

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA GLP-1 AGONİST TEDAVİSİNİN SERUM
BETATROFİN ÜZERİNE ETKİSİNİN İNSÜLİN İLE KARŞILAŞTIRMALI
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. YAĞMUR ÇAKMAK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA GLP-1 AGONİST TEDAVİSİNİN SERUM
BETATROFİN ÜZERİNE ETKİSİNİN İNSÜLİN İLE KARŞILAŞTIRMALI
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. YAĞMUR ÇAKMAK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.İLHAN TARKUN

12.10.2015/288

2017

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimimi artırmamda yardımcı olan Rektörümüz ve Anabilim Dalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ'ya

Tıpta uzmanlık tezi çalışması boyunca danışmanlığımı yürüten ve tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. İlhan TARKUN'a,

Tez çalışmasının bir ürün olarak ortaya çıkarılmasında, her konuda deneyimleri ile yol gösteren Uzm. Dr. Özlem Zeynep AKYAY'a

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmalarımın her aşamasında katkılarını esirgemeyen, öğrenim dönemime önemli katkıları olan ve her konuda bana destek olan değerli hocalarıma,

Asistanlık dönemi sürecinde bana yardımları bulunan tüm asistan arkadaşlarıma,
Hayatımın her döneminde yanımda olan ve her konuda destek olan aileme

Teşekkür ve saygılarımla

Dr.Yağmur ÇAKMAK

Kocaeli, 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
KISALTIMA DİZİNİ.....	IV
TABLO DİZİNİ.....	VI
ŞEKİL DİZİNİ.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2.GENEL BİLGİLER.....	10
2.1.Diabetes Mellitus.....	11
2.1.1.Tanım.....	11
2.1.2.Tarihçe.....	11
2.1.3.Epidemiyoloji.....	11
2.1.4.Etiyolojik Sınıflama.....	11
2.1.4.1.Tip 1 Diabetes Mellitus.....	14
2.1.4.2.Tip 2 Diabetes Mellitus.....	14
2.1.4.3.Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	15
2.1.4.4.Diğer Spesifik Diyabet Tipleri.....	15
2.1.5. Etiyopatogenez.....	15
2.1.5.1.Tip 1 Diabetes Mellitus Etiyopatogenezi.....	15
2.1.5.2.Tip 2 Diabetes Mellitus Etiyopatogenezi.....	15
2.1.6.Tarama.....	16
2.1.7.Tanı.....	17
2.1.7.1.Diabetes Mellitus'ta Tanı.....	17
2.1.7.2.Prediyabet.....	19
2.1.8. Tedavi.....	19
2.1.8.1.Eğitim.....	20
2.1.8.2.Tıbbi Beslenme Tedavisi.....	20
2.1.8.3.Egzersiz.....	20
2.1.8.4.Farmakolojik tedavi.....	21
2.1.8.5.Tip 2 Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşım.....	26
2.1.9. Komplikasyonlar.....	28
2.1.9.1.Akut Komplikasyonlar.....	29
2.1.9.2.Kronik Komplikasyonlar.....	30
2.2. Betatrofin ve GLP-1.....	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1.Hasta Seçimi.....	35
3.2.Çalışma Protokolü.....	35
3.3.Laboratuvar Analizleri.....	36
2.3.İstatistiksel Analizler.....	37
4.BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA.....	44
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
7.ÖZET.....	49
8.ABSTRACT.....	50
9.EKLER.....	51
10.KAYNAKLAR.....	55

KISALTMA DİZİNİ

1.st PG: 1. saat plazma glukozu

2.st PG: 2. saat plazma glukozu

3.st PG: 3. saat plazma glukozu

HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c

ADA: Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)

AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörleri

ALT: Alanin amino transferaz

Anti-GAD: Anti-glutamik asit dekarboksilaz antikoru

APG: Açlık plazma glukozu

AST: Aspartat amino transferaz

VKİ: Vücut kitle indeksi

dk: Dakika

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DM: Diabetes mellitus

DNA: Deoksiribo nükleik asit

DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4

DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri

EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Araştırmalarını İzleme Dairesi (*Food and Drug Administration*)

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

GGT: Gama glutamil transferaz

GLN: Glinidler

GLP-1: Glukagona benzer peptid-1 (*glucagon like peptid-1*)

GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 reseptör agonistleri (*glucagon-like peptide-1 receptor agonists*)

HDL-kolesterol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum

HOMA-IR: Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance

HT: Hipertansiyon

IAA: İnsülin otoantikor (insulin autoantibody)
ICA: Adacık hücresi sitoplazmik antikor (islet cell antibody)
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu (*International Diabetes Federation*)
IFCC :Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu (*International Foundation of Clinical Chemistry*)
IFG: Bozulmuş açlık glukozu (*impaired fasting glucose*)
IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (*impaired glucose tolerance*)
i.m.: İntramüsküler
i.v.: İntravenöz
LDL-kolesterol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
MET: Metformin
MODY: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları (*maturity onset diabetes of the young*)
OAD: Oral antidiyabetik
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
PİO: Pioglitazon
PPG: Postprandiyal glukoz
s.c.: Cilt altı (*subcutaneous*)
SGLT2: Sodyum glukoz ko-transporter 2
SGLT2-İ: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri
st: saat
SU: Sulfonilüreler
TBT: Tıbbi beslenme tedavisi
TG: Trigliserid
TZD: Tiazolidindion
TURDEP: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
T1DM: Tip 1 diabetes mellitus
T2DM: Tip 2 diabetes mellitus
UKPDS: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)
WHO: Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization*)

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Tablo üstü yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo-1:	Diabetes mellitus etiyolojik sınıflaması.....	12
Tablo-2:	Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (*).....	18
Tablo-3:	İnsülinomimetikler.....	22
Tablo-4:	İnsülin tipleri ve etki profilleri.....	25
Tablo-5:	Demografik ve antropometrik özellikler.....	38
Tablo-6:	Grupların tedavi öncesi-sonrası antropometrik ve biyokimyasal parametreleri.....	39
Tablo-7:	Cinsiyetler arasındaki tedavi öncesi-sonrası betatrofin düzeyi ve farkının karşılaştırılması (Medyan [Q1-Q3]).....	41
Tablo-8:	Tedavi sonrası betatrofin değişikliğinin demografik özelliklerle ilişkisi.....	42
Tablo-9:	Tedavi sonrası betatrofin değişikliğinin biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler ile ilişkisi.....	43

ŞEKİL DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Şekil altı yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1	TEMED tip 2 diyabette tedavi algoritması – 2016.....	27
Şekil 2	GLP-1'in pankreatik ve ekstra-pankreatik dokulardaki etkisi.....	32
Şekil-3	GLP-1 reseptör aktivasyonu ile oluşan sinyal mekanizması ve β -hücreleri üzerindeki etkisi.....	33
Şekil-4	Araştırma gruplarına göre tedavi başında ve sonunda betatrofin düzeyleri.....	41



1-GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) mutlak veya göreceli insülin yetersizliğinin neden olduğu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluğu ile sonuçlanan bir metabolik hastalıktır. Bir yandan yüksek morbidite ve mortalite hızı, diğer yandan yüksek tedavi harcamaları ve iş gücü kaybı nedeni ile hem hastaya hem de topluma büyük yük getirmesinden dolayı diyabet önemli bir halk sağlığı sorunudur ^{1,2}. Diyabet yaşam boyu süren, hastayı olduğu kadar, yakınlarını ve toplumu ilgilendiren, oluşturduğu komplikasyonları pahalı olan ve yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır ³.

Günümüzde tüm dünyada görülme sıklığı artan ve daha da artması beklenen bir pandemi haline gelmiştir. 2015’de Uluslararası Diyabet Fedarasyonu (International Diabetes Federation , IDF) üyesi ülkelerdeki 20-79 yaşlarındaki erişkinlerin %8.8’inde diyabet olduğu tahmin edilmektedir ⁴. Ülkemizde Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması) verilerine göre bilinen diyabetik sıklığının %13.7 olduğu bildirilmektedir ⁵.

Tip 1 diyabet (T1DM) otoimmün bir hastalık olup pankreas β -hücrelerinin yıkımı sonucu ortaya çıkar. Tip 2 diyabet (T2DM) ise insülin direnci ve pankreas β -hücrelerinin insülin salgılamasındaki bozukluk nedeniyle meydana gelir ⁶. T2DM’te ilerleyen dönemde β -hücre fonksiyonu ve kitlesinin harabiyeti olur. Mevcut oral antidiyabetik ajanlar ve insülin ile yapılan tedavi bu β -hücre harabiyetini geri döndüremez ve ilerlemesini durduramaz ^{7,8}. Hastalarda genelde kontrolsüz hiperglisemi sonucu tahrip edici nörolojik, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişir. Günümüzde diyabet tedavisinde en güncel araştırmalar fizyopatolojisindeki en önemli nedene, pankreas hücrelerinin proliferasyonunu arttırmaya, yönelik olan rejeneratif tedavi modaliteleri alanında yapılmaktadır.

Exenatid, sentetik peptid yapıda GLP-1 reseptör agonistidir (GLP-1A) ⁹. Hiperglisemik ortamda pankreas β -hücrelerinden insülin yapım ve sekresyonunu arttırarak kan şekeri regülasyonunu sağlar. Ayrıca direkt santral etkiyle iştahı baskılar ve mide boşalma hızını yavaşlatarak doyumluk hissi oluşturur ve kilo verilmesini sağlar ⁸⁻¹⁰. Dolayısıyla yağ dokusunu etkileyen bir antidiyabetik ajandır. Exenatidin kahverengi yağ dokusunu arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. İn vivo ve invitro çalışmalar ile exenatidin pankreas β -hücrelerinde apoptozu azaltıp proliferasyonu arttırdığı gösterilmiştir ^{11,12}.

Fakat exenatidin yağ dokusundan salgılanan ve β -hüresi üzerine proliferasyon yapan bir hormon olan betatrofin üzerine etkisi bilinmemektedir.

Betatrofin karaciğer ve yağ dokusundan üretilen protein yapıda bir hormondur. Son yıllarda yapılan fare çalışmalarında β -hüresi üzerine güçlü proliferasyon yaptığı ve glukoz toleransını arttırdığı gösterilmiştir ¹³. Bu nedenle bu çalışmalar diyabetin rejeneratif tedavi alanında umut verici olmuştur. Betatrofinin insan β -hüresinde de proliferasyon oluşturduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ancak bu konu henüz netlik kazanmamıştır ⁷.

Çalışmamızda exenatid tedavisiyle betatrofin yapımının artacağını ve exenatidin oluşturduğu pankreas β -hüresi üzerine olan proliferasyon etkisine betatrofinin serumdaki artışının da katkıda bulunduğunu göstermeyi ve bu etkiyi insülin kullanan hasta grubu ile karşılaştırmayı amaçladık. Karşılaştırma ajanı olarak beta hücre harabiyetin üzerine etkisi olmayan insülin kullanılacaktır. İnsülin kullanılmasının amacı her iki grupta benzer metabolik kontrol sağlatarak, β -hücre kitlesi üzerine olası gluko ve lipotoksisiteyi minimize etmektir.

II-GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus, pankreas β -hücre disfonksiyonu veya mutlak yetersizliği ile karakterize; periferik insülin direncinin eşlik ettiği protein, karbonhidrat, yağ metabolizmalarının etkilendiği hiperglisemik metabolik bir hastalıktır ¹⁴.

2.1.2. Tarihçe

Tarihte DM ile ilgili ilk tanımlamalar yaklaşık 3000 yıl önceye dayanmaktadır. Klinik olarak ilk tanım milattan önce 50 yıllarında Aulus Cornelius Celsus tarafından, ayrıntılı tanım ise milattan sonra 2. yy. döneminde Kapadokyalı Yunan Hekim Aretaeus tarafından yapılmıştır. Araştırmacı Claude Bernard, karaciğerde aşırı glikojenoliz sonucu ortaya çıkan aşırı glukozun idrara atıldığı ve aşırı glukozun diyabete neden olduğu hipotezini ortaya atmıştır. 1869 yılında Paul Langerhans, pankreas dokusunda adacık hücrelerini keşfetmiştir ve daha sonra bu hücreler kendi adıyla anılmıştır. 1921 yılında Frederick Grant Banting ve Charles H. Best pankreastan ilk saf insülini elde etmiş. 1955-1957 yıllarında hala geniş kapsamlı kullanıma sahip oral antidiyabetik ajanlardan metformin ve sülfonilüreler piyasaya sürülmüştür. 1966 yılında ilk pankreas nakli yapılmıştır. 1983 yılında ilk biyosentetik insan insülini bulunmuştur. Son yıllardaki gelişmelerle de çok kısa etkili ve uzun etkili insülin analogları kullanımına başlanmıştır ¹⁴⁻¹⁶.

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) verilerine göre, 2010 yılında diyabet global tahmini prevalansı %6.4 civarındadır. Dünyada 280 milyondan fazla diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. 2030 yılında yaklaşık 366 milyon kişinin diyabet hastası olacağı öngörüsü yapılmaktadır. Bu artışın özellikle gelişmekte olan ülkelerde 45-64 yaş grubunda çok büyük oranda olacağı vurgusu yapılmaktadır ¹⁷.

Günümüzde bütün dünyada DM pandemisinden söz edilmektedir. Genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin eklenmesi özellikle T2DM prevalansında artmaya neden olmuştur. 2015’de IDF üyesi ülkelerdeki 20-79 yaşlarındaki erişkinlerin %8.8’inde, 415 milyon kişide, diyabet olduğu tahmin edilmektedir ve bunların %75’i gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Bu kişilerin 193 milyonu tanı almamış olup bu nedenle komplikasyon gelişme riski daha fazladır. Ayrıca 2015 yılında 5 milyon kişi diyabet

nedeniyle ölmüştür. 2015 yılında 415 milyon olan diyabetik birey sayısının 2040'da 642 milyonun üstüne çıkması beklenmektedir ⁴.

Türkiye'de diyabet taramaları ile ilgili veriler, ilk kez 1960'lı yılların başında Türk Diyabet Cemiyeti'nin başlattığı taramalarla bildirilmeye başlanmıştır. O dönemde çalışmalarda 18 yaş üstünde ortalama %1.5-2 aralığında bir prevalans bildirilirken, bu rakam ilerleyen dönemlerde sürekli artış göstermiştir. Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta %7.2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı %6.7 olarak bildirilmiştir ¹⁸.

Ocak-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden, 540 merkezde, 20 yaş ve üzerinde 26.499 kişinin katılımı ile gerçekleştirilen TURDEP-II verilerine göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7, bunun içinde yeni tanı alan diyabetli oranının %45, aşikar ve tedavi gerektiren toplam diyabetli oranının %55, bozulmuş glukoz toleransı oranının da %7.9 olduğu bildirilmektedir. 1998 yılında yapılan TURDEP-I'e göre yapılan karşılaştırma sonucunda Türkiye'de diyabetin sıklığı %90, obeziteninki %44 oranında artmıştır ¹⁹.

2.1.4 Etiyolojik Sınıflama

Diabetes Mellitus; insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif yetersizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan etiyojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özellikler gösterir (1).

Günümüzde DM için birden fazla sınıflama mevcuttur. 2003 yılında Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA) yeni sınıflamayı bildirmiştir. Yeni sınıflama etiyojije dayanan, kolay anlaşılabilen bir sınıflamadır. Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve spesifik diyabet tipleri olmak üzere dört klinik tipe ayrılmıştır ²⁰. WHO ve IDF 2006 yılında yayınladıkları raporda ise 1999 kriterlerinin korunmasını benimsemiştir ²¹ (Tablo-1).

Tablo-1: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.

