



T.C.

**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**ANGPTL8 rs2278426 (C/T) VE rs892066 (C/G)
POLİMORFİZMLERİNİN TÜRK TOPLUMUNDAKİ DİYABETİK
RETİNOPATİ HASTALARIYLA İLİŞKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kürşat KARGÜN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Nihan BOZKURT

TOKAT-2022

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Dr. Öğr. Üyesi Nihan BOZKURT danışmanlığında hazırlamış olduğum “ANGPTL8 rs2278426 (C/T) ve rs892066 (C/G) Polimorfizmlerinin Türk Toplumundaki Diyabetik Retinopati Hastalarıyla İlişkisi” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

20/06/2022

Kürşat KARGÜN

İmza

JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI

Kürşat KARGÜN tarafından hazırlanan “ANGPTL8 RS2278426 (C/T) ve RS892066 (C/G) Polimorfizmlerinin Türk Toplumundaki Diyabetik Retinopati Hastalarıyla İlişkisi” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 15.06.2022 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği / Oy Çokluğu ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)**İmzası**

Üye (Başkan) :.....

Üye :

Üye :

Üye :

Üye :

ONAY

...../...../.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bana yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Nihan BOZKURT'a, içten duygularım ile teşekkürlerimi sunarım. Tezin örneklerinin toplanması ve konunun şekillenmesine yardımcı olan Doç Dr. Erhan ÖNALAN'a, çalışmama destek veren Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi bölümünden abim Doç. Dr. Mehmet KARGÜN'e teşekkür ederim. Ayrıca bilgilerini paylaşan kıymetli hocam Murat KARA'ya teşekkür ederim. Her zaman ve her koşulda yanımda olan başta eşim, annem, babam ve kardeşlerim olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.



ÖZET

ANGPTL8 rs2278426 (C/T) VE rs892066 (C/G) POLİMORFİZMLERİNİN TÜRK TOPLUMUNDAKİ DİYABETİK RETİNOPATİ HASTALARIYLA İLİŞKİSİ

KARGÜN, Kürşat

Yüksek Lisans, Tıbbi Biyoloji Programları ve Tıbbi Biyoloji Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Nihan BOZKURT

Haziran 2022, xii + 82 sayfa

Diyabet, beraberinde pek çok organda da hasara neden olabilen metabolik bir hastalık olup zarar verdiği organlardan biri de gözdür. Diyabete bağlı göz hastalıkları içerisinde en sık görüleni Diyabetik Retinopati (DR) yetişkinlerde önemli bir körlük sebebidir ve retina tabakasındaki damar yapısının bozulmasıyla ortaya çıkar ve erken evrelerde belirti vermediği için sinsi bir hastalıktır. Günümüze kadar yapılan araştırmalarda DR'nin kesin etiyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda elde edilen kanıtlar ile genetik faktörlerin bu hastalığın patojenik mekanizmasında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Anjiopoetin benzeri protein8 (ANGPTL8); başlıca karaciğer olmak üzere beyaz ve kahverengi yağ dokusundan salınan peptid yapılı bir hormondur. Lokasyon olarak 19. kromozom üzerinde bulunan, c19orf8 olarak ifade edilen, DOCK6'nın ilgili intronunda bulunan bir gendir. İlk olarak 2012 yılında tanımlanan ANGPTL8 veya betatrofin, lipid metabolizmasındaki salgılama rolü nedeniyle glikoproteinin yeni bir üyesi olarak tanımlanmıştır. İnsan karaciğerinde bol miktarda eksprese edilmektedir. ANGPTL8'in, glukoz ve lipid metabolizmasıyla ilişkili bir protein olduğu da ifade edilmiştir. Bu nedenle, ANGPTL8 rs2278426 (C/T) ve rs892066 (C/G) polimorfizmlerinin DR riski ile ilişkisini inceledik. T2DM'ye bağlı retinopati oluşmuş 104 hastadan oluşan ve herhangi bir sebebe bağlı retinopatisi bulunmayan, obez olmayan ve diyabet olmayan, ek hastalığı ve lipid metabolizma bozukluğu olmayan benzer yaş ve cinsiyetteki 102 sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Örnekler DNA izolasyonu sonrası uygun kitler ile Real-time PCR ile çalışılarak sonuçlar elde edildi. DR hastaların % 46 erkek iken % 54 kadın olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ANGPTL 8 genine ait rs2278426 alleli ile rs892066 alleli arasında pozitif yönlü bir korelasyon ilişkisi tespit edilirken, DR ile kontrol arasında ANGPTL8

