8587(18)30051-2.

19. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 Jan;48(Suppl 1):S1–S200. doi:10.2337/dc25-S001.

20. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. Lancet. 2009 Jun 27;373(9682):2215-21. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60619-X. Epub 2009 Jun 8. PMID: 19515410; PMCID: PMC2726723.

21. Ralph A. DeFronzo; From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes 1 April 2009; 58 (4): 773–795. https://doi.org/10.2337/db09-9028

22. Zhang, Lili, Chu, Jinjin, Hao, Wenhao, Zhang, Jiaojiao, Li, Haibo, Yang, Chunjuan, Yan g, Jinghan, Chen, Xiaohua, Wang, Honggang, Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications, Mediators of Inflammation, 2021, 5110276, 12 pages, 2021. https://doi.org/10.1155/2021/5110276

23. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. BMC Med. 2017 Jul 19;15(1):131. doi: 10.1186/s12916-017-0901-x. PMID: 28720102; PMCID: PMC5516328.

24. J B Meigs, L A Cupples, P W Wilson; Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study.. Diabetes 1 December 2000; 49 (12): 2201–2207.

25. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. Am J Clin Nutr. 2005;81:555–63.

26. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. PLoS One. 2018 Mar 20;13(3):e0194127. doi: 10.1371/journal.pone.0194127. PMID: 29558518; PMCID: PMC5860745.

27. The Lancet Diabetes & Endocrinology. Prediabetes: much more than just a risk factor. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(4):241. doi:10.1016/S2213-8587(25)00034-8.

28. Sweeting A, Hannah W, Backman H, Catalano P, Feghali M, Herman WH, Hivert MF, Immanuel J, Meek C, Oppermann ML, Nolan CJ, Ram U, Schmidt MI, Simmons D, Chivese T, Benhalima K. Epidemiology and management of gestational diabetes. Lancet. 2024 Jul 13;404(10448):175-192. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00825-0. Epub 2024 Jun 20. PMID: 38909620.

29. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. Endocr Rev. 2022 Sep 26;43(5):763-793. doi: 10.1210/endrev/bnac003. PMID: 35041752; PMCID: PMC9512153.

30. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. J Clin Invest. 2021 Feb 1;131(3):e142244. doi: 10.1172/JCI142244. PMID: 33529164; PMCID: PMC7843214.

31. Carstensen B, Lindström J, Sundvall J, Borch-Johnsen K, Tuomilehto J; DPS Study Group. Measurement of blood glucose: comparison between different types of specimens. Ann Clin Biochem. 2008 Mar;45(Pt 2):140-8. doi: 10.1258/acb.2007.006212. PMID: 18325176.

32. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998 Jul;15(7):539-53. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S. PMID: 9686693.

33. The International Expert Committee; International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 1 July 2009; 32 (7): 1327–1334. https://doi.org/10.2337/dc09-9033

34. Matthew C Riddle, William T Cefalu, Philip H Evans, Hertzel C Gerstein, Michael A Nauck, William K Oh, Amy E Rothberg, Carel W le Roux, Francesco Rubino, Philip Schauer, Roy Taylor, Douglas Twenefour, Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 107, Issue 1, January 2022, Pages 1–9, https://doi.org/10.1210/clinem/dgab585.

35. Wright LA, Hirsch IB. Metrics Beyond Hemoglobin A1C in Diabetes Management: Time in Range, Hypoglycemia, and Other Parameters. Diabetes Technol Ther. 2017 May;19(S2):S16-S26. doi: 10.1089/dia.2017.0029. PMID: 28541136; PMCID: PMC5444503.

36. SCORE2 Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021;42(25):2439–2454. doi:10.1093/eurheartj/ehab309

37. Sandireddy R, Sakthivel S, Gupta P, Behari J, Tripathi M, Singh BK. Systemic impacts of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) on heart, muscle, and kidney related diseases. Front Cell Dev Biol. 2024 Jul 16;12:1433857. doi: 10.3389/fcell.2024.1433857. PMID: 39086662; PMCID: PMC11289778.

38. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. Molecules. 2020 Apr 23;25(8):1987. doi: 10.3390/molecules25081987. PMID: 32340373; PMCID: PMC7221535.

39. Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Aug 1;105(8):e2710–6. doi: 10.1210/clinem/dgaa327. PMID: 32459834; PMCID: PMC7308078.

40. Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., ... & Jardine, M. J. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. The New England Journal of Medicine, 383(15), 1436–1446. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816.

41. Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., ... & Zannad, F. (2020). Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. The New England Journal of Medicine, 383(15), 1413–1424. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190.

42. Guo C, Zhao Z, Deng X, Chen Z, Tu Z, Yuan G. Regulation of angiopoietin-like protein 8 expression under different nutritional and metabolic status. Endocr J. 2019 Dec 25;66(12):1039-1046. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0263. Epub 2019 Oct 19. PMID: 31631098.

43. Zajkowska, M. (2021, August 24). Angiopoietin-like Proteins. In Encyclopedia. Encyclopedia. https://encyclopedia.pub/entry/13504

44. Surma S, Romańczyk M, Filipiak KJ. Angiopoietin-like proteins inhibitors: New horizons in the treatment of atherogenic dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. Cardiol J. 2023;30(1):131-142. doi: 10.5603/CJ.a2021.0006. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33470417; PMCID: PMC9987553.

45. Haller JF, Mintah IJ, Shihanian LM, Stevis P, Buckler D, et al. (2017) ANGPTL8 requires ANGPTL3 to inhibit lipoprotein lipase and plasma triglyceride clearance. J Lipid Res 58: 1166‑1173.

46. Gusarova V, Banfi S, Alexa-Braun CA, Shihanian LM, Mintah IJ, Lee JS, Xin Y, Su Q, Kamat V, Cohen JC, Hobbs HH, Zambrowicz B, Yancopoulos GD, Murphy AJ, Gromada J. ANGPTL8 Blockade With a Monoclonal Antibody Promotes Triglyceride Clearance, Energy Expenditure, and Weight Loss in Mice. Endocrinology. 2017 May 1;158(5):1252-1259. doi: 10.1210/en.2016-1894. PMID: 28204173; PMCID: PMC5460832.

47. Issa YA, Abd ElHafeez SS, Amin NG. The potential role of angiopoietin-like protein-8 in type 2 diabetes mellitus: a possibility for predictive diagnosis and targeted preventive measures? EPMA J. 2019 Aug 6;10(3):239-248. doi: 10.1007/s13167-019-00180-3. PMID: 31462941; PMCID: PMC6695457.

48. Ghasemi H, Tavilani H, Khodadadi I, Saidijam M, Karimi J (2015) Circulating betatrophin levels are associated with the lipid profile in type 2 diabetes. Chonnam Med J 51:115‑119.

49. Chen CC, Susanto H, Chuang WH, Liu TY, Wang CH (2016) Higher serum betatrophin level in type 2 diabetes subjects is associated with urinary albumin excretion and renal function. Cardiovasc Diabetol 15: 3. Ghasemi H, Tavilani H, Khodadadi I, Saidijam M, Karimi J (2015) Circulating betatrophin levels are associated with the lipid profile in type 2 diabetes. Chonnam Med J 51:115‑119.

50. Dong CX, Song CP, Zhang CP, Dong M, Gong XR, Gao HY, Wang H. Clinical and experimental study on angiopoietin-like protein 8 associated with proliferative diabetic retinopathy. Int J Ophthalmol. 2017 Dec 18;10(12):1819-1823. doi: 10.18240/ijo.2017.12.05. PMID: 29259898; PMCID: PMC5733507.

51. Li M, Fan R, Peng X, Huang J, Zou H, Yu X, Yang Y, Shi X, Ma D. Association of ANGPTL8 and Resistin With Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Sep 15;12:695750. doi: 10.3389/fendo.2021.695750. PMID: 34603198; PMCID: PMC8479106.

52. Centers for Disease Control and Prevention. (2020). National Diabetes Statistics Report 2020. U.S. Department of Health and Human Services. https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html.