I. Tip 1 Diyabet (Genellikle mutlak insülin yokluğuna sebep olan β -hücre yıkımı vardır.) A. İmmün aracılıklı B. İdiopatik
II. Tip 2 Diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğum sonrası düzelen diyabet)
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri
A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20.kromozom, HNF-4 α (MODY1) • 7.kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12.kromozom, HNF-1 α (MODY3) • 13.kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17.kromozom, HNF-1 β (MODY5) • 2.kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2.kromozom, KLF11 (MODY7) • 9.kromozom, CEL (MODY8) • 7.kromozom, PAX4 (MODY9) • 11.kromozom, INS (MODY10) • 8.kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11.kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkuloz 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 • Antiviral ilaçlar

<ul style="list-style-type: none"> • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-interferon • Nikotirik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)
<p>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-insülin reseptör antikorları • Stiff-man sendromu • Diğerleri
<p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alstrom 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
<p>H. İnfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital Rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin

2.1.4.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet mutlak insülin eksikliğiyle sonlanan β -hücre yıkımı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Her yaşta görülebilse de, ağırlıklı olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar. Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir ^{6,22}. Dünyada gittikçe hem insidansı hem de prevalansı artmaktadır ²³. T1DM, tüm diyabetiklerin yaklaşık %7-10 kadarını oluşturmaktadır ²⁴. 2015 IDF üyesi ülkelerdeki 20-79 yaşlarındaki diyabetik erişkinlerin % 7-12'sinin T1DM olduğu tahmin edilmektedir ²⁵. İki alt tipi vardır. *İmmün aracılıklı diyabet (Tip 1A)* pankreas β -hücrelerinin hücresel kaynaklı otoimmün hasarı sonucunda oluşur. *İdiopatik diyabette (Tip 1B)* etiyoloji saptanamaz ve hastaların kalıcı olarak insülinopenisi olsa da, otoimmüniteye ait immünolojik kanıt yoktur ²⁶.

2.1.4.2 Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet heterojen bir hastalık olup, insülin direnci ve β -hücresinin insülin salgılama kusuru birlikteliği ile ortaya çıkar. Hangisi önce ve daha ağırlıklıdır sorusunun kesin cevabı henüz net değildir, ama T2DM'in etiopatogenezinde esas olarak insülin eksikliğinden çok hücresel düzeyde insülinin direncinin rol oynadığına inanılmaktadır ²⁷⁻²⁹. Genellikle insülin direnci T2DM'in öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir ²¹.

2015 de IDF üyesi ülkelerdeki 20-79 yaşlarındaki diyabetik erişkinlerin %87-91'inin T2DM olduğu tahmin edilmektedir ²⁵. T2DM ileri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, GDM öyküsü, hipertansiyon ve hiperlipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık görülür, ancak genetiği komplekstir ve tam olarak tanımlanamamıştır ³⁰. Yaşam tarzından kaynaklanan, düzensiz ve dengesiz beslenme ile birlikte fizik aktivite azlığı gibi çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkışını hızlandırır. Hastaların çoğu kilolu veya obezdir ³¹.

Tip 2 DM çoğunlukla uzun yıllar boyunca belirtisiz ve bulgusuz, tanı konmadan süregelmekte veya ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri, bulanık görme ve kilo kaybı gibi silik ve hastayı fazla rahatsız etmeyen bulgularla seyredebilmektedir. Bu süreçte metabolik bozukluklar ve değişik dokularda hasarlar oluşmaktadır ⁶. *MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young: Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti)* insüline bağımlı olmayan diyabetin erken yaşta başlayan ve otozomal dominant kalıtımla geçen alt grubudur.

MODY fizyopatolojisinde genetik olarak programlanmış β -hücre disfonksiyonuna bağlı insülinin yetersiz salınması yer alır ^{32,33}.

2.1.4.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus, ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan değişik derecelerde glukoz intoleransdır ³⁴. 2015 IDF üyesi ülkelerdeki 20-49 yaşlarındaki canlı doğum yapan gebelerin %16.2'sinin hiperglisemik gebe, 20.9 milyon, olduğu tahmin edilmektedir. Bunların %85.1'ini ise GDM'nin oluşturduğu tahmin edilmektedir. Sonuç olarak her 7 doğumdan birinin GDM'den etkilendiği tahmin edilmektedir ⁴.

GDM, anne ve fetusun mortalite ve morbiditesini artırır. Erken dönemde tanınıp gerekli müdahalenin yapılması GDM'a bağımlı perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltırken, diğer taraftan maternal komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir ³⁵.

2.1.4.4 Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

2015 IDF verilerine göre 20-79 yaşlarındaki erişkinlerin %1-3'ünü diğer diyabet tiplerinin oluşturduğu tahmin edilmektedir ²⁵. Diyabetin değişik hastalıklarla birleştiği bir durumdur. Bunlara örnek olarak pankreas harabiyeti, endokrin hastalıklar (Cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali vb.), bazı ilaç ve kimyasal maddeler (diüretikler, glukokortikoidler, oral kontraseptifler, antineoplastik ajanlar) ve bir takım genetik hastalıklar (kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları) gösterilebilir ²¹. Tablo-1'de sekonder diyabet formları görülmektedir.

2.1.5 Etiyopatogenez

2.1.5.1 Tip 1 Diabetes Mellitus Etiyopatogenezi

Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı söz konusudur, mutlak insülin eksikliği vardır. Tip 1A diyabet, genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. Tip 1B diyabet, otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir ^{21,36}.

2.1.5.2 Tip 2 Diabetes Mellitus Etiyopatogenezi

Tip 2 diyabetin fizyopatolojisinde; insülin salınımındaki bozukluklar ve insülin rezistansı vardır ³⁷⁻³⁹. İnsülin direnci; karaciğer, iskelet kası, kalp kası, yağ dokusu gibi insüline yanıt veren hedef dokularda insülin sinyal yolunda oluşan yetersizliğini ve bozukluğunu tanımlar ⁴⁰. İnsülin direnci ve insülin sekresyonundaki bozukluğa bağlı olarak hepatik glukoz üretimi baskılanmamakta, karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi periferik

dokular tarafından glukoz alımı yapılamamakta böylece plazma glukozu artmakta ve hiperglisemi gelişmektedir ^{6,41}. T2DM'de başlangıç aşamasında normal glukoz toleransını devam ettirmek için, insülin direncine cevap olarak insülin salınımı artar. Daha sonra insülin salınımı azalır ve yetersiz insülin salınımı durumu ortaya çıkar. Tip 2 DM'de insülin salınımının azalmasının nedeni bilinmemektedir ⁴².

Tip 2 diyabetin patogenezinde genetik faktörler de yer alır. Aile öyküsünün mevcut olması, riskin 2-4 kat artmış olduğunu gösterir. Tip 2 diyabetli hastaların % 15-25'inin birinci derece akrabalarında bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet gelişir ⁴³.

Obezite, fiziksel inaktivite ve yaş insülin direnci için önemli risk faktörleridir. Gebelik, sigara, yanık, enfeksiyon, travma, malnutrisyon, cerrahi işlemler, ilaçlar (β -bloker, diüretik, steroid, oral kontraseptifler) insülin direncinin diğer risk faktörleridir. İnsülin direnci ölçümünde sıklıkla HOMA-IR (Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance) gibi testler tercih edilmektedir. HOMA-IR, hem noninvazif hem de pratik bir test olduğundan insülin direncinin değerlendirilmesinde daha çok tercih edilmektedir ⁴⁴.

2.1.6 Tarama

Tip 1 DM'un rutin taraması için endikasyon yoktur ²¹.

Tip 2 DM taraması için 45 yaş üzerindeki kişilerde açlık plazma glukozu (APG) ölçülmeli normale 3 yılda bir tekrar edilmelidir ²⁰. Ülkemizde ≥ 40 yaş toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için yaş sınırı 40 olarak kabul edilmektedir ²¹.

Beden kitle endeksi (VKİ) >25 kg/m² olan kişiler (VKİ >23 kg/m² olan Asya kökenli Amerikalılar) aşağıdaki risk faktörlerinden birine mensup olmaları durumunda, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık taranmaları gerekir.

- ✓ Birinci derece yakınlarında diyabet bulunanlar
- ✓ Diyabet prevalansı yüksek etnik guruplara mensup kişiler (AfroAmerikanlar, Latinler, Nativ Amerikanlar, Asya kökenli Amerikalılar, Pasifik adaları halkı)
- ✓ Hipertansif bireyler (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg)
- ✓ Dislipidemiler (yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) <35 mg/dl ve/veya trigliserid (TG) >250 mg/dl)
- ✓ İri bebek doğurma veya daha önce GDM tanısı almış olanlar
- ✓ Polikistik over sendromu olan kadınlar
- ✓ İnsülin rezistansı ile ilişkili klinik hastalığı ve bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler

- ✓ Daha önce bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose, IFG) veya bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance, IGT) saptanmış olan bireyler
- ✓ Vasküler hastalık hikayesi (koroner, periferik veya serebral)
- ✓ Düşük doğum ağırlığı olan kişiler
- ✓ Sedanter yaşam süren veya fiziksel aktivitesi düşük olan kişiler
- ✓ Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlığı olanlar
- ✓ Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
- ✓ Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar

Tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adölesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

Genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan, sülfonilüre grubu ilaçlara duyarlılığı olan, T2DM'in tipik klinik özelliklerini taşımayan ve diyabet ilişkili otoantikörleri negatif olan hastalarda MODY akla gelmelidir ^{21,26}.

GDM taraması, fetus morbiditesini azaltmak ve annede gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansını öngörebilmek ^{45,46} amacı ile Türk toplumunda riski olsun olmasın tüm gebelerde yapılmalıdır ⁴⁷.

2.1.7 Tanı

2.1.7.1 Diabetes Mellitus

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında ADA yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış, hemen ardından 1999 yılında WHO bu kriterleri küçük revizyonlar sonrasında kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında IFG tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve IDF tarafından 2006 yılı yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (European Association for the Study of Diabetes, EASD) 2007 yılında yayınladıkları son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmuştur ^{21,48}. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukların tanısı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir ²¹ (Tablo-2).

Tablo-2. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(*).

	Aşık DM	İzole IFG**	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	—
OGTT 2.st PG (75g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	—
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	—	—	—	—
A1C***	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)	—	—	—	%5,7-6,4 (39-46mmol/mol)

(*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**)2006 yılı WHO/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***) Standardize metotlarla ölçülmelidir.

Bu kriterlere göre diyabet tanısı dört yolla konabilir. Ciddi derecede diyabet semptomlarının varlığı durumları dışında, bir yöntemle konulan tanının daha sonra diğer bir yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Bu kriterler venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Tam kan, kapiller kan ve serum glisemi değerleri biraz daha düşük olduğu için düzeltilmiş olarak hesaplanması gerekmektedir. Tam kan, kapiller kan ve serum glukoz düzeylerinin plazma glukozuna göre standardize edilmesi:

$$\text{Plazma glukoz (mg/dL)} = 0.558 + (20.254 * \text{tam kan glukoz (mg/dL)} / 18)$$

$$\text{Plazma glukoz (mg/dL)} = 0.102 + (19.295 * \text{kapiller kan glukoz (mg/dL)} / 18)$$

$$\text{Plazma glukoz (mg/dL)} = -0.137 + (18.951 * \text{serum glukoz (mg/dL)} / 18)$$

Bu hesaplamalara göre, venöz plazmada 126 mg/dL ölçülen glukoz düzeyi, tam kanda 112 mg/dL (-%11), kapiller kanda 118 mg/dL (-%7), serumda ise 120 mg/dL (-%5) olarak ölçülür ²¹.

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlikler sebebi ile glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c)'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllardır önerilmemiştir. Ancak ADA, EASD, IDF, Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu (International Foundation of Clinical Chemistry, IFCC) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanları Komitesi 2008 yılında yaptığı bir dizi toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için HbA1c kesim noktasını %6.5 olarak belirlemiştir ve HbA1c'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılması gündeme gelmiştir ^{21,48}.

2.1.7.2 Prediyabet

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi diyabet kriterlerini karşılamayan aynı zamanda normalin üzerindeki glukoz değerlerini tanımlamak için IGT ve IFG'i kullanmıştır. Her iki tanım da artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir ⁴⁹.

Tablo-1'de görüldüğü gibi, "izole IFG" için APG: 100–125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık "izole IGT" için 2.st PG: 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir.

IFG ve IGT diyabet ve kardiovasküler hastalık için önemli risk faktörleridir. Her ikisi de obezite (özellikle abdominal veya visseral), hipertansiyon ve HDL düşük ve/veya TG yüksek hiperlipidemiler ile ilişkilidir ²⁶. Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi A1c % 5.7-6.4 (39-46 mmol/ mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını bildirmiştir ⁵⁰.

2.1.8 Tedavi

Diyabet tedavisinin temelini eğitim, plazma glukozunun normale çekilmesi, mikro ve makrovasküler komplikasyonların ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması oluşturmaktadır. Diyabetin tipi ya da ön planda etkili olan mekanizma her ne olursa olsun hastanın eğitimi, diyet ve egzersiz tedavinin değişmez öğeleridir. Bu tedavilere her hastada tanı anından itibaren başlanmalıdır. Medikal tedaviler ise önerilen tedavi hedeflerine ulaşmak üzere hastaların hiperglisemi dereceleri, ek hastalıkları, alışkanlıkları göz önünde bulundurularak düzenlenir ⁶.

Tip 1 ve tip 2 diyabette glisemik ve metabolik hedefler bulunmaktadır. Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Aşağıda diyabetiklerde glisemik ve metabolik hedefler belirtilmiştir

51.

- ✓ APG 80-130 mg/dl
- ✓ 2.saat tokluk kan şekeri < 160 mg/dl
- ✓ HbA1c ≤ %6.5-7
- ✓ Total kolesterol < 200 mg/dl
- ✓ HDL Kolesterol: Erkeklerde > 40 mg/dl, Kadında >50 mg/dl
- ✓ LDL Kolesterol < 100 mg/dl (primer KV olay geçiren diyabetlide <70 mg/dl)
- ✓ Trigliserid < 150 mg/dl
- ✓ Arter kan basıncı <140/90 mmHg
- ✓ İdeal kilonun sağlanması

2.1.8.1 Eğitim

Diyabet eğitiminde hastaya öncelikle diyabetin tanımı ve nedenleri hakkında genel bilgiler verilmelidir. Daha sonra tedavi yöntemleri olan diyet, egzersiz, medikal tedaviler anlatılmalıdır. Diyabetin genel seyri sırasında rastlayacağı olaylar, bunların nedenleri, sonuçları ve nasıl başa çıkılacağı açıklanmalıdır. Kan glukozu ile idrarda glikoz ve keton ölçümü öğretilmelidir ⁵².

2.1.8.2 Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisinde (TBT) amaç; normoglisemi ve optimal kan lipid değerlerinin elde edilmesi, ideal kiloya erişip korunması, kişiye ve yaşam biçimine göre diyet ayarlanması, obezitenin düzeltilmesi ve insülin direncinin azaltılmasıdır ⁵³.

Günümüzde tıbbi beslenme programı, yüksek karbonhidrat içeriği olan (%50-60), %12-20'si proteinlerden, %30'dan azı özellikle doymuş yağ oranı düşük yağlardan oluşmaktadır ⁵⁴. Glisemik kontrolü yeterli olmayan diyabetli bireylere düşük glisemik indeksli gıdaları tercih etmeleri önerilmelidir ^{55,56}. Optimal glisemik kontrolün sağlanabilmesi için T2DM'li bireylere öğün zamanlamasına uygun, düzenli yemek yemeleri önerilmelidir ³.

2.1.8.3 Egzersiz

Egzersizin kilo kaybından bağımsız olarak birçok faydalı etkileri bulunmaktadır. Kan şekerinin düşürülmesinde kuvvetli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Egzersiz insülin duyarlılığını ve kas kitlesini artırır, lipid profilini düzeltir ⁵⁷. Egzersiz programı haftada en az 3 gün olmalı, toplamda en az 150 dakika orta derceli aerobik fiziksel aktivite programı uygulanması önerilmektedir ^{58,59}.

2.1.8.4 Farmakolojik Tedavi

Tip 1 DM'de ana patoloji mutlak insülin eksikliği olduğundan tedavinin temelini eksik olanın yerine konulması oluşturur. Yani fizyolojik insülin salınımını taklit edecek, hiperglisemik ve hipoglisemik semptomları ortadan kaldıracak, uzun dönemde komplikasyonları önleyecek ve hastanın yaşam kalitesini arttıracak bir insülin tedavi protokolü gerekir ³¹.

T2DM'li hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri, tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz ile glisemik ve metabolik hedeflere ulaşamadığında farmakolojik tedavi uygulanır. Farmakolojik tedavi seçimi hipergliseminin derecesine, diyabet süresine, ilaçların özelliklerine (etkinliği, gücü, yan etkileri, kontrendikasyonları, hipoglisemi riski ve maliyeti), mevcut diyabet komplikasyonlarına, eşlik eden diğer hastalıklara, hastanın yaşam beklentisine ve hastanın tercihine bağlı olarak her hasta için bireyselleştirilmelidir ⁶⁰⁻⁶³. T2DM farmakolojik tedavisini oral antidiyabetikler, insülinomimetikler ve insülin oluşturmaktadır ⁶⁴.