genine ait genotip ve allel dağılımı açısından anlamlı bir ilişki gözlemlemedik. Diyabet yılı ve insülin kullanan hastalar ile rs2278426 arasında anlamlı ilişki bulundu. rs2278426 alleli mutant olan hastalarda insülin kullanmanın ve diyabet yılının yüksek olması DR'nin oluşmasında önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tıbbi Biyoloji, Moleküler Genetik, ANGPTL8, Diyabetik Retinopati, Polimorfizm.



ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF POLYMORPHISM WITH PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY IN THE TURKISH COMMUNITY

KARGÜN, Kürşat

Master's, Medical Biology Programs and Medical Biology Department

Thesis advisor: Dr. Öğr. Üyesi Nihan BOZKURT

June 2022, xii + 82 page

Diabetes is a metabolic disease that can cause damage to many organs, and one of the organs it damages is the eye. Diabetic Retinopathy (DR), which is the most common diabetes-related eye disease, is an important cause of blindness in adults and occurs with the deterioration of the vascular structure in the retinal layer, and it is an insidious disease because it does not show any symptoms in the early stages. The exact aetiology of DR is still not fully understood in studies conducted to date. Evidence obtained as a result of studies suggests that genetic factors may play an important role in the pathogenic mechanism of this disease. Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) is a peptide-structured hormone secreted from white and brown adipose tissue, mainly from the liver. It is a gene located in the relevant intron of DOCK6, expressed (c19orf80), located on chromosome 19th. ANGPTL8 or betatrophin, first identified in 2012, has been identified as a new member of the glycoprotein due to its secretory role in lipid metabolism. It is abundantly expressed in the human liver. It has also been stated that ANGPTL8 is a protein associated with glucose and lipid metabolism. Therefore, we examined the association of ANGPTL8 rs2278426 (C/T) and rs892066 (C/G) polymorphisms with DR risk. 104-patients experimental group with retinopathy due to T2DM and the 102-patients control group of similar age and gender, who did not have retinopathy due to any cause, were not obese, did not have diabetes, did not have comorbidities and lipid metabolism disorders were formed. After the DNA isolation of the samples, the results were obtained by working with appropriate kits and Real-time PCR. It was determined that 46% of DR patients were male and 54% were female.

In our study, a positive correlation was found between the rs2278426 allele of the ANGPTL8 gene and the rs892066 allele, but we did not observe a significant relationship between DR and control in terms of genotype and allele distribution of the ANGPTL8 gene. A significant correlation was found between diabetes year, patients

using insulin and the rs2278426 ($p<0.019$). Insulin use and high diabetes years in patients with mutant rs2278426 allele suggest that this may be an important factor in the development of DR.

Keywords: Medical Biology, Molecular Genetics, ANGPTL8, Diabetic Retinopathy, Polymorphism.



İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME.....	i
JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler.....	2
1.1.1. Diyabet Tipleri	3
1.1.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	3
1.1.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	4
1.1.1.3. Gestasyonel Diyabet	5
1.1.1.4. Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet.....	6
1.1.3. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi.....	6
1.1.3.2. Türkiye’de Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi.....	7
1.1.4. Diyabetes Mellitus Tedavisi	8
1.1.4.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	8
1.1.4.1.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi	9
1.1.4.1.2. Egzersiz ve Fiziksel Aktivite	11
1.1.4.2. İnsülin Tedavisi.....	11
1.1.4.2.1. Diyabetik Retinopati	13
1.1.4.2.1.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	14
1.1.4.2.1.2. Diyabetik Retinopati Sınıflaması.....	16
1.1.4.2.1.3. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati.....	16
1.1.4.2.1.4. Proliferatif Diyabetik Retinopati	17
1.1.4.2.1.5. Diyabetik Retinopati Tanı Yöntemleri	18
1.1.4.2.2. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi	19