53. Chen M, Feng P, Liang Y, Ye X, Wang Y, Liu Q, Lu C, Zheng Q, Wu L. The Relationship Between Age at Diabetes Onset and Clinical Outcomes in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Real-World Two-Center Study. Diabetes Metab Syndr Obes. 2024 Oct 29;17:4069-4078. doi: 10.2147/DMSO.S485967. PMID: 39492965; PMCID: PMC11531288.

54. Hazar N, Jokar M, Namavari N, Hosseini S and Rahmanian V (2024) An updated systematic review and Meta-analysis of the prevalence of type 2 diabetes in Iran, 1996–2023. Front. Public Health. 12:1322072. doi: 10.3389/fpubh.2024.1322072.

55. Aasbjerg, Kristian & Nørgaard, Caroline & Vestergaard, Nanna & Søgaard, Peter & Køber, Lars & Weeke, Peter & Gislason, Gunnar & Torp-Pedersen, Christian. (2019). Risk of diabetes among related and unrelated family members. Diabetes Research and Clinical Practice. 160. 107997. 10.1016/j.diabres.2019.107997.

56. Hao Z, Huang X, Liu X, He F, Shao H. Association Analysis Between Different Diabetic Family History and Gender with Diagnosed Age of Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Tianjin, China. Inquiry. 2022 Jan-Dec;59:469580221086364. doi: 10.1177/00469580221086364. PMID: 35348394; PMCID: PMC8969500.

57. UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study (UKPDS). Diabetologia 34, 877–890 (1991). https://doi.org/10.1007/BF00400195.

58. Liu L, Ke W, Li H, Li F, Fan G, Kuang J et al. Intense simplified strategy for newly diagnosed type 2 diabetes in patients with severe hyperglycaemia: multicentre, open label, randomised trial BMJ 2024; 387 :e080122 doi:10.1136/bmj-2024-080122.

59. Cai X, Hu D, Pan C, Li G, Lu J, Ji Q, Su B, Tian H, Qu S, Weng J, Zhang D, Xu J, Ji L. Evaluation of effectiveness of treatment paradigm for newly diagnosed type 2 diabetes patients in Chin: A nationwide prospective cohort study. J Diabetes Investig. 2020 Jan;11(1):151-161. doi: 10.1111/jdi.13092. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31161658; PMCID: PMC6944848.

60. Yin Y, Ding X, Peng L, Hou Y, Ling Y, Gu M, Wang Y, Peng Y, Sun H. Increased Serum ANGPTL8 Concentrations in Patients with Prediabetes and Type 2 Diabetes. J Diabetes Res. 2017;2017:8293207. doi: 10.1155/2017/8293207. Epub 2017 Sep 7. PMID: 29082263; PMCID: PMC5610791.

61. Yan, ST., Sun, J., Gu, ZY. et al. The bidirectional association of C-peptide with cardiovascular risk in nondiabetic adults and patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study. Cardiovasc Diabetol 21, 201 (2022). https://doi.org/10.1186/s12933-022-01636-z.

62. Maria Thunander, Carina Törn, Christer Petersson, Birger Ossiansson, Jan Fornander, Mona Landin-Olsson, Levels of C-peptide, body mass index and age, and their usefulness in classification of diabetes in relation to autoimmunity, in adults with newly diagnosed diabetes in Kronoberg, Sweden, European Journal of Endocrinology, Volume 166, Issue 6, Jun 2012, Pages 1021–1029, https://doi.org/10.1530/EJE-11-0797.

63. Pathan RB, Purohit NH, Choudhary PR. Study of serum C-peptide levels in newly diagnosed diabetic mellitus subjects of North Gujarat region of India. Int J Adv Med 2022;9:142-6.

64. Bethelli S, Oroszi T (2023) Role of LDL and Triglycerides in Hyperlipidemia in Diabetes Mellitus. J Fam Med Dis Prev 10:155. doi.org/10.23937/2469-5793/1510155.