2.1.8.4.1 Oral Antidiyabetikler

Oral antidiyabetik ilaçlar (OAD), T2DM'te yaşam tarzı önerilerine (TBT ve fiziksel aktivite) ilave olarak kullanılırlar. Gebelikte kullanılmaz (çoğu kontrendikedir). OAD'ler insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer), alfa-glukozidaz inhibitörleri (AGİ), inkretin artırıcı, sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ; glukoretikler; gliflozinler) olmak üzere beş gruptan oluşmaktadır ⁶⁴.

İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar

Pankreas β -hücrelerinden insülin salınımındaki relatif yetersizlik üzerine etkili gruptur. Bu grupta sulfonilüreler (SU) ile etki mekanizması benzer, ancak etki süresi daha kısa olan glinidler (GLN ; meglitinidler) yer alır. Her ikisi de β -hücreyi plazma membranı üzerindeki K_{ATP} kanallarını, glukozdan bağımsız olarak, sırası ile uzun ve kısa süreli kapatarak insülin sekresyonunu artırmaktadırlar ^{31,64}.

İnsülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) İlaçlar

Bu grupta biguanid ve tiazolidindion (TZD, glitazon) olmak üzere iki alt grup ilaç yer alır. Biguanidler karaciğer düzeyinde, TZD'ler ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin duyarlılığını artırıcı etki gösterirler ⁶⁴.

Alfa-glukozidaz inhibitörleri (AGİ)

İntestinal α -glukozidazı kompetitif olarak inhibe ederek karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirirler ⁶⁴.

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-İ; Glukoretikler; Gliflozinler)

Yeni geliştirilen ve oral olarak kullanılabilen SGLT2-İ'leri T2DM'lerin tedavisinde kullanılmaktadır. 'Glukoretikler' veya 'Gliflozinler' diye de adlandırılan bu grup ilaçlar, renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu artırır ⁶⁴.

2.1.8.4.2 İnsülinomimetikler

Bu yeni grup içinde amilin agonistleri ve inkretin mimetik ilaçlar ve yeni geliştirilmekte olan ajanlar yer alır. Genel olarak endojen insülin sekresyonunu artırarak etkili olmaktadır (Tablo-3) ⁶⁴.

Tablo-3: İnsülinomimetikler.

İlaç Grubu	Jenerik Adı	Günlük Doz	Alınma Şekli
İnkretin mimetikler (GLP-1A)	Eksenatid	5-10 mg	Günde 2 kez, sabah ve APGam yemekten 0-60 dk önce, s.c. injeksiyon
	Eksenatid LAR(*)	2 mg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Liraglutid(**)	1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. injeksiyon
	Liksisenatid(*)	10, 20 μ g	Günde 1 kez, sabah veya APGam yemekten 1 st önce s.c. injeksiyon
	Albuglutid(*)	30-50 mg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Dulaglutid(*)	0.75-1.5 mg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon

Amilin mimetik (****)	Pramlintid(*)	Tip 1 diyabette günde 3 kez 15-60 µg (2.5-10 u) Tip 2 diyabette günde 3 kez 60-120 µg (5-20 u)	Günde 2-3 kez, ana yemeklerden önce, s.c. injeksiyon
İnkretin arttırıcı (DPP4-İ)	Sitagliptin	50-200 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Vildagliptin	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	2.5-5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Linagliptin(*)	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Alogliptin(*)	6.25-25 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

(*)Ülkemizde mevcut değildir. (**)Ülkemizde kullanımı onaylanmış ancak geri ödemesi yok. (***)

İnjesiyon kalemi 0.6 mg başlangıç dozu, 1 hafta sonra 1.2 ve gereğinde 1.8 mg doz ayarı yapabilecek şekilde dizayn edilmiştir. (****)insülin dozları %50 azaltılmalıdır.

Eksenatid LAR: Uzun salınımlı (etkili) eksenatid.

Amilin Analogları

Bir β -hücre hormonu olan amilin'in sentetik analogu olan pramlintid insülin tedavisine destek amacıyla kullanılmaktadır. Tokluk glukoz düzeylerine etkilidir.

İnkretin-Bazlı İlaçlar

Tip 2 diyabette önemli defektlerden birisi de inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/ veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. Bu grupta yer alan inkretinmimetik glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A: Glucagon like peptid-1 receptor agonists) ve inkretin arttıran dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ), inkretin hormonları taklid etmek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek amacıyla geliştirilmiştir ⁶⁴.

A-İnkretinmimetikler (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri; GLP-1 analogları; GLP-1A)

Bu grup ilaçlar, pankreas β -hücrelerinin glukozaya duyarlılığını artırarak insülin salınımını uyarır, α -hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar. Ayrıca gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır ve kilo verilmesini sağlar. Dolayısıyla yağ dokusunu etkileyen bir anti-diyabetik ajandır. İnsülin sekresyonunu, glukozaya bağımlı olarak artırdıkları için bu grup ilaçlarla hipoglisemi riski düşüktür. Aynı zamanda bir miktar kilo kaybı (ortalama 2-4 kg) da sağlarlar, subkutan injekte edilirler. Eksenatid ve liksisenatid gibi kısa etkili olanları PPG yükselmelerini azaltır. Liraglutid daha uzun etkilidir ⁶⁴.

Eksenatid: Sentetik peptid yapıda bir inkretin mimetiktir. GLP-1 reseptör agonisti olup insan pankreas β -hücrelerindeki GLP-1 reseptörüne bağlanarak insülinotropik aktivite gösterir ⁸. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005, Avrupa Birliği ülkelerinde 2006, ülkemizde ise 2009 yılından beri tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaktadır. Günde 2 kez injeksiyon gerektiren ve tokluk glisemisini düşürmede daha etkili olan bu ilaç, diğer anti-hiperglisemik ilaçlar ve insülinin aksine, ortalama 2-4 kg kadar kilo kaybı sağlamaktadır. Özellikle obez ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olan hastalarda tercih edilmektedir. Ancak Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından düzenlenen Sağlıkta Uygulama Tebliği'nde (SUT) Türkiye'de (diğer bazı ülkelerde olduğu gibi) eksenatidin geri ödemesi bazı koşullara bağlanmıştır. Buna göre eksenatid, $VKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerde metformin, sülfonilüre veya pioglitazon grubu ilaçların maksimum tolere edilebilir dozlarında yeterli glisemik kontrol sağlanamayan ve pankreatit öyküsü bulunmayan olgularda tedaviye eklenebilir ⁶⁴. Eksenatid, genellikle iyi tolere edilirken; gastrointestinal etkiler, enjeksiyon yerinde reaksiyon, baş ağrısı sık görülen yan etkilerindendir ⁶⁵.

Eksenatid LAR: Benzer etkili olan ve ülkemizde henüz kullanım onayı bulunmayan eksenatid LAR ise FDA tarafından Ocak 2012'de onaylanarak haftada bir kez subkutan injeksiyon şeklinde kullanılmak üzere Avrupa ve Amerika'da satışa sunulmuştur ⁶⁴.

B-İnkretin artırıcı ilaçlar (dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri; DPP4-İ; gliptinler)

Endojen inkretinler olan (GLP-1 ve GIP)'in yıkımını, DPP-4'ü inhibe etmek suretiyle geciktirirler. İnsülin sekresyonunu glukozaya bağımlı olarak artırır, glukagon sekresyonunu azaltırlar ⁶⁴.

2.1.8.4.3 İnsülin

Tip 2 diyabet ilerleyici β -hücre hasarı ile seyreden progresif bir hastalık olduğu için hastaların %25-30'unda zamanla hipergliseminin kontrolü için insülin tedavisi gerekmektedir. Bunun dışında T1DM, hiperglisemik aciller, diyet ile regüle edilemeyen GDM, laktasyon, akut ateşli ve sistemik hastalıklar, akut miyokard enfarktüsü, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, major cerrahi operasyon gibi durumlarda da insülin kullanma endikasyonu vardır.

İnsülin rekombinant DNA tekniği ile insan insülini ve insülin analogları olmak üzere üretilir. Genel kullanımda insülinler subkutan enjekte edilirler. İnsülinler subkutan uygulama dışında intramusküler veya intravenöz (yalnızca regüler insan insülini) uygulanabilirler ^{6,31}. Halen kullanılmakta olan insülin preparatları ve etki profilleri aşağıdaki tabloda görülmektedir ⁶⁴ (Tablo-4).

Tablo-4: İnsülin tipleri ve etki profilleri.

İnsülin tipi	Jenerik adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Prandiyal (bolus) insülinler				
Kısa Etkili (Human Regüler)	Kristalize insan insülin	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
Hızlı Etkili (Prandial analog)	Lispro insülin	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Aspart insülin			
	Glulisin insülin			
Bazal İnsülinler				
Orta Etkili (bazal Human NPH)	NPH insan insülin	1-3 st	8 st	12-16 st
Uzun Etkili (*) (Bazal Analog)	Glargin insülin	1 st	Piksiz	20-26 st
	Detemir insülin			
Ultra Uzun Etkili (**) (Bazal Analog)	Degludec insülin	2 st	Piksiz	40 st

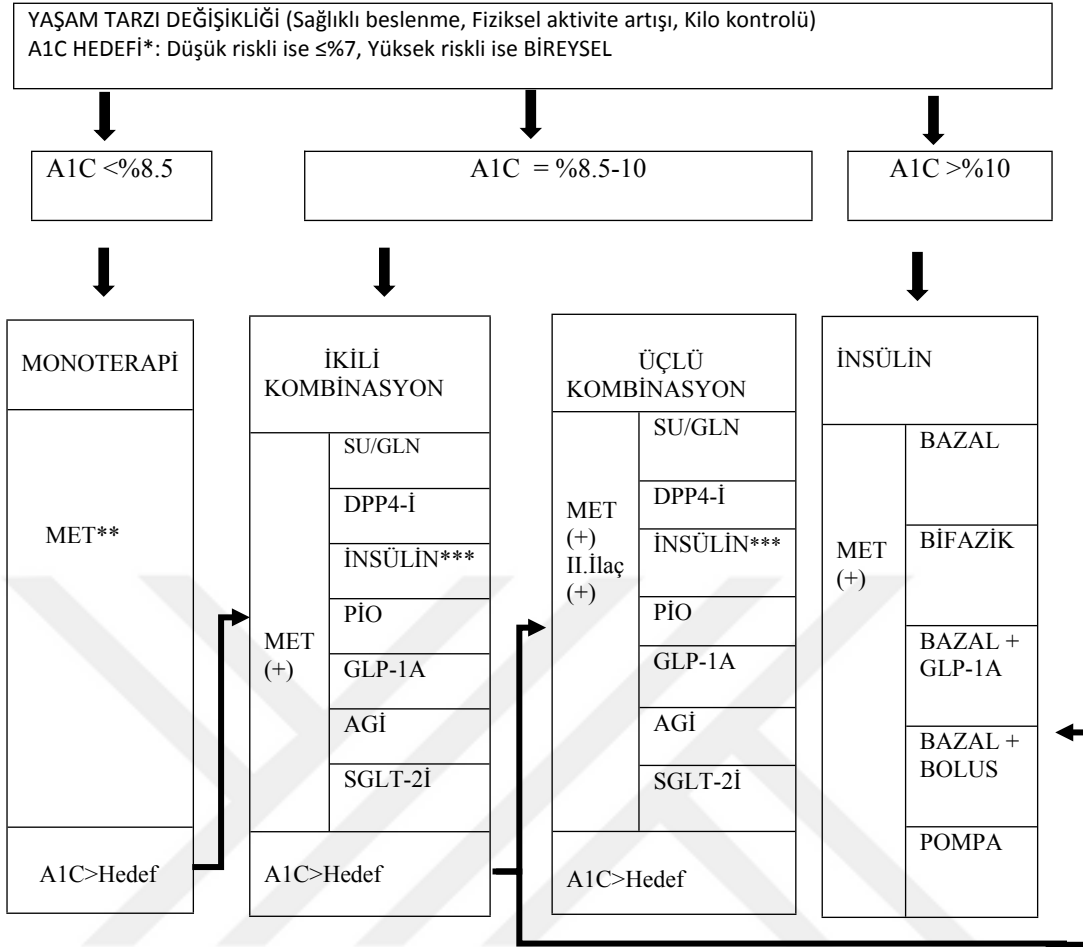
Hazır karışım (bifazik) insülinler				
Hazır Karışım Human (Regular+NPH)	%30 Kristalize + %70 NPH insan insülin	30-60 dk	Değişken	10-16 st
Hazır Karışım Analog (Lispro+NPL)	%25 İnsülin Lispro + %75 insülin lispro protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%50 İnsülin Lispro + %50 insülin Lispro protamin			
Hazır Karışım Analog (Aspart+NPA)	%30 İnsülin Aspart + %70 insülin Aspart Protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st
Hazır Karışım Analog (Aspart+Degludec)(**)	%30 İnsülin Aspart + %70 insülin degludec	10-15 dk	Değişken	40 st

(*)Uzun etkili (bazal) analog insülinler eşdeğer etkili değildir. Bazal insülin olarak glargin kullanıldığında insülin gereksinimi, detemir'e göre %25-35 daha azdır. Detemir insülinin günden güne varyasyonu ve kilo aldırıcı etkisi glargin'e göre (0.5-1 kg) biraz daha azdır. Düşük dozlarda detemir (bazı vakalarda glargin) insülinin etki süresi kısaldır, bu nedenle özellikle tip 1 diyabetlilerde, bazal insülin gereksinimi <0.35 IU/kg/gün ise ikinci bir doz gerekebilir.

(**)Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır, ülkemizde yoktur.

2.1.8.5 Tip 2 Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşım

Son yıllarda tip 2 diyabetli hastaların tedavisine yaklaşım biçimi büyük ölçüde değişmiştir. Bu konuda uluslararası otoriteler, birbiri ardına güncel tedavi algoritmaları yayınlamaktadır. 2012 yılında IDF tarafından daha önce oluşturulan 'Tip 2 Diyabet Tedavisi Küresel Rehberi' güncellenmiştir. Bu rehberde, tip 2 diyabetin daha erken ve daha agresif biçimde tedavi edilmesi önerilmektedir. 2017 yılında güncellenerek ADA ve EASD tarafından yayınlanan 'Tip 2 Diyabetli Hastalarda Hiperglisemi Tedavisi' başlıklı durum raporunda hasta bazlı tedavi yaklaşımı benimsenmiş; ayrıca seçilecek ilacın maliyeti, muhtemel yan etkileri, kilo üzerine etkisi ve hipoglisemi riskinin de dikkate alınması önerilmiştir. Güncel öneriler ışığında, ülkemiz gerçekleri de dikkate alınarak 'TEMĐ Tip 2 Diyabet Tedavi Algoritması', TEMĐ Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu tarafından yeniden güncellenmiştir. Yeni algoritma Şekil-1'de görülmektedir ⁶⁴.



Şekil 1: TEM2 tip 2 diyabette tedavi algoritması – 2016

*Tedavi değişikliği için A1C >%7 veya bireysel hedefin üstünde olmalı. **Monoterapide MET tercih edilir, ancak MET kontrendike veya intolerans varsa diğer oral anti-diyabetiklerden biri başlanabilir. ***Bazal insülin tercih edilmeli, gerekirse -SU/GLN ile verilmemek koşulu ile- bifazik insülin de başlanabilir. (MET: Metformin, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, PİOPioglitazon, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü).

2.1.9 Komplikasyonları

DM kronik ve progresif bir hastalık olup seyri sırasında çeşitli akut ve kronik komplikasyonlar gelişebilmektedir. T1DM’li hastalarda akut komplikasyonların aniden ortaya çıkması daha sık rastlanan bir tablo iken T2DM’i olan hastaların çoğu, ciddi kronik komplikasyonların başlangıcına kadar hastalıklarının farkına varamayabilirler^{66,67}.