1.2. Genetik.....	20
1.2.1. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP).....	22
1.2.2. AGNPTL8. Angiopietin Benzeri Proteinler 8 (Betatrophin).....	22
1.2.3. Anjiyopietin benzeri protein 8 (ANGPTL8) geni (Gene ID: 55908), ...	25
2. GEREÇ ve YÖNTEM	28
2.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı	28
2.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	28
2.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	28
2.4. Araştırmaya dahil edilme kriterleri.....	30
2.5. Kullanılan Gereçler.....	30
2.6. İstatistiksel analiz.....	33
3. BULGULAR.....	35
4.TARTIŞMA VE SONUÇ	50
5. KAYNAKLAR	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Diyabet Salgını İçin Küresel Projeksiyonlar: 2010–2030.....	8
Şekil 1.2. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi için Şematik Akışı	15
Şekil 1.3. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati Görünümü	17
Şekil 1.4. Proliferatif Diyabetik Retinopati Görünümü	17
Şekil 1.5. Varsayımsal Betatrofin Fonksiyonlarının Şematik Gösterimi.....	24
Şekil 1.6. ANGPTL 8 Genin Hangi Kromozom ve Yolakla İlişkili Olduğu.....	25
Şekil 1.7. ANGPTL 8'in 19. Kromozom Üzerinde Bulunduğu Kısım.....	25
Şekil 3.1. ANGPTL8 Geninin rs892066 rs2278426 Alleler Arası Korelasyon.....	39
Şekil 3.2. ANGPTL Geninin rs892066 ile Trigliserid Arasındaki Korelasyon.....	39
Şekil 3.3. ANGPTL 8 Geninin rs2278426 ile Trigliserid Arasındaki Korelasyon.....	40
Şekil 3.4. ANGPTL 8 Geninin rs2278426 ile HDL Arasındaki Korelasyon	40
Şekil 3.5. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta Vücut Kitle İndeksinin Karşılaştırılması	41
Şekil 3.6. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta Üre'nin Karşılaştırılması	41
Şekil 3.7. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta Kreatin'in Karşılaştırılması	42
Şekil 3.8. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta AST'nin Karşılaştırılması	42
Şekil 3.9. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta ALT'nin Karşılaştırılması	43
Şekil 3.10 Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta HbA1c'nin Karşılaştırılması	43
Şekil 3.11. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta LDL'nin Karşılaştırılması	44
Şekil 3.12. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta HDL'nin Karşılaştırılması	44
Şekil 3.13. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta Trigliserid'in Karşılaştırılması	45

Şekil 3.14. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarının Karşılaştırılması	45
Şekil 3.15. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında Üre'nin Karşılaştırılması	46
Şekil 3.16. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında Kreatin'in Karşılaştırılması	46
Şekil 3.17. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında AST'nin Karşılaştırılması	47
Şekil 3.18. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında ALT'nin Karşılaştırılması	47
Şekil 3.19. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında HbA1c'nin Karşılaştırılması	48
Şekil 3.20. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında Trigliserid'in Karşılaştırılması	48
Şekil 3.21. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında HDL'nin Karşılaştırılması	49
Şekil 3.22. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında HbA1c'nin Karşılaştırılması	49

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Kullanılan İnsülin Preparatları	12
Tablo 1.2. İnsülin kullanım endikasyonları	12
Tablo 2.1. ANGPTL 8 rs892066(G/T) ve rs2278426 (C/T) SNP'lerinin Erişim Numarası (SNP ID), Primer Dizileri, Kromozom 19 Üzerindeki Konumu, Allel ve Genotipleri	33
Tablo 3.1. ANGPTL 8 Geninin rs892066 ve rs2278426 gen Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel Dağılımları	36
Tablo 3.2. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Haplotip Analizi	36
Tablo 3.3. Diyabetik Retinopati Hastalarında İnsülin Kullanan ve Kullanmayanlarda rs892066 ve rs2278426 Gen Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel Dağılımları	36
Tablo 3.4. Diyabetik Retinopati Hastalarında Kadın ve Erkeklerde rs892066 ve rs2278426 Gen Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel Dağılımları	37
Tablo 3.5. Diyabetik Retinopati Hastalarında DM yılı $10 \leq$ Altı ve 10 Yılın Üstü Olanlarda rs892066 rs2278426 Gen Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel Dağılımları	37
Tablo 3.6. Diyabetik Retinopati Hastalarında HBA1C Değeri $10 \geq$ ve $10 \leq$ Altı Olanlarda rs892066 ve rs2278426 Gen Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel Dağılımları	38

