T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA AÇLIK C-PEPTİD DÜZEYİ VE DİYABETİK MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu Kıymet AĞRIMAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA AÇLIK C-PEPTİD DÜZEYİ VE DİYABETİK MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu Kıymet AĞRIMAN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Uzm. Dr. Aslıhan ÇALIM

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Abdulkadir ÜNSAL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması ve hazırlanmasında bana her türlü bilgi ve tecrübesini aktaran, uzmanlık eğitimimin her döneminde desteği ve ilgisiyle yanımda hissettiğim, tez danışmanım olarak koşulsuz destek olan sayın Dr. Öğretim Üyesi Aslıhan ÇALIM'a,

Kliniğimiz eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Abdulkadir Ünsal'a, her zaman sabırla bizleri destekleyen kliniğimiz idari sorumlusu sayın Uzm. Dr. Çiğdem Yazıcı Ersoy'a

Uzmanlık yolculuğunda çok değerli yan dal hocalarım sayın Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a, Prof. Dr. Hüseyin ALKIM'a, sayın Prof. Dr. Canan ALKIM'a, sayın Prof. Dr. Taner BAŞTÜRK'e, sayın Prof. Dr. Elbis AHBAP'a, sayın Doç. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK'e, sayın Doç. Dr. M. Masum Canat'a, sayın Doç. Dr. Tamer SAKACI'ya, sayın Doç. Dr. İlker ŞEN'e, sayın Başasistan Uzm. Dr. Esra ÇİL ŞEN'e

Bize bu ailenin bir parçası olduğumuzu kalpten hissettiren sayın Doç. Dr. Elmas BİBERCİ KESKİN'e, Uzm. Dr. Emine GÖKSOY'a, Başasistan Uzm. Dr. Ayda BATUAN DAMAR'a, sayın Başasistan Uzm. Dr. Mehmet Yavuz GÜRLER'e ve kliniğimizde çalışmış veya çalışan tüm uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere gelirken her an destekleyen ve emeklerini asla ödeyemeyeceğimi bildiğim sevgili anneme ve babama,

Her zaman yanımda olan, beni koşulsuz destekleyen canım eşim Kaan AĞRIMAN'a ve biricik kızım Arya Defne'me teşekkürü borç bilirim.

Dr. Duygu Kıymet AĞRIMAN

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**

TABLO LİSTESİ ..... **viii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **x**

ÖZET ..... **xi**

ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. DİABETES MELLİTUS: GENEL BAKIŞ VE EPİDEMİYOLOJİ 3

2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı 3

2.1.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi 4

2.1.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri 4

2.1.4. Diabetes Mellitus Sınıflaması 6

2.1.5. Diabetes Mellitus Patogenezi 8

2.1.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Patogenezi 8

2.1.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi 10

2.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus Özellikleri 11

2.2. C-PEPTİD BİYOLOJİK ÖZELLİKLER VE KLİNİK ÖNEMİ 13

2.2.1. C-peptid'in Yapısı ve Metabolizması 13

2.2.2. C-peptid'in Biyolojik Fonksiyonları 13

2.2.3. C- Peptid'in Klinik Önemi 14
2.3. DİYABETİK MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR 14
2.3.1. Genel Patogenez 14
2.3.2. 2.3.2. Diyabetik Nefropati: 15
2.3.3. Diyabetik Retinopati 15
2.3.4. Diyabetik Nöropati 16
2.4. C-PEPTİD VE MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR İLİŞKİSİ ... 16
2.4.1. C-peptid ve Diyabetik Retinopati İlişkisi 17
2.4.2. C-peptid ve Diyabetik Nefropati İlişkisi 17
2.4.3. C-peptid ve Diyabetik Nöropati İlişkisi 18
2.5. ÇALIŞMANIN AMACI VE HİPOTEZİ 19
2.6. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ VE BEKLENEN KATKISI 20
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
3.1. VERİ TOPLAMA YÖNTEMLERİ 22
3.1.1. Demografik ve Klinik Veri Toplama 22
3.1.2. Laboratuvar Analiz Protokolleri 23
3.2. MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYON DEĞERLENDİRMESİ 25
3.2.1. Diyabetik Nefropati Değerlendirmesi 26
3.2.2. Diyabetik Retinopati Değerlendirmesi 26
3.2.3. Diyabetik Nöropati Değerlendirmesi 27
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ PLANI 27
3.4. ETİK KURUL ONAYI 28

3.5. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI 28

4. BULGULAR 29

4.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ 29

4.2. LABORATUVAR PARAMETRELERİ VE BİYOKİMYASAL BULGULAR 30

4.3. MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYON PREVALANSI 30

4.4. KORELASYON ANALİZİ SONUÇLARI 31

4.5. C-PEPTİT TERTİL GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI 32

4.6. MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARA GÖRE GRUP KARŞILAŞTIRMALARI 33

4.6.1. Diyabetik Nefropati Karşılaştırması 33

4.6.2. Diyabetik Retinopati Karşılaştırması 34

4.6.3. Diyabetik Nöropati Karşılaştırması 34

4.6.4. Hipertansiyon, Koroner Arter Hastalığı, Dislipidemi Varlığına Göre Karşılaştırma 35

4.6.5. C-peptid ile Nefropati, Nöropati, Retinopati, Mikrovasküler Komplikasyon Varlığı ve Komponentleri Arasında Tek Değişkenli ve Multivariate Lineer Regresyon Analizi 36

4.7. ROC EĞRİSİ ANALİZ SONUÇLARI 37

4.8. MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYON VARLIĞINA GÖRE KARŞILAŞTIRMA 40

4.9. ÇOKLU TERİMLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ 41

4.10. TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ REGRESYON ANALİZİ 42

4.11. DİYABETİK RETİNOPATİ İÇİN LİNEER REGRESYON ANALİZİ 44

5. TARTIŞMA 45

6. SONUÇLAR 54

7. KAYNAKLAR..... 56

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR : Albumin/kreatinin oranı

ADA : American Diabetes Association

AUC : Area Under the Curve (Eğri altında kalan alan)

AKŞ **:** Açlık Kan Şekeri

APG : Açlık Plazma Glukozu

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

CI : Confidence Interval (Güven aralığı)

DM : Diabetes Mellitus

DR : Diyabetik retinopati

DN : Diyabetik Nefropati

eGFR : Estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini glomerüler filtrasyon hızı)

GA : Güven Aralığı

HbA1c : Hemoglobin A1c (Glikozillenmiş hemoglobin)

HDL : High Density Lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)

IDF : International Diabetes Federation

KPD : Ketosis Prone Diabetes (Ketoza Eğilimli Diyabet)

LDL : Low Density Lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)

NPDR : Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati

OR : Odds Ratio (Odds oranı)

PDR : Proliferatif Diyabetik Retinopati

ROC : Receiver Operating Characteristic

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

T2DM : Tip 2 Diabetes Mellitus

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri 5

Tablo 2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması 7

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü Diyabet Sınıflaması (2019) 8

Tablo 4. Veri Toplama Formu 23

Tablo 5. Analiz Yöntemleri ve Referans Aralıkları 25

Tablo 6. Diyabetik retinopati evrelemesi (ETDRS kriterleri) (103) 26

Tablo 7. Karşılaştırma testleri Tablosu 27

Tablo 8. Çalışma Populasyonunun Demografik ve Klinik Özellikleri 29

Tablo 9. Laboratuvar Parametreleri ve Biyokimyasal Bulgular 30

Tablo 10. C-peptid ve C-peptid İndeksi ile Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyonlar 31

Tablo 11. C-peptid Tertil Gruplarına Göre Hastaların Genel Karakteristik Özelliklerinin Kıyaslanması 32

Tablo 12. C-peptid Tertil Gruplarına Göre Diabetes Mellitus Süresinin Karşılaştırılması 33

Tablo 13. Diyabetik nefropati varlığına göre yaş, cinsiyet, DM süresi, C-peptid düzeylerinin, C-peptid ölçümlerinin, peptit indeksinin, HbA1c seviyesinin karşılaştırılması 33

Tablo 14. Diyabetik retinopati varlığına göre yaş, cinsiyet, DM süresi, C-peptid düzeylerinin, C-peptid ölçümlerinin, C-peptid indeksinin, HbA1c seviyesinin karşılaştırılması 34

Tablo 15. Diyabetik nöropati varlığına göre yaş, cinsiyet, DM süresi, C-peptid düzeylerinin, C-peptid ölçümlerinin, C-peptid indeksinin, HbA1c seviyesinin karşılaştırılması 35

Tablo 16. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, dislipidemi varlığına göre yaş, cinsiyet, DM süresi, C-peptid düzeylerinin, C-peptid ölçümlerinin, C-peptid indeksinin, HbA1c seviyesinin karşılaştırılması 35

Tablo 17. C-peptid ile nefropati, nöropati, retinopati, mikrovasküler komplikasyon varlığı ve komponentleri arasında tek değişkenli ve multivariate lineer regresyon analizi 36

Tablo 18. C-peptid için ROC Analizi Sonuçları 39

Tablo 19. Mikrovasküler Komplikasyon Varlığına Göre Grup Karşılaştırması 40

Tablo 20. Tip 2 DM tanılı olgular içerisinde yaş, cinsiyet, DM süresi ve HbA1c' ye göre düzeltme yapıldığında çoklu terimli lojistik regresyon analizi ile C-peptid ölçümlerinin diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati saptanan grupları ayırt etmede etkisinin incelenmesi 41

Tablo 21. Mikrovasküler Komplikasyon Gelişimi için Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi 42

Tablo 22. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları Tablosu 43

Tablo 23. Diyabetik Retinopati için Lineer Regresyon Analizi 44

Tablo 24. Çalışmamız ile Literatürdeki Çalışmaların Karşılaştırılması 50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. C-peptid Düzeyine Göre Diyabetik Nöropati Riskini Belirlemeye Yönelik Roc Eğrisi 37

Şekil 2. C-peptid Düzeyine Göre Diyabetik Nefropati Riskini Belirlemeye Yönelik ROC Eğrisi 37

Şekil 3. C-peptid Düzeyine Göre Diyabetik Retinopati Riskini Belirlemeye Yönelik ROC Eğrisi 38

Şekil 4. C-peptid Düzeyine Göre Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonları Öngörmeye Yönelik ROC Eğrisi 38

ÖZET

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA AÇLIK C-PEPTİD DÜZEYİ VE DİYABETİK MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda açlık C-peptid düzeyi ile mikrovasküler komplikasyonlar (diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati) arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel analitik çalışmaya 168 tip 2 diabetes mellitus hastası dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik verileri, laboratuvar parametreleri ve mikrovasküler komplikasyon (diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati) varlığı değerlendirildi. C-peptid düzeyleri sabah açlık durumunda ölçüldü. İstatistiksel analizde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Korelasyon analizleri, grup karşılaştırmaları, ROC eğrisi analizi ve çok değişkenli regresyon analizi uygulandı.

Bulgular: Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 57,9±12,3 yıl olup, %51,8'i erkek, %48,2'si kadındı. Mikrovasküler komplikasyon prevalansı %83,3 olarak saptandı (nöropati %58,9, nefropati %58,3, retinopati %50,0). C-peptid düzeyi ile diabetes mellitus süresi arasında negatif korelasyon (r=-0,169, p=0,028), VKİ ile pozitif korelasyon (r=0,208, p=0,007) saptandı. ROC analizi sonuçlarına göre, C-peptid düzeyi sadece diyabetik retinopati için zayıf tanısal değere sahipti (AUC=0,587, p=0,048). Çok değişkenli analiz sonucunda, spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı mikrovasküler komplikasyon gelişimi için tek anlamlı belirleyici faktör olarak bulundu (OR=1,147, %95 CI: 1,055-1,247, p=0,001).

Sonuç: Tip 2 diabetes mellitus hastalarında C-peptid düzeyinin mikrovasküler komplikasyonları öngörmede sınırlı bir değere sahip olduğu, sadece diyabetik retinopati için zayıf tanısal değer gösterdiği saptanmıştır.

Spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranının en güçlü belirleyici faktör olarak öne çıkması, mikroalbüminüri taramasının önceliklendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: C-peptid, diabetes mellitus, mikrovasküler komplikasyonlar, diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, diyabetik nöropati

ABSTRACT

EVALUATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN FASTING C-PEPTIDE LEVEL AND DIABETIC MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Objective: The aim of this study was to evaluate the relationship between fasting C-peptide levels and microvascular complications (diabetic nephropathy, retinopathy and neuropathy) in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and Methods: This cross-sectional analytical study included 168 patients with type 2 diabetes mellitus. Demographic characteristics, clinical data, laboratory parameters, and presence of microvascular complications (diabetic nephropathy, retinopathy, and neuropathy) were evaluated. C-peptide levels were measured in fasting state. Statistical analysis was performed using SPSS 15.0 software. Correlation analyses, group comparisons, ROC curve analysis, and multivariate regression analysis were applied.

Results: The mean age of the study population was 57.9±12.3 years, with 51.8% male and 48.2% female participants. The prevalence of microvascular complications was 83.3% (neuropathy 58.9%, nephropathy 58.3%, retinopathy 50.0%). A negative correlation was found between C-peptide level and diabetes mellitus duration (r=-0.169, p=0.028), and a positive correlation with BMI (r=0.208, p=0.007). According to ROC analysis results, C-peptide level showed weak diagnostic value only for diabetic retinopathy (AUC=0.587, p=0.048). Multivariate analysis revealed that spot urine microalbumin/creatinine ratio was the only significant predictor for microvascular complication development (OR=1.147, 95% CI: 1.055-1.247, p=0.001).

Conclusion: In patients with type 2 diabetes mellitus, C-peptide level was found to have limited value in predicting microvascular complications, showing weak diagnostic value only for diabetic retinopathy. The emergence of spot urine microalbumin/creatinine ratio as the strongest predictor indicates that microalbuminuria screening should be prioritized.

Keywords: C-peptide, diabetes mellitus, microvascular complications, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunun yetersizliği veya insülin etkisindeki bozukluklar sonucu gelişen, kronik hiperglisemi ile karakterize, metabolik bir hastalıklar grubudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2021 verilerine göre, dünya genelinde 537 milyon yetişkinin diabetes mellitus tanısı bulunmakta olup, bu sayının 2045 yılında 783 milyona ulaşması öngörülmektedir.

Türkiye'de diabetes mellitus prevalansı son yıllarda hızla artmış olup, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) 2022 verilerine göre yetişkin populasyonda %13,7 olarak rapor edilmiştir. Bu durum hem bireysel sağlık hem de toplum sağlığı açısından önemli bir sorundur.

Tip 2 diabetes mellitus, tüm diyabet olgularının %90-95'ini oluşturmakta olup, insülin direnci ve progresif beta hücre fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Hastalığın asıl mortalite ve morbidite nedeni, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar mikrovasküler (diyabetik nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı) olarak sınıflandırılır.

C-peptid (connecting peptide), pankreas beta hücrelerinde proinsulin molekülünün insülin ve C-peptid'e ayrılması sırasında oluşan, 31 amino asitten oluşan bir peptittir. Insülin ile eşmolar miktarda salgılandığı için endojen insülin sekresyonunun güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, C-peptid'in sadece bir yan ürün olmadığını, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğunu ve özellikle vasküler fonksiyonlarda önemli roller oynadığını göstermektedir. Bazı çalışmalarda C-peptid'in nöronal fonksiyonları destekleyebileceği, anti-inflamatuvar etkiler gösterebileceği ve oksidatif stresin azaltılmasına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (43). Bu bağlamda, C-peptid düzeylerinin yalnızca glisemik kontrol değil, aynı zamanda mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ile de ilişkili olabileceği hipotezi giderek önem kazanmaktadır

Mikrovasküler komplikasyonlar, diabetes mellitusun en önemli kronik komplikasyonları olup, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemekte ve önemli mortalite nedeni oluşturmaktadır. Bu komplikasyonların erken tanısı ve uygun tedavi yaklaşımları, hastalık progresyonunu yavaşlatmak ve hasta prognozunu iyileştirmek açısından kritik önem taşımaktadır.

Yapılan çalışmalar, düşük C-peptid düzeylerinin artmış mikrovasküler komplikasyon riski ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle diyabetik retinopati ve nefropati gibi komplikasyonlarda C-peptid düzeylerinin prognostik değeri olabileceğine dair veriler artmaktadır (64;65). Bununla birlikte, bu ilişkiyi doğrulamak ve klinik karar süreçlerine entegre edebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı; Tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda açlık C-peptid düzeyi ile mikrovasküler komplikasyonlar (diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, C-peptid'in bu komplikasyonları öngörmedeki tanısal değerini belirlemek ve klinik uygulamada kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Hipotez: Tip 2 diabetes mellitus hastalarında düşük C-peptid düzeylerinin mikrovasküler komplikasyon gelişimi ile ilişkili olduğu ve C-peptid düzeyinin bu komplikasyonları öngörmede tanısal değere sahip olduğu varsayılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS: GENEL BAKIŞ VE EPİDEMİYOLOJİ

2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı

Diabetes mellitus, insülin sekresyonu yetersizliği veya insülin etkisindeki bozukluklar sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemi ile karakterize kompleks bir metabolik sendromdur. Bu durumun temelinde, pankreatik β-hücrelerinden yetersiz insülin üretimi, hedef dokulardaki insülin yanıtının azalması veya her iki mekanizmanın bir arada bulunması yatmaktadır (84).

Hastalığın kronik seyri süresince, organizmanın başlıca besin öğelerinin (karbonhidrat, protein, lipid) normal işlemlenmesi engellenmekte, bu da zamanla çeşitli organ sistemlerinde fonksiyonel bozukluklar yaratmaktadır. Uzun süreli yüksek glukoz düzeyleri, başta kardiyovasküler sistem, böbrekler, retina ve sinir sistemi olmak üzere birçok dokuda hasar oluşturmaktadır (97).

Etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde, diabetes mellitus gelişiminde kalıtsal eğilim, çevresel etkenler, yaşam tarzı faktörleri ve immünolojik süreçler karmaşık bir etkileşim içinde rol oynamaktadır. Bu çok faktörlü yapı, hastalığın hem önlenmesi hem de tedavisinde bireyselleştirilmiş yaklaşımları gerekli kılmaktadır (89).

Diyabetin gelişiminde genetik, çevresel ve birçok faktör rol oynar. Bunlar pankreasın β-hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu gelişen insülin eksikliğine veya insülin etkisine dirençle sonuçlanan anormallikleri içerir. İnsülin sekresyonundaki bozulma ve insülin etkisindeki kusurlar sıklıkla aynı hastada beraber bulunur ve hipergliseminin birincil nedeninin tek başına da olsa hangi anormallik olduğu genellikle belirsizdir.

Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesi kişinin yaşam kalitesini düşürür, yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olmakla beraber tıbbi bakım maliyetlerine de neden olur. Kan şekerinin erken evrede kontrol altına alınabilmesi ile diyabetik nefropati ve diğer vasküler komplikasyonların ilerlemesi engellenebilir.

2.1.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Küresel düzeyde diabetes mellitus prevalansı, özellikle son iki dekadda dramatik bir artış göstermektedir. International Diabetes Federation'ın 2021 raporuna göre, 20-79 yaş grubundaki yetişkin nüfusun 537 milyonunda diabetes mellitus bulunmakta olup, bu rakamın 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşması beklenmektedir.

Ülkemizde gerçekleştirilen TURDEP-II çalışması (2010), diabetes mellitus prevalansını yetişkin populasyonda %13,7 olarak raporlamıştır. Bu oran, 2002 yılında yapılan TURDEP-I çalışmasında saptanan %7,2'lik prevalansın neredeyse iki katını temsil etmektedir. Bu artışın temel nedenleri arasında sedanter yaşam tarzının yaygınlaşması, obezite oranlarındaki artış, yaşlanan nüfus yapısı ve kentleşme süreci sayılabilir.

Sosyoekonomik açıdan incelendiğinde, diabetes mellitusun bireysel ve toplumsal maliyeti oldukça yüksektir. Hastalık, sadece doğrudan tıbbi bakım giderleri değil, aynı zamanda iş gücü kaybı, erken emeklilik ve sağlık harcamalarındaki artış nedeniyle önemli ekonomik yük oluşturmaktadır (95).

2.1.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diabetes mellitus tanısının konulmasında, uluslararası kabul görmüş laboratuvar parametreleri kullanılmaktadır. Bu parametreler, hastalığın farklı metabolik durumlarını yansıtacak şekilde tasarlanmış olup, klinik pratikte güvenilir sonuçlar vermektedir.

Temel tanı yöntemleri arasında minimum 8 saatlik açlık sonrası alınan plazma glukoz düzeyi (APG), 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat plazma glukoz değeri, hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümü ve klinik semptomlar eşliğinde yapılan rastgele plazma glukoz ölçümü bulunmaktadır.

Klinik uygulamada, diabetes mellitus tanısı koymak için şu değerler referans alınmaktadır: APG ≥126 mg/dL, OGTT 2. saat değeri ≥200 mg/dL, HbA1c ≥%6.5 veya tipik hiperglisemik bulgular (aşırı idrar çıkarma, susuzluk, açıklanamayan kilo kaybı) varlığında rastgele plazma glukoz ≥200 mg/dL (82;97).

Bu tetkiklerden elde edilen değerler normalden yüksek ancak diyabet tanısı konulacak seviyesinin altında ise "Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)", "Bozulmuş Glukoz Toleransı BGT)" ve "Yüksek Risk Grubu (YRG)" gibi glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının saptanması ve prediyabetik bireylerin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri

Test	DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG	Ara Hiperglisemi
APG (≥8 sa. açlıkta)	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-	-
OGTT 2.sa. PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-	-
OGTT 1.sa. PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dL	-	-	-	-	≥155 mg/dL
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-	-
HbA1c	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)	-

DM: Diyabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c , BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

2.1.4. Diabetes Mellitus Sınıflaması

Diabetes mellitus tanısı konulduktan sonra, kişiye özgü tedavinin planlanabilmesi için en kritik adımlardan biri, diyabet tipinin doğru şekilde sınıflandırılmasıdır. Tablo 2'de özetlenen diyabet sınıflandırmasında dört temel klinik tip yer almaktadır. Bunların üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet-GDM) primer diyabet türleri olarak tanımlanırken, diğerleri spesifik diyabet tipleri olarak sekonder diyabet formundadır. Tip 1 ve tip 2 diyabetler, klinik başlangıç özellikleri ve hastalığın seyri bakımından heterojen yapıya sahiptir.

Geleneksel yaklaşımda, tip 1 diyabet genellikle çocukluk ve gençlik döneminde ani gelişen hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başlarken, tip 2 diyabet erişkinlerde daha yavaş ve hafif seyirli bir başlangıca sahiptir. Ancak bazı vakalar bu ayrılıma uymamaktadır (bkz. Tablo 3). Bu nedenle kesin sınıflandırma başlangıçta güçlükle yapılabilmektedir. Bu konudaki belirsizlikleri değerlendirmek üzere Ekim 2015'te ADA, Juvenil Diyabet Araştırmaları Vakfı (Juvenile Diabetes Research Foundation: JDRF), EASD ve Amerikan Klinik Endokrinologları Derneği (American Association of Clinical Endocrinologists: AACE) uzmanlarının katılımıyla düzenlenen bir sempozyumda, diyabet vakalarının fizyopatoloji, klinik seyir ve prognoz özelliklerine göre ayrımı ele alınmıştır. Bu toplantıda tip 1 ve tip 2 diyabetin genetik ve çevresel risk faktörleri, hastalığın fizyopatolojisi ve evresi göz önünde bulundurularak diyabet riski ve ilerleyişinin belirlenmesi ile kişiye özel tedavi yaklaşımları için mevcut araştırma boşlukları tartışılmıştır (97).

Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette çeşitli genetik ve çevresel faktörler, beta hücre kütlesi ve fonksiyonunda azalmaya yol açar. Tip 1 diyabetin fizyopatolojisi, tip 2 diyabete kıyasla daha kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Tip 1 diyabetlilerin birinci derece akrabalarının prospektif takibinde, iki veya daha fazla adacık otoantikorunun sürekli pozitif bulunmasının, klinik hiperglisemi ve diyabet gelişimini önceden haber verdiği bilinmektedir. Klinik diyabete ilerleme hızı, otoantikor sayısı, antikorun kanda ilk tespit edildiği yaş, özgüllüğü ve titre düzeyi gibi faktörlere bağlıdır. Glukoz ve HbA1c seviyeleri, DKA ortaya çıkmadan önce artış göstermektedir.

Tablo 2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan □-hücre yıkımı vardır)

Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)

Gestasyonel diabetes mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)

Diğer spesifik diyabet tipleri

A. □-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- ¥ 20. Kromozom, *HNF4A*-MODY (MODY1)
- ¥ 7. Kromozom, *GCK*-MODY (MODY2)
- ¥ 12. Kromozom, *HNF1A* -MODY (MODY3)
- ¥ 13. Kromozom, *PDX1/IPF1*-MODY (MODY4)
- ¥ 17. Kromozom, *HNF1B*-MODY (MODY5)
- ¥ 2. Kromozom, *NeuroD1*-MODY (MODY6)
- ¥ 2. Kromozom, *KLF11*-MODY (MODY7)
- ¥ 9. Kromozom, *CEL*-MODY (MODY8)
- ¥ 7. Kromozom, *PAX4*-MODY (MODY9)
- ¥ 11. Kromozom, *INS*-MODY (MODY10)
- ¥ 8. Kromozom, *BLK*-MODY (MODY11)
- ¥ Mitokondriyal DNA
- ¥ 11. Kromozom, Neonatal DM (*INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11* mutasyonları)
- ¥ 11. Kromozom, *KCNJ11*-MODY (MODY13)
- ¥ 3. Kromozom, *APLL1*-MODY (MODY14)
- ¥ Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- ¥ Leprechaunism
- ¥ Lipoatrofik diyabet
- ¥ Rabson-Mendenhall sendromu
- ¥ Tip A insülin direnci

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- ¥ Fibrokalkülöz pankreatopati
- ¥ Hemokromatoz
- ¥ Kistik fibroz
- ¥ Neoplazi
- ¥ Pankreatit
- ¥ Travma/pankreatektomi
- ¥ Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- ¥ Akromegali
- ¥ Aldosteronoma
- ¥ Cushing sendromu
- ¥ Feokromositoma
- ¥ Glukagonoma
- ¥ Hipertiroidi
- ¥ Somatostatinoma
- ¥ Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar

- ¥ Atipik anti-psikotikler
- ¥ Anti-viral ilaçlar
- ¥ □-adrenerjik agonistler
- ¥ Diazoksid
- ¥ Fenitoin
- ¥ Glukokortikoidler
- ¥ □□-İnterferon
- ¥ Nikotinik asit
- ¥ Pentamidin
- ¥ Proteaz inhibitörleri
- ¥ Tiyazid grubu diüretikler
- ¥ Tiroid hormonu
- ¥ Vacor
- ¥ Statinler
- ¥ Diğerleri (transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları

- ¥ Anti insülin-reseptör antikorları
- ¥ Stiff-Person sendromu
- ¥ Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- ¥ Alström sendromu
- ¥ Down sendromu
- ¥ Friedreich tipi ataksi
- ¥ Huntington korea
- ¥ Klinefelter sendromu
- ¥ Laurence-Moon-Biedl sendromu
- ¥ Miyotonik distrofi
- ¥ Porfiria
- ¥ Prader-Willi sendromu
- ¥ Turner sendromu
- ¥ Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- ¥ Diğerleri

H. Enfeksiyonlar

- ¥ Konjenital rubella
- ¥ Sitomegalovirus
- ¥ Koksaki B
- ¥ SARS-CoV- 2
- ¥ Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF4A: Hepatosit nükleer faktör 4A, GCK: Glukokinaz, HNF1A: Hepatosit nükleer faktör 1A, PDX1/IPF1: Pancreatic and duodenal homeobox 1/İnsülin promotör faktör 1, HNF1B: Hepatosit nükleer faktör 1B, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Karboksil ester lipaz, PAX4: Paired box 4, INS: İnsülin, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, ABCC8: ATP-binding cassette C8 (SUR1), KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J 11 (Kir6.2), APPL1: Adaptör protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, MODY1-14: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-14 (maturity onset diabetes of the young 1-14), HIV: İnsan immun eksiklik virusu (human immune deficiency virus), DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), SARS-CoV-2: Şiddetli akut respiratuvar sendrom-koronavirüs 2

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü Diyabet Sınıflaması (2019)

Tip 1 diyabet
Tip 2 diyabet
Diyabetin hibrid formları Erişkinde yavaş gelişen immun aracılı diyabet Ketoza meyilli tip 2 diyabet
Diğer spesifik diyabet tipleri Monojenik diyabet B-hücre fonksiyonunun monojenik defektleri İnsülin etkisinin monojenik defektleri Egzokrin pankreasın hastalıkları Endokrin hastalıklar İlaç veya kimyasal nedenler Enfeksiyonlar İmmun aracılı diyabetin sıradışı spesifik formları Diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar
Sınıflanmamış diyabet Bu kategori özellikle diyabet tanısının konulduğu sıralarda, henüz kategorilendirmenin yapılamadığı dönemde geçici olarak kullanılmalıdır
İlk kez gebelikte tespit edilen hiperglisemi Gebelikte diyabet Gestasyonel diyabet

Kaynak: Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization: 2019. ISBN 978-92-4-151570-2

2.1.5. Diabetes Mellitus Patogenezi

2.1.5.1.Tip 1 Diabetes Mellitus Patogenezi

Tip 1 diyabet, Tip 1A (otoimmün, hastaların yaklaşık %90'ı) ve Tip 1B (non-immün, hastaların yaklaşık %10'u) olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Tip 1A diyabet, pankreastaki langerhans adacıklarında bulunan insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün mekanizmalarla yok edilmesi sonucu ortaya çıkar. Bu yıkım süreci genetik yatkınlığı olan bireylerde meydana gelir ve genellikle bir veya daha fazla çevresel faktör tarafından tetiklenir. Bu süreç, kişide semptom görülmeden ve kan şekeri

normal seviyelerdeyken aylar ya da yıllar sürebilir. Dolayısıyla Tip 1A diyabete ilişkin genetik belirteçler doğumla birlikte mevcuttur. Bağışıklık sistemi belirteçleri ise otoimmün sürecin başlamasıyla birlikte saptanabilir hâle gelir. Metabolik belirteçler ise, semptomların henüz ortaya çıkmadığı ancak beta hücre hasarının yeterli düzeye ulaştığı dönemde hassas testlerle tespit edilebilir. Bu uzun gizli evre, semptomatik hiperglisemi başlamadan önce işlevsel beta hücre kitlesinin önemli ölçüde azalmasını yansıtır. Tip 1B diyabet ise, otoimmün mekanizmalardan bağımsız olarak adacık hücrelerinin tahribatını ifade eder. Tip 1A diyabetin oluşum mekanizması, insülin salınımında azalma ve insülin direncinin birlikte rol oynadığı Tip 2 diyabetten belirgin şekilde farklılık gösterir. Genom çapında yapılan ilişkilendirme çalışmalarında, Tip 1 ve Tip 2 diyabetin genetik yatkınlık bölgelerinin örtüşmediği görülmüştür. Bununla birlikte, inflamasyonun (örneğin interlökin-1 aracılığıyla) her iki diyabet türünde beta hücre kaybına katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (104).

Tip 1 diyabetli bireylerin birinci derece akrabalarında bu hastalığın yaşam boyu görülme riski belirgin şekilde artmaktadır. Bu oran çocuklar için ortalama %6, kardeşlerde %5 ve tek yumurta ikizlerinde %50'dir; buna karşılık aile öyküsü olmayan bireylerde risk %0,4 civarındadır. Tip 1 diyabetli bireyin monozigotik ikizinde hastalık riski, dizigotik ikiz kardeşe kıyasla daha yüksektir. Dizigotik ikizlerdeki risk düzeyi ise, tek yumurta ikizi olmayan kardeşlerle benzerdir (105;106).

Adacık hücresi otoantikorları (ICA), ilk kez otoimmün poliendokrin yetmezlik sendromu olan bireylerin serumlarında tanımlanmıştır. Daha sonraları, yeni tanı almış Tip 1 diyabetli bireylerin ve prediyabetik kişilerin %85'inde bu otoantikorların varlığı saptanmıştır. Önemli otoantijenler arasında glutamik asit dekarboksilaz (GAD), insülinoma ile ilişkili proteinler (IA-2 ve IA-2β) ve beta hücrelerinin çinko taşıyıcısı olan ZnT8 yer almaktadır (107).

Anti-insülin antikorlarının erken dönemde ortaya çıkması, insülinin temel otoantijenlerden biri olduğunu göstermektedir. Bu antikorlar genellikle doğumdan itibaren izlenen ve daha sonra diyabet gelişen çocuklarda ilk görülen otoantikorlar arasında yer alır ve en yüksek düzeylere küçük yaş grubunda ulaşır. Subkutan yolla insülin alan bireylerin neredeyse tamamında insülin antikorları geliştiği için, tedavi başladıktan sonra yapılan ölçümler Tip 1A diyabetin tanısında kullanılmaz. GAD

enzimi, adacık hücrelerinin yanı sıra merkezi sinir sistemi ve testislerde de bulunan bir otoantijendir. Tip 1 diyabet tanısı alan bireylerin yaklaşık %70'inde 65 kD ağırlığındaki GAD'a karşı otoantikorlar tespit edilmiştir. Bu otoantikorlar (anti-GAD65), Tip 1 diyabetli bireylerde sıkça gözlemlenir (108;109).

IA-2 adı verilen bir diğer otoantijen, protein tirozin fosfataz (PTP) ailesine ait nöroendokrin bir proteindir. Bu protein, granül membranında yer alır ve parçalanarak ortaya çıkan sitozolik fragman (ICA512-CCF), nükleusa ulaşıp insülin ve ICA512 gibi granül genlerin transkripsiyonunu artırır. Bir çalışmada, Tip 1 diyabet tanısı konmuş bireylerin %58'inin serumunda IA-2'ye karşı otoantikorlar tespit edilmiştir. Bu otoantikorlar genellikle insülin ve GAD'a karşı gelişen otoantikorlardan sonra ortaya çıkar ve çoklu otoantikor varlığı ile hastalığın ilerleyişi arasında güçlü bir ilişki bulunur. Tip 1A diyabetin ilerlemesini öngörmede en güvenilir göstergelerden biri, GAD, IA-2 ya da insüline karşı en az iki otoantikorun bir arada bulunmasıdır (110).ZnT8 proteini de Tip 1 diyabetle ilişkili potansiyel bir otoantijen olarak tanımlanmıştır. Yeni tanı konmuş hastaların %60–80'inde ZnT8 otoantikorları saptanabilirken, bilinen dört antikor (GAD, insülin, IA-2, ICA) açısından negatif olan hastaların yaklaşık %26'sında yalnızca ZnT8 otoantikorları pozitif bulunur (107).

2.1.5.2.Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 diabetes mellitus patogenezi temelde iki ana mekanizma üzerine kuruludur: insülin direnci ve progressif beta hücre fonksiyon kaybı. İnsülin direnci, periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusu) insülinin glukoz homeostazını sağlamadaki etkinliğinin azalması olarak tanımlanır. Bu durum, başlangıçta pankreatik beta hücrelerinden kompansatuar hiperinsülinemi ile karşılanır.