Diabetes mellitusun komplikasyonları akut ve kronik olarak iki grupta incelenir:

- A) Akut (metabolik) komplikasyonlar: Diyabetik ketoasidoz (DKA), Hiperosmolor hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz ve hipoglisemi.
- B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:
 - 1) Makrovasküler komplikasyonlar: Kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalığı.
 - 2) Mikrovasküler komplikasyonlar: Diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati.
 - 3) Diğer kronik komplikasyonlar: Diyabetik ayak, gastrointestinal problemler, seksüel fonksiyon bozuklukları, kemik ve mineral metabolizması bozuklukları, psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar ³¹.

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) 5100'den fazla hasta üzerine T2DM'te yoğun glisemik kontrolün hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlar üzerine etkisini araştırmak üzere yapılan en büyük çalışmadır. Çalışma sonuçları, glisemik kontrolü iyi olan hastalarda, diyabet ile ilişkili komplikasyonların azaldığını göstermiştir. %0.9 daha düşük HbA1c düzeyi sağlayan yoğun glisemik kontrolün, mikrovasküler komplikasyonlarda anlamlı azalmalar sağladığını göstermiştir ²².

2.1.9.1. Akut komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz, hiperosmolor hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemiyi içerir. DKA ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HHD'de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenez olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. DKA, sıklıkla tip 1 diyabetli olgularda görülmekle birlikte, tip 2 diyabetli hastalar da katabolik stres yaratan akut hastalık durumlarında risk altındadır. Laktik asidoz genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen ve dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir.

Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlamanın önündeki en önemli engel, hipoglisemi riskidir. İnsülin kullanan bir hastanın tedavi sürecinde, yılda birkaç kez ciddi hipoglisemi yaşaması kaçınılmazdır. Bu nedenle insülin ile tedavi edilen her hastaya ve ailesine hipogliseminin belirtileri, korunma yolları ve tedavinin nasıl yapılması gerektiği konusunda mutlaka eğitim verilmelidir ⁶⁸.

2.1.9.2. Kronik komplikasyonlar

Son yıllarda hızla artarak global bir halk sağlığı sorunu haline gelen diyabetin klinik önemi zaman içinde ortaya çıkan kronik komplikasyonlarla ilgilidir. Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişmesinde asıl nedenin hiperglisemi olduğu bilinmesine rağmen, kan yağlarının niteliği ve yoğunluğu, endotel ve intima değişiklikleri, hiperkoagulabilite, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, oksidatif stres, ateroskleroz gelişiminde hızlanma, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği, hiperinsülinemi ve insülin direnci, protein glikolizasyonu, sigara gibi faktörler de rol oynamaktadır. Kronik komplikasyonların gelişmesinde, özellikle mikroanjiopatide genetik faktörlerin de rol oynadığı bildirilmektedir. Günümüzde son dönem böbrek yetmezliğinin, erişkin körlüğünün, nontravmatik alt ekstremitte amputasyonunun en sık nedeni diyabettir⁶⁹⁻⁷¹. Kronik komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılır.

Mikrovasküler komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonları diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati oluşturur.

Diyabetik retinopati, günümüzde bütün dünyada 20-65 yaş arasında körlük nedenlerinin başında gelip DM'un en önemli komplikasyonlarından biridir. Retinopatinin altta yatan nedeni mikrooklüzyon ve damar permeabilitesindeki bozulmadır. Hastalığın süresi, başlangıç yaşı, diyabet tipi, hipertansiyon hikayesi ve obezite varlığı, retinopati ve görme kaybının gelişiminde önemlidir^{71,72}.

Diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların görülme hızında yaşanan ciddi artışlar nedeniyle, tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğine yol açan sebepler arasında diyabet birinci sıraya yerleşmiştir⁷³. Diyabetik nefropati, primer olarak bozulmuş glomerüler fonksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Diyabetik nefropatinin en erken ve klinik olarak takipte en iyi kullanılabilen bulgusu mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri 30-299 mg/gün albuminin idrarla atılması olarak tanımlanmaktadır. Glomerüllerdeki hasar arttıkça proteinüri de artmakta ve aşikar nefropati (>300mg/gün) oluşmaktadır⁷⁴.

Diyabetik nöropati yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve diyabetik hastaların yaşam kalitesini etkileyen önemli bir komplikasyondur. Diyabetik nöropati proksimal-distal sinirlerin, duyu, motor ve otonom sinirlerin farklı şekillerde etkilenmesi ile heterojen bir klinik tablo oluşturur. T2DM'te en sık görülen nöropati özellikle alt ekstremiteleri etkileyen, periferik, simetrik, sensöryel polinöropatidir^{75,76}.

Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabet, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. T2DM’te mortalite nedeni, başta koroner arter hastalığı olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardır ⁷⁷. Makrovasküler değişikliklerin ilk adımında ateroskleroz vardır ve diyabetlilerde; hiperglisemi, hiperlipidemi, insülin direnci, obezite ve hipertansiyona bağlı olarak daha sık ortaya çıkar ve daha hızlı ilerler ⁷⁸.

Serebrovasküler hastalıklar diyabetik bireylerde normal popülasyona göre daha sık gözlenir, daha ağır seyreder ve daha yaygın lezyonlar oluştururlar. Bazen diyabetik hastanın geçici iskemik atakları, diyabetik hipoglisemi semptomları ile karışabilir, bu yüzden takipte serebrovasküler olaylar da sorgulanmalıdır ²².

Diyabetik hastalarda periferik nöropati, periferik arter hastalığı ve enfeksiyonlar nedeniyle ayak sorunlarına non diyabetiklere göre daha sık rastlanır. Diyabetik ayak non-travmatik amputasyonların en önemli nedenidir ⁷⁹. Periferik arter hastalığının en önemli sebebi aterosklerozdur bunun yanında diyabetik hastalarda endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden ikinci bir arter hastalığı daha görülür. Bu hastalık orta ve küçük arterleri tutan tıkaçıcı bir arterittir ve diyabete özgüdür ⁸⁰.

2.2 Betatropin ve GLP-1

Betatropin, 198 aminoasitten oluşan, 22-kDa ağırlığında protein yapıda bir hormondur ¹³. Farelerde Gm6484, insanlarda C19orf80 geni tarafından kodlanır ^{81,82}. Farelerde özellikle karaciğer ve yağ dokuda üretilirken, insanlarda karaciğerde üretilir ^{13,83}. Betatropin aynı zamanda karaciğer ve yağ kaynaklı RIFL ⁸⁴, anjiopoetin benzeri protein 8 ANGPTL8 ⁸⁵, lipasin ⁸³, hepatosellüler karsinoma ilişkili protein TD26 ⁸⁶ olarak da adlandırılmaktadır ^{82,87,88}.

Pankreas β -hücreleri kan glukoz seviyesine oldukça duyarlıdır ve insülin sekresyonu üzerinden hem kan glukoz hem de enerji hemostazını düzenlemektedir ^{89,90}. β -hücre proliferasyonu doğumdan kısa süre sonra başlar ^{91,92}. Neonatal dönemde hızla artar, ilk yılda en yüksek değerine ulaşır. Sonrasında erken çocukluk döneminde hızla azalmaya başlar, yetişkin dönemde β -hücre replikasyon hızı dramatik olarak azalır ⁹³⁻⁹⁵. Neonatal dönemde proliferasyon piki %20 civarında iken bu dönem dışında yaşamın herhangi bir zamanında %2 civarındadır. Yapılan çalışmalarda bu oran farelerde daha yüksek saptanmıştır ^{13,85}.

Obezite ve insülin direncinin olduğu birçok durum β -hücrelerini daha çok insülin üretimi için uyarır. Uzun vadede normoglisemiye sürdürmek için kompensatuar olarak çeşitli büyüme faktörleri aracılığıyla pankreasta β -hücre kitlesi ve salgı kapasitesinin artırıldığı uzun süredir bilinmektedir ^{94,96}. Bu büyüme faktörlerinin belirlenmesi ve tanımlanması hem endokrin pankreatik fizyopatolojiyi anlamada hem de potansiyel terapötik yaklaşımların geliştirilmesinde oldukça önemlidir ⁹⁷. GLP-1 gibi gut kaynaklı inkretinler, leptin ve adinopektin gibi yağ kaynaklı adipokinler, IL-6 gibi kas kaynaklı miyokinler ve tiroid kaynaklı T3/T4 hormonlarının hepsinin β -hücre kitlesinde artış yaptığı gösterilmiştir. Fakat bu faktörler spesifik ve yeterince etkili olmadığından terapötik kullanımları sınırlı olmuştur ⁹⁸.

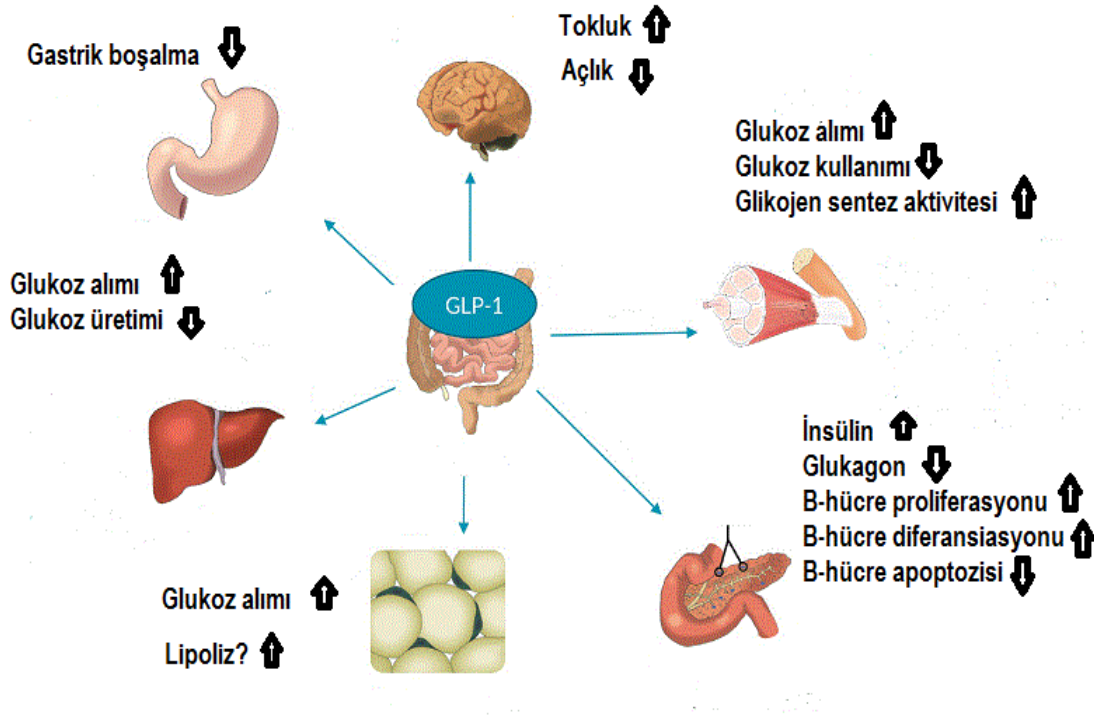
Betatrofin ilk kez 2004 yılında hasta serumunda tümör ilişkili antijen olarak saptanmıştır ⁸⁶. 2012'de ilk kez farelerde serum TG seviyesi ve lipoprotein lipaz aktivitesinin regülasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ^{99,100}. Betatrofinin, farmakolojik ve genetik olarak insülin dirençli fare modellerinde hepatik salgınının artmış olduğu ve pankreas β -hücre kitlesinde büyümeyi uyardığı ve insülin sekresyonuna katkıda bulunduğu görülmüştür ^{13,83,84}. Bu fare modellerinde betatrofinin aşırı üretimine bağlı olarak β -hücre proliferasyonunda 17 kat artış olmasıyla birlikte etkisinin hızlı, güçlü ve spesifik olduğu görülmüştür ¹³. Bu çalışmalardan yola çıkarak betatrofinin insülin direncine yanıt olarak artmış olabileceği konusunda çalışmalar artmıştır ⁹⁶. Yapılan araştırmalar sonucunda betatrofin hem TG⁸⁴ hem de glukoz ¹³ metabolizmasında yer aldığı ortaya konulmuştur. Hayvan modellerinde betatrofinin güçlü antidiyabetik özellikleri gösterilmesine rağmen hala bioaktivitesi ve etki şekli tam olarak bilinmemektedir ⁹⁷. Fare araştırmalarında betatrofinin pankreas β -hücresi üzerinde proliferasyona katkıda bulunarak glukoz toleransını arttığı saptanması kliniğe başarılı aktarılabilirse diyabet tedavisi için yeni bir kapı açmış olacağından, diyabet araştırmacılarında heyecana neden olmuştur ^{7,13,101,102} fakat bu henüz açıkça ortaya konulmamıştır ¹⁰³.

Yapılan bir çalışmada obez tip 2 diyabetikler sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında β -hücre kitlesinde %40-50 azalma olduğu rapor edilmiş ^{104,105}. Buna göre aşikar diyabeti olanlarda apoptozis ile β -hücre kaybı olduğu söyleneceği gibi obezite ve insülin direncine cevap olarak β -hücrelerinin adaptasyon ve proliferasyonunda primer hasar olduğunu söylenebilir ¹⁰⁶.

Önceleri serum betatrofin seviyelerinin tip 2 diyabetiklerde anlamlı yüksek olduğu ⁹⁷ bazı çalışmalarda ise betatrofin ekspresyonunda azalma olduğu ⁸¹ gösterilmiştir. Üçüncü görüş ise T2DM ile betatrofin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığıdır ¹⁰⁷. 2016’da yayınlanan bir meta-analizde tip 2 diyabetiklerde dolaşan betatrofin seviyesinde artış olduğu gösterilmiş ⁸⁸.

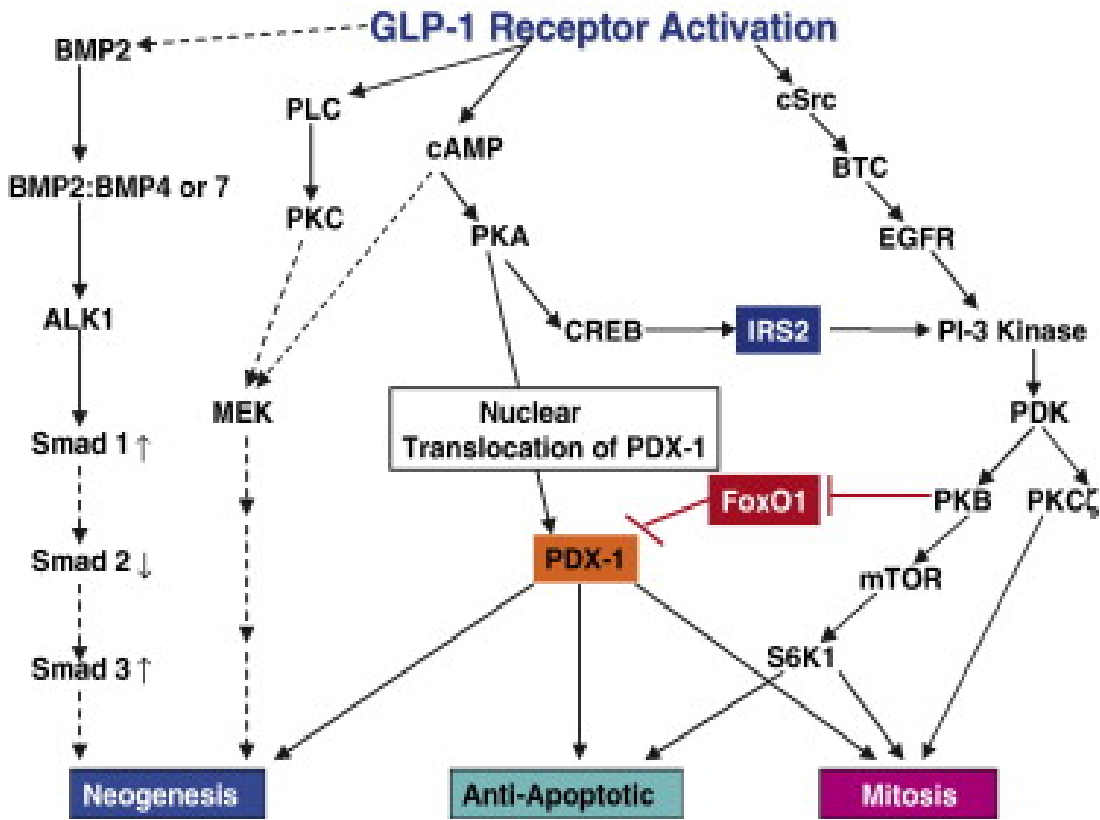
T1DM otoimmün süreçler zemininde β -hücre yıkımı sonucu insülin salınımında yetersizlik meydana gelmesiyle ortaya çıkar. T2DM ise insülin direnci, insülin sekresyonunu ve β -hücre rejeneratif kapasitesini aştığında ortaya çıkar. Mevcut OAD ilaçlar ve insülin ile yapılan tedaviler oluşan β -hücre harabiyetini geri döndüremez ve ilerlemesini durduramaz ⁷. Bundan dolayı daha iyi tedavi ve potansiyel kür için tek yol β -hücre disfonksiyon veya kaybının rejenerasyonu ya da yerine konulmasıdır ¹⁰⁸.