KISALTMALAR

AGE	: Gelişmiş Glikasyon Son Ürünlerinin
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANGPTL8	: Anjiopoetin Benzeri Protein-8/Betatrofin
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKI	: Vucut Kitle İndeksi
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DOCK6	: Guanin Nükleotit Değişim Faktörü
DR	: Diyabetik Retinopati
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus,
GWAS	: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LILR	: Lökosit İmmunoglobulin Benzeri Reseptörlerin
LPL	: Lipoprotein Lipaz
NPDR	: Proliferatif olmayanDiyabetik retinopati
OAD	: Oral Antidiyabetik
PDR	: ProliferatifDiyabetik retinopati
T1DM	: Tip 1 Diabetes mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes mellitus
TBT	: Tıbbi Beslenme Tedavisi
TEKHARF	: Türkiye’ de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TURDEP-I ve TURDEP-II	: Türkiye Diyabet Prevalans Çalışmaları
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünü

1. GİRİŞ

Diyabetes Metillus (DM) dünya genelinde 463 milyon kişiyi, ülkemizde ise yaklaşık 6,6 milyon kişiyi etkileyen kronik ve sistemik bir metabolizmal hastalıktır (International diabetes federation diabetes atlas 9. edition. 2021). DM, endokrin hastalıklar içinde en sık görülenidir, hastalığın görülme sıklığı dünya genelinde %8,3 seviyesindeyken, ülkemizde ise bu oran %11,1'dir (International diabetes federation diabetes atlas 9. edition. 2021). Diyabet pankreasta bulunan beta hücrelerinden salgılanmakta olan insülin hormonunun hiç olmayışı ya da kısmi eksikliği veya var olan hormonun etki gösterememesinden kaynaklanan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozuklukları, kronik kan şekeri yüksekliği durumudur (American Diabetes, 2014). Diyabette oluşan bu durum gözler, böbrekler, sinirler, kalp gibi birtakım organlarda uzun dönemde fonksiyon kaybı ve yetmezliğe yol açmaktadır (American Diabetes), 2014. Diyabetin istenmeyen, sonuçları arasında Kardiyovasküler hastalık, Retinopati, Nefropati, Nöropati, İmpotans, Diyabetik gibi komplikasyonları vardır (World Health. Prevention of blindness from diabetes mellitus. 2006). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) DR'yi, birkaç yıldır diyabet hastası olan kişilerin retinasında yer alan birtakım tipik lezyonların bir araya gelmesi sonucunda meydana gelen hastalık olarak açıklamaktadır (World Health. Prevention of blindness from diabetes mellitus. 2006). Bir diğer tanıma göre, diyabeti olan kişide tipik retinal mikrovasküler lezyonların bulunması DR olarak tarif edilmektedir (ageing, 2008). Körlük nedenleri arasında donanımlı ülkelerde bütün yaş grupları içinde büyümeye bağlı oluşan maküla dejenerasyonundan sonra ikinci, aktif gruptaki nüfus içinde ise ilk sıradadır (Grey ve ark., 1989). Kan şekeri, kan basıncı ve lipid düzeyinin kontrolünün DR ilerlemesini önleyebileceğine ve yavaşlatabileceğine dair güçlü klinik kanıtlar vardır, çalışmalarda dönüm noktası niteliğindeki klinik araştırmalarda gösterildiği gibi, bu faktörlerin DR'nin gelişmesinde sorumlu olduğu da gösterilmiştir (Cabrera ve ark., 2020). Hastalığa yakalanma riskinin yüzdesi, genetik gibi faktörlerin de DR'nin gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Klinik çalışmalarda, bazı diyabetlilerin diyabetlerinin uzun sürmesine (25 yıl veya daha fazla) rağmen herhangi bir DR belirtisi göstermediğini veya minimal proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDR) gelişmediğini göstermektedir. Benzer şekilde, tüm şeker hastaları proliferatif diyabetik