Zamanla, sürekli yüksek glukoz düzeyleri ve metabolik stres nedeniyle beta hücre fonksiyonları bozulur. Bu süreç "glukotoksisite" olarak adlandırılır ve beta hücre kütlesinde azalma, insülin biosentezi ve sekresyonunda bozukluk ile sonuçlanır. İnsülin sekresyonundaki bu azalma, hastalığın ilerlemesinde kritik rol oynar.

Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımının artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontrinsüliner

sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn: Şafak fenomeni) sorumludur.

İnkretinler gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlardır. İnkretin etkisi gıda alımından sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ından sorumludur. İnkretin hormon yetersizliğinin tip 2 diyabet etiyopatogenezinde nedensel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (111).

Bunların dışında pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının artması, lipolizin artması ile dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve inflamatuvar sitokinlerde artış, renal glukoz geri emiliminin artması ve nörotransmitter disfonksiyonu da patofizyolojide rol oynar. Ek olarak son yıllarda pek çok çalışma, bağırsak mikrobiyomunu tip 2 diyabet ve obezite gibi yaygın hastalıklar ile ilişkilendirmiştir (112).

T2DM etiyopatogenezinde herediter predispozisyon ile yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeyi gibi çevresel faktörlerin çok boyutlu etkileşimi rol oynamaktadır. Genom çapında ilişkisel çalışmalar T2DM ile ilişkili 400'den fazla genetik varyant tanımlamıştır. Bu genetik faktörler beta hücre fonksiyonu, insülin direnci, glukoz metabolizması ve vücut ağırlığı regülasyonu ile ilgili yolakları etkilemektedir (113).

Çevresel faktörler arasında obezite, fiziksel inaktivite, yüksek kalorili beslenme, yaş ve stres yer almaktadır. Özellikle viseral obezite, adipoz dokuda salgılanan pro-inflamatuar sitokinler (TNF-α, IL-6) aracılığıyla insülin direncinin gelişiminde merkezi rol oynar (114).

2.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus Özellikleri

Tip 2 diyabet, klasik olarak üçüncü dekaddan sonra kendini göstermesine rağmen, çağdaş yaşamın getirdiği obezite epidemisinin bir yansıması olarak pediatrik ve adolesan popülasyonda da giderek daha sık karşılaşılan bir durum haline gelmiştir. Hastalığın etiyolojisinde herediter faktörler önemli rol oynamaktadır. Aile

öyküsündeki genetik yoğunluğun artması, sonraki kuşaklarda diyabet gelişme olasılığını artırırken, hastalığın ortaya çıkış yaşını da düşürmektedir.

Hastaların çoğunda antropometrik ölçümlerde artış gözlenmektedir [VKİ>25 kg/m²]. VKİ değerleri normal sınırlarda olan bireylerde dahi, özellikle santral obezite paterni gösteren abdominal yağ birikimi saptanabilmektedir. Hastalığın doğal seyri genellikle asemptomatik bir başlangıç göstermektedir. Birçok hasta tanı anında herhangi bir yakınması bulunmamaktadır. Diğer taraftan, bazı hastalar görme bulanıklığı, periferik nöropatik semptomlar (parestezi, ağrı), fırsatçı fungal enfeksiyonlar veya yara iyileşmesinde bozulma gibi komplikasyonlarla başvurabilmektedir.

C-peptid konsantrasyonu, endojen insülin sekresyonunu değerlendirmede güvenilir bir biomarker olarak kullanılmaktadır (97). Ancak şiddetli hiperglisemik durumlarda, glukoz toksisitesinin pankreatik beta hücreler üzerindeki supresif etkisi nedeniyle, gerçek insülin rezervini tam olarak yansıtmayabilir. Bu nedenle glukoz toksisitesinin (örneğin diyabetik ketoasidoz) düzeltilmesinden en az iki hafta sonra C-peptid yeniden değerlendirilmelidir. İnsülin veya sülfonilüre grubu ilaç kullanan hastalarda, son dozdan 24 saat sonra yapılan ölçüm daha güvenilir sonuçlar vermektedir.

Kronik tip 2 diyabette açlık C-peptid değerinin <0.6 ng/mL olması, mutlak insülin gereksinimini işaret etmektedir. LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) gibi otoimmün diyabet formlarının tip 2 diyabetten ayırıcı tanısında hem bazal hem de stimüle edilmiş C-peptid düzeyleri değerli bilgiler sağlamaktadır. Ayrıca yoğun insülin tedavisi alan hastalarda, tedavi rejiminin basitleştirilmesi (deintensifikasyon) veya insülin kesimi kararlarında C-peptid ölçümü rehberlik edebilmektedir (97).

Hastalığın erken dönemlerinde yeterli insülin rezervi nedeniyle diyabetik ketoasidoz gelişme riski düşüktür. Ancak uzamış hiperglisemik süreçte veya beta hücre fonksiyonlarının ileri derecede bozulduğu durumlarda ketoasidoz görülebilmektedir. Son dönemlerde, genç erişkin yaş grubunda ketoasidoz ile prezente

olan tip 2 diyabet olguları artış göstermektedir. Bu klinik tablo "Ketoza Eğilimli Diyabet (Ketosis-Prone Diabetes: KPD)" terminolojisi ile tanımlanmaktadır.

2.2. C-PEPTİD BİYOLOJİK ÖZELLİKLER VE KLİNİK ÖNEMİ

2.2.1. C-peptid'in Yapısı ve Metabolizması

C-peptid, insülin biyosentezi sürecinde ortaya çıkan önemli bir biyoaktif peptittir. Pankreatik β- hücrelerinde, proinsülin prekürsör molekülünden proteolitik enzim aktivitesi sonucu mature insülin ve C- peptit eşit miktarlarda üretilmektedir. Bu 31 amino asit uzunluğundaki peptit, "connecting peptide" ifadesinden türetilmiş olup, proinsülin molekülündeki A ve B zincirlerini birbirine bağlayan köprü görevi görmektedir. Metabolik özellikleri açısından C-peptid, insüline kıyasla önemli farklılıklar göstermektedir. Plazma yarı yaşam süresi insülin için 5-6 dakika iken, C-peptid için 30-35 dakika olarak ölçülmektedir. Bu uzun yarı yaşam süresi, C-peptid'in endojen insülin sekresyonu için daha stabil bir belirteç olmasını sağlamaktadır (66).

Eliminasyon açısından değerlendirildiğinde, C-peptid renal glomerüler filtrasyon yoluyla vücuttan uzaklaştırılırken, karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğramaz. Bu özellik, karaciğer fonksiyonlarından bağımsız olarak endojen insülin üretiminin değerlendirilmesine olanak tanır (59).

2.2.2. C-peptid'in Biyolojik Fonksiyonları

Başlangıçta sadece insülin üretiminin bir yan ürünü olduğu düşünülen C-peptid'in, bağımsız biyolojik aktivitelere sahip olduğu sonraki araştırmalarla gösterilmiştir. Özellikle mikrovasküler sistem üzerindeki etkileri, son yıllarda yoğun araştırma konusu olmuştur.

Vasküler fonksiyonlar üzerindeki etkileri arasında, endotelyal nitrik oksit sentazının aktivasyonu, vasküler permeabilitenin düzenlenmesi ve kan akımının iyileştirilmesi bulunmaktadır. Bu etkiler, özellikle diyabetik hastalarda bozulmuş olan mikrovasküler fonksiyonların kısmen düzelmesinde rol oynayabilmektedir (43).

Nöroprotektif etkiler açısından, C-peptid'in sinir iletimini iyileştirici, Na+/K+-ATPaz aktivitesini artırıcı ve sinir rejenerasyonunu destekleyici özellikleri rapor

edilmiştir. Ayrıca, anti-inflamatuar ve antioksidan aktiviteleri sayesinde, diyabetik komplikasyonların gelişimini yavaşlatıcı etkiler gösterebilmektedir (9).

2.2.3. C- Peptid'in Klinik Önemi

C-peptid ölçümü klinik pratikte birçok amaçla kullanılmaktadır. Bunlar arasında diyabet tip tayini, rezidüel beta hücre fonksiyonunun değerlendirilmesi, insülin ihtiyacının belirlenmesi ve hipoglisemi etiyolojisinin araştırılması yer almaktadır. Özellikle tip 1 ve tip 2 diyabet ayrımında, C-peptid düzeyi kritik bir belirteçtir.

Son yıllarda, C-peptid düzeyinin diyabetik komplikasyonlar ile ilişkisi yoğun araştırma konusu olmuştur. Çeşitli çalışmalar, yüksek C-peptid düzeylerinin mikrovasküler komplikasyon riskini azalttığını, düşük düzeylerin ise komplikasyon gelişimini hızlandırdığını göstermiştir (5).

2.3. DİYABETİK MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

2.3.1. Genel Patogenez

Diabetes mellitusun kronik seyri süresince gelişen mikrovasküler komplikasyonlar, küçük çaplı damar ağının (kapiller, arteriol ve venüller) yapısal ve fonksiyonel bozulmalarını içermektedir. Bu komplikasyonlar temelde üç ana klinik formda karşımıza çıkmaktadır: böbrek hasarı (nefropati), retinal hasar (retinopati) ve sinir sistemi hasarı (nöropati).

Moleküler düzeyde incelendiğinde, mikrovasküler hasarın gelişiminde birçok biyokimyasal yolak etkileşim halindedir. Sürekli yüksek glukoz düzeyleri, glukoz metabolizmasının alternatif yolaklarını aktive etmekte ve bu durum hücresel düzeyde zararlı metabolit birikimlerine yol açmaktadır. Sorbitol birikimi, gelişmiş glikasyon son ürünlerinin oluşumu, protein kinaz C'nin aktivasyonu ve reaktif oksijen türlerinin artışı bu süreçte önemli rol oynamaktadır. (56).

Vasküler düzeyde, endotel fonksiyonlarının bozulması, bazal membran kalınlaşması, perisitlerin kaybı ve vasküler permeabilitenin artması gibi değişiklikler gözlenmektedir. Bu strukturel değişiklikler, etkilenen organlarda fonksiyonel bozukluklara ve nihayetinde klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (56).

2.3.2. 2.3.2. Diyabetik Nefropati:

Diabetes mellitusun böbrek üzerindeki kronik etkilerinden kaynaklanan nefropati, son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerinden biridir. Bu komplikasyonun gelişimi, böbrek glomerüllerindeki filtrasyon sisteminin aşamalı olarak bozulması şeklinde gerçekleşmektedir.

Histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde, glomerüler mezangial alanda genişleme, glomerüler bazal membranın kalınlaşması ve ilerleyen dönemde glomerüloskleroz gelişimi gözlenmektedir. Bu yapısal değişiklikler, böbreğin filtrasyon kapasitesini aşamalı olarak azaltmakta ve protein kaybına yol açmaktadır.

Diyabetik nefropatinin patogenezinde hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünleri, protein kinaz C aktivasyonu, poliol yolağı aktivasyonu ve oksidatif stres rol oynar. Bu süreçler sonucunda glomerüloskleroz, tubulointerstitiyal fibrozis ve vasküler skleroz gelişir (56).

Diyabetik nefropati genellikle beş evrede sınıflandırılır: normal böbrek fonksiyonu (Evre 1), hafif böbrek fonksiyon azalması (Evre 2), orta derecede azalma (Evre 3), ciddi azalma (Evre 4) ve böbrek yetmezliği (Evre 5). Erken tanı ve uygun tedavi, hastalık progresyonunu yavaşlatmada kritik önem taşır. Klinik pratikte, diyabetik nefropatinin erken dönemlerinde albumin atılımında artış (mikroalbüminüri) tespit edilmektedir. Bu durum, glomerüler bazal membranın geçirgenliğindeki artışı yansıtmaktadır. İdrar albumin/kreatinin oranının 30 mg/g'ın üzerinde olması, bu komplikasyonun erken tanısında önemli bir belirteç olarak kullanılmaktadır (86).

2.3.3. Diyabetik Retinopati

Göz retinadaki mikrovasküler yapıların uzun süreli hiperglisemiden etkilenmesi sonucu gelişen retinopati, görme kaybının önemli nedenlerinden biridir. Retinal kan damarlarının seçici olarak hasar görmesi, bu komplikasyonun karakteristik özelliğidir.

Patogenez açısından, retinal kapillerlerde perisit kaybı, endotel hücrelerinin hasarı ve vasküler bazal membranın kalınlaşması erken dönem bulguları arasındadır.

Bu değişiklikler, retinal kan akımının bozulmasına ve lokalize iskemi alanlarının oluşumuna yol açmaktadır (73).

Klinik seyir açısından, non-proliferatif ve proliferatif olmak üzere iki ana evrede değerlendirilen retinopati, başlangıçta mikroanevrizma oluşumu, retinal kanama ve eksudatlarla kendini göstermektedir. İleri dönemde, iskemik alanların yanıtı olarak yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) gelişmekte ve bu durum vitreal kanama, traksiyonel retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (73;103).

2.3.4. Diyabetik Nöropati

Diabetes mellitusun sinir sistemi üzerindeki uzun dönem etkileri, çeşitli nöropatik sendromlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu komplikasyonlar hem periferik hem de otonomik sinir sisteminin fonksiyonlarını etkileyerek, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır.

Fizyopatolojik mekanizmalar açısından, hipergliseminin sinir dokusunda yol açtığı metabolik değişiklikler, mikrovasküler hasarın sinir beslenmesinde yarattığı bozukluklar ve inflamatuar süreçlerin aktivasyonu ana etkenler arasındadır. Sorbitol birikimi, miyoinositol düzeylerinin azalması ve Na+/K+- ATPaz aktivitesinin bozulması sinir iletimini olumsuz etkilemektedir.

Klinik spektrum açısından, en sık görülen form olan distal sensoriyel polinöropati, ayak ve el parmaklarından başlayarak proksimale doğru ilerleyen ağrı, yanma, karıncalanma ve duyusal kayıplarla karakterizedir. Otonomik nöropati ise kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner sistem fonksiyonlarını etkileyerek daha karmaşık bir klinik tabloya yol açmaktadır (70).

2.4. C-PEPTİD VE MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR İLİŞKİSİ

Son yıllarda yapılan araştırmalar, C-peptid düzeyi ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında önemli ilişkiler olduğunu göstermektedir. C-peptid'in vasküler koruyucu etkileri, endotel fonksiyonu üzerindeki olumlu etkileri ve antiinflamatuar özellikleri bu ilişkinin temelini oluşturmaktadır.

C-peptid, endotel nitrik oksit sentaz aktivasyonu yoluyla vazodilatasyon sağlar, eritrosit deformabilitesini artırır ve mikrovasküler kan akımını iyileştirir. Ayrıca, Na+/K+-ATPaz aktivitesini artırarak hücresel enerji metabolizmasına katkıda bulunur.

Çeşitli çalışmalarda, düşük C-peptid düzeylerinin diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Ancak bu ilişkinin mekanizmaları ve klinik önemi konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.1. C-peptid ve Diyabetik Retinopati İlişkisi

Diyabetik retinopati (DR), Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) hastalarında sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan biridir ve uzun süreli hiperglisemiye bağlı olarak retina kapillerlerinde hasar oluşmasıyla karakterizedir. C-peptid, proinsülinin insülin ve C-peptid olarak ayrılması sonucu salınan bir peptittir ve endojen insülin sekresyonunun dolaylı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, C-peptid düzeyleri ile diyabetik retinopati arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini ortaya koymuştur. Özellikle düşük C-peptid düzeylerinin, beta hücre rezervinin azalmasını ve bunun sonucunda kötü glisemik kontrolü yansıttığı, bu durumun da retinopati gelişme riskini artırdığı öne sürülmektedir. Bazı araştırmalarda ise, erken dönemde yüksek C-peptid düzeylerinin hiperinsülinemi ve insülin direnciyle ilişkili olduğu, bunun da retinal mikrovasküler stres oluşturarak retinopati riskini artırabileceği gösterilmiştir. Bu durum, C-peptid ile DR arasındaki ilişkinin hastalığın süresi, glisemik kontrol durumu ve insülin direnci varlığına göre değişebileceğini düşündürmektedir.

2.4.2. C-peptid ve Diyabetik Nefropati İlişkisi

Diyabetik nefropati (DN), glomerüler bazal membranda kalınlaşma, mezanjial genişleme ve glomerüloskleroz ile seyreden kronik bir komplikasyondur ve T2DM'nin en ciddi mikrovasküler sonuçlarından biridir. C-peptid'in sadece bir biyobelirteç değil, aynı zamanda böbrek mikrosirkülasyonu üzerinde koruyucu etkileri olabileceği de son zamanlarda gündeme gelmiştir.

Araştırmalar, düşük C-peptid düzeylerinin diyabetik nefropati riskini artırabileceğini göstermektedir. C-peptid'in antiinflamatuvar etkileri, endotel fonksiyonunu destekleyici rolü ve mikrovasküler yapılar üzerindeki koruyucu etkileri sayesinde glomerüler fonksiyonları olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir. Deneysel çalışmalarda C-peptid'in, albuminüriyi azaltabileceği, böbrek kan akımını iyileştirebileceği ve oksidatif stresi azaltabileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, C-peptid düzeyinin sadece tanısal değil, potansiyel olarak prognostik bir değer taşıyabileceğine işaret etmektedir.

2.4.3. C-peptid ve Diyabetik Nöropati İlişkisi

Diyabetik nöropati, T2DM'nin en yaygın ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Periferik sinirlerin mikrovasküler beslenmesinin bozulması, hiperglisemiye bağlı oksidatif stres ve nöroinflamasyon, nöropati patogenezinde rol oynar. C-peptid'in sinir dokusu üzerindeki potansiyel koruyucu etkileri, bu peptidin sadece bir insülin sekresyon göstergesi olmaktan öte, nörovasküler bütünlük üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Klinik ve deneysel çalışmalarda, C-peptid düzeylerinin düşük olmasının periferik sinir fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. C-peptid'in sinirlerde kan akımını artırabileceği, Na^+/K^+ ATPaz aktivitesini düzenleyerek sinir iletimini iyileştirebileceği ve nöroinflamatuvar süreci baskılayabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle, düşük C-peptid düzeylerinin diyabetik nöropati gelişimi ve progresyonu açısından risk faktörü oluşturabileceği değerlendirilmektedir.