GLP-1, enteroendokrin L hücresinden salınan glukoz bağımlı olarak pankreastan insülin salınımını arttıran, glukagon salınımını azaltan bir hormondur. Ayrıca iştahı baskılama, mide boşalmasını yavaşlatma etkisi de bulunur ¹⁰⁹. GLP-1’in pankreatik ve ekstra-pankreatik dokulardaki etkisi Şekil-2’de gösterilmiştir ¹¹⁰.



Şekil-2: GLP-1’in pankreatik ve ekstra-pankreatik dokulardaki etkisi.

GLP-1, β -hücre fonksiyonu ve kitlesi üzerinde önemli bir role sahiptir. Sıçanlarda yapılan araştırmalarında GLP-1'in β -hücre kitlesi ve proliferasyonunda artışa yol açtığı görülmüştür ¹¹¹⁻¹¹³. Bazı çalışmalarda ise β -hücre sağ kalımını arttırdığı ve apoptozisi inhibe ettiği gözlenmiştir ^{114,115}. Ayrıca GLP-1 reseptör aktivasyonunun β hücre diferansiasyonunu indüklediği saptanmıştır ¹¹⁶⁻¹¹⁸. GLP-1 reseptör aktivasyonu ile oluşan sinyal mekanizması ve β -hücresi üzerindeki etkisi Şekil-3'de gösterilmiştir ¹¹⁹. Ancak endojen GLP-1'in β -hücresi gelişimindeki rolü hala tam olarak açıklanamamıştır.



Şekil-3: GLP-1 reseptör aktivasyonu ile oluşan sinyal mekanizması ve β -hücresi üzerindeki etkisi

GLP-1 reseptör agonistlerinin trofik etkisi hayvan modellerinde açıkça gösterilmiş olmasına rağmen insan hücrelerindeki etkisi konusunda yeterli bilgi yoktur. Sıçanlardaki çalışmalarda GLP-1 reseptör aktivasyonu sonucu oluşan β -hücre kitle ve proliferasyon artışının ¹¹¹⁻¹¹³ yine sıçanlarda β -hücre kitle ve proliferasyonuna neden olduğu gösterilen betatrofin hormonu ¹¹⁻¹³ ile arasında bir ilişki olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda inkretin etkisi olmaması ya da azalması nedeniyle tedavide kullanılan GLP-1 reseptör agonistlerinden biri olan exenatid tedavisiyle betatrofin yapımının artacağını ve exenatidin oluşturduğu pankreas β -hücreleri üzerine olan proliferasyon etkisine betatrofinin serumdaki artışının da katkıda bulunduğunu göstermeyi ve bu etkiyi insülin kullanan hasta grubu ile karşılaştırmayı amaçladık. Karşılaştırma ajanı olarak β -hücre harabiyeti üzerine etkisi olmayan insülin kullanılmıştır. İnsülin kullanımı, her iki grupta benzer metabolik kontrolü ve β -hücre kitlesi üzerine olası gluko ve lipotoksisteyi minimize edilmesini sağlamaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışma katılımcıları Ekim 2015 ve Mart 2016 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Diyabet Polikliniği'ne başvuran 18-70 yaş arası T2DM tanısıyla metformin tedavisi alan (diyabet tedavi kılavuzu birinci basamak tedavisi) fakat düzenli kullanıma rağmen HbA1c düzeyi %7-10 (53-86 mmol/mol) ve VKİ'si 30-45 kg/m² olan hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya alınacak hastalar; yaş, meslek, özgeçmiş, soygeçmiş, diyabet yaşı, kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol gibi maddeler açısından sorgulandı. DM tedavisinde GLP-1A ve DPP-4İ kullananlar, kronik karaciğer hastalığı, evre III- IV kalp yetmezliği tanısı olanlar, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize girenler, aktif malignitesi, son 6 ayda serebrovasküler olay ya da akut koroner sendrom öyküsü olanlar, 20 yaş altındakiler, gebeler, kontrasepsiyon uygulamayan doğurganlık çağındaki kadın ve erkekler çalışmaya alınmadı. Çalışma kriterlerine uyan tüm hastalara sözel olarak çalışma hakkında bilgi verildi, çalışmaya katılmayı kabul edenlerden yazılı onam alındı. Çalışmanın başlangıcında insülin grubu 12 kişi, exenatide grubu 19 kişiydi. İnsülin grubundan bir, exenatide grubundan iki hasta olmak üzere toplamda 3 hasta poliklinik takiplerine gelmediğinden çalışma dışına alındı. Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2015/288 protokol kodlu araştırma izni alınarak yapıldı. Çalışma için gerekli olan bütçe Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından karşılanmıştır.

3.2. Çalışma Protokolü

(1.basamak) Tip 2 diyabet nedeniyle Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Diyabet Polikliniği'ne başvuran hastalarla ilk görüşme yapıldı. Hastaların öyküleri alınıp sistemik fizik bakıları yapıldı. Çalışmaya uygun olan hastalardan yazılı onam alındı. Hastalar rutinde uygulanan diyabet tedavi kılavuzu birinci basamak tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanamaması halinde (HgA1c \geq 7) yine rutin uygulama olan ikinci basamak tedavi seçenekleri olan bazal insülin (insülin glarjin) veya GLP-1A (exenatid) tedavi kollarına rastgellendi (randomize edildi). Tüm katılımcıların ilk değerlendirmede boy, kilo, bel çevreleri ölçülüp, VKİ'leri hesaplandı. Kilo ölçümleri TANİTA BC-418 Segmental Body Composition Analyzer ile yapıldı.

En az 8 saatlik açlık sonrası serum APG, HbA1c,c-peptid, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), total kolesterol, TG, LDL, VDL rutin biyokimyasal değerler çalışıldı.

(2. basamak) Rastgellenme sonrasında insülin grubunda bazal insülin dozu 0.1-0.2 IU/kg/gün olarak başlandı. Hastalar tedavi başlangıcından sonraki ilk hafta açlık kapiller glukoz ve postprandiyal kapiller glukoz düzeyi ölçümleri ile değerlendirildi. Sonrasında ise 4. ve 12. hafta ayaktan, evde sabah-öğle ve akşam açlık ve tokluk ile yatma zamanı kapiller glukoz ölçümleri (7'li kan glukoz takibi) ile 24. haftaya kadar izlendi. Bu ölçümlere göre APG 80-130 mg/dl PPG <160 mg/dl olacak şekilde insülin doz titrasyonu yapıldı. APG <50 ve 50-79 mg/dl durumlarında sırasıyla 4 ve 2 ünite doz azaltımı, APG 110-139 ve >140 mg/dl durumlarında sırasıyla 4 ve 2 ünite doz artışı yapıldı. Tüm hastaların 6.ayda ölçümleri ve testleri tekrarlandı.

3.3 Laboratuvar Analizleri

Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerden en az 8 saatlik açlığı izleyen, sabah 08⁰⁰-09⁰⁰ saatleri arasında periferik kan örneği alındı. Araştırmada yer alan APG, c-peptid, HbA1c, AST, ALT, GGT, TG, LDL, VDL, total kolesterol rutin biyokimyasal analizleri Cobas 8000 Core Unit (Roche Diagnostics, USA) otoanalizöründe Roche Diagnostics marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Serum HbA1c düzeyi ADAMS A1c HA-8180V (Arkray Factory, Japan) otoanalizöründe high-performance liquid chromatography (HPLC) yöntemi ile ölçüldü. Serum c-peptid ölçümleri ise Siemens IMMULITE 2000 XPI Immunoassay System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Flanders NJ. USA) cihazında kemiluminesan enzim immünoassay metodu ile Immulite 2000 marka ticari kitler kullanılarak yapıldı.

Betatrofin düzeylerinin belirlenmesinde; alınan 3 ml periferik kanlar herhangi bir antikoagülan veya katkı maddesi içermeyen separatör tüplere alındı, pıhtılaşmanın sağlanması için oda sıcaklığında otuz dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de 15 dk çevrilerek serum örnekleri elde edildi. Santrifüj sonrasında ayrıştırılmış olan serum örneklerinden yaklaşık 1.5 ml'lik örnekler eppendorf tüpüne aktarıldı ve tüpler çalışma gününe kadar -80°C'de bekletildi. Serum örneklerindeki betatrofin düzeyleri, Betatrophin (Active Human) Elisa Kit (Aviscera Bioscience, Inc. USA) kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle Alisei Quality System (Seac Radim Company,

Rome, Italy) cihazında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı.

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Kesikli değişkenler (cinsiyet, grup gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenlerse (APG, betatrofin gibi sürekli değişkenler) ortalama ve standart sapma ya da ortanca ve 25.-75. persentil olarak özetlendi. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenler Bağımsız gruplarda t testi istatistiği karşılaştırıldı. Öncesi-sonrası gibi bağımlı ölçümlerin karşılaştırılmasında Bağımlı Gruplarda t test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenleri iki grup arasında karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Önce sonra gibi normal dağılım göstermeyen iki değişkeni karşılaştırmada Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Nümerik Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmada insülin tedavisi başlanan 10 ve exenatid tedavisi başlanan 17 obez T2DM hastası prospektif olarak değerlendirildi. Çalışma olgularının demografik ve antropometrik özellikleri aşağıda gösterildi (Tablo-5).

Tablo-5.Demografik ve antropometrik özellikler.

	İnsülin Grubu	Exenatid Grubu	P_{grup}
	n:10	n:17	
Cinsiyet (kadın/erkek)	6/4	15/2	0.153
Hasta yaşı (yıl) X±SD	53.00±4.18	49.88±7,76	0,188
Diyabet süresi(yıl) Medyan (Q1-Q3)	7.00 (3.75-12.50)	3.00 (2.00-7.00)	0.093
VKI (kg/m²)	34.32±2.60	37.47±4.47	0.053

Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş ortalaması 51.03 (35-62) olup altgruplara bakıldığında insülin alanlarda 53 (47-62), exenatid alanlarda 49.8 (35-61)'dir. Yaş açısından her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (p=0.188). Tüm hastaların %77.8'i kadın, %22.2'si erkektir. Gruplardaki dağılımına bakıldığında insülin grubunun %60'ı kadın, %40'ı erkek, exenatid grubunun %88.2'si kadın, %11,8'i erkektir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.158). Diyabet süresinin tüm hastalarda ortalaması 5.00 (2.00-8.00), altgruplardaki ortalaması insülin başlananlarda 7.00 (3.75-12.50), exenatid başlananlarda ise 3.00 (2.00-7.00) olup gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0.093).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kilo, VKİ, bel çevresi ölçümleri ile betatrofin, APG, c-peptid, HbA1c, AST, ALT, GGT, TG, LDL, VDL, total kolesterol düzeyleri değerlendirildi. Grupların tedavi öncesi-sonrası antropometrik ve biyokimyasal parametreleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo-6).

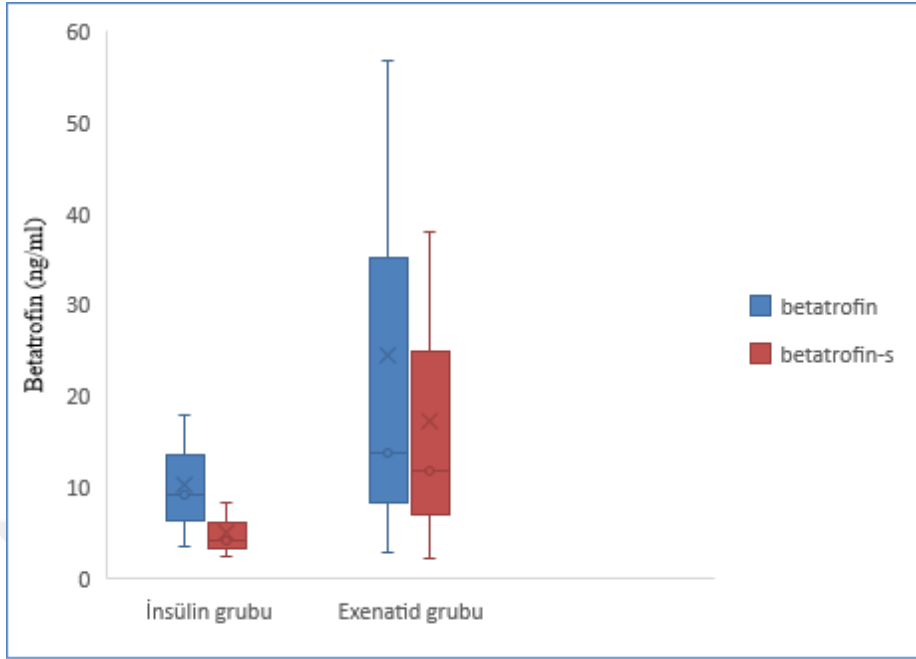
Tablo-6.Grupların tedavi öncesi-sonrası antropometrik ve biyokimyasal parametreleri.

	İnsülin Grubu	Exenatid Grubu	P _{grup}
	X±SD / Medyan (Q1-Q3)	X± SD / Medyan (Q1-Q3)	
Kilo (kg)	88.04 ±8.43	95.55±11.46	0.084
Kilo-s (kg)	88.12±6.98	91.76±12.64	0.412
p	0.909	<0.001	
VKI (kg/m²)	34.32±2.60	37.47 ±4.47	0.053
VKI-s (kg/m²)	34.24±2.50	35.89 ±4.71	0.317
P	0.691	<0.001	
Bel çevresi (cm)	107.8 ±7.61	115.12±7.46	0.020
Bel çevresi-s (cm)	102 (100.50-111.00)	112 (108.00-116.00)	0.083
p	0.339	<0.001	
APG (mg/dl)	147.1±17.94	147.52 ±39.44	0.110
APG-s (mg/dl)	127.8 ±34.57	157.94 ±52.17	0.277
p	0.970	0.117	
C-peptid (ng/ml)	3.27 ±1.40	3.26 ±1.00	0.995
C-peptid-s (ng/ml)	3.04 (2.50-4.14)	3.19 (2.63-3.92)	0.749
p	0.285	0.813	
HbA1c (%)	7.91±0.42	8.43±0.99	0.070
HbA1c-s (%)	7.23±0.58	7.23±1.25	0.990
P	0.015	0.002	
AST (IU/L)	26.4±10.41	21.17±9.98	0.208
AST-s (IU/L)	19.00 (16.75-23.25)	17.00 (14.50-23.50)	0.473
p	0.014	0.586	
ALT (IU/L)	40.10±26.12	29.47±15.62	0.195
ALT-s (IU/L)	27.20±17.15	22.35±8.55	0.334
p	0.015	0.020	
GGT (IU/L)	42.10±24.15	35.00±18.93	0.404
GGT-s (IU/L)	29.00 (19.75-36.00)	26.00 (21.00-33.00)	0.675
p	0.015	0.276	

Total kolesterol (mg/dl)	184.80±40.30	176.23±31.59	0.545
Total kolesterol-s (mg/dl)	172.30±24.77	176.52±20.75	0.638
p	0.394	0.954	
TG (mg/dl)	134.50 (88.25-194.75)	147.00 (110.00-193.00)	0.604
TG-s (mg/dl)	138.5±35.01	147.52±45.49	0.595
p	0.719	0.243	
LDL (mg/dl)	124.58±39.70	102.27±30.03	0.111
LDL-s (mg/dl)	100.50 (75.55-110.50)	107.60 (91.70-121.20)	0.223
p	0.139	0.981	
HDL (mg/dl)	44.2±6.67	42.47±8.70	0.594
HDL-s (mg/dl)	42.9±8.50	44.58±8.29	0.617
p	0.374	0.232	
Betatrofin (ng/ml)	9.13 (3.51-17.96)	13.71 (2.91-56.15)	0.414
Betatrofin-s (ng/ml)	4.14 (2.51-8.28)	11.88 (2.14-37.91)	0.473
p	0.017	0.177	

s: Tedavi sonrası, Q1: 25. Persentil, Q3: 75. Persentil.