retinopati (PDR) geliştirmez. (Cabrera ve ark., 2020). Açlık kan şekeri ve DR arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Yapılan çalışmalara baktığımızda açlık kan şekeri 7,03 mmol/L'nin üzerinde ve HbA 1c için %6,4'n (46 mmol/mol) zerinde ise DR prevalansının arttığı gösteren çalışmalar olmuştur (Zhang ve ark., 2016). Bu ayrıca daha yüksek açlık kan şekeri, trigliserit ve DR arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır. Trigliseritlerin ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin kardiyovasküler hastalıklarla ilgili nedensel faktörler olduğu öne sürülmüştür (Budoff, 2016) ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını ortaya koymuşlardır (Zoppini ve ark., 2012). Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, trigliserit düzeylerinin, diyabette retinal ve renal komplikasyonlarla ilişkili lipid peroksidasyonu (Kesavulu ve ark., 2000) ve endotelyal disfonksiyon yoluyla mikrovasküler komplikasyonlarla bağlantılı olduğu öne sürülmektedir (Nakagawa ve ark., 2011). Elde edilen bu bilgilere zıt olarak Zou ve ark. (2020) yılında ANGPTL8 ve kardiyovasküler hastalar arasındaki ilişkiyi araştırmış ama anlamlı bir durum elde edememiştir. Çinli bilim adamı Yue ve ark. (2016) yılında yaptıkları bir çalışmaya toplam 11 çalışmayı dahil ederek bir meta analiz yapmıştır. Meta-analiz sonucunda betatrofin ve T2DM arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

ANGPTL ailesi, obezite ve T2DM özelliği olan dislipidemi için umut verici bir terapötik hedefi temsil eder. Anjiyopoietin benzeri proteinler ailesinin bir yesi de ANGPTL8 (betatrofin, TD26, IRFL veya lipasin olarak da bilinir)'dir. ANGPTL8 esas olarak karaciğer ve yağ dokusundan salgılanan ve pankreas beta hücrelerinin çoğalmasında ve lipid metabolizmasında önemli rol oynayan bir hormondur (Guo ve ark., 2015). ANGPTL8, glukoz ve lipid metabolizmasındaki önemli düzenleyici rolü aracılığıyla DR ve makrovasküler lezyonlarının oluşumunda ve gelişiminde rol oynayabilir. Bu nedenle alışmamızda, ANGPTL8 rs2278426 (C/T) ve rs892066 (C/G) polimorfizmlerinin Türk toplumundaki DR hastalarıyla risk ilişkisini, DR'nin erken dönemde tanı ve tespitinde olası rollerin araştırılması hedeflenmiştir.

1.1. Genel Bilgiler

DM insülin salınımındaki yetersizlik ya da insülinin etki gösterememesi veya ikisinin aynı anda olmasından dolayı oluşan kontrolsüz bir şekilde kan glukozunun yükselmesi ile karakterize olup, sadece glisemik kontrolün yeterli olmayıp geniş çaplı

risk düşürme stratejileri ile beraber devamlı bir şekilde, tıbbi bakımın gerekli olduğu kompleks ve kronik metabolik bir sağlık sorunudur (Conti ve ark., 2017; Doherty, 2015). DM'ye işaret eden bulgu ve belirtiler; ağız kuruluğu, çok yeme veya iştahsızlık, fazla su tüketme, sık sık idrara çıkma, noktüri, kilo kaybı, görmede bulanıklık, ayaklarda uyuşukluk, karıncalanma, yanma, idrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit, mantar enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruluk, yorgunluk olarak sayılabilir (TEMD, 2019).

1.1.1. Diyabet Tipleri

Günümüzdeki belirlemelerde diyabet tipleri başlıca 4 gruba ayrılmaktadır bunlar; tip 1, tip 2, spesifik sebeplere bağlı diyabet ve gebelik diyabeti. (Gestasyonel diabetes mellitus) (GDM). Hasların büyük çoğunluğunu tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktadır.

1.1.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

‘Tip 1 diyabet’ yaşam boyu devam eden bir sorundur. Bu hastalıkta pankreasta üretilen insülin denilen hormon, eksik üretildiği veya hiç üretilmediği için kandaki şekerin (glukozun) enerjiye çevrilmesi ve hücre içine girmesi mümkün olamamakta ve kanda glukoz durumu artmaktadır (Association AD. 5. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes, 2019). Tip 1 diyabette oluşan immun hasarın sonuçları kanda tespit edilen adacık hücre otoantikorları, insülin otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz antikorları ve tirozin fosfotaza karşı otoantikorlar ve anti-fogrin antikorları sayılabilir (Association AD. 5. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes, 2019). Tip 1 diyabetin meydana gelmesinde genetik faktör ve çevresel etmenlerin rol oynadığı iddia edilmektedir (Association AD. 5. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes, 2019).