2.5. ÇALIŞMANIN AMACI VE HİPOTEZİ

Birincil Amaç:

Bu çalışmanın birincil amacı, tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda serum açlık C-peptid düzeyi ile mikrovasküler komplikasyonlar (diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati) arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

İkincil Amaç:

- C-peptid düzeyinin mikrovasküler komplikasyonları öngörmedeki tanısal değerini belirlemek C-peptid için optimal cut-off değerlerini saptamak
- C-peptid düzeyi ile demografik, klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişkileri araştırmak
- Mikrovasküler komplikasyon gelişiminde rol oynayan bağımsız risk faktörlerini belirlemek
- C-peptid indeksinin tanısal değerini C-peptid düzeyi ile karşılaştırmak

Araştırma Hipotezi:

1. C-peptid düzeyi ile diabetes mellitus süresi arasında negatif korelasyon vardır.
2. C-peptid düzeyi, mikrovasküler komplikasyonları öngörmede tanısal değere sahiptir.
3. Düşük C-peptid düzeyi, kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir.
4. C-peptid düzeyi, diğer bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak mikrovasküler komplikasyon riski ile ilişkilidir.

2.6. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ VE BEKLENEN KATKISI

Bu çalışmanın tıp literatürüne ve klinik pratiğe katkıları şu şekilde özetlenebilir:

Klinik Önem: C-peptid düzeyinin mikrovasküler komplikasyon riski için bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağının belirlenmesi

Tanısal Değer: C-peptid için optimal cut-off değerlerinin saptanması ile erken tanı imkanlarının geliştirilmesi

Türk Populasyonu: Türk tip 2 diyabet hastalarında C-peptid-komplikasyon ilişkisinin kapsamlı olarak araştırılması

Risk Stratifikasyonu: Hastaların komplikasyon riskine göre sınıflandırılması ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi

Prognoz Değerlendirmesi: C-peptid düzeyinin prognostik değerinin belirlenmesi

Sonuç olarak, bu çalışma tip 2 diabetes mellitus hastalarında açlık C-peptid düzeyinin mikrovasküler komplikasyonlar için bir belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırarak, klinik pratikte risk değerlendirmesi ve hasta yönetiminde yeni yaklaşımlar geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif tek merkezli çalışma, tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda açlık C-peptid düzeyi ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla kesitsel analitik yöntemle gerçekleştirilmiştir. 01.01.2023 01.12.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran veya herhangi bir sebeple İç Hastalıkları Kliniğinde yatışı olan 18 yaş üzerindeki Tip 2 DM tanılı hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya toplam 168 tip 2 diabetes mellitus hastası dahil edilmiştir. Hastalar, American Diabetes Association (ADA) 2024 kriterlerine göre tip 2 diabetes mellitus tanısı konmuş, 18 yaş üstü bireylerden oluşmuştur.

Hasta grubunun demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), antropometrik ölçümleri (boy, kilo), Diabet süresi, komorbid hastalıkları (Hipertansiyon varlığı, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı (İKH)), biyokimyasal parametreleri (üre, kreatinin, e-GFR, APG, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL), idrar analizleri (spot idrarda kreatinin ve mikroalbümin değerleri) geriye yönelik taranarak kaydedildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üstü tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalar
- En az 1 yıl diabetes mellitus tanı süresi olan hastalar
- Açlık C-peptid ölçümü yapılabilen hastalar

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Gebelik
- Tip 1 Diabetes Mellitus veya MODY tanılı hastalar
- Akut diabetes mellitus komplikasyonları varlığı (diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum)
- Ciddi karaciğer hastalığı (Child-pugh C)

- Akut böbrek yetmezsliği
- Aktif malignite
- Renal transplant öyküsü
- Yapısal böbrek hastalığı varlığı (tek böbrek, at nalı böbrek, polikistik böbrek hastalığı, atrofik böbrek)
- Hemodiyaliz tedavisi almakta olan hastalar
- GFR <15 ml/dk olan hastalar

Örneklem Büyüklüğü Hesaplaması

Örneklem büyüklüğü hesaplaması, benzer çalışmalardaki C-peptid düzeyi ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki korelasyon katsayıları referans alınarak yapılmıştır. Li ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında bildirilen etki büyüklüğü (r=0.25) temel alınarak (25),

%95 güven aralığı, %80 istatistiksel güç ve α=0.05 anlamlılık düzeyi için gereken minimum örneklem büyüklüğü aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$n = [(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 \times (1-r^2)] / r^2 + 3$$

$$n = [(1.96 + 0.84)^2 \times (1-0.25^2)] / 0.25^2 + 3 \; n = [7.84 \times 0.9375] / 0.0625 + 3 = 120 \text{ hasta}$$

%10 kayıp oranı da hesaba katılarak toplam 135 hasta olarak planlanmış, ancak çalışma süresince uygun kriterleri karşılayan 168 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. VERİ TOPLAMA YÖNTEMLERİ

3.1.1. Demografik ve Klinik Veri Toplama

Tüm katılımcılara araştırmacı tarafından hazırlanan standart veri toplama formu uygulanmıştır. Bu form aşağıdaki bölümlerden oluşmaktadır.

Tablo 4. Veri Toplama Formu

Veri Kategorisi	Toplanan Bilgiler	Ölçüm Yöntemi
Demografik Bilgiler	Yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumu	Hasta beyanı
Antropometrik Ölçümler	Boy, kilo, bel çevresi, VKİ	Standart ölçüm teknikleri
Diabetes Öyküsü	Tanı yaşı, hastalık süresi, tedavi modalitesi	Tıbbi kayıt + hasta beyanı
Komorbidite	HT, KAH, dislipidemi, diğer hastalıklar	Tıbbi kayıt inceleme
Yaşam Tarzı	Sigara, alkol kullanımı, fiziksel aktivite	Standart anket
İlaç Kullanımı	OAD, insülin, diğer ilaçlar	Reçete inceleme

Fizik Muayene: Tüm hastalara standart fizik muayene uygulanmıştır:

Antropometrik ölçümler: Boy (stadiometre ile), kilo (dijital terazi ile), VKİ hesaplaması

Sistemik muayene: Özellikle kardiyovasküler, nörolojik ve ekstremite muayenesi

3.1.2. Laboratuvar Analiz Protokolleri

Çalışmamızda standardize edilmiş laboratuvar prosedürleri uygulanmıştır. Tüm katılımcılardan, gece yarısından itibaren 8-12 saatlik açlık periyodu sonrasında, sabah erken saatlerde (08:00-10:00) venöz kan örnekleri alınmıştır. Örnekleme prosedürü sırasında, antekübital venden standart venipunksiyon tekniği ile çeşitli analiz gereksinimlerine uygun tüp sistemleri kullanılmıştır.

Biyokimyasal parametreler için serum separator tüpler (SST), glikozillenmiş hemoglobin analizi için antikoagülan içeren tüpler ve C-peptid ölçümü için özel saklama koşulları gerektiren tüpler tercih edilmiştir. Tüm örnekler soğuk zincir kurallarına uygun olarak, alım sonrası 2 saat içerisinde ilgili laboratuvar ünitelerine ulaştırılmıştır.

Mikroalbüminüri değerlendirmesi amacıyla, sabah ilk idrarından orta akım tekniği ile steril kaplara alınan spot idrar örnekleri kullanılmıştır. Bu yöntem, 24 saatlik idrar toplama prosedürüne göre daha pratik olması ve güvenilir sonuçlar vermesi nedeniyle tercih edilmiştir.

C-peptid düzeyi ölçümü için elektrokenilüminesans immünoassay (ECLIA) metodolojisi uygulanmıştır. Bu yöntem, yüksek sensitivite ve spesifite değerleriyle endojen insülin sekresyonunun değerlendirilmesinde güvenilir sonuçlar vermektedir. Analiz sonuçları ng/mL cinsinden rapor edilmiş olup, referans aralığı 0,90-7,10 ng/mL olarak belirlenmiştir.

Endojen insülin sekresyon kapasitesinin glukoz düzeyine göre normalleştirilmesi amacıyla, C-peptid indeksi hesaplanmıştır. Bu indeks, farklı glukoz seviyelerindeki hastalarda beta hücre fonksiyonunun karşılaştırılabilir şekilde değerlendirilmesini sağlamaktadır.

C-peptid indeksi "Açlık C-peptid (ng/mL) / Açlık kan şekeri (mg/dL) × 100" formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Bu formül, literatürde yaygın olarak kullanılan ve beta hücre fonksiyonunun değerlendirilmesinde güvenilir sonuçlar veren bir yaklaşımdır. Özellikle tip 2 diabetes mellitus hastalarında, hastalık progresyonu ve komplikasyon riski açısından prognostik bilgi sağlamaktadır.

Çalışmamızda hesaplanan C-peptid indeksi değerleri, mikrovasküler komplikasyonların varlığı ve ciddiyeti ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Bu yaklaşım, sadece mutlak C-peptid değerleri değil, aynı zamanda glisemik duruma göre düzeltilmiş beta hücre fonksiyonunun da değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır.

Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) analizi için yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) tekniği kullanılmıştır. Bu yöntem, son 2-3 aylık glisemik kontrolün değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir.

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, kreatinin düzeyleri enzimatik yöntemle ölçülmüş ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplamasında

CKD-EPI formülü kullanılmıştır. Bu formül, yaş, cinsiyet ve etnik köken faktörlerini dikkate alarak daha doğru eGFR değerleri vermektedir.

Mikroalbümin/kreatinin oranına göre; İdrar mikroalbümin /kreatinin oranı <30 mg/g normal olarak değerlendirilmiş, 30-300 mg/g mikroalbüminüri olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 5. Analiz Yöntemleri ve Referans Aralıkları

Parametre	Yöntem	Cihaz	Referans Aralığı
Açlık Kan Şekeri	Enzimatik glukoz oksidaz	Roche Cobas c501	70-100 mg/dL
HbA1c	HPLC	Bio-Rad D10	<5.7%
C-peptid	ECLIA (Elektrokemilüminesan)	Roche Cobas e411	0.9-7.1 ng/mL
Kreatinin	Enzimatik yöntem	Roche Cobas c501	0.6-1.2 mg/dL
Total Kolesterol	Enzimatik kolorimetrik	Roche Cobas c501	<200 mg/dL
LDL Kolesterol	Direkt enzimatik	Roche Cobas c501	<130 mg/dL
Trigliserid	Enzimatik kolorimetrik	Roche Cobas c501	<150 mg/dL

3.2. MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYON DEĞERLENDİRMESİ

Mikrovasküler komplikasyonların tanısında, uluslararası kılavuzlarda önerilen kriterlerin yanı sıra, klinik pratiğe uygun modifikasyonlar uygulanmıştır.

Diyabetik nefropatinin değerlendirilmesinde, spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranının 30-300 mg/g mikroalbüminüri varlığını göstermektedir. Bu değer, glomerüler hasarın erken dönem göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, eGFR'nin 60 mL/dk/1.73m2'nin altında olması durumunda, böbrek fonksiyon bozukluğu tanısı konulmuştur.

Diyabetik retinopati değerlendirmesinde, oftalmolojik muayene bulguları Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) kriterlerine göre

sınıflandırılmıştır (103). Bu sistemde, mikroanevrizmalardan proliferatif değişikliklere kadar olan spektrum, hastalığın ciddiyetine göre evrelendirilmektedir.

Diyabetik nöropati tanısında, klinik semptomlar (ağrı, yanma, uyuşma, karıncalanma) ve nörolojik muayene bulguları (derin tendon refleksleri, vibrasyon algısı, pozisyon duyusu) birlikte değerlendirilmiştir. Standardize edilmiş anketler ve objektif testler kullanılarak, nöropatinin varlığı ve ciddiyeti belirlenerek tanı konulmuştur.

3.2.1. Diyabetik Nefropati Değerlendirmesi

Diyabetik nefropati tanısı aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığında konulmuştur:

- Spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı ≥30 mg/g
- eGFR <60 mL/dk/1.73m² (3 aydan uzun süre)
- Daha önce diyabetik nefropati tanısı almış olması

3.2.2. Diyabetik Retinopati Değerlendirmesi

Tüm hastalara oftalmolog tarafından kapsamlı göz muayenesi yapılmıştır. Tablo 6.'da diyabetik retinopati evrelemesi belirtilmiştir.

Tablo 6. Diyabetik retinopati evrelemesi (ETDRS kriterleri) (103)

Evre	**Bulgular**
Non-proliferatif **hafif**	Sadece mikroanevrizma
Non-proliferatif **orta**	Mikroanevrizma + retinal hemoraji/hard eksuda
Non-proliferatif **şiddetli**	Yaygın hemoraji, cotton wool spot, venöz beading
Proliferatif	Neovaskülarizasyon, fibröz proliferasyon

3.2.3. Diyabetik Nöropati Değerlendirmesi

Diyabetik polinöropati değerlendirmesi için nöropati semptomları sorgulaması ve standart klinik değerlendirme yapılmıştır.

Klinik Değerlendirme:

- **Nörolojik muayene:** DTR'ler, vibrasyon duyusu, dokunma duyusu

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ PLANI

Kullanılan Yazılım: Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Tanımlayıcı İstatistikler

- **Kategorik değişkenler:** Sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir
- **Sürekli değişkenler:** Normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için median [çeyreklik aralık] olarak sunulmuştur
- **Normal dağılım testi:** Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır

Tablo 7. Karşılaştırma testleri tablosu

Veri Tipi	Grup Sayısı	Normal Dağılım Var	Normal Dağılım Yok
Sürekli değişken	2 grup	Student t-testi	Mann-Whitney U
Sürekli değişken	>2 grup	One-Way ANOVA	Kruskal-Wallis
Kategorik değişken	Tüm gruplar	Ki-kare testi	Fisher exact test

Korelasyon ve Regresyon Analizleri

Korelasyon analizi: Normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson, göstermeyenler için Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Sürekli bağımlı değişkenler için lineer regresyon, Kategorik bağımlı değişkenler için lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Çok değişkenli analiz: Univariate analizde $p<0.10$ olan değişkenler dahil edilmiştir.

ROC Eğrisi Analizi

C-peptid düzeyinin mikrovasküler komplikasyonları öngörmedeki tanısal performansı için: AUC (Area Under the Curve) hesaplaması, Optimal kesim değeri belirlenmesi (Youden indeksi), Sensitivite ve spesifite hesaplaması, %95 güven aralığı hesaplaması yapıldı.

İstatistiksel Anlamlılık: Tüm istatistiksel testlerde $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyi kabul edilmiş ve $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm testler iki yönlü (two-tailed) olarak uygulanmıştır.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak değerlendirilmiş ve onaylanmıştır **(Karar No:2668 Tarih:11/06/2024)**

3.5. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

- Tek merkezli tasarım nedeniyle genellenebilirlik sınırlılığı
- Kesitsel tasarım nedeniyle nedensellik ilişkisinin kurulamaması
- C-peptid ölçümünün tek seferlik olması (günlük varyasyon değerlendirilemedi)
- Bazı potansiyel karıştırıcı faktörlerin kontrol edilememiş olması
- Komplikasyon şiddetinin detaylı evrelemesinin yapılamaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya toplam 168 tip 2 diabetes mellitus tanılı hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Çalışma Populasyonunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Parametre	**Değer**
Yaş (yıl)	57,9±12,3 (25-90)
Cinsiyet	
Kadın, n (%)	81 (48,2)
Erkek, n (%)	87 (51,8)
VKİ (kg/m²)	28 [26-32]
Diabetes mellitus süresi (yıl)	12,5 [6-19]
Sigara kullanımı, n (%)	100 (59,5)
Alkol kullanımı, n (%)	79 (47,0)
Ek Hastalık	
Hipertansiyon, n (%)	118 (70,2)
Koroner Arter Hastalığı, n (%)	73 (43,5)
Dislipidemi, n (%)	92 (54,8)
Komplikasyon Durumu	
Nöropati n (%)	99 (58,9)
Nefropati n (%)	98 (58,3)
Retinopati n (%)	84 (50,0)
Mikrovasküler komplikasyon n (%)	140 (83,3)

Veriler ortalama±standart sapma, min- max veya sayı (yüzde) olarak verilmiştir.

Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 57,9±12,3 yıl olup, %51,8'i erkek, %48,2'si kadındı. Hastaların diabetes mellitus süresi ortanca değeri 12,5 yıl idi.

Komorbidite olarak en sık hipertansiyon (%70,2) görülürken, bunu dislipidemi (%54,8) ve koroner arter hastalığı (%43,5) izledi.

4.2. LABORATUVAR PARAMETRELERİ VE BİYOKİMYASAL BULGULAR

Çalışma popülasyonunun laboratuvar parametreleri Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Laboratuvar Parametreleri ve Biyokimyasal Bulgular

Parametre	Değer
APG (mg/dL) Median [Q1-Q3]	196 [158,5-264]
HbA1c (%) Ort±SD (Min-Max)	10,8±2,6 (5,6-16,9)
Kreatinin (mg/dL) Median [Q1-Q3]	0,85 [0,72-0,97]
eGFR (mL/dk/1,73m²) Ort±SD (Min-Max)	88,7±17,6 (50,1-130,4)
C-peptid (ng/mL) Median [Q1-Q3]	1,47 [0,98-2,37]
C-peptid indeksi Median [Q1-Q3]	0,78 [0,51-1,27]
Total kolesterol (mg/dL) Median [Q1-Q3]	201,5 [174,3-224,8]
LDL kolesterol (mg/dL) Ort±SD (Min-Max)	124,2±23,4 (79,7-181,7)
Trigliserid (mg/dL) Median [Q1-Q3]	172 [138-245,8]
Spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı (mg/g) Median [Q1-Q3]	48 [14,3-259,5]

Veriler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için median [çeyreklik aralık] olarak sunulmuştur.