65. Wang L, Yan N, Zhang M, Pan R, Dang Y and Niu Y (2022) The association between blood glucose levels and lipids or lipid ratios in type 2 diabetes patients: A cross-sectional study. Front. Endocrinol. 13:969080. doi: 10.3389/fendo.2022.969080.

66. Bayram F, Sonmez A, Haymana C, Sabuncu T, Dizdar OS, Gurkan E, Carlioglu AK, Agbaht K, Ozdemir D, Demirci I, Barcin C, Salman S, Tetiker T, Balci MK, Kebapci N, Ersoy C, Yumuk V, Toth PP, Satman I; TEMD Study Group. Utilization of statins and LDL-cholesterol target attainment in Turkish patients with type 2 diabetes - a nationwide cross-sectional study (TEMD dyslipidemia study). Lipids Health Dis. 2020 Nov 11;19(1):237. doi: 10.1186/s12944-020-01408-2. PMID: 33176832; PMCID: PMC7659134.

67. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, Demirci I, Barcin C, Kıyıcı S, Güldiken S, Örük G, Ozgen Saydam B, Baldane S, Kutlutürk F, Küçükler FK, Deyneli O, Çetinarslan B, Sabuncu T, Bayram F, Satman I; TEMD Study Group. Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Obesity Study). Obes Facts. 2019;12(2):167-178. doi: 10.1159/000496624. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30893706; PMCID: PMC6547285.

68. Newson, R.S., Divino, V., Boye, K.S. et al. Glycemic Control and Obesity Among People With Type 2 Diabetes in Europe and Australia: A Retrospective Cohort Analysis. Diabetes Ther **15**, 1435–1449 (2024). https://doi.org/10.1007/s13300-024-01583-w.

69. Fenzl A, Itariu BK, Kosi L, Fritzer-Szekeres M, Kautzky-Willer A, Stulnig TM, Kiefer FW. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. Diabetologia. 2014 Jun;57(6):1204-8. doi: 10.1007/s00125-014-3208-x. Epub 2014 Mar 13. PMID: 24623100.

70. Gómez-Ambrosi J, Pascual E, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Silva C, Gil MJ, Salvador J, Frühbeck G. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):E2004-9. doi: 10.1210/jc.2014-1568. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25050901.

71. Abu-Farha, M., Abubaker, J., Al-Khairi, I. et al. Higher plasma betatrophin/ANGPTL8 level in Type 2 Diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance. Sci Rep **5**, 10949 (2015). https://doi.org/10.1038/srep10949).

72. T. Ebert, S. Kralisch, A. Hoffmann, A. Bachmann, U. Lössner, J. Kratzsch, M. Blüher, M. Stumvoll, A. Tönjes, M. Fasshauer, Circulating Angiopoietin-like Protein 8 Is Independently Associated With Fasting Plasma Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 99, Issue 12, December 2014, Pages E2510–E2517, https://doi.org/10.1210/jc.2013-4349.

73. Yamada H, Saito T, Aoki A, Asano T, Yoshida M, Ikoma A, Kusaka I, Toyoshima H, Kakei M, Ishikawa SE. Circulating betatrophin is elevated in patients with type 1 and type 2 diabetes. Endocr J. 2015;62(5):417-21. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0525. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25753914.

74. Xie, X., Gao, T., Yang, M. et al. Associations of betatrophin levels with irisin in Chinese women with normal glucose tolerance. Diabetol Metab Syndr **7**, 26 (2015). https://doi.org/10.1186/s13098-015-0019-2.

75. Yang Y, Jiao X, Li L, Hu C, Zhang X, Pan L, Yu H, Li J, Chen D, Du J, Qin Y. Increased Circulating Angiopoietin-Like Protein 8 Levels Are Associated with Thoracic Aortic Dissection and Higher Inflammatory Conditions. Cardiovasc Drugs Ther. 2020 Feb;34(1):65-77. doi: 10.1007/s10557-019-06924-7. PMID: 32034642; PMCID: PMC7093348.