Tip 1 diyabet mutlak insülin eksikliği ile karakterize olmasından dolayı tedavisinin temeli dışarıdan verilen insülinle bu eksikliğin ortadan kaldırılmasından oluşmaktadır. İnsülin tedavisinin bulunmasıyla birlikte öldürücü hastalıklar içinde yer alan tip 1 diyabet kronik hastalıklar kategorisine dâhil edilmiştir. Tip 1 diyabetli hastalar günlük olarak almış oldukları insülin tedavisi, sürdürdükleri sağlıklı bir diyet programı

ve düzenli bir şekilde yaptıkları fiziksel aktivite, yakın izlem altında yaşamlarını normal ve sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmektedir (Atkinson, Eisenbarth, Michels, 2014).

Tip 1 diyabet patolojisinde yer alan beta hücrelerin gördüğü hasar oldukça değişkenlik göstermektedir. Tip1 DM’li kişiler erken çocukluk evresinde diyabetin akut ve hayatı sıkıntıya sokan komplikasyonlarından biri olarak bilinen diyabetik ketoasidoz (DKA) meydana gelmesiyle ilk defa tanı alabilmektedirler. Bununla birlikte orta düzeyde bir hiperglisemi olması durumunda erken evrede tanı konması güçleşebilir. Orta düzeydeki bir hiperglisemi; stres, enfeksiyon veya travma gibi bir durum yaşanması durumunda kan şeker düzeyini etkileyerek ciddi hiperglisemi veya DKA olarak kendini gösterebilmektedir (Szypowska ve ark., 2016; Choleau ve ark., 2015).

Dünya genelinde Tip 1 diyabet insidansı genel olarak artış göstermektedir; fakat bu artışın dünyanın bazı bölgelerinde diğer ülkelere kıyasla çok daha fazla olduğu göze çarpmaktadır. Bu artıştaki farklılığın sebepleri tam olarak ortaya konulamasa da muhtemel nedenlerin hayat tarzlarının değişiklik göstermesi, hızlı kilo artışı ve bebeklik döneminde beslenmenin uygun bir şekilde olmaması gibi çevresel etkenlerin olabileceği düşünülmektedir (Verbeeten ve ark., 2011; Maahs ve ark., 2010).

1.1.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Hastalığın farklı grupları içinde en sık görülen tipi olup, tüm diyabet grupları içinde %90’ı Tip 2 diyabettir (Association AD. 5. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes, 2019). Tip 2 diyabet ilerlemesinde farklı 2 durum ön plana çıkar; İnsülin salgısının bozukluğu ve İnsülin etkisine vücuttaki direnç, çoğu vakada diyabet izlenimleri bulunmaz, tespiti genellikle tesadüfen olur. Yaş olarak genellikle 45 yaş üzeri obez bireylerde daha sık rastlanılır. Association AD. 5. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes, 2019). Tip 2 diyabet patogenezi çevresel ve genetik faktörlerin birlikte olduğu çok yönlü bir durumdur. Bu hastalığın oluşmasına neden olan en belirgin faktörlerden biri insülin direncidir (Knowler ve ark., 2002; Mitrakou ve ark., 1992). Kalıtsal olarak bu hastalığa yatkınlığı bulunan kişilerde yaşam tarzı ile indüklenen ve gün geçtikçe artış gösteren insülin direnci ile birlikte zamanla azalan insülin salınımı olur. Obezite ve fiziksel inaktivitenin artışı ile toplumlarda prevelansı artış göstermektedir (Federation ID. IDF Diabetes Atlas, 2019). Tip 2 Diyabette kan şeker

seviyesi artış göstermeden çok önce genellikle insülin direnci ve hiperinsülinemi görünmektedir. Klinik olarak tanı almadan yaklaşık 9-12 yıl önce başlangıç gösterdiği bilinmektedir (Bhattacharyya ve ark., 2009; Harris ve ark., 1992). Tip 2 DM 'de kalıtsal yatkınlık oldukça fazladır ve ailede diyabet açısından kalıtsal yoğunluk arttıkça, ileri dönemlerde diyabet riski fazla artış gösterir ve hastalığın diğer nesillerde ortaya çıkış yaşı erken yaşlara çekilmektedir (TEMD, 2019; Association AD. 5. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes, 2019).