Hastaların ortalama HbA1c değeri 10,8±2,6% olup, çoğunluğunda glisemik kontrolün yetersiz olduğu saptanmıştır. C-peptid düzeyi ortanca değeri 1,47 ng/mL idi.

4.3. MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYON PREVALANSI

Mikrovasküler komplikasyonların dağılımı şu şekilde belirlendi:

- **Diyabetik nöropati:** 99 hasta (%58,9)
- **Diyabetik nefropati:** 98 hasta (%58,3)
- **Diyabetik retinopati:** 84 hasta (%50,0)

- **En az bir mikrovasküler komplikasyon:** 140 hasta (%83,3)

Çalışma populasyonunda mikrovasküler komplikasyon prevalansının oldukça yüksek olduğu (%83,3) saptanmıştır.

4.4. KORELASYON ANALİZİ SONUÇLARI

C-peptid düzeyi ile çeşitli klinik parametreler arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. C-peptid ve C-peptid İndeksi ile Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

Parametre	C-peptid		C-peptid İndeksi	
	r	p değeri	r	p değeri
Yaş	0,013	0,869	0,049	0,532
DM süresi	-0,169	**0,028**	-0,098	0,205
VKİ	0,208	**0,007**	0,189	**0,014**
Açlık kan şekeri	-0,005	0,949	-0,537	**<0,001**
HbA1c	-0,106	0,173	-0,191	**0,013**
Kreatinin	0,137	0,077	0,074	0,340
eGFR	-0,078	0,313	-0,048	0,533
Total kolesterol	-0,093	0,230	-0,145	0,060
LDL kolesterol	-0,135	0,081	-0,146	0,059
Trigliserid	0,082	0,290	0,042	0,587
Spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı	0,152	**0,049**	0,093	0,229

İstatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar koyu yazı ile gösterilmiştir (p<0,05)

Korelasyon analizi sonuçlarına göre, C-peptid düzeyi ile diabetes mellitus süresi arasında zayıf negatif korelasyon (r=-0,169, p=0,028), VKİ ile zayıf pozitif korelasyon (r=0,208, p=0,007) ve spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı ile zayıf pozitif korelasyon (r=0,152, p=0,049) saptanmıştır.

C-peptid indeksi ile VKİ (r=0,189, p=0,014), açlık kan şekeri ile güçlü negatif korelasyon (r=-0,537, p<0,001) ve HbA1c ile zayıf negatif korelasyon (r=-0,191, p=0,013) bulunmuştur.

4.5. C-PEPTİT TERTİL GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalar C-peptid düzeylerine göre üç gruba ayrıldı:

- **Düşük grup** (C-peptid <0,98 ng/mL): 56 hasta
- **Orta grup** (C-peptid 0,98-2,37 ng/mL): 56 hasta
- **Yüksek grup** (C-peptid >2,37 ng/mL): 56 hasta

C-peptid tertil gruplarına göre hastaların genel karakteritik özelliklerinin kıyaslanması Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. C-peptid Tertil Gruplarına Göre Hastaların Genel Karakteristik Özelliklerinin Kıyaslanması

		C peptit			
		<0,98	**0,98-2,37**	**>2,37**	P
Yaş Ort.±SD		58,3±11,8	57,6±12,7	58,1±12,2	0,949
Cinsiyet n (%)	Kadın	21 (50,0)	43 (50,6)	17 (41,5)	0,608
	Erkek	21 (50,0)	42 (49,4)	24 (58,5)	
Sigara n (%)		24 (57,1)	46 (54,1)	30 (73,2)	0,117
Alkol n (%)		21 (50,0)	38 (44,7)	20 (48,8)	0,826
VKİ Median [Q1-Q3]		28 [24,8-31]	28 [26-32]	28 [25-34,5]	0,384
DM Süresi Median [Q1-Q3]		15,5 [9,8-20][a]	14 [6,5-18]	9 [3,5-15]	0,009
Ek Hastalık n (%)	Hipertansiyon	27 (64,3)	61 (71,8)	30 (73,2)	0,614
	KAH	21 (50,0)	39 (45,9)	13 (31,7)	0,198
	Dislipidemi	23 (54,8)	45 (52,9)	24 (58,5)	0,840
APG Median [Q1-Q3]		189,5 [139,8-281]	198 [169,5-256,5]	192 [148-268]	0,752
HbA1c Ort.±SD		11,1±2,7	10,8±2,4	10,4±3,0	0,463
Kreatinin Median [Q1-Q3]		0,81 [0,67-0,97]	0,85 [0,74-0,95]	0,87 [0,70-1]	0,320
eGFR Ort.±SD		91,4±17,5	87,6±16,4	88,1±20,2	0,493
Kolesterol Median [Q1-Q3]		197 [177,8-228,8]	206 [177-226,5]	188 [171-219]	0,175
Trigliserid Median [Q1-Q3]		164,5 [137,5-222,8]	171 [145-236,5]	185 [131-265]	0,534
LDL Ort.±SD		128,4±26,6	125,7±22,9	116,9±19,6	0,056
Spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı Median [Q1-Q3]		35 [9,8-161]	53 [15-207,5]	67 [17,5-430,5]	0,268
Tedavi n (%)	İnsülin	36 (85,7)	62 (72,9)	21 (51,2)	0,002
	OAD	28 (66,7)	66 (77,6)	35 (85,4)	0,126
Komplikasyon Durumu n (%)	Nöropati	26 (61,9)	49 (57,6)	24 (58,5)	0,899
	Nefropati	22 (52,4)	52 (61,2)	24 (58,5)	0,639
	Retinopati	25 (59,5)	44 (51,8)	15 (36,6)	0,101
	Mikrovasküler	34 (81,0)	72 (84,7)	34 (82,9)	0,864

[a] > C peptit 2,37 den farklı

Veriler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için median [çeyreklik aralık] olarak sunulmuştur.

C-peptid düzeyi düşük olan grupta diabetes mellitus süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (p=0,009). Bu bulgu, uzun süreli diabetes mellitusta beta hücre fonksiyonunun progresif olarak azaldığını göstermektedir. C-peptid tertil grupları ile diabetes mellitus süresi karşılaştırması Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. C-peptid Tertil Gruplarına Göre Diabetes Mellitus Süresinin Karşılaştırılması

C-peptid Grubu	**DM Süresi (yıl)**	**P değeri**
C-peptid (<0,98 ng/mL)	15,5 [9,8-20]	**0,009**
C-peptid (0,98-2,37 ng/mL)	14 [6,5-18]	
C-peptid (>2,37 ng/mL)	9 [3,5-15]	

Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır

4.6. MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARA GÖRE GRUP KARŞILAŞTIRMALARI

4.6.1. Diyabetik Nefropati Karşılaştırması

Diyabetik nefropatisi olan ve olmayan hastalar arasındaki karşılaştırma sonuçları Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. Diyabetik nefropati varlığına göre yaş, cinsiyet, DM süresi, C-peptid düzeylerinin, C-peptid ölçümlerinin, peptit indeksinin, HbA1c seviyesinin karşılaştırılması

		Nefropati		
		Yok	**Var**	P
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		56,5±13,7	58,8±11,2	0,229
Cinsiyet n (%)	Kadın	39 (55,7)	42 (42,9)	0,100
	Erkek	31 (44,3)	56 (57,1)	
DM Süresi		10 [3-16,25]	13,5 [8-20]	0,028
C-peptid Median [Q1-Q3]		1,42 [0,86-2,36]	1,56 [1,04-2,37]	0,372
C-peptid İndeksi Median [Q1-Q3]		0,78 [0,50-1,26]	0,78 [0,51-1,30]	0,909
HbA1c Median [Q1-Q3]		10 [8-12,35]	11,1 [9,77-12,52]	0,032

Veriler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için median [çeyreklik aralık] olarak sunulmuştur.

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda diabetes mellitus süresi (p=0,028) ve HbA1c düzeyi (p=0,032) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

4.6.2. Diyabetik Retinopati Karşılaştırması

Diyabetik retinopatisi olan ve olmayan hastalar arasındaki karşılaştırma sonuçları Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 14. Diyabetik retinopati varlığına göre yaş, cinsiyet, DM süresi, C-peptid düzeylerinin, C-peptid ölçümlerinin, C-peptid indeksinin, HbA1c seviyesinin karşılaştırılması

		Retinopati		
		Yok	**Var**	P
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		55,7±13,3	60,1±10,9	0,019
Cinsiyet n (%)	Kadın	37 (44,0)	44 (52,4)	0,280
	Erkek	47 (56,0)	40 (47,6)	
DM Süresi Median [Q1-Q3]		8,5 [2,3-14)	16 (11-20)	<0,001
C-peptid Median [Q1-Q3]		1,73 [1,09-2,57]	1,40 [0,90-2,21]	0,050
C-peptid İndeksi Median [Q1-Q3]		0,87 [0,59-1,50]	0,66 [0,42-1,09]	0,005
HbA1c Median [Q1-Q3]		10,7 [7,8-12,4]	11,1 [9,5-12,5]	0,148

Veriler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için median [çeyreklik aralık] olarak sunulmuştur.

Diyabetik retinopatisi olan hastalarda yaş (p=0,019), diabetes mellitus süresi (p<0,001) ve C-peptid indeksi (p=0,005) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. *Retinopati varlığına göre C-peptid düzeyleri karşılaştırıldığında elde edilen p değeri 0,05 olup, bu sonuç istatistiksel anlamlılık sınırında kabul edildi.*

4.6.3. Diyabetik Nöropati Karşılaştırması

Diyabetik nöropatisi olan ve olmayan hastalar arasındaki karşılaştırma sonuçları Tablo 15'te sunulmuştur.

Tablo 15. Diyabetik nöropati varlığına göre yaş, cinsiyet, DM süresi, C-peptid düzeylerinin, C-peptid ölçümlerinin, C-peptid indeksinin, HbA1c seviyesinin karşılaştırılması

		Nöropati		
		Yok	**Var**	P
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		55,7±13,4	59,4±11,3	0,053
Cinsiyet n (%)	Kadın	42 (60,9)	39 (39,4)	0,006
	Erkek	27 (39,1)	60 (60,6)	
DM Süresi Median [Q1-Q3]		10 [3-15,5]	15 [9-20]	0,005
C-peptid Median [Q1-Q3]		1,55 [1,07-2,47]	1,44 [0,92-2,34]	0,679
C-peptid İndeksi Median [Q1-Q3]		0,79 [0,53-1,30]	0,77 [0,50-1,26]	0,720
HbA1c Median [Q1-Q3]		10,5 [8,3-12]	11,1 [9,4-12,6]	0,161

Veriler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için median [çeyreklik aralık] olarak sunulmuştur.

Nöropatisi olanların erkek cinsiyet oranı, DM Süresi, nöropatisi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

4.6.4. Hipertansiyon, Koroner Arter Hastalığı, Dislipidemi Varlığına Göre Karşılaştırma

Tablo 16. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, dislipidemi varlığına göre yaş, cinsiyet, DM süresi, C-peptid düzeylerinin, C-peptid ölçümlerinin, C-peptid indeksinin, HbA1c seviyesinin karşılaştırılması

		Ek Hastalık (Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, dislipidemi)		
		Yok	**Var**	P
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		49,4±12,5	59,7±11,5	<0,001
Cinsiyetn (%)	Kadın	13 (43,3)	68 (49,3)	0,555
	Erkek	17 (56,7)	70 (50,7)	
DM Süresi Median [Q1-Q3]		8 [4,5-15,3]	14 [8-20]	0,025
C-peptid Median [Q1-Q3]		1,12 [0,83-1,72]	1,59 [1,06-2,45]	0,012
C-peptid İndeksi Median [Q1-Q3]		0,61 [0,33-0,85]	0,84 [0,51-1,32]	0,011
HbA1c Median [Q1-Q3]		10,5 [9,2-12,6]	11 [8,6-12,4]	0,914

Ek hastalığı olanların Yaş, DM Süresi, C-peptid, C-peptid İndeksi düzeyi ek hastalığı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

4.6.5. C-peptid ile Nefropati, Nöropati, Retinopati, Mikrovasküler Komplikasyon Varlığı ve Komponentleri Arasında Tek Değişkenli ve Multivariate Lineer Regresyon Analizi

C peptit düzeyine nefropati, nöropati, retinopati, mikrovasküler komplikasyon varlığının etkilerinin birlikte incelendiği modelde retinopati tek başına anlamlı faktör olarak saptandı. C-peptid ile nefropati, nöropati, retinopati, mikrovasküler komplikasyon varlığı ve komponentleri arasında tek değişkenli ve multivariate lineer regresyon analizi Tablo 17'de sunulmuştur.

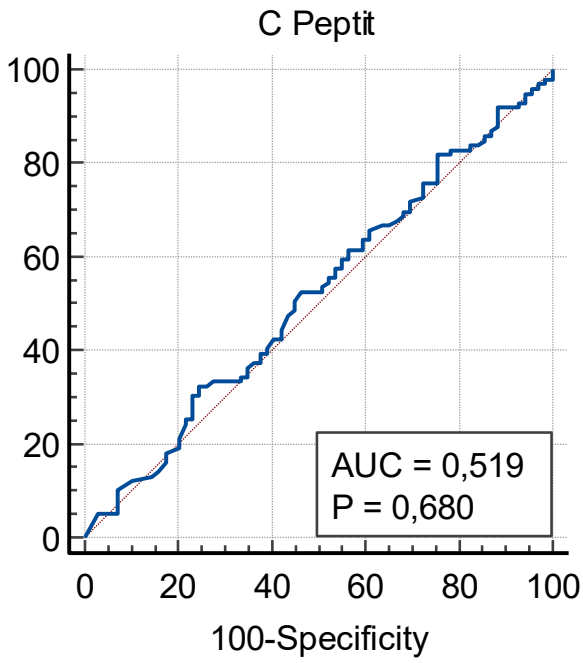
Tablo 17. C-peptid ile nefropati, nöropati, retinopati, mikrovasküler komplikasyon varlığı ve komponentleri arasında tek değişkenli ve multivariate lineer regresyon analizi

	Tek Değişkenli			**Çok Değişkenli**		
	B	Beta	P	B	Beta	P
Nöropati	-0,021	-0,008	0,916	-0,028	-0,011	0,907
Nefropati	0,100	0,039	0,620	0,110	0,043	0,639
Retinopati	-0,377	-0,148	0,055	-0,509	-0,200	0,022
Mikrovasküler Komplikasyon Durumu	0,085	0,025	0,748	0,333	0,098	0,372

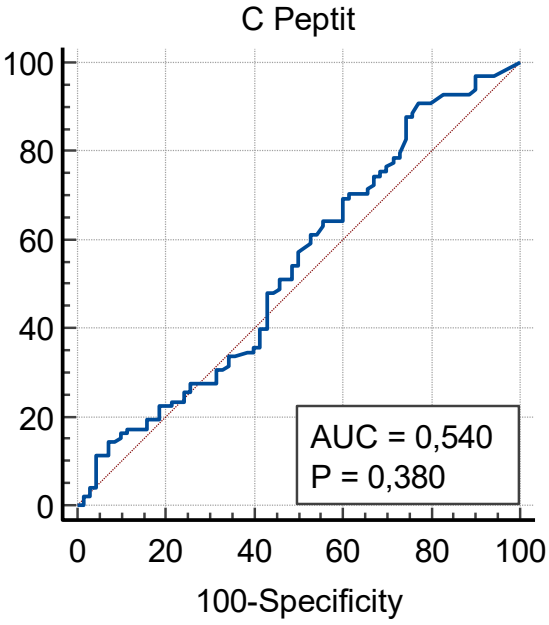
Bağımlı Değişken: C-PEPTİD

4.7. ROC EĞRİSİ ANALİZ SONUÇLARI

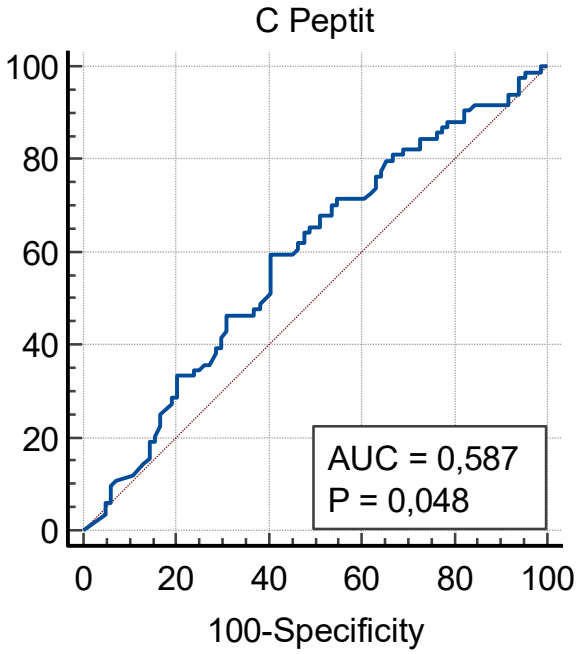
C-peptid düzeyinin mikrovasküler komplikasyonları öngörmede tanısal performansı ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi.