76. Harada M, Yamakawa T, Kashiwagi R, Ohira A, Sugiyama M, Sugiura Y, et al. (2021). Association between ANGPTL3, 4, and 8 and lipid and glucose metabolism markers in patients with diabetes. PLoS ONE 16(7): e0255147. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255147.

77. The relationship between betatrophin levels and HbA1c . Ann Med Res [Internet]. 2021 May 25 [cited 2025 Jun. 26];27(3):0852-6.

78. Abu-Farha M, Abubaker J, Noronha F, Al-Khairi I, Cherian P, Alarouj M, Bennakhi A, Elkum N. Lack of associations between betatrophin/ANGPTL8 level and C-peptide in type 2 diabetic subjects. Cardiovasc Diabetol. 2015 Aug 20;14:112. doi: 10.1186/s12933-015-0277-1. PMID: 26289721; PMCID: PMC4546083.

79. Zhang, R. (2015). Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. Biochemical and Biophysical Research Communications, 390(4), 693–698. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.10.057.

80. Mohammedsaeed W, Binjawhar D. The correlations between angiopoietin like 8 and cardiometabolic risk factors in Saudi women with type 2 diabetes mellitus: A pilot study. Diabetes & Vascular Disease Research. 2024;21(3). doi:10.1177/14791641241259792.

81. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. Sci Rep. 2014 May 23;4:5013. doi: 10.1038/srep05013. PMID: 24852694; PMCID: PMC5381405.

82. Abu-Farha M, Sriraman D, Cherian P, AlKhairi I, Elkum N, Behbehani K, et al. (2016) Circulating ANGPTL8/Betatrophin Is Increased in Obesity and Reduced after Exercise Training. PLoS ONE 11(1): e0147367.

83. Guo K, Lu J, Yu H, Zhao F, Pan P, Zhang L, Chen H, Bao Y, Jia W. Serum betatrophin concentrations are significantly increased in overweight but not in obese or type 2 diabetic individuals. Obesity (Silver Spring). 2015 Apr;23(4):793-7. doi: 10.1002/oby.21038. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25776943.

84. Zheng J, Liu J, Hong BS, Ke W, Huang M, Li Y. Circulating betatrophin/ANGPTL8 levels correlate with body fat distribution in individuals with normal glucose tolerance but not those with glucose disorders. BMC Endocr Disord. 2020 Apr 16;20(1):51. doi: 10.1186/s12902-020-0531-8. PMID: 32299395; PMCID: PMC7161171.

85. Ejarque M, Borlaug M, Vilarrasa N, Martinez-Perez B, Llauradó G, Megía A, Helland T, Gutierrez C, Serena C, Folkestad O, Nuñez-Roa C, Roche K, Casajoana A, Fradera R, González-Clemente JM, López M, Mohn AC, Nedrebø BG, Nogueiras R, Mellgren G, Fernø J, Fernández-Veledo S, Vendrell J. Angiopoietin-like protein 8/betatrophin as a new determinant of type 2 diabetes remission after bariatric surgery. Transl Res. 2017 Jun;184:35-44.e4. doi: 10.1016/j.trsl.2017.03.001. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28347650.

86. Lee J, Hong SW, Park SE, Rhee EJ, Park CY, Oh KW, Park SW, Lee WY. AMP-activated protein kinase suppresses the expression of LXR/SREBP-1 signaling-induced ANGPTL8 in HepG2 cells. Mol Cell Endocrinol. 2015 Oct 15;414:148-55. doi: 10.1016/j.mce.2015.07.031. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26254015.

87. Zou H, Xu Y, Meng X, Li D, Chen X, Du T, Yang Y, Chen Y, Shao S, Yuan G, Zhou X, Hu S, He W, Ma D, Xie J, Zhang B, Zhang J, Li W, Liu Z, Yu X. Circulating ANGPTL8 levels and risk of kidney function decline: Results from the 4C Study. Cardiovasc Diabetol. 2021 Jun 24;20(1):127. doi: 10.1186/s12933-021-01317-3. PMID: 34167540; PMCID: PMC8223309.