Genellikle 30 yaş sonrası dönemde kendini göstermesine rağmen son dönemlerde obezitenin toplumda yaygınlaşmasından dolayı daha erken yaşlarda ortaya çıkan olgular artış göstermeye başlamıştır. Hastalar genellikle obez veya kilolu kişilerdir (BMI >25 kg/m²) Hastalık genellikle ilk dönemlerde hiçbir belirti göstermez (TEMD, 2019). Tip 2 DM' te hastalığın başlangıç dönemlerinde hastaların DKA' ya yatkınlıkları yoktur. Fakat hiperglisemik kalınan süre uzadıkça veya β -hücre rezervinin gittikçe azaldığı ileri dönemlerde DKA meydana gelebilir (TEMD, 2019).

1.1.1.3. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet (GDM), gebelik sırasında kan şekerinin yükselmesidir. GDM hamilelik süresi içinde meydana gelen glukoz tolerans bozukluğu şeklinde tanımlanır (Kurumu THS, 2017). Fakat bu tanım, hamilelikten önce diyabeti bulunduğu halde hamilelik sırasında tanı almakta olan vakaları, GDM vakalarından ayırıcı tanısının yapılması bazen zorlaşmaktadır. Bundan dolayı ilk prenatal muayenesi yapılırken kişiye belirlenmiş standartlara göre diyabet tanısı koyulduğunda bu hamilelerin gestasyonel diyabet yerine, aşikâr diyabet olarak tanımlanması tavsiye edilmektedir (Kurumu THS, 2017). GDM, çoğunlukla hamileliğin 24. haftasından sonraki dönemde plasenta tarafından salgılanan hormonlarının insülin direncinde artışa yol açmasından dolayı ortaya çıkmaktadır (Özkaya ve Sa., 2014). Bununla birlikte gebelik dönemleri içinde GDM tanısı almış olan kadınların yaşamlarının ileriki dönemlerinde tip 2 diyabet gelişme riski de artış gösterdiğinden doğumdan sonra diyabetleri düzeliş eski sağlıklarına kavuşmalar bile düzenli olarak takip edilmeleri gerekmektedir (Kurumu THS, 2017; , Özkaya ve Sa., 2014).

1.1.1.4. Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet

Pankreas üzerinde etkisi olan birtakım nedenlere bağlı olarak oluşan kan şekeri yüksekliğini ifade etmektedir. Beta hücre işlevindeki kalıtsal bozukluk, pankreasın ekzokrin işlevindeki sorunlar, insülin etkinliğindeki genetik bozukluk, endokrinopatiler, ilaç ve kimyasal ajanlar, enfeksiyonlar, otoimmün nedenli diyabetin ender rastlanan formları ve diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar bu başlık altında değerlendirilmektedir (American Diabetes Association, 2010).

1.1.3. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

1.1.3.1. Dünyada Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

DM yıllardır sebepleri ile belirtilen bir sorundur (Organization WH. Global report on diabetes. Geneva; 2016). Fazla imkan olmadığı ve laboratuvar olmadığı için doğal yollar ile tanı konulmuştur. Zaman ile teknolojinin ilerlemesi ile birlikte gelişen laboratuvar teknikleri hastalığın tespitinde ilk sırayı almıştır. Belirli bir statüye ulaştırılan tanı teknikleri ve kriterlerinden sonrada epidemiyolojik çalışmalar ile daha fazla yol alınmaya çalışılmıştır (Organization WH. Global report on diabetes. Geneva; 2016). Bu bilgiler sayesinde diyabetin toplumlar arasındaki farkları, genetik değişkenlikleri, yaşla ilgili değişimleri, yaşam tarzı ile ilişkisi gibi farklı yönlerini araştırarak tespitler yapılmıştır. Zaman içinde ilerleyen teknolojiyle, hastalarda tanıyı kolaylaştırırken yaşam şeklindeki değişkenlikler, olumsuz etkileri sonucu diyabet insidansı oldukça fazla düzeye ulaşmıştır. Dünya genelinde, diyabeti bulunan kişi sayısı 1980-2014 yılları arasında önemli derecede artış göstermiştir. 1980’lerde 108 milyon kişi diyabet hastası iken 2014 yılında bu sayı neredeyse 4 katına çıkmıştır. DSÖ 2014 yılında dünya genelinde 18 yaş üstü 422 milyon diyabet hastasının bulunduğunu tahmin etmektedir (Organization WH. Global report on diabetes. Geneva; 2016). IDF tarafından yayımlanan 9.baskının bulguları ise, diyabetin hızlı bir şekilde büyümekte olan dünya genelini sarmakta olan bir sağlık sorunu olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır (Organization WH. Global report on diabetes. Geneva; 2016). 2020’da dünya çapında, 463 milyon insanın diyabet ile mücadele etmek durumunda olduğu ifade edilmekte ve verilen bu rakamların 2030 yılında 578 milyona; 2045 yılında ise 700 milyon olacağı düşünülmektedir (International diabetes federation diabetes atlas 9. edition. 2021). Diyabet hastalarının üçte ikisi