İnsülin ile exenatid grubunun tedavi öncesi ve sonrası kilo, VKI, APG, HgA1c, c-peptid, AST, ALT, GGT, TG, LDL, HDL, TG, total kolesterol dağılımları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo-6). Bel çevresi ölçümü tedavi öncesi exenatid grubunda anlamlı olarak daha yüksek iken ($p=0.002$) tedavi sonrası gruplar arası anlamlı farklılık yoktu ($p=0.083$). Bel çevresi ile betatrofin arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.100$). Betatrofinin insülin ve exenatid grupları arasındaki tedavi öncesi ve sonrası düzeyinin karşılaştırılması Şekil-4'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi-sonrası betatrofin ortalama düzeyi insülin grubunda 9.13 (3.51-17.96) - 4.14 (2.51-8.28) ng/ml, exenatid grubunda 13.71 (2.91-56.15) - 11.88 (2.14-37.91) ng/ml saptandı. Betatrofin düzeyi açısından gruplar arasında tedavi öncesi ($p=0.414$) ve sonrası ($p=0.473$) anlamlı farklılık yoktu (Tablo-6).



Şekil-4. Araştırma gruplarına göre tedavi başında ve sonunda betatrofin düzeyleri.

Cinsiyetler arasındaki tedavi öncesi-sonrası betatrofin düzeyi ve değişikliğinin karşılaştırılması tablo-7’de yapılmıştır. Betatrofinin ortalama düzeyi tedavi öncesi kadınlarda 13.11 (3.37-38.44) ng/ml, erkeklerde 8.63 (2.77-46.40) ng/ml bulundu, sonrası kadınlarda 7.00 (2.22-33.33) ng/ml, erkeklerde 4.68 (2.19-30.63) ng/ml saptandı. Cinsiyetlere göre betatrofin düzeyinde tedavi öncesi ($p=0.712$) ve sonrası ($p=0.977$) arasında anlamlı fark yoktu. Tedavi sonrası betatrofin düzeyindeki değişiklik iki cinsiyet arasında anlamlı saptanmadı ($p=0.550$).

Tablo-7. Cinsiyetler arasındaki tedavi öncesi-sonrası betatrofin düzeyi ve farkının karşılaştırılması (Medyan [Q1-Q3])

	Betatrofin (ng/ml)	Betatrofin-s (ng/ml)	Betatrofin değişikliği
Kadın	13.11 (3.37-38.44)	7.00 (2.22-33.33)	1.83 (0.32-11.39)
Erkek	8.63 (2.77-46.40)	4.68 (2.19-30.63)	1.70 (-9.87-13.90)
p	0.712	0.977	0.550

s: Tedavi sonrası, Q1: 25. Persentil, Q3: 75. Persentil.

Tedavi sonrası betatrofin değişikliğinin demografik özelliklerle ilişkisi tablo-8’de gösterilmiştir. Hem insülin grubunda hem de exenatid grubunda betatrofin değişikliği ile yaş (sırasıyla $p=0.625$, $p=0.128$) ve diyabet süresi (sırasıyla $p=0.894$, $p=0.996$) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo-8. Tedavi sonrası betatrofin değişikliğinin demografik özelliklerle ilişkisi.

	Betatrofin değişikliği		
Hasta yaşı (yıl)	İnsülin Grubu	r	-0.177
		p	0.625
	Exenatid Grubu	r	0.384
		p	0.128
Diyabet süresi (yıl)	İnsülin Grubu	r	0.049
		p	0.894
	Exenatid Grubu	r	-0.001
		p	0.996

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri

Tedavi sonrası exenatid grubunda kilo ($p<0.001$), VKI ($p<0.001$), bel çevresi ($p<0.001$), HgA1c ($p=0.002$), ALT ($p=0.020$)’de anlamlı azalma saptandı. APG, LDL, HDL düzeylerinde artma ile AST, GGT düzeylerinde azalma görülüp fakat anlamlı bulunmadı. TG, c-peptid, total kolesterol düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu (Tablo-6). Betatrofin düzeyi ise azalmış olup bu azalma anlamlı değildi ($p=0.177$).

Tedavi sonrası insülin grubunda HgA1c ($p=0.015$), AST ($p=0.014$), ALT ($p=0.015$), GGT ($p=0.015$) düzeylerinde anlamlı azalma gözlemlendi. Tedavi sonrası bel çevresi, APG, c-peptid, LDL, HDL, total kolesterol azalmış olup istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo-6). Kilo ve VKI’inde tedavi sonrası anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.084$, $p=0.053$).

Tedavi sonrası betatrofin değişikliğinin biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler ile ilişkisi tablo-9’da gösterilmiştir. Tedavi sonrası her iki grupta betatrofin düzeyindeki fark ile kilo, VKİ, bel çevresi ölçüm farkları arasında ilişki bulunmadı. Ayrıca tedavi sonrası her iki grupta betatrofin değişikliğiyle APG, c-peptid, HgA1c, AST, ALT, GGT, TG, LDL, HDL, total kolesterol değişiklikleri arasında ilişki gözlenmedi (Tablo-9).

Tablo-9. Tedavi sonrası betatrofin değişikliğinin biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler ile ilişkisi.

Tedavi öncesi-sonrası farkı	Betatrofin değişikliği			Tedavi öncesi-sonrası farkı	Betatrofin değişikliği		
Kilo	İnsülin Grubu	r	-0.176	ALT	İnsülin Grubu	r	-0.537
		p	0.626			p	0.110
	Exenatid Grubu	r	0.203		Exenatid Grubu	r	0.052
		p	0.436			p	0.844
VKİ	İnsülin Grubu	r	-0.286	GGT	İnsülin Grubu	r	0.248
		p	0.424			p	0.489
	Exenatid Grubu	r	0.209		Exenatid Grubu	r	0.222
		p	0.422			p	0.391
Bel çevresi	İnsülin Grubu	r	-0.337	Total kolesterol	İnsülin Grubu	r	0.018
		p	0.340			p	0.960
	Exenatid Grubu	r	-0.012		Exenatid Grubu	r	0.072
		p	0.962			p	0.783
APG	İnsülin Grubu	r	-0.146	TG	İnsülin Grubu	r	0.231
		p	0.687			p	0.521
	Exenatid Grubu	r	0.194		Exenatid Grubu	r	-0.098
		p	0.456			p	0.708
C-peptid	İnsülin Grubu	r	-0.292	LDL	İnsülin Grubu	r	0.042
		p	0.413			p	0.907
	Exenatid Grubu	r	0.032		Exenatid Grubu	r	-0.387
		p	0.903			p	0.125
HgA1c	İnsülin Grubu	r	-0.602	HDL	İnsülin Grubu	r	0.500
		p	0.066			p	0.141
	Exenatid Grubu	r	-0.074		Exenatid Grubu	r	-0.122
		p	0.779			p	0.640
AST	İnsülin Grubu	r	0.097			r	
		p	0.789			p	
	Exenatid Grubu	r	0.188			r	
		p	0.470			p	

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri.

5. TARTIŞMA

Tip 2 diyabetin fizyopatolojisinde insülin direnci önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle araştırmamızda tip 2 diyabetiklerde insülin direnci ile yakın ilişkisi olduğu düşünülen betatrofinin, GLP-1 reseptör agonistlerinden biri olan exenatid tedavisiyle yapımının artabileceğini ve exenatidin oluşturduğu pankreas β -hücresi üzerine olan proliferasyon etkisine betatrofinin serumdaki artışının da katkıda bulunabileceğini göstermeyi amaçladık. Bu etkiyi β -hücre harabiyeti üzerine etkisi olmayan insülin kullanan hasta grubu ile karşılaştırdık. Böylece insülin kullanımı ile her iki grupta benzer metabolik kontrol sağlanmış, β -hücre kitlesi üzerine olası gluko ve lipotoksiste minimalize edilmiş olacaktır.

Betatrofin ile ilgili yapılan çalışmalarda tam bir görüş birliği olmasa da, çoğu çalışmada insülin direncinin betatrofin salınımını arttırdığı saptanmıştır^{13,83,84}. Bazı çalışmalarda T2DM'lerde^{97,106,107,120,121} veya obezlerde¹²²⁻¹²⁴ betatrofin artışı gözlenirken bazılarında görülmemiştir^{107,126}. Ayrıca hem tip 2 diyabetiklerde¹²⁶ hem de obezlerde⁸¹ betatrofinin azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Tedavi sonrası her iki grupta betatrofin seviyesi azalmış olup sadece insülin grubunda bu fark anlamlı saptandı ($p=0.017$) fakat iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Literatürde insülin tedavisi kullanan diyabetiklerde betatrofin düzeyini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat bazı çalışmaların antidiyabetik tedavi alan tip 2 diyabetik gruplarında sadece birkaç hastanın insülin tedavisi almakta olduğu görülmüştür^{106,127}. Wang ve ark.ları tedavi alan T2DM'ler ile yeni tanı alanları ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırmışlardır. Betatrofinin sadece tedavi alan grupta anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Tedavi grubunda toplam obez olmayan 50 hasta olup bunların 46'sı MET kullanırken, bunların da sadece 3'ü eş zamanlı insülin tedavisi almaktaymış. Sonuç olarak antidiyabetik tedavinin, betatrofin seviyesini etkileyebileceği düşünülmüştür¹²⁷. Bizim çalışmamızdaki tedavi öncesi insülin grubunda betatrofin düzeyi onlarınkine göre yaklaşık iki kat yüksek iken tedavi sonrası benzerdi. Çalışmamızdaki tedavi sonrası insülin grubunda fark olması örneklem sayısı azlığına, katılımcılardaki VKI ve yağ dağılım farkına bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızdaki betatrofin düzeyi ortalaması tip 2 diyabetiklerde betatrofin artışı saptanan çalışmalardakinden^{97,106,107,120,121} ~ 2 ile 20 kat arasında değişen yükseklikte saptandı. Ayrıca obez tip 2 diyabetiklerdeki düzeylere bakıldığında sonuçlar Gómez-Ambrosi ve ark.larıninki⁸¹ ile benzer olup, Ghasemi ve ark.larıninkinden¹²² ~ 20 kat yüksekti. Yi ve ark.larının¹²³ çalışmasında tip 2 diyabetiklerde belirlenen betatrofin cut-off

değeri 0.501 pg/ml olup, obez tip 2 diyabetiklerdeki değer bunun ~2 katı bulunmuş ki bu değer bizim çalışmamızdakinin ~1/10'idir. Yalnızca bir çalışmada, Guo ve ark.larının çalışmasında ¹⁰³, kullanılan kit bizimki ile aynıdır ¹²⁸. Çalışmalardaki betatrofin düzeyindeki bu farklılığın nedeni örneklem sayı büyüklüğündeki fark, katılımcılar arasında benzerlik olmaması, diyabet süresi, hipoglisemik ajan kullanımı, eşlik eden komorbid hastalıklar veya ölçüm yöntem farklılıkları olabilir. Bu heterojen sonuçların elde edilmesinin önemli bir nedeni çalışılan ELİSA kitleri olabilir. Çünkü bu kitlerde bulunan betatrofin antikorlarının bazıları betatrofinin N-terminalini bazıları ise C- terminalini tanımaktadır. N-terminal kitleri tam uzunluktaki betatrofini tanıırken, C- terminal kitleri hem tam uzunluktaki betatrofini hem de C-terminal fragmanlarını tanıır ¹²⁸. Bizim çalışmamızdaki kit çoğu çalışmada ¹²⁸ kullanıldığı gibi N-terminalini tanıyan kittir. Ayrıca çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda, tam uzunluktaki betatrofinin mi yoksa C-terminal fragmanlarının mı fonksiyonel olduğu konusu henüz açıklık kazanmamıştır.

Preklinik çalışmalarda betatrofinin insülin direncinde hepatik salınımının artmış olduğu ve pankreas β -hücre kitlesinde büyümeyi uyardığı ve insülin sekresyonuna katkıda bulunduğu görülmüştür ^{13,83,84}. Yine bazı sıçan çalışmalarında GLP-1 reseptör aktivasyonu sonucu β -hücre kitle ve proliferasyonunda artış olduğu saptanmıştır ¹¹¹⁻¹¹³. Biz bu çalışmada β -hücre kitle ve proliferasyonunu göstermek için c-peptid düzeyini kullandık. Çalışmamızda exenatid kullanan hastalarda c-peptid düzeyi ile betatrofin arasında ilişki bulunmamıştır. Fakat 6 ay süreli bir çalışma ile β -hücre proliferasyonunun c-peptid düzeyine etki etmesi beklenmez ki bu da sonuçların objektifliğini etkilemektedir. Abu-Farha ve ark.ları yaptıkları çalışmada c-peptidi insülin üretiminin göstergesi olarak kullanmışlar; obez olanlarda c-peptid ile betatrofin arasında istatistiksel ilişki saptamalarına rağmen, aynı ilişki diyabetik grupta görülmemiştir. Sonuç olarak obezlerdeki betatrofin yüksekliğinin, artmış insülin ihtiyacı ve insülin direncine sekonder olabileceğine karar verilmiştir ¹²⁹. Wang ve ark.ları çalışmalarında T2DM'lerde betatrofini yükselmiş saptamalarına rağmen β -hücre fonksiyonunu gösteren c-peptid ya da insülin direncini gösteren HOMA-IR ile ilişkisini gösterememişlerdir ¹³⁰. Fenzl ve ark.ları ise hem obezlerde veya T2DM'lerde betatrofin düzeyinde farklılık hem de betatrofin ile c-peptid arasında ilişki saptamamışlardır ¹⁰⁷. Literatürde betatrofinin c-peptid ile pozitif ilişkili ¹²⁶ ve ilişkisiz ⁸¹ olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Ayrıca betatrofinin glukoz homeostazının diğer göstergeleri olan HgA1c ve APG ile arasında pozitif ilişki ^{122,131},

negatif ilişki ¹²⁶ gösteren ya da ilişki göstermeyen ^{107,132} gibi farklı sonuçlar bulunan çalışmalar vardır. Biz ise betatrofinin her iki parametre ile arasında ilişki gözlemedik.

Yapılan çalışmalarda betatrofin ile cinsiyet arasında kadınlarda pozitif ilişki ^{81,133}, erkeklerde negatif ilişki ¹³¹ saptanan sonuçlar olsa da çoğunluğunda bizim çalışmamızda olduğu gibi ilişki saptanmamıştır ^{103,120,124,127}. Biz çalışmamızda yaş ile betatrofin düzeyi arasında, Turkon ve ark.larının yaptığı çalışmadakine ¹²⁵ benzer olarak ilişki saptamadık. Ama pozitif ilişki ile sonuçlanan çalışmalar ^{121,122,134} yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan sadece bir tanesinde ¹²² bu ilişki obez tip 2 diyabetiklerde değerlendirilmiştir. Diyabet süresi, obez olmayan diyabetiklerde yapılan iki çalışmada betatrofin ile pozitif ilişkili ^{131,134} saptanırken bizim çalışmamızda ilişkili bulunmadı. Bu farklılıkların çalışmamızda betatrofin ölçümlerinin saklanmış örneklerde çalışılmasından, örneklemin yeterince büyük olmamasından ve katılımcı seçimi arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Tedavi öncesi exenatid grubunda VKI ve bel çevresinin insülin grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. VKI'ndeki bu fark anlamlı değilken, bel çevresinde anlamlıydı. Bu fark SUT geri ödeme kriterleri nedeniyle exenatid grubuna VKI \geq 35 kg/ m² olan hastaların seçilme zorunluluğundan kaynaklanmıştır. Bel çevresinin betatrofin ile arasında Gómez-Ambrosi ve ark.larının ⁸¹ benzer sayıda obez tip 2 diyabetiklerde yaptığı çalışmada negatif ilişki bulunurken, bizim çalışmamızda Ghasemi ve ark.ları ¹²² ile benzer olarak ilişki saptanmadı. Betatrofin ile VKI arasında tip 2 diyabetiklerde yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar gözlemlendi; pozitif (obezlerde ¹²⁴, obez olmayanlarda ¹³¹), negatif (obezlerde ⁸¹) ilişki ya da ilişki yok (obez olmayanlarda ^{120,121,125,134}). Bizim çalışmamızda ise betatrofin ile VKI arasında ilişki saptanmadı. Çalışmalardaki bu heterojenliğin nedeni örneklem sayı farklılığı veya ırklar arası yağ dağılım farkının betatrofin üretimi üzerine etkisi olabilir.