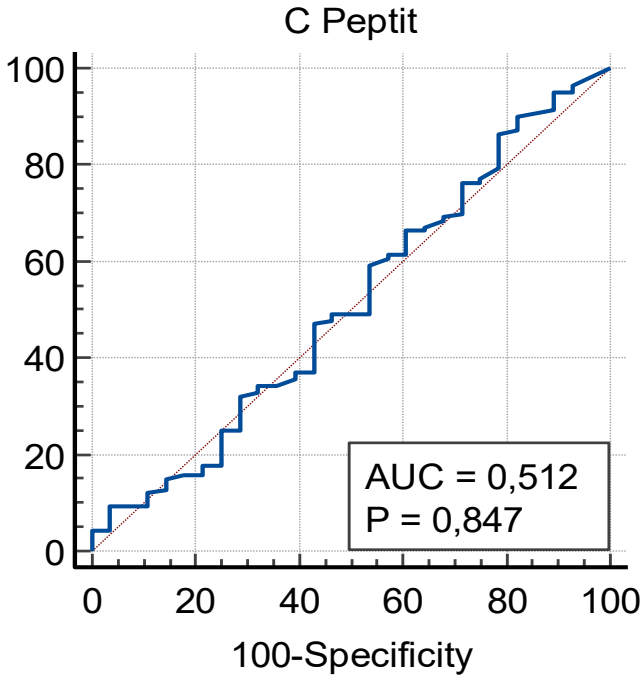
Şekil 1. C-peptid Düzeyine Göre Diyabetik Nöropati Riskini Belirlemeye Yönelik Roc Eğrisi



Şekil 2. C-peptid Düzeyine Göre Diyabetik Nefropati Riskini Belirlemeye Yönelik ROC Eğrisi



Şekil 3. C-peptid Düzeyine Göre Diyabetik Retinopati Riskini Belirlemeye Yönelik ROC Eğrisi



Şekil 4. C-peptid Düzeyine Göre Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonları Öngörmeye Yönelik ROC Eğrisi

Tablo 18. C-peptid için ROC Analizi Sonuçları

Komplikasyon	AUC	%95 GA	P değeri	Kesim Değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Diyabetik nöropati	0,519	0,441-0,596	0,680	≤1,08 ng/mL	32,32	75,36
Diyabetik nefropati	0,540	0,462-0,617	0,380	>0,82 ng/mL	90,82	22,86
Diyabetik retinopati	0,587	0,509-0,663	**0,048**	≤1,46 ng/mL	59,52	59,52
Mikrovasküler komplikasyon	0,512	0,434-0,590	0,847	>0,8 ng/mL	90,0	17,86

AUC: Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan); GA: Güven Aralığı

Bu çalışmada, C-peptid düzeylerinin diyabetik mikrovasküler komplikasyonları öngörmedeki tanısal performansı ROC eğrileri ile değerlendirildi. Elde edilen bulgulara göre, C-peptid düzeyine göre retinopatiyi belirlemede AUC değeri 0,587 olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,0478). Ancak bu değerin 0,6'nın altında kalması, testin ayırt edici gücünün zayıf olduğunu göstermektedir. Diğer yandan nöropati (AUC=0,519; p=0,6796), nefropati (AUC=0,540; p=0,3797) ve genel mikrovasküler komplikasyonlar (AUC=0,512; p=0,8472) için elde edilen AUC değerleri hem klinik hem de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar, C-peptid düzeyinin özellikle retinopati açısından sınırlı düzeyde prediktif değer taşıyabileceğini, ancak genel olarak mikrovasküler komplikasyonları öngörmede yeterli bir biyobelirteç olmadığını ortaya koymaktadır. Bulgular, C-peptid düzeylerinin bu alandaki prognostik kullanım potansiyelinin sınırlı olduğunu ve daha güçlü belirteçlere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

4.8. MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYON VARLIĞINA GÖRE KARŞILAŞTIRMA

Mikrovasküler komplikasyon varlığına göre grupların karşılaştırılması Tablo 19'da sunulmuştur.

Tablo 19. Mikrovasküler Komplikasyon Varlığına Göre Grup Karşılaştırması

		Mikrovasküler Komplikasyon		
		Yok	**Var**	**P**
Yaş Ort.±SD		48,4±12,5	59,7±11,5	<0,001
Cinsiyet n (%)	Kadın	18 (64,3)	63 (45,0)	0,062
	Erkek	10 (35,7)	77 (55,0)	
Sigara n (%)		16 (57,1)	84 (60,0)	0,779
Alkol n (%)		14 (50,0)	65 (46,4)	0,730
VKİ Median [Q1-Q3]		27,5 [25,3-33]	28 [26-32]	0,859
DM Süresi Median [Q1-Q3]		10 [2,25-14,75]	14 [8-20]	0,015
Ek Hastalık n (%)	Hipertansiyon	14 (50,0)	104 (74,3)	0,010
	KAH	5 (17,9)	68 (48,6)	0,003
	Dislipidemi	10 (35,7)	82 (58,6)	0,027
APG Median [Q1-Q3]		186,0 [148-244]	196 [162,8-267]	0,355
HbA1c Ort.±SD		11,0±2,7	10,7±2,6	0,624
Kreatinin Median [Q1-Q3]		0,78 [0,64-0,97]	0,86 [0,73-0,97]	0,149
eGFR Ort.±SD		96,1±16,7	87,0±17,5	0,010
C-peptid Median [Q1-Q3]		1,47 [0,92-2,55]	1,46 [0,50-1,25]	0,840
C-peptid İndeksi Median [Q1-Q3]		0,69 [0,53-1,45]	0,80 [0,92-2,55]	0,866
Kolesterol Median [Q1-Q3]		197,5 [174,8-219,8]	203 [174,3-226,5]	0,626
Trigliserid Median [Q1-Q3]		160 [145,8-244,5]	176 [136,5-245,8]	0,937
LDL Ort.±SD		122,6±27,0	124,6±22,7	0,681
Spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı Median [Q1-Q3]		8 [5-17]	86 [21,5-375,3]	<0,001
Tedavi n (%)	İnsülin	15 (53,6)	104 (74,3)	0,028
	OAD	19 (67,9)	110 (78,6)	0,220

Student t-testi, Mann-Whitney U testi ve Ki-kare testi kullanılmıştır
Veriler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için median [çeyreklik aralık] olarak sunulmuştur.

Mikrovasküler komplikasyonu olan hastalarda yaş, diabetes mellitus süresi, komorbidite oranları, insülin kullanımı, spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

4.9. ÇOKLU TERİMLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

Tip 2 DM tanılı olgular içerisinde yaş, cinsiyet, DM süresi ve HbA1c' ye göre düzeltme yapıldığında çoklu terimli lojistik regresyon analizi ile C-peptid ölçümlerinin diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati saptanan grupları ayırt etmede etkisinin incelenmesine ait sonuçlar Tablo 20'de sunulmuştur.

Tablo 20. Tip 2 DM tanılı olgular içerisinde yaş, cinsiyet, DM süresi ve HbA1c' ye göre düzeltme yapıldığında çoklu terimli lojistik regresyon analizi ile C-peptid ölçümlerinin diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati saptanan grupları ayırt etmede etkisinin incelenmesi

		B	Beta	P
Model Nöropati	**Sabit**	2,851		
	Nöropati	0,095	0,037	0,653
	Yaş	0,003	0,032	0,703
	Cinsiyet	0,120	0,047	0,562
	DM Süresi	-0,033	-0,221	0,009
	HbA1c	-0,077	-0,157	0,051
A. Bağımlı değişken: C-peptid				
Model Nefropati	**Sabit**	2,903		
	Nefropati	0,266	0,103	0,198
	Yaş	0,003	0,027	0,744
	Cinsiyet	0,104	0,041	0,606
	DM Süresi	-0,035	-0,233	0,006
	HbA1c	-0,085	-0,174	0,032
A. Bağımlı değişken: C-peptid				
Model Retinopati	**Sabit**	2,776		
	Retinopati	-0,109	-0,043	0,631
	Yaş	0,004	0,040	0,631
	Cinsiyet	0,144	0,057	0,470
	DM Süresi	-0,029	-0,192	0,040
	HbA1c	-0,071	-0,144	0,076
A. Bağımlı değişken: C-peptid				

Tip 2 DM tanılı olgular içerisinde yaş, cinsiyet, DM süresi ve HbA1c' ye göre düzeltme yapıldığında çoklu terimli lojistik regresyon analizi ile C-peptid ölçümlerinin diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati saptanan

grupları ayırt etmede etkisinin incelenmesinde hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

4.10. TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ REGRESYON ANALİZİ

Mikrovasküler komplikasyon gelişimini öngören bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 21'de sunulmuştur.

Tablo 21. Mikrovasküler Komplikasyon Gelişimi için Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

	Tek Değişkenli				**Çok Değişkenli**			
	P	OR	95% GA		P	OR	95% GA	
			Min	Maks			Min	Maks
Yaş	0,061	1,033	0,998	1,069	0,667	0,955	0,776	1,177
Cinsiyet (Ref:Kadın) Erkek	0,066	2,200	0,948	5,105	0,500	5,002	0,047	536,183
Sigara Kullanımı	0,779	1,125	0,495	2,558	0,389	2,581	0,298	22,317
Alkol Kullanımı	0,730	0,867	0,385	1,952	0,210	0,326	0,056	1,883
VKİ	0,783	0,990	0,919	1,066	0,656	0,964	0,823	1,131
DM Süresi	0,021	1,068	1,010	1,129	0,084	1,101	0,987	1,229
Hipertansiyon	0,012	2,889	1,257	6,639	0,770	0,779	0,147	4,142
KAH	0,005	4,344	1,563	12,076	0,424	2,231	0,313	15,910
Dislipidemi	0,030	2,545	1,095	5,912	0,228	3,365	0,469	24,156
APG	0,359	1,002	0,997	1,008	0,124	1,009	0,997	1,021
HbA1c	0,026	1,210	1,023	1,430	0,146	1,274	0,919	1,765
Kreatinin	0,120	6,998	0,604	81,105	0,794	0,040		
eGFR	0,241	0,986	0,963	1,009	0,744	0,956	0,729	1,254
C-peptid	0,746	1,057	0,756	1,476	0,738	0,790	0,199	3,133
C-peptid İndeksi	0,923	1,019	0,691	1,503	0,382	2,018	0,418	9,735
Kolesterol	0,672	1,003	0,989	1,017	0,879	0,996	0,951	1,044
LDL	0,272	1,010	0,992	1,029	0,365	1,026	0,971	1,084
Trigliserid	0,863	1,000	0,997	1,004	0,101	0,994	0,987	1,001
Spot İdrar Mikroalbümin/Kreatinin Oranı	0,001	1,092	1,038	1,149	0,001	1,147	1,055	1,247
İnsülin Kullanımı	0,031	2,504	1,088	5,764	0,154	3,819	0,604	24,139
OAD Kullanımı	0,224	1,737	0,713	4,229	0,084	4,838	0,809	28,925

OR: Odds Ratio (Odds Oranı); GA: Güven Aralığı

Tip 2 Diyabet tanılı hastalarda mikrovasküler komplikasyon gelişimiyle ilişkili faktörler değerlendirildiğinde, tek değişkenli analizde diyabet süresi (p=0,021), hipertansiyon varlığı (p=0,012), koroner arter hastalığı (KAH) varlığı (p=0,005), dislipidemi (p=0,030), HbA1c düzeyi (p=0,026), insülin kullanımı (p=0,031) ve spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak çok değişkenli regresyon analizinde sadece spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı mikrovasküler komplikasyon varlığı ile anlamlı şekilde ilişkili kalmıştır (p=0,001; OR=1,147; %95 CI: 1,055–1,247). Bu bulgu, mikroalbüminüri düzeyinin mikrovasküler komplikasyonların güçlü ve bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir. Diğer değişkenlerin çok değişkenli analizde anlamlılığını kaybetmesi, bu faktörlerin diğer değişkenlerle etkileşim içinde olabileceğini ya da mikrovasküler komplikasyon gelişiminde ikincil rolleri olabileceğini düşündürmektedir.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 22'de sunulmuştur. Mikrovasküler komplikasyon gelişimi için tek bağımsız belirleyici faktör olarak **spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı** saptanmıştır (OR=1,147, %95 CI: 1,055-1,247, p=0,001). C-peptid düzeyi bu analizde anlamlı bulunmamıştır (p=0,738).

Tablo 22. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları Tablosu

Değişken	Odds Ratio	%95 Güven Aralığı	p değeri
C-peptid	0,790	0,199-3,133	0,738
Spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı	**1,147**	**1,055-1,247**	**0,001**
Yaş	0,955	0,776-1.177	0,667
DM süresi	1,101	0,987-1,229	0,084

4.11. DİYABETİK RETİNOPATİ İÇİN LİNEER REGRESYON ANALİZİ

Diyabetik retinopati varlığının C-peptid düzeyi üzerine etkisini değerlendirmek için lineer regresyon analizi sonuçları Tablo 23'te sunulmuştur.

Tablo 23. Diyabetik Retinopati için Lineer Regresyon Analizi

Değişken	B katsayısı	Beta	P değeri
Diyabetik retinopati	**-0,509**	**-0,200**	**0,022**

Diyabetik retinopati varlığı, C-peptid düzeyi üzerinde bağımsız bir belirleyici faktör olarak saptandı (p=0,022).

Ana Bulgular:

C-peptid düzeyi ile diabetes mellitus süresi arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0,169, p=0,028).

ROC analizi sonuçlarına göre C-peptid düzeyi sadece diyabetik retinopati için zayıf tanısal değere sahiptir (AUC=0,587, p=0,048).

Çok değişkenli analizde C-peptid düzeyi mikrovasküler komplikasyon gelişimi için bağımsız belirleyici faktör değildir.

En güçlü belirleyici faktör mikrovasküler komplikasyon gelişimi için **spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranıdır** (OR=1,147, p=0,001).

Mikrovasküler komplikasyon prevalansı çalışma populasyonunda %83,3 olarak oldukça yüksek saptanmıştır.

Bu bulgular, tip 2 diabetes mellitus hastalarında C-peptid düzeyinin mikrovasküler komplikasyonları öngörmede sınırlı bir değere sahip olduğunu, buna karşın mikroalbüminürinin güçlü bir belirleyici olduğunu göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Erişkin popülasyonda en yaygın görülen diyabet formu olan tip 2 diyabet uzun yıllar boyunca primer olarak insülin direnci ile karakterize edilen bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım, tip 1 diyabetten ayırt edici temel özellik olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, Butler ve araştırma ekibinin gerçekleştirdiği kapsamlı çalışmalar hem obez hem de normal vücut ağırlığına sahip tip 2 diyabetli bireylerde beta hücre rezervinin belirgin şekilde azalmış olduğunu ortaya koymuştur (53). Bu bulgular ışığında, günümüz tıp literatüründe beta hücre kaybının her iki diyabet tipinin patogenezinde kritik bir rol üstlendiği kabul görmüştür. Dolayısıyla, beta hücre fonksiyonlarının doğru bir şekilde değerlendirilmesi, hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetin yönetiminde önem taşımaktadır.

Glikozun insülin sekresyonu üzerindeki güçlü stimülatör etkisi nedeniyle, diyabetik hastalarda gözlenen hiperglisemik durumlar beta hücrelerinden insülin salınımını artırmaktadır. Bu fizyolojik yanıt, beta hücre fonksiyonunun objektif değerlendirilebilmesi için C-peptid düzeylerinin glikoz konsantrasyonlarına göre normalize edilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. C-peptid indeksi olarak adlandırılan bu parametre, açlık glikoz değerlerine oranlanmış C-peptid konsantrasyonunu ifade etmektedir (55). Ancak, uzamış hiperglisemik periyotlarda glikoz toksisitesinin neden olduğu beta hücre disfonksiyonu nedeniyle C-peptid seviyeleri yanıltıcı şekilde düşük bulunabilmektedir. Bu durumda, glisemik kontrolün sağlanmasını takiben C-peptid ölçümlerinin yeniden gerçekleştirilmesi klinik olarak önerilmektedir.

Geleneksel yaklaşımda C-peptid, klinik uygulamalarda öncelikli olarak beta hücre rezervinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Ancak, son dönemde yürütülen araştırmalar C-peptidin diyabet komplikasyonlarının öngörülmesinde potansiyel bir biyobelirteç rolü oynayabileceğini düşündürmektedir. C-peptid konsantrasyonları, glisemik mekanizmalar aracılığıyla diyabetik komplikasyonlarla ilişkili olabileceği gibi, direkt moleküler düzeyde de etki gösterebilmektedir. Güncel in vitro çalışmalar, C-peptid'in hiperglisemik ortamda endotel hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin oluşumunu inhibe edici özellik sergilediğini kanıtlamıştır (59;60). Ek olarak, C-peptid hipergliseminin indüklediği çeşitli adezyon moleküllerinin, özellikle vasküler hücresel

adezyon molekülü 1'in ekspresyonunu baskılayarak endotel yüzeyine lökosit adezyonunu azaltmakta ve aterosklerotik plak formasyonunun erken dönem süreçlerini engellemektedir.

Çalışmamızda 168 tip 2 diabetes mellitus hastasında yapılan analiz sonucunda, C-peptid düzeyinin mikrovasküler komplikasyonları öngörmede sınırlı tanısal değere sahip olduğu (retinopati için AUC=0,587, p=0,048; nefropati ve nöropati için anlamlı değer saptanmadı), buna karşın spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranının güçlü bir belirleyici olduğu saptanmıştır (OR=1,147, %95 CI: 1,055-1,247, p=0,001).

Çalışmamızda mikrovasküler komplikasyon prevalansı %83,3 olarak saptanmış olup, bu oran literatürle uyumludur. International Diabetes Federation (2021) raporuna göre, uzun süreli diabetes mellitus hastalarında mikrovasküler komplikasyon gelişimi kaçınılmazdır ve erken tanı kritik önem taşımaktadır (1).

ROC analizi sonuçlarımıza göre, C-peptid düzeyi sadece diyabetik retinopati için zayıf tanısal değere sahiptir (AUC=0,587, p=0,048). Bu bulgu, Li ve arkadaşlarının (2023) 1,058 Çinli tip 2 diyabet hastasında yaptığı çalışma ile uyumludur (OR=0,75, %95 CI: 0,61-0,91) (2). Benzer şekilde, Chen ve ekibinin (2023) güncel derlemesinde de C-peptid'in retinopati ile olan ilişkisinin zayıf olduğu vurgulanmaktadır (5).