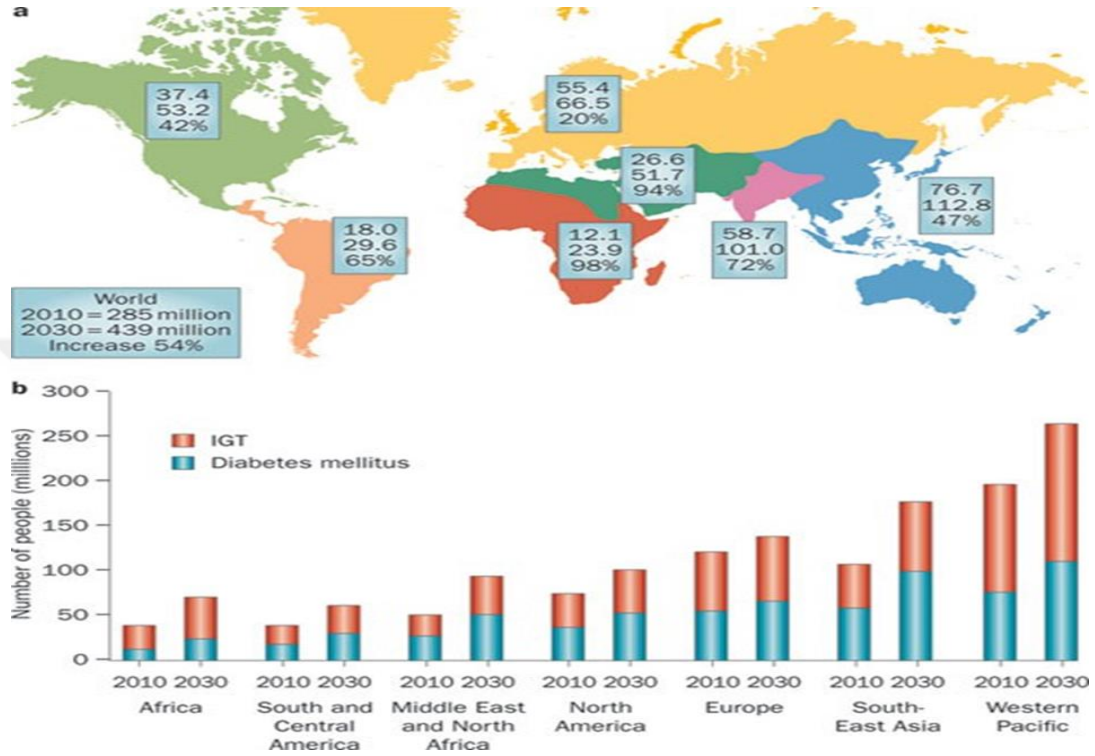
şehirlerde ikamet etmektedir ve her dört diyabeti bulun kişiden üçünün aktif olarak çalışabileceği yaş dönemi içinde olduğu saptanmıştır (Federation ID. IDF Diabetes, 2019). 2020 yılında diyabet bağlantılı nedenlerden dolayı 20-79 yaşları arasındaki dört milyondan fazla kişinin hayatını kaybettiği düşünülmektedir. Avrupa genelinde ise 2020 yılı itibari ile 59 milyon bireyin diyabet hastası olduğu belirtilmiş ve bu sayının ilerleyen yıllarda yani 2030 yılında 66 milyona; 2045 yılında ise 68 milyona geleceği öngörülmektedir (Federation ID. IDF Diabetes, 2019).

1.1.3.2. Türkiye’de Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

DM önemli derecede son yıllarda toplumsal bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır, son 15 yıl gibi bir zaman diliminde gerçekleştirilen pek çok epidemiyolojik araştırmanın da birincil ya da ikincil konusu olarak göze çarpmaktadır