Farelerde betatrofin düzeyinin serum TG seviyesi ve lipoprotein lipaz aktivitesinin regülasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ^{99,100}. Betatrofinin lipid profili üzerine etkili olduğu birçok çalışmada görülmüş olmasına ^{107,121,131,134} karşın korelasyon yönü ve hangi lipidlerle korele olduğu konusunda da farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Biz betatrofin düzeyi ile lipid profili arasında ilişki bulamadık.

Betatrofin insanlarda karaciğerde üretilir ^{13,83}. Çalışmamızda betatrofinin yine karaciğerden sentezlenen AST, ALT ,GGT ile ilişkisi incelendiğinde ilişkisiz olduğunu saptadık. Benzer olarak Yi ve ark.larının yaptığı çalışmada betatrofin ile AST, ALT arasında ilişki yoktu ¹²³.

Literatürde ilk kez bizim çalışmamızda betatrofin prospektif bir çalışmada ve GLP-1 reseptör agonistlerinin betatrofin ile ilişkisi değerlendirildi. Yine ilk kez betatrofinin iki ayrı tedavi alan gruplar arasındaki farkı araştırıldı. Örneklem boyutunun küçüklüğü, betatrofin düzeyinin sadece açlıkta ve saklanmış örneklerde ölçülmüş olması ve hastaların insülin direncini etkileyen metformin kullanması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılık elde edilememiş de olsa exenatid grubunda insülin grubuna göre betatrofin düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. İnsülin alanlarda tedavi sonrası betatrofin düzeyi anlamlı azalmış bulunmuştur. Ayrıca GLP-1 reseptör agonistleri ile c-peptid arasında bir ilişki saptanmamıştır ki, bu beklenen bir sonuçtur. 6 ay süreli bir çalışmada β -hücre proliferasyonunun c-peptid düzeyine etki etmesi beklenmez. Sonuç olarak tip 2 diyabetik hastalarda tedavide kullanılan GLP-1A'lerinin β -hücresi üzerine olan etkisinin, betatropin ile ilişkisini değerlendiren ilk çalışma olan bu çalışmamızda istatistiksel ilişki saptanmamıştır.

Genel anlamda, betatrofinin insülin direncine paralel olarak arttığı ve bu artışın kompensatuar bir mekanizma olabileceği söylenebilir. Çalışmadaki verilere dayanarak betatrofinin insülin grubundaki düşüşünün, HgA1c kontrolü ile sağlanan insülin direncindeki azalma ile ilişkili olduğu iddia edilebilir. Exenatid grubunda da betatrofinde bir miktar düşme olsa da insülin grubuna göre yüksek kalmıştır. Bu bulgu ışığında GLP-1A'lerinin betatrofin üretimini artırdığı ve bunun da uzun dönemde β -hücre proliferasyonuna katkı sağlayabileceği tezi öne sürülebilir. Diğer yandan MET, TZD, GLP-1A ve eksojen insülin tedavi kullanımı insülin direnci derecesini farklı düzeylerde değiştirebilir. Dolayısıyla tedaviyle insülin direncinde görülen farklı düzeydeki azalmalara yanıt olarak betatrofin seviyesindeki azalma da değişkenlik gösterebilir.

Bulgular göz önüne alındığında; bizim çalışmamızda betatrofinin insülin direnci olan bireylerde daha yüksek olduğu, diyabet tedavisi ile bir miktar azaldığı ve GLP-1A'lerinin betatrofin üzerinden β -hücre proliferasyonuna katkı sağlayabileceği fakat lipid homeostazı, kilo kaybı veya karaciğerin sentez fonksiyonu ile ilişkisi olmadığı söylenebilir.

Betatrofinin, GLP-1 reseptör agonistleriyle ortaya çıkan β -hücre kitle ve proliferasyonu üzerine etkisindeki rolünün anlaşılabilmesi için daha fazla sayıda hasta içeren ve çok daha uzun süreli takip gerektiren randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET:

Amac: β -hücre eksikliğine bağlı ortaya çıkan insülin yetersizliği tüm diyabet tiplerinin ortak özelliğidir. Bu yüzden fonksiyonel β -hücre kitlesinin korunması ve arttırılması diyabet tedavisinin kilit taşı olarak görülmektedir. Yeni saptanan bir hormon olan betatrofin, yapılan çalışmalarda fare β -hücrelerinin kitle ve üretimini arttıran etkili bir uyarıcı olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte betatrofinin insanlardaki fizyolojik rolü yeterince bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, ilk kez tip 2 diyabet hastalarında GLP-1 agonist tedavisiyle betatrofin yapımının artacağını ve β -hücresi üzerine olan proliferasyon etkisine betatrofinin serumdaki artışının da katkıda bulunduğunu göstermektir.

Yöntem: Araştırmamız prospektif bir araştırma olarak tasarlanarak, Ekim 2015 ve Mart 2016 arasında gerçekleştirildi. Araştırma grubunu, 18-70 yaş arası antidiyabetik tedavi (sadece metformin ve sülfanilüre) kullanan ve glisemik regülasyonu olmayan obez tip 2 diyabetik hastalar oluşturmaktadır. Çalışma katılımcıları 27 kişi olup 17'sine GLP-1 agonist tedavisi, 10'una insülin tedavisi başlanmıştır. Alınan açlık kanından tedavi öncesi ve sonrası betatrofin düzeyi ELISA yöntemiyle çalışılmıştır.

Bulgular: Her iki grupta tedavi sonrası betatrofin düzeyinin daha düşük olduğu, sadece insülin grubundaki düşüklük anlamlı ($p=0.017$) olup ancak gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.473$). Betatrofin ile β -hücre fonksiyon göstergesi olan c-peptid arasında ilişki saptanmadı ($p=0.903$). Ayrıca her iki grupta betatrofinin yaş, cinsiyet, diyabet süresi, glukoz ve lipid profilindeki değişkenler ile arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızda GLP-1 agonist ve insülin tedavisi grupları arasında betatrofin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuca varılamamış ve c-peptid ile betatrofin arasında ilişki görülemedi. Sonuçta, GLP-1 agonist tedavisi alan grupta betatrofin düzeyi göreceli olarak insülin grubuna göre daha yüksek kaldığı için, inkretin tedavinin betatrofin üretimini artırabileceği ve bunun da uzun dönemde β -hücre proliferasyonuna katkı sağlayabileceği tezi öne sürülebilir. Bununla birlikte c-peptid düzeylerinde bir farklılık olmaması nedeniyle, betatrofinin β -hücre proliferasyonu sağlamak için tek başına yeterli olmayabileceği ve bu etkinin ortaya çıkabilmesi için uzun vadeye ihtiyaç olabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Eksenatid, İnsülin, Betatrofin

8. ABSTRACT

Objective: Insulin insufficiency which is the result of deficiency of beta cells is the common feature for all types of diabetes. Therefore to protect and enhance functional β -cell mass is the keystone of diabetes treatment. Betatrophin, a newly determined hormone, has been identified as a potent stimulator that increases the production and expansion β -cells in mice. However, very little is known about the physiological role of betatrophin in human. The aim of this study is to show for the first time that treated with GLP-1 agonist increases betatrophin level in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and induced betatrophin production also contributes to ability of GLP-1 agonist to induce β -cell proliferation.

Methods: Our study was designed as a prospective research and carried out between the dates October 2015 and May 2016. The research groups included obese T2DM patients ranging in age from 18 to 70 who have glycemic dysregulation although antidiabetic treatment (only metformin sulfonyleurea). In study, there were 27 participants and 17 of them treated with GLP-1 agonist and the others with insulin. Betatrophin levels which are obtained from fasting blood is examined with ELISA method, pre and post-treatment.

Results: In both groups betatrophin levels have been detected lower after treatment but only in insulin group has statistical difference ($p=0.017$). But no statistical difference is observed between compared groups ($p=0.473$). No significant relationship between betatrophin level and c-peptid which is β -cell function indicator ($p=0.903$). Furthermore, in each of the two group, there was no correlation between betatrophin and age, sex, duration of diabetes, variables of glucose and lipid profiles.

Conclusion: In this study, no significant result is obtained among treated with GLP-1 agonist and insulin groups in terms of betatrophin levels and no association between betatrophin and c-peptide. In conclusion, this study revealed that the betatrophine level is relatively higher in the group treated with GLP-1 agonist in compare to the group treated with insulin. So we hypothesize that incretin treatment may increase betatrophine production and betatrophine increase can secondary cause β -cell proliferation in long-term. However, since c-peptid levels are not different between groups, it can be suggested that increase betatrophine level may not be sufficient enough to cause on increase in β -cell proliferation and a longer follow-up time is required to see this effect.

Key Words: Diabetes, Exenatide, Insulin, Betatrophin

EKLER

1.EK

KATILIMCI BİLGİLENDİRME FORMU

1. **Çalışmanın adı:** Tip 2 diyabetik hastalarda GLP-1 agonist tedavisinin serum betatrofin üzerine etkisinin insülin ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi .

2. **Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.**

Prof.Dr.İlhan TARKUN , KOÜTF Endokrinoloji Bilimdalı, 3037528

Arş.Gör.Dr.Yağmur ÇAKMAK, KOÜTF Dahiliye Anabilimdalı, 3038915

3. **Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması:**

Vücutta kan şekeri seviyesini düzenleyen birçok hormon vardır. Bunlardan bir tanesi pankreas organından salgılanan insülin hormonudur. Tip 2 şeker hastalığı olanlarda bu hormonu üreten hücrelerin işlevleri bozuktur. Betatrofin denilen karaciğerde ve yağ dokusunda üretilen yeni bir hormon saptanmıştır. Bu hormonun insülin üreten beta hücrelerindeki bozukluğu düzelttiğini ve böylece kan şekerini düzenlediğini gösteren çalışmalar vardır. Tip 2 şeker hastalığında kullanılan insülin tedavisinin işlevi bozulan beta hücresi üzerine düzeltici etkisi yoktur. Tip 2 şeker hastalığı tedavisinde kullanılan bir ilaç olan exenatid, bir çok yoldan kan şekeri seviyesini düzenleyen bir ajandır. Bunlardan bir tanesi pankeasda insülin üreten hücrelerdeki bozukluk üzerine düzeltici etkisi ile yapmaktadır. Tip 2 şeker hastalığı olup, hap tedavisi ile kan şekeri düzenlenemeyen kişilerde şeker hastalığı tedavisi kılavuzlarında bir sonraki basamak tedavisinde deri altına yapılarak uygulanan insülin ya da exenatid tedavisinin başlanabileceği belirtilmektedir. Bu çalışmada tip 2 şeker hastalığı olan diyabet kılavuzlarına göre exenatid tedavisi başlanan hastalar ile insülin başlanan hastalar karşılaştırılacaktır. Exenatid tedavisi ile insülin üreten hücrelerin bozukluğunun düzeltileceği ve bu düzeltici etkiye exenatid kullanımına bağlı kandaki betatrofin seviyesindeki artışın da katkısı olacağını gösterilmesi amaçlanmıştır.

4. **Neden ben seçildim?**

Bu çalışmada tip 2 şeker hastalığı olan hap tedavisi ile kan şekeri düzenlenemeyen ama hastalığı ileri dönemde olmayan hastalar değerlendirileceğinden ve sizin de hastalığımız bu seviyede olduğundan seçildiniz.

5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Hayır.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?

Kan şekerinizi düzenlemek için başlanan tedavi öncesinde ve sonrasında aç karnına birer tatlı kaşığı (2 cc) miktarında kan alınacaktır. Kan verilmesi sonrasında hastalara ana öğün ikramında bulunulacaktır. Bu kontroller normal tedavi sürecinizin bir parçasıdır.

7. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?

Bu araştırma nedeniyle normal takibinizden daha sık kontrollere gelmek zorunda kalabilirsiniz.

8. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?

Kan şekerleriniz daha yakından takip edilecek, böylece kan şekeri seviyeniz daha iyi düzenlenip kontrol altında tutulmuş olacak.

9. Araştırma masrafları:

Üniversitemiz tarafından karşılanacaktır.

10. Araştırmada ters giden bir şey olursa? Bu çalışma etik kurul onayı alınarak yapılmış bir çalışma olacak. Ters giden bir durumda araştırmaya dahil olacak olan Arş.Gör.Dr.Yağmur ÇAKMAK ve Prof.Dr.İlhan TARKUN'a ulaşılabilecek gerekli yardım ve destek verilecek ya da çalışma durdurulabilecektir.

11. (Tedavi edici araştırmalarda) Alternatif tedavi/tanı yöntemleri nelerdir?

Tip 2 şeker hastalığı olan hap tedavisi ile kan şekeri düzenlenemeyenlerde insülin ya da exenatid tedavisi kullanılabilir. Alternatif olarak başka hap tedavileri de kullanılabilir.

12. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Kocaeli Üniversitesi arşivinde saklanacaktır.

13. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Evet.

14. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Uzmanlık tezi olarak yayınlanacak.

15. Daha ayrıntılı bilgi için,

Prof.Dr.İlhan TARKUN , KOÜTF Endokrinoloji Bölümü 3037528

Prof.Dr.Berrin ÇETİNARSLAN, KOÜTF Endokrinoloji Bölümü 3037535

Prof.Dr.Zeynep CANTÜRK, KOÜTF Endokrinoloji Bölümü 3037533

Uz.Dr.Alev SELEK, KOÜTF Endokrinoloji Bölümü 3037616

Uz.Dr.Özlem Zeynep AKYAY, KOÜTF Endokrinoloji Bölümü 3037616

16. Teşekkür:

Bu çalışmaya katılarak tıp bilimine katkıda bulunduğunuz için teşekkür ederiz.

17. Şikâyet için başvuru adresi verilmelidir;

Prof.Dr.İlhan TARKUN , KOÜTF Endokrinoloji Bölümü 3037528

Prof.Dr.Berrin ÇETİNARSLAN, KOÜTF Endokrinoloji Bölümü 3037535

Prof.Dr.Zeynep CANTÜRK, KOÜTF Endokrinoloji Bölümü 3037533

Uz.Dr.Alev SELEK, KOÜTF Endokrinoloji Bölümü 3037616

Uz.Dr.Özlem Zeynep AKYAY, KOÜTF Endokrinoloji Bölümü 3037616

2.EK

ONAM FORMU

Araştırmanın Adı:

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? *Lütfen ismini yazınız....*

Adı / Soyadı:

İmza:

Tarih:



9. KAYNAKLAR

1. Arısoy E. Diabetes Mellitus. In: *Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberi*. Ankara: Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2003:271-275.
2. İ. S. Diabetes Mellitusun tanı ve sınıflaması. In: *Diabetes Mellitusun Tanı ve Sınıflaması*. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji; 2003:157-168.
3. Savoca MR, Miller CK, Ludwig DA. Food habits are related to glycemic control among people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(4):560-566.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas c3. In: 7.baskı. Belgium; 2015:50-57.
5. turdep2. No Title. www.turkendokrin.org/files/file/TURDEPII2011.pdf.
6. Özata M. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet*. 2.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2011.
7. Lickert H. Betatrophin fuels B cell proliferation: First step toward regenerative therapy? *Cell Metab*. 2013;18(1):5-6.
8. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):5991-5997.
9. Cvetković RS, Plosker GL. Exenatide: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea). *Drugs*. 2007;67(6):935-954.
10. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(2):173-181.
11. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept*. 2004;117(2):77-88.
12. Gedulin BR, Nikoulina SE, Smith PA, et al. Exenatide (Exendin-4) Improves Insulin Sensitivity and β -Cell Mass in Insulin-Resistant Obese *fa/fa* Zucker Rats Independent of Glycemia and Body Weight. *Endocrinology*. 2005;146(4):2069-2076.
13. Yi P, Park J-S, Melton D a. Betatrophin: A Hormone that Controls Pancreatic B Cell Proliferation. *Cell*. 2013;153:1-12.