Ancak çalışmamızda nefropati (AUC=0,540, p=0,380) ve nöropati (AUC=0,519, p=0,680) için anlamlı tanısal değer saptanmadı. Bu bulgu, Sun ve ekibinin 2023 yılında gerçekleştirdiği LASSO regresyon modelinde C-peptid'in prediktif değerinin sınırlı olduğu bulgularıyla uyumludur (39).

Çok değişkenli analiz sonuçlarımız, spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranının mikrovasküler komplikasyon gelişimi için tek anlamlı belirleyici faktör olduğunu göstermiştir (OR=1,147, %95 CI: 1,055-1,247, p=0,001). Bu bulgu, Yang ve ve ekibinin 2023 yılında yaptığı retrospektif kohort çalışmasındaki bulgularla paralellik göstermektedir (5).

Li ve ekibinin 2023 yılında Çin'de 1.058 tip 2 diyabetli hasta üzerinde yaptığı kesitsel çalışmada, C-peptid düzeylerinin diyabetik retinopatiye karşı koruyucu etkiye

sahip olabileceği saptanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, C-peptid düzeyi DR için koruyucu faktör olarak saptanmıştır (OR: 0.75, %95 CI: 0.61-0.91, $p<0.05$). Bu çalışmanın önemli bulgusu, hastalık süresine göre stratifikasyon analizinde uzun süreli diyabeti olan hastalarda C-peptid'in koruyucu etkisinin daha belirgin olmasıdır (25).

Zhang ve ekibi 2024 yılında yaptıkları çalışmada oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında ölçülen C-peptid eğrisi altında kalan alan (AUC) ile diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmada, C-peptid eğrisi/AUC glukoz oranının, diyabetik retinopati gelişimini engelleyen bağımsız bir koruyucu faktör olduğu sonucuna varılmıştır (49).

Pan ve ekibi 2023 yılında, 622 tip 2 diyabetli hasta üzerinde gerçekleştirdikleri retro-prospektif çalışmada, 30. dakika postprandiyal C-peptid düzeyinin DR progresyonunu öngörmede kritik öneme sahip olduğunu göstermişlerdir. DR progresyonu olan hastalarda ortalama 30 dakikalık postprandiyal C-peptid düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur (2.01 ng/ml vs 2.60 ng/ml, $p=0.015$). Çok değişkenli analiz sonucunda, 30 dakikalık postprandiyal C-peptid düzeyi (OR=0.83) ve artışı (OR=0.74) DR progresyon riskini azaltan bağımsız faktörler olarak tanımlanmıştır (33). Bizim çalışmamızda yalnızca açlık C-peptid düzeyleri değerlendirilmiş olup, postprandial C-peptid düzeylerine ait veriler toplanmamıştır.

Sun ve ekibi 2023 yılındaki tip 2 diyabetli ve başlangıçta normal böbrek fonksiyonuna sahip 166 hastayı 2 yıl boyunca prospektif olarak takip ettikleri çalışmalarında, C-peptid düzeyinin yeni başlangıçlı renal disfonksiyon için güçlü bir prediktör olduğunu göstermişlerdir (39). LASSO regresyon analizi ile geliştirilen prediktif modelde, açlık C-peptid çeyreklikleri ve C-peptid/postprandiyal C-peptid oranı önemli belirleyiciler olarak identifiye edilmiştir. Model performansı yüksektir (AUC: 0.83, doğruluk: %75.8, duyarlılık: %88.6, özgüllük: %70.8).(39)

Yang ve ekibi 2023 yılında gerçekleştirdiği retrospektif kohort çalışmalarında yüksek serum C-peptid düzeylerinin tip 2 diyabetli hastalarda renal progresyon riskini anlamlı derecede azalttığını rapor etmişlerdir. Çalışmada, C- peptit düzeyi ile eGFR

kaybı arasında negatif korelasyon saptanmış ve C-peptid korunmasının böbrek fonksiyonlarını uzun dönemde koruduğu gösterilmiştir (46).

Chen ve ekibi 2023 yılındaki güncel derlemelerinde C-peptid replasman tedavisinin diyabetik nefropati modellerinde nitrik oksit yolağı üzerinden koruyucu etkiler gösterdiğini belirtmişlerdir. C-peptid'in glomerüler hiperfiltrasyonu azaltarak ve endotel fonksiyonunu iyileştirerek nefroprotektif etki gösterdiği rapor edilmiştir (5).

Esze ve ekibi 2024 yılında 40 tip 2 diyabetli ve 32 obez katılımcıyla gerçekleştirdikleri çok yöntemli çalışmada, C-peptid düzeyi ile periferik perfüzyon arasındaki doğrudan ilişkiyi SPECT/CT görüntüleme ile göstermişlerdir. Alt ekstremite perfüzyonu ile C-peptid düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$, rho=0.29). Nöropati şiddetine göre hem C-peptid hem de perfüzyon değerlerinde U-şeklinde dağılım gözlenmiştir (13).

Ekberg ve ekibi 2003 ve 2007 yıllarında tip 1 diyabetli hastalarda C-peptid replasman tedavisinin sinir fonksiyonları üzerine etkilerini araştırmışlardır. 3 aylık C-peptid tedavisi sonrasında duyusal sinir iletim hızında anlamlı iyileşme ve vibrasyon algı eşiğinde düzelme gözlemişlerdir. Bu çalışmalar, C-peptid'in nöroprotektif etkilerinin klinik kanıtlarını sağlamaktadır (9,10).

Wahren ve ekibinin 2016 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, 250 diyabetik nöropatili hastada 52 haftalık uzun etkili C-peptid tedavisinin etkilerini değerlendirmişler ve vibrasyon algı eşiğinde anlamlı iyileşme gözlemişlerdir (42). Bu bulgular C-peptid'in özellikle duyusal fonksiyonlar üzerine selektif etkisi olduğunu göstermektedir.

Qin ve ekibi (2022) 7 çalışmayı içeren meta-analizlerinde, düşük C-peptid düzeylerinin tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskini artırdığını göstermişlerdir. Düşük C-peptid grubunda koroner kalp hastalığı (OR=4.89, %95 CI: 1.13-21.24) ve serebral infarktüs (OR=3.24, %95 CI: 0.59-17.66) insidansı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (34).

Jeyam ve ekibi 2021 yılında tip 1 diyabetli hastalarda rezidüel C-peptid sekresyonunun mikrovasküler komplikasyonlar üzerine etkilerini araştırmış ve korunmuş C-peptid sekresyonu olan hastalarda mikrovasküler komplikasyon gelişim riskinin anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır (18).

Bhatt ve ekibi 2014 yılında C-peptid'in vasküler koruyucu etkilerini kapsamlı olarak derlemişlerdir. C-peptid'in Na+-K+-ATPaz aktivasyonu, endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) stimülasyonu ve eritrosit deformabilitesini artırma yoluyla mikrovasküler fonksiyonu iyileştirdiği belirtilmektedir (4).

C-peptid'in endotel fonksiyonu üzerindeki etkileri şu mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir (4):

- NOS aktivasyonu yoluyla nitrik oksit (NO) üretiminin artırılması
- Vazodilatasyon ve mikrovasküler perfüzyonun iyileştirilmesi
- Endotel-bağımlı vazomotor fonksiyonun korunması
- Vasküler permeabilite regülasyonu

C-peptid'in anti-inflamatuar etkileri, pro-inflamatuar sitokin üretiminin azaltılması ve anti-inflamatuar yolakların aktivasyonu ile gerçekleşir. Bhatt ve ekibi 2016 yılında yaptıkları çalışmada, C-peptid'in hiperglisemik hafıza ve vasküler endotel apoptozisine karşı koruyucu etkilerini göstermişlerdir (3).

Luppi ve Drain 2017 yılında yaptıkları çalışmada C-peptid'in beta hücrelerinde antioksidan adaptasyon yolaklarındaki rolünü açıklamışlardır. C-peptid'in beta hücre fonksiyonunu koruyarak ve oksidatif stresi azaltarak uzun dönemde komplikasyon gelişimini önlediği belirtilmektedir (28).

Çalışmamızda C-peptid düzeyi ile diabetes mellitus süresi arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0,169, p=0,028). Bu bulgu, Jeyam ve arkadaşlarının (2021) tip 1 diabetes mellitus hastalarında gösterdiği rezidüel C-peptid fonksiyonunun zamanla azaldığı bulgularıyla uyumludur (18). Ayrıca, Maddaloni ve ekibinin 2022

senesinde hazırladığı derlemede belirtilen endojen insülin sekresyonunun progresif azalması kavramını desteklemektedir (29).

Çalışma populasyonumuzda mikrovasküler komplikasyon prevalansının yüksek olması (%83,3) literatürle uyumludur**.** Trott ve ekibinin meta- analizinde, uzun süreli diyabetli hastalarda komplikasyon prevalansının %70-85 arasında değiştiği rapor edilmiştir (102).

Tablo 24. Çalışmamız ile Literatürdeki Çalışmaların Karşılaştırılması

Çalışma	**Hasta Sayısı**	**Ana Bulgu**	**İstatistiksel Değer**
Bizim Çalışma (2025)	168	C-peptid - DM süresi negatif korelasyon	r=-0,169, p=0,028
Li et al. (2023)	1,058	C-peptid retinopati için koruyucu	OR=0,75 (0,61-0,91)
Sun et al. (2023)	166	C-peptid prediktif modelde sınırlı	AUC=0,83 (kombine model)
Pan et al. (2023)	622	Postprandiyal C-peptid güçlü	OR=0,83, p=0,018

Esze ve ekibinin 2024 yılında SPECT/CT görüntüleme ile gerçekleştirdiği çalışmada, C-peptid düzeyi ile periferik perfüzyon arasında pozitif korelasyon ($p<0,05$, rho=0,29) saptanmış ve bu bulgunun nöropati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Bizim çalışmamızda ise C-peptid'in nöropati için tanısal değeri saptanmadı (AUC=0,519, p=0,680). Bu farkın birkaç muhtemel nedeni vardır; Esze ve arkadaşları SPECT/CT ile objektif perfüzyon ölçümü yaparken, bizim çalışmamızda klinik değerlendirmeye başvurulmuştur. Ayrıca farklı etnik gruplardan oluşan popülasyonlar ve değişken hastalık şiddeti de sonuçları etkilemiş olabilir. Son olarak da nöropatiyi değerlendirirken kullanılan tanı kriterleri ve komplikasyon belirleme yöntemleri arasındaki farklılıklar bu tutarsızlığa katkı sağlamış olabilir.

Pan ve ekibinin 2023 yılında 622 tip 2 diyabet hastasında yaptığı çalışmada, 30 dakikalık postprandiyal C-peptid düzeyinin diyabetik retinopati progresyonunu öngörmede güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir (OR=0,83, p=0,018) (10). Bizim çalışmamızda ise açlık C-peptid düzeyi kullanıldı ve daha zayıf ilişki saptandı (33).

Bu durum, C-peptid ölçüm zamanlamasının kritik önemini göstermektedir. Saisho'nun (2016) belirttiği gibi, postprandiyal C-peptid/glukoz oranı beta hücre fonksiyonunu daha iyi yansıtabilir (35).

Bhatt ve ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptığı kapsamlı derlemeye göre, C-peptid'in mikrovasküler koruyucu etkileri şu mekanizmalarla gerçekleşir: Endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonu, Na+-K+-ATPaz pompa aktivitesi artışı, eritrosit deformabilitesinin iyileşmesi, anti-inflamatuar etki (4). Bizim çalışmamızda saptanan zayıf ilişki, bu mekanizmaların klinik sonuçlara yansımasının kompleks olduğunu göstermektedir.

Spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranının diyabetik mikrovasküler komplikasyonları saptamada güçlü belirleyici olması, glomerüler bazal membran hasarının mikrovasküler komplikasyonlardaki merkezi rolünü desteklemektedir. Elbassuoni ve Aziz'in 2018 yılında gerçekleştirdiği deneysel çalışmasında gösterildiği gibi, mikroalbüminüri sadece böbrek hastalığının değil, sistemik endotel disfonksiyonunun da erken belirteci olabilir (12).

Bulgularımız, tip 2 diabetes mellitus hastalarında mikrovasküler komplikasyon taramasında:

- C-peptid ölçümünün rutin kullanımının sınırlı değere sahip olduğunu
- Mikroalbüminüri taramasının öncelikli olması gerektiğini
- Maliyet-etkinlik açısından mikroalbüminüri testinin daha uygun olduğunu göstermektedir

American Diabetes Association (2024) standartlarına göre, mikrovasküler komplikasyon taraması sistematik olarak yapılmalıdır (79). Bizim bulgularımız, bu taramada C-peptid'in tek başına kullanımının yeterli olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri; Kapsamlı istatistiksel analiz: Korelasyon analizleri, ROC eğrisi analizleri ve çok değişkenli regresyon modelleri kullanılmıştır. Tüm laboratuvar parametreleri aynı laboratuvarda, standardize yöntemlerle ölçülmüştür. Mikrovasküler komplikasyonlar için kabul görmüş tanı kriterleri

kullanılmıştır. Yaş, cinsiyet, VKİ ve diabetes mellitus süresi gibi önemli karıştırıcı değişkenler analitik modellerde kontrol altına alınmıştır. Türk popülasyonunda yapılan nadir çalışmalardan biri olma özelliği taşımaktadır.

Her çalışmada olduğu gibi, bu araştırmanın da bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın retrospektif tasarımı, veri toplama sürecinde eksik ya da hatalı bilgiye ulaşma olasılığını beraberinde getirmektedir. Çalışmanın tek merkezli bir yapıda gerçekleştirilmiş olması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlayabilecek bir faktördür.

Lachin ve araştırma ekibinin 2014 yılında gerçekleştirdiği DCCT analizinde ortaya konduğu üzere, longitudinal hasta takibinin C-peptidin prognostik değerini daha belirgin şekilde gösterebileceği kanıtlanmıştır (22). Taylor ve çalışma grubunun 2023'te Lancet dergisinde yayımlanan derlemesinde vurgulandığı gibi, C-peptid koruma stratejilerinin uzun vadeli etkilerinin objektif değerlendirilebilmesi için prospektif takip araştırmalarının yürütülmesi zorunludur (16).

Mevcut çalışmamızda yalnızca açlık C-peptid konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Pan ve ekibinin 2023'te gösterdiği bulgular ışığında, postprandiyal dönemde ölçülen değerlerin daha anlamlı sonuçlar sağlayabileceği düşünülmektedir. (33). Komplikasyon değerlendirmemizde klinik kriterler kullanılmış olup, Esze ve araştırma grubunun uyguladığı SPECT/CT gibi objektif görüntüleme yöntemleri daha hassas ve güvenilir sonuçlar verebilecektir (13).

Araştırmamızın metodolojik kısıtlamaları kapsamında, genetik predispozisyon faktörleri, farmakolojik tedavi protokolleri ve yaşam tarzı parametrelerinin tam anlamıyla standardize edilememesi önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır. Çalışmanın retrospektif ve tek merkezli tasarımı, genellenebilirlik açısından dikkat edilmesi gereken bir diğer konudur.

Farklı coğrafi bölgelerden ve çeşitli demografik özelliklere sahip hasta popülasyonlarını kapsayan araştırmalarda benzer bulgularının tekrarlanabilir olup olmadığının gelecek çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. İleriki dönemlerde, Taylor ve çalışma arkadaşlarının Lancet derlemesinde özellikle vurguladığı şekilde, C-peptid koruma mekanizmalarının uzun dönem etkilerini araştıran prospektif takip

çalışmaları ve çok merkezli verilerin dahil edildiği kapsamlı araştırmalar, bu konunun klinik pratikte geçerliliği ve etkinliğinin daha objektif bir perspektifle değerlendirilmesine olanak tanıyacaktır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma, tip 2 diabetes mellitus hastalarında C-peptid düzeyinin mikrovasküler komplikasyonları öngörmede sınırlı bir değere sahip olduğunu göstermiştir. Spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı, mikrovasküler komplikasyon gelişimi için en güçlü belirleyici faktör olarak saptanmıştır (OR=1,147, %95 CI: 1,055-1,247, p=0,001). C-peptid düzeyi bu analizde anlamlı bulunmamıştır (p=0,738). ROC analizi sonuçlarına göre, C-peptid düzeyi, sadece diyabetik retinopati için zayıf düzeyde tanısal değere sahiptir (AUC=0,587, p=0,048).

Çalışmamızın ana hipotezi olan "Tip 2 diabetes mellitus hastalarında düşük C-peptid düzeyleri mikrovasküler komplikasyon gelişim riski ile ilişkilidir" hipotezi kısmen desteklenmiştir. Ancak bu ilişki beklenen güçte değil, sadece diyabetik retinopati için zayıf düzeyde istatistiksel anlamlılık göstermiştir.

C-peptid düzeyinin diyabetik retinopati için tanısal değeri zayıf olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlıdır (AUC=0,587, p=0,048). Kesim değeri ≤1,46 ng/mL olarak belirlenmiş, sensitivite ve spesifite %59,52 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, Li ve arkadaşlarının (2023) 1,058 Çinli hasta üzerinde yaptığı çalışmada bildirilen C-peptid'in koruyucu etkisi (OR: 0,75, %95 CI: 0,61- 0,91) ile uyumludur (25).

C-peptid düzeyi diyabetik nefropati (AUC=0,540, p=0,380) ve diyabetik nöropati (AUC=0,519, p=0,680) için tanısal değere sahip değildir. Bu bulgular, Sun ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında C-peptid'in renal disfonksiyon için prediktif değeri olduğu bulgularıyla çelişmektedir (39). Bu farklılık, çalışma popülasyonlarının özelliklerindeki farklar ve farklı metodolojik yaklaşımlarla açıklanabilir.

168 tip 2 diabetes mellitus hastasının %83,3'ünde en az bir mikrovasküler komplikasyon saptanmıştır. C-peptid düzeyi ile diabetes mellitus süresi arasında negatif korelasyon bulunmuştur (r=-0,169, p=0,028).

Mikrovasküler komplikasyon gelişimi için tek bağımsız belirleyici faktör olarak spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı saptanmıştır (OR=1,147, %95 CI: 1,055-1,247, p=0,001).

Bu bulgular, klinik pratikte mikrovasküler komplikasyon taramasında çok parametreli yaklaşımın önemini vurgulamaktadır. C-peptid ölçümü, beta hücre fonksiyonunu değerlendirmek için değerli bir parametre olmaya devam etmekle birlikte, mikrovasküler komplikasyon riski değerlendirmesinde tek başına yeterli değildir.

Gelecekte yapılacak prospektif, çok merkezli çalışmalar ile bu konudaki bilgi birikimimizin artması ve daha net sonuçlara ulaşılması beklenmektedir. Ayrıca, postprandiyal C-peptid ölçümü ve farklı C-peptid indekslerinin değerlendirildiği çalışmalar, konuya yeni perspektifler kazandırabilir.

Bu sonuçlar, 168 tip 2 diabetes mellitus hastasında yapılan çalışmanın bulgularına dayanmaktadır. Çalışma, Türk populasyonunda C-peptid düzeyi ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren nadir çalışmalardan biridir.

7. KAYNAKLAR

1. Afrose R. Redefining C-peptide: Therapeutic Potential in Mitigating Diabetic Microvascular Complications. Glob Acad J Med Sci 2024;65:242-248.

2. Ahmadirad H, Teymoori F, Mokhtari E, et al. Serum C-peptide level and the risk of cardiovascular diseases mortality and all-cause mortality: a meta-analysis and systematic review. Front Cardiovasc Med 2023;10:1205481.

3. Bhatt MP, Lee YJ, Jung SH, Kim YH, Hwang JY, et al. C-peptide protects against hyperglycemic memory and vascular endothelial cell apoptosis. J Endocrinol 2016;228(2):97-110.

4. Bhatt MP, Lim YC, Ha KS. C-peptide replacement therapy as an emerging strategy for preventing diabetic vasculopathy. Cardiovasc Res 2014;104(2):234-244.

5. Chen J, Huang Y, Liu C, Chi J, Wang Y, et al. The role of C-peptide in diabetes and its complications: an updated review. Front Endocrinol (Lausanne) 2023;14:1256093.

6. Crisman M, Lucchetta L, Luethi N, Cioccari L, et al. The effect of insulin administration on c-peptide in critically ill patients with type 2 diabetes. Ann Intensive Care 2017;7(1):52.

7. Ding J, Shi Q, Dong L, Su H, Du Y, Pan T, et al. Association of HbA1c variability with vibrating perception threshold in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study. Diabetes Metab Syndr Obes 2024;17:1247-1258.

8. Draganova V, Dzhelebov D, Borisova-Zhecheva HK, et al. Microvascular changes and diabetic retinopathy and nephropathy progression in children and adolescents with type 1 diabetes. J Pediatr Endocrinol Diabetes 2023;8(2):157-164.

9. Ekberg K, Brismar T, Johansson BL, Jonsson B, et al. Amelioration of sensory nerve dysfunction by C-peptide in patients with type 1 diabetes. Diabetes 2003;52(2):536-541.

10. Ekberg K, Brismar T, Johansson BL, et al. C-peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. Diabetes Care 2007;30(1):71-76.

11. Ekberg K, Johansson BL. Effect of C-peptide on diabetic neuropathy in patients with type 1 diabetes. J Diabetes Res 2008;2008:457912.

12. Elbassuoni EA, Aziz NM. Protective effect of C-peptide on experimentally induced diabetic nephropathy and the possible link between C-peptide and nitric oxide. Appl Physiol Nutr Metab 2018;43(4):345-354.

13. Esze R, Barna S, Fülöp P, Kempler P, Mikó M, et al. C-peptide: an essential ally in microvascular complications of type 2 diabetes mellitus and obesity. Diabetol Metab Syndr 2024;16(1):45.

14. Ferraz LC, Barros MDR, Almeida KMM, et al. Effects of dietary supplementation in treatment and control of progression and complications of insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. Braz J Med Biol Res 2024;57:e12847.

15. Fu Y, Xing Y, Yang L, Liu J, Ma H. Relationship Between Fasting C-peptide to Diabetes Duration Ratio (FCP/DD) and Diabetic Peripheral Neuropathy. Diabetes Metab Syndr Obes 2024;17:491-502.

16. Fujiwara D, Takahashi K, Suzuki T, et al. Postprandial serum C-peptide value is the optimal index to identify patients with non-obese type 2 diabetes who require multiple daily insulin injection. J Diabetes Investig 2013;4(2):106-112.

17. Jahromi MK, Ahmadirad H, Jamshidi S, et al. The association of serum C-peptide with the risk of cardiovascular events: a meta-analysis and systematic review. Diabetol Metab Syndr 2023;15(1):172.

18. Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Clinical impact of residual C-peptide secretion in type 1 diabetes on glycemia and microvascular complications. Diabetes Care 2021;44(2):390-398.

19. Johansson BL, Borg K, Fernqvist-Forbes E, Odergren T, et al. C-peptide improves autonomic nerve function in IDDM patients. Diabetologia 1996;39(6):687-695.

20. Kim JD, Kang SJ, Lee MK, Park SE, et al. C-peptide-based index is more related to incident type 2 diabetes in non-diabetic subjects than insulin-based index. Endocrinol Metab 2016;31(2):320-327.

21. Kumar S, Valliyot B, Kumar S. Serum C-peptide as a Predictor of Coronary Artery Disease in Middle-Aged Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Analytical Study. Cureus 2024;16(1):e53456.

22. Lachin JM, McGee P, Palmer JP, et al. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 2014;63(2):739-748.

23. Leighton E, Sainsbury CAR, Jones GC. A practical review of C-peptide testing in diabetes. Diabetes Ther 2017;8(3):475-487.

24. Li HF, Zhu ZM. C-peptide Involvement in the Progression of Type 2 Diabetes Mellitus Through Triglyceride-centered Lipid Metabolism Disorders. Res Sq [Preprint] 2024. doi: 10.21203/rs.3.rs-5424916/v1.

25. Li J, Dong Z, Wang X, Wang X, Wang L, et al. Risk factors for diabetic retinopathy in chinese patients with different diabetes duration: Association of C-peptide and BUN/Cr ratio with type 2 diabetic retinopathy. Int J Gen Med 2023;16:4249-4261.

26. Lim YC, Bhatt MP, Kwon MH, Park D, et al. Prevention of VEGF-mediated microvascular permeability by C-peptide in diabetic mice. Cardiovasc Res 2014;101(1):155-164.

27. Ludvigsson J. The clinical potential of low-level C-peptide secretion. Expert Rev Mol Diagn 2016;16(9):1023-1030.

28. Luppi P, Drain P. C-peptide antioxidant adaptive pathways in β cells and diabetes. J Intern Med 2017;281(1):7-24.

29. Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, et al. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. Diabetes Obes Metab 2022;24(8):1554-1566.

30. Majaliwa ES, Muze KC, Ndayongeje J, et al. Correlation of C-peptide with complications observed in children and adolescents with type 1 diabetes in Tanzania: a cross-sectional survey. Glob Pediatr Health 2023;10:2333794X231159790.

31. Manzella D, Ragno E, Abbatecola AM, Grella R, et al. Residual C-peptide secretion and endothelial function in patients with Type II diabetes. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;59(3):305-312.

32. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, Herold KC, et al. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve β-cell function: report of an ADA workshop, 21–22 October 2001. Diabetes 2004;53(1):250-264.

33. Pan T, Gao J, Cai X, Zhang H, Lu J, Lei T. The average 30-minute post-prandial C-peptide predicted diabetic retinopathy progress: a retro-prospective study. BMC Endocr Disord 2023;23(1):78.

34. Qin J, Sun R, Ding D. Effects of Serum C-Peptide Level on Blood Lipid and Cardiovascular and Cerebrovascular Injury in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Contrast Media Mol Imaging 2022;2022:6314435.

35. Saisho Y. Postprandial C-peptide to glucose ratio as a marker of β cell function: implication for the management of type 2 diabetes. Int J Mol Sci 2016;17(5):744.

36. Sari R, Balci MK. Relationship between C peptide and chronic complications in type-2 diabetes mellitus. J Natl Med Assoc 2005;97(8):1113-1118.

37. Sarmadi R, Lotfi H, Hejazi MA, Ghiasi F, et al. The role of probiotics on microvascular complications of type-2 diabetes: Nephropathy and retinopathy. J Cardiovasc Thorac Res 2024;16(2):65-72.

38. Suh J, Lee HI, Lee M, Song K, Choi HS, et al. Insulin requirement and complications associated with serum C-peptide decline in patients with type 1 diabetes mellitus during 15 years after diagnosis. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:869204.

39. Sun D, Hu Y, Ma Y, Wang H. Predictive role of serum C-peptide in new-onset renal dysfunction in type 2 diabetes: a longitudinal observational study. Front Endocrinol (Lausanne) 2023;14:1227260.

40. Taylor PN, Collins KS, Lam A, Karpen SR, Greeno B, et al. C-peptide and metabolic outcomes in trials of disease modifying therapy in new-onset type 1 diabetes: an individual participant meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2023;11(12):915-925.

41. Wahren J. C-peptide: new findings and therapeutic implications in diabetes. Clin Physiol Funct Imaging 2004;24(6):363-369.

42. Wahren J, Foyt H, Daniels M, Arezzo JC. Long-acting C-peptide and neuropathy in type 1 diabetes: a 12-month clinical trial. Diabetes Care 2016;39(4):596-602.

43. Wahren J, Ekberg K, Jörnvall H. C-peptide is a bioactive peptide. Diabetologia 2000;43(6):687-697.

44. Wang S, Li G, Zuo H, Yang H, Ma L, Feng J, et al. Association of insulin, C-peptide and blood lipid patterns in patients with impaired glucose regulation. BMC Endocr Disord 2019;19(1):110.

45. Yan ST, Sun J, Gu ZY, Miao XY, Ma LC, Sun BR, 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 2022;21(1):236.

46. Yang Q, Liu Y, Peng J, Pan J, Chen L, Cui J, et al. High levels of serum C-peptide are associated with a decreased risk for incident renal progression in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. BMJ Open Diabetes Res Care 2023;11(2):e003201.

47. Yoon HJ, Cho YZ, Kim J, Kim BJ, et al. Correlations between glucagon stimulated C-peptide levels and microvascular complications in type 2 diabetes patients. Diabetes Metab J 2012;36(5):379-387.

48. Zenz S, Mader JK, Regittnig W, et al. Impact of C-peptide status on the response of glucagon and endogenous glucose production to induced hypoglycemia in T1DM. J Clin Endocrinol Metab 2018;103(4):1408-1417.

49. Zhang C, Ma X, Lin W, Xu Q, Li H, Xu C, et al. Association between area under the C-peptide curve during an oral glucose tolerance test and diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. J Diabetes Investig 2024;15(3):234-242.

50. Zhang L, Qin Y, Huang Y, Hu Q, Wu Q, et al. Abnormal late postprandial glucagon response in type 1 diabetes is a function of differences in stimulated C-peptide concentrations. Front Endocrinol (Lausanne) 2024;15:1419329.

51. Zhao Y, Zhou Y, Chi J, Che K, Wang Y, et al. Obesity is associated with impaired postprandial pancreatic polypeptide secretion. Front Endocrinol (Lausanne) 2023;14:1192311.

52. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care 2006;29(5):1130-1139.

53. Al-Madhagi H. Biochemical pharmacology of diabetes and its complications: frontiers in therapy. J Pancreatol 2025;6(1):43-51.

54. Andreozzi F, Mannino GC, Mancuso E, et al. Plasma kisspeptin levels are associated with insulin secretion in nondiabetic individuals. PLoS One 2017;12(6):e0179834.

55. Barchetta I, Cimini FA, Ciccarelli G, et al. Sick-day management in patients with diabetes: a narrative review. Diabetes Ther 2020;11(7):1503-1517.

56. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes 2005;54(6):1615-1625.

57. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. β-cell deficit and increased β-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes 2003;52(1):102-110.

58. Deng Y, Li N, Wu Y, et al. Global, regional, and national burden of diabetes-related chronic kidney disease from 1990 to 2019. Front Endocrinol (Lausanne) 2021;12:672350.

59. Faber OK, Binder C, Markussen J, et al. C-peptide metabolism and the liver. Diabetes 1978;27(Suppl 1):207-209.

60. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev 2013;93(1):137-188.

61. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res 2010;107(9):1058-1070.

62. Johansson J, Chibalin AV, Katz AI, et al. C-peptide stimulates Na+,K+-ATPase activity in human renal tubular cells. Diabetologia 2003;46(8):1146-1151.

63. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet 2014;383(9922):1068-1083.

64. Kim BY, Won JC, Lee JH, Kim HS, Park JH, Park TS. Clinical usefulness of C-peptide in patients with diabetes. Korean J Intern Med 2018;33(5):933-940.

65. Li LJ, Jiang T, Liu S, et al. Low C-peptide and retinopathy in diabetes: Systematic review and meta-analysis. BMJ Open Diabetes Res Care 2015;3(1):e000121.

66. Polonsky KS, Licinio-Paixao J, Given BD, et al. C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin. Diabetes 1986;35(6):701-711.

67. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40(1):136-154.

68. Saisho Y. β-cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. World J Diabetes 2015;6(1):109-117.

69. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes 2017;66(2):241-255.

70. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 2010;33(10):2285-2293.

71. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. Postgrad Med J 2016;92(1084):63-69.

72. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. Biometrics 1994;50(4):1088-1101.

73. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. Ophthalmology 1991;98(5):786-806.

74. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315(7109):629-634.

75. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med 2002;21(11):1539-1558.

76. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009;6(7):e1000097.

77. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Eur J Epidemiol 2010;25(9):603-605.

78. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute; 2013.

79. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl 1):S17-S38.

80. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl 1):S175-S184.

81. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl 1):S185-S194.

82. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2023. Diabetes Care 2023;46(Suppl 1):S1-S291.

83. European Association for the Study of Diabetes; European Society of Cardiology. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41(2):255-323.

84. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021.

85. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018;19(Suppl 27):7-19.

86. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2022;102(5S):S1-S127.

87. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. London: NICE; 2022.

88. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016.

89. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.

90. Coşkun A, Sandıkçı B, Kırımtay K, et al. Türkiye'de diyabet epidemiyolojisi: TURDEP-III çalışması ön sonuçları. Türkiye Klinikleri J Endocrin 2021;16(3):108-118.

91. Erdoğan M, Kulaksızoğlu M, Solmaz S, et al. Tip 2 diabetes mellitus hastalarında mikrovasküler komplikasyonların sıklığı ve risk faktörleri. Turk J Endocrinol Metab 2005;9(1):15-21.

92. İmamoğlu Ş, Baştürk T, Günay N, et al. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda C-peptid düzeyi ile kronik komplikasyonlar arasındaki ilişki. Türk Neph Dial Transpl Derg 2018;27(2):145-152.

93. Özdemir L, Topçu S, Namal N, et al. Diabetes mellitus ve komplikasyonları konusunda hasta eğitiminin etkinliği. Ankara Üniv Tıp Fak Mecm 2004;57(2):65-70.

94. Satman İ, Omer B, Tutuncu Y, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013;28(2):169-180.

95. Türkiye Diyabet Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2023.

96. Türkiye Diyabet Vakfı. Türk Diyabet Yıllığı 2022. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı; 2022.

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

98. Türkiye İstatistik Kurumu. Türkiye Sağlık Araştırması 2019. Ankara: TÜİK; 2020.

99. Kahn CR, Weir GC, King GL, et al, editors. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed. Boston: Joslin Diabetes Center; 2005. Chapter 12, Pathogenesis of diabetic complications; p. 533-579.

100. Powers AC, Niswender KD, Evans-Molina C. Diabetes mellitus: diagnosis, classification, and pathophysiology. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York: McGraw Hill; 2018. p. 2850-2903.

101. Rother KI, Harlan DM. Challenges facing islet transplantation for the treatment of type 1 diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1334-1346.

102. Trott M, Driscoll R, Iraldo E, Pardhan S. The prevalence of sensory impairments in older adults with diabetes and their association with diabetes complications: a systematic review. Diabetes Res Clin Pract 2020;162:108099.

103. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. Ophthalmology. 1991 May;98(5 Suppl):741-56. doi: 10.1016/s0161-6420(13)38009-9. PMID: 2062510.

104. McCulloch DK, Palmer JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. Diabet Med. 1991;8(8):800.

105. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland, Diabetologia, 1992; 35(11):1060-7.

106. Redondo MJ, Rewers M, Yu L, Garg S, Pilcher CC, Elliott RB, et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study, BMJ, 1999; 318(7185):698-702.

107. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus, N Engl J Med, 1994; 331:1428.

108. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes, Proc Natl Acad Sci, 2007; 104(43):17040-5.

109. Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W, Mayrhofer M, Hummel M, Mollenhauer U, et al. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth, Diabetologia, 1993; 36(5):402-8.

110. Pietropaolo M, Hutton JC, Eisenbarth GS. Protein tyrosine phosphatase-like proteins: link with IDDM, Diabetes Care, 1997; 20:208.

111. Nauck MA, Meier JJ. Pathophysiology of type 2 diabetes and the role of incretin hormones and beta-cell dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;8(8):800.

112. Butterworth AM, et al. Gut microbiota dysbiosis and its impact on type 2 diabetes: from pathogenesis to therapeutic strategies. *Metabolites*. 2024;15:397.

113. Nature Genetics Consortium. Genome-wide association studies have identified hundreds of loci associated with type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2009;38:320–323, 39:770–775, 46:294–298.

114. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Adipokines and insulin resistance: role of TNF-α and IL-6 in obesity-associated inflammation. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17(1):4-12.