14. Savona-Ventura C. The History of Diabetes Mellitus - A Maltese perspective. 2002:41.
15. Cole A, Nathan DM, Savaria-Porter E, et al. An Algorithm for the Care of Type 2 Diabetes. *Crit Pathw Cardiol.* 2009;8(4):156-165.
16. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: *Harrison Principles of Internal Medicine.* 16.th. McGraw Hill; 2005:s2152-2180.
17. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14.
18. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care.* 2002;25(9):1551-1556. h
19. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-180.
20. American Diabetes Association. Diabetes Care. *Classif Diagnosis Diabetes Diabetes Care.* 2016;39(1):S13-22.
21. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. TEMD. In: *TEMD Diyabet Kilavuzu.* 8.baskı. Ankara; 2016:15-32.
22. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1:S62-9.
23. Hamman RF, Bell RA, Dabelea D, et al. The SEARCH for Diabetes in Youth Study: Rationale, Findings, and Future Directions. *Diabetes Care.* 2014;37(12).
24. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes - the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia.* 1999;42(12):1395-1403.
25. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas c2. In: Belgium; 2015:34-45.
26. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(Supplement 1):S13-S22.
27. Melmed S, Polonsky K.S., Larsen P. R. KH. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11th ed. Philedelphia: WB Saunders; 2008.
28. K. K. Pankreas Transplantasyonu; Diabetes Mellitus 2009. In: Şazi İ, ed. *Pankreas Transplantasyonu; Diabetes Mellitus 2009.* 3. baskı. İstanbul: 190-203.; 2009

29. Kabalak T ÇŞ. DM. In: İmamoğlu Ş, ed. *Tip 2 Diabetes Mellitus*. 3.baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009:54-72.
30. Aslan M, İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Sözen T, Ünal S AG. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. In: *İç Hastalıkları*. 2.baskı. Güneş Kitabevi; 2003:2279-2332.
31. Büyüköztürk K. *İç Hastalıkları*. 1.baskı. (Büyüköztürk K, ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2007.
32. Yenigün M . *Her Yönüyle Diyabetes Mellitus*. Nobel Tıp Kitabevi; 2001.
33. Fajans SS. Maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Rev*. 1989;5(7):579-606.
34. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 2:B1-167.
35. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477-2486.
36. Kabelitz D, Geissler EK, Soria B, Schroeder IS, Fändrich F, Chatenoud L. Toward cell-based therapy of type I diabetes. *Trends Immunol*. 2008;29(2):68-74.
37. Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Insulin action in man. *Diabetes Metab*. 1996;22(2):105-110.
38. Teodoro JS, Gomes AP, Varela AT, Duarte FV, Rolo AP, Palmeira CM. Uncovering the beginning of diabetes: the cellular redox status and oxidative stress as starting players in hyperglycemic damage. *Mol Cell Biochem*. 2013;376(1-2):103-110.
39. Talchai C, Xuan S, Lin HV, Sussel L, Accili D. Pancreatic β Cell Dedifferentiation as a Mechanism of Diabetic β Cell Failure. *Cell*. 2012;150(6):1223-1234.
40. Choi K, Kim Y-B. Molecular Mechanism of Insulin Resistance in Obesity and Type 2 Diabetes. *Korean J Intern Med*. 2010;25(2):119.
41. Başkal N. No Title. In: *Diabetes Mellitus Tanım, Klasifikasyon, Tanı, Klinik, Laboratuvar ve Patogenez*. 3.baskı. Ankara; 2003:207-242.
42. Fauci AS(Ed), Braunwald E(Ed), Kasper DL(Ed), Hauser SL(Ed), Longo DL(Ed) JJ. Diabetes Mellitus Part. In: Biberöglü K., ed. *Harrison's Principles of Internal*

- Medicine*. 17.BASKI. McGraw Hill: Nobel Tıp Kitabevi; 2007:s2275-304.
43. Ronald A. CM. *Tip 2 Diyabet, Pre-Diyabet ve Metabolik Sendrom.*; 2007.
 44. Manley SE, Luzio SD, Stratton IM, Wallace TM, Clark PMS. Preanalytical, Analytical, and Computational Factors Affect Homeostasis Model Assessment Estimates. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1877-1883.
 45. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab*. 2006;32(2):140-146.
 46. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*. 2000;17(1):26-32.
 47. Rey E, Hudon L, Michon N, Boucher P, Ethier J, Saint-Louis P. Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. *Clin Biochem*. 2004;37(9):780-784.
 48. Reaven G ST. *Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar*. (Satman I, ed.). Merit Publishing International; 2003.
 49. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-1197.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203460>. Accessed November 28, 2016.
 50. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3160-3167.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14578255>. Accessed November 28, 2016.
 51. temd web. <http://www.turkendokrin.org/grup/TEMD>.
 52. Gordon NF. Diabetes Association. In: Ruderman N. American Diabetes Association, ed. *The Exercise Prescription. In: Handbook of Exercise in Diabetes*. Canada; 2002:212-230.
 53. Orhan Y. dm. In: Ed: Sencer E.: Endokrinoloji metabolizma ve beslenme hastalıkları, ed. *Diabetes Mellitus*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001:247-286.
 54. İmamoğlu Ş EÖ. Diabetes Mellitus'ta Tıbbi Beslenme Tedavisi. In: İmamoğlu Ş, ed. *Diabetes Mellitus*. 3rd ed. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009:114-123.
 55. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes*

- Care*. 2003;26(8):2261-2267.
56. Opperman AM, Venter CS, Oosthuizen W, Thompson RL, Vorster HH. Meta-analysis of the health effects of using the glycaemic index in meal-planning. *Br J Nutr*. 2004;92(3):367-381.
 57. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and Type 2 Diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33(12):e147-e167.
 58. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):357-369.
 59. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of Different Modes of Exercise Training on Glucose Control and Risk Factors for Complications in Type 2 Diabetic Patients: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2518-2527.
 60. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. 15(6):540-559.
 61. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;32(suppl 1):S1-S201.
 62. Nice. *National Clinical Guidelines for Management in Primary and Secondary Care*.; 2008.
 63. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203.
 64. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Temel Tıv*. 8.baskı. Ankara; 2016.
 65. Syed YY, McCormack PL. Exenatide Extended-Release: An Updated Review of Its Use in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2015;75(10):1141-1152.

66. Abaira C, Duckworth WC, Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. *Diabetes, Obes Metab.* 2009;11(2):150-156.
67. Jellinger PS, Davidson JA, Blonde L, et al. Road maps to achieve glycemic control in type 2 diabetes mellitus: ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. *Endocr Pract.* 2007;13(3):260-268.
68. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Temel Komp.* 8.baskı. Ankara; 2016.
69. Chaturvedi N, Stevens LK, Fuller JH, Lee ET, Lu M. Risk factors, ethnic differences and mortality associated with lower-extremity gangrene and amputation in diabetes. The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001;44 Suppl 2:S65-71.
70. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005;67(94):S14-8..
71. Jeppesen P, Bek T. The occurrence and causes of registered blindness in diabetes patients in Arhus County, Denmark. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82(5):526-530.
72. Yücel AA. Diabetes mellitus'ta göz. In: İmamoğlu Ş (editör), ed. *Diabetes Mellitus 2009.* 3.baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009:412-450.
73. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):405-412.
74. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet (London, England).* 1982;1(8287):1430-1432.
75. Erbaş T DS. Diyabet ve Sinir Sistemi. In: İmamoğlu Ş, ed. *Diabetes Mellitus 2009.* 3.baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009:361-394.
76. Börü UT, Alp R, Sargin H, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. *Endocr J.* 2004;51(6):563-567.
77. American Diabetes Association. 8. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care.* 2016;39(Supplement 1):S60-S71.

78. Akalın A, Kebapçı N EE. Hipertansiyon ve Diabetes Mellitus. In: İmamoğlu Ş, ed. *Diabetes Mellitus 2009*. 3.baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009:254-82.
79. Yeşil S, Bayraktar F AA. Diyabetik Ayak. In: İmamoğlu Ş, ed. *Diabetes Mellitus 2009*. 3rd ed. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009:317-360.
80. Association. AD. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333-3341.
81. Gómez-Ambrosi J, Pascual E, Catalán V, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):E2004-E2009.
82. Tseng YH, Yeh YH, Chen WJ, Lin KH. Emerging regulation and function of betatrophin. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):23640-23657.
83. Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;424(4):786-792.
84. Ren G, Kim JY, Smas CM. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(3):E334-51.
85. Wang Y, Quagliarini F, Gusarova V, et al. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(40):16109-16114.
86. Dong X-Y, Pang X-W, Yu S-T, et al. Identification of genes differentially expressed in human hepatocellular carcinoma by a modified suppression subtractive hybridization method. *Int J Cancer*. 2004;112(2):239-248.
87. Ahnfelt-Ronne J, Madsen OD. Betatrophin. *Islets*. 2014;6(2):e28686.
88. Yue S, Wu J, Zhang J, Liu L, Chen L. The Relationship between Betatrophin Levels in Blood and T2DM: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2016;2016.
89. Levitsky LL, Ardestani G, Rhoads DB. Role of growth factors in control of pancreatic beta cell mass: focus on betatrophin. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(4):475-479.
90. Mazur MA, Winkler M, Ganić E, et al. Microphthalmia Transcription Factor Regulates Pancreatic β -Cell Function. *Diabetes*. 2013;62(8):2834-2842.

91. Gregg BE, Moore PC, Demozay D, et al. Formation of a Human β -Cell Population within Pancreatic Islets Is Set Early in Life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(September):1-10.
92. Perl SY, Kushner JA, Buchholz BA, et al. Significant human β -cell turnover is limited to the first three decades of life as determined by in vivo thymidine analog incorporation and radiocarbon dating. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):E234-E239.
93. Teta M, Long SY, Wartschow LM, Rankin MM, Kushner JA. Very slow turnover of beta-cells in aged adult mice. *Diabetes.* 2005;54(9):2557-2567.
94. Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, et al. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell.* 2000;6(1):87-97.
95. Meier JJ, Butler AE, Saisho Y, et al. Beta-cell replication is the primary mechanism subserving the postnatal expansion of beta-cell mass in humans. *Diabetes.* 2008;57(6):1584-1594.
96. Araújo TG, Oliveira AG, Saad MJA. Insulin-resistance-associated compensatory mechanisms of pancreatic Beta cells: a current opinion. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:146.
97. Hu H, Sun WJ, Yu SQ, et al. Increased Circulating Levels of Betatrophin in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2014;37(10):2718-2722.
98. El Ouaamari A, Kawamori D, Dirice E, et al. Liver-Derived Systemic Factors Drive β Cell Hyperplasia in Insulin-Resistant States. *Cell Rep.* 2013;3(2):401-410.
99. Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(48):19751-19756.
100. Zhang R, Abou-Samra AB. A dual role of lipasin (betatrophin) in lipid metabolism and glucose homeostasis: consensus and controversy. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13(1):133.
101. Kugelberg E. Diabetes: Betatrophin--inducing β -cell expansion to treat diabetes mellitus? *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(7):379.
102. Raghov R. Betatrophin: A liver-derived hormone for the pancreatic β -cell proliferation. *World J Diabetes.* 2013;4(6):234-237.

103. Guo K, Lu J, Yu H, et al. Serum betatrophin concentrations are significantly increased in overweight but not in obese or type 2 diabetic individuals. *Obesity*. 2015;23(4):793-797.
104. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102-110.
105. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC. Pancreatic β -cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2008;10:32-42.
106. Espes D, Martinell M, Carlsson P-O. Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:323407.
107. Fenzl A, Itariu BK, Kosi L, et al. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. *Diabetologia*. 2014;57(6):1204-1208.
108. Bonner-Weir S, Weir GC. New sources of pancreatic β -cells. *Nat Biotechnol*. 2005;23(7):857-861.
109. Hare KJ, Vilsboll T, Asmar M, Deacon CF, Knop FK, Holst JJ. The Glucagonostatic and Insulinotropic Effects of Glucagon-Like Peptide 1 Contribute Equally to Its Glucose-Lowering Action. *Diabetes*. 2010;59(7):1765-1770.
110. León DD De, Crutchlow MF, Ham J-YN, Stoffers DA. Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(5-6):845-859.
111. Wang Q, Brubaker P. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old db/db mice. *Diabetologia*. 2002;45(9):1263-1273.
112. Turrel C, Bailbe D, Lacorne M, Meile M-J, Kergoat M, Portha B. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the beta-cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4. *Diabetes*. 2002;51(5):1443-1452.
113. Bock T, Pakkenberg B, Buschard K. The endocrine pancreas in non-diabetic rats after short-term and long-term treatment with the long-acting GLP-1 derivative NN2211. *APMIS*. 2003;111(12):1117-1124.
114. Buteau J, Foisy S, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic beta-cell proliferation via transactivation of the epidermal growth factor receptor.

- Diabetes*. 2003;52(1):124-132.
115. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Inhibits Cell Apoptosis and Improves Glucose Responsiveness of Freshly Isolated Human Islets. *Endocrinology*. 2003;144(12):5149-5158.
 116. Hui H, Wright C, Perfetti R. Glucagon-like peptide 1 induces differentiation of islet duodenal homeobox-1-positive pancreatic ductal cells into insulin-secreting cells. *Diabetes*. 2001;50(4):785-796.
 117. Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, Zulewski H, Habener JF. Insulinotropic Hormone Glucagon-Like Peptide-1 Differentiation of Human Pancreatic Islet-Derived Progenitor Cells into Insulin-Producing Cells. *Endocrinology*. 2002;143(8):3152-3161.
 118. Drucker DJ. Glucagon-Like Peptides: Regulators of Cell Proliferation, Differentiation, and Apoptosis. *Mol Endocrinol*. 2003;17(2):161-171.
 119. Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther*. 2007;113(3):546-593.
 120. Yamada H, Saito T, Aoki A, et al. Circulating betatrophin is elevated in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Endocr J*. 2015;62(5):417-421.
 121. Chen X, Lu P, He W, et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):E96-100.
 122. Ghasemi H, Tavilani H, Khodadadi I, Saidijam M, Karimi J. Circulating Betatrophin Levels Are Associated with the Lipid Profile in Type 2 Diabetes. *Chonnam Med J*. 2015;51(3):115-119.
 123. Yi M, Chen RP, Yang R, Guo XF, Zhang JC, Chen H. Betatrophin Acts as a Diagnostic Biomarker in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Negatively Associated with HDL-Cholesterol. *Int J Endocrinol*. 2015;2015.
 124. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci Rep*. 2014;4:5013.
 125. Turkon H, Yalcin H, Toprak B, Demirpençe M, Yaşar HY, Colak A. Correlation between Bethatrophin and 25(OH)D Concentrations in a Group of Subjects With Normal and Impaired Glucose Metabolism. *Experimental and Clinical*

- Endocrinology and Diabetes*. 2016.
126. Gokulakrishnan K, Manokaran K, Pandey GK, et al. Relationship of betatrophin with youth onset type 2 diabetes among Asian Indians. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(1):71-76.
 127. Wang YY, Zhang D, Jiang ZY, et al. Positive Association Between Betatrophin and Diabetic Retinopathy Risk in Type 2 Diabetes Patients. *Horm Metab Res*. 2016;48(3):169-173.
 128. Fu Z, Abou-Samra AB, Zhang R. An explanation for recent discrepancies in levels of human circulating betatrophin. *Diabetologia*. 2014;57(10):2232-2234.
 129. Abu-Farha M, Abubaker J, Noronha F, et al. Lack of associations between betatrophin/ANGPTL8 level and C-peptide in type 2 diabetic subjects. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:112.
 130. L. W, J. S, C. W, et al. Circulating Levels of Betatrophin and Irisin Are Not Associated with Pancreatic beta-Cell Function in Previously Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *J Diabetes Res*. 2016;2016:no pagination.
 131. Chen C-C, Susanto H, Chuang W-H, Liu T-Y, and Wang C-H. Higher serum betatrophin level in type 2 diabetes subjects is associated with urinary albumin excretion and renal function. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):3.
 132. Ebert T, Kralisch S, Wurst U, et al. Betatrophin levels are increased in women with gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):1-7.
 133. Ebert T, Kralisch S, Hoffmann A, et al. Circulating Angiopoietin-like Protein 8 Is Independently Associated With Fasting Plasma Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):E2510-E2517.
 134. Abu-Farha M, Abubaker J, Al-Khairi I, et al. Higher plasma betatrophin/ANGPTL8 level in Type 2 Diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance. *Sci Rep*. 2015;5(October 2014):1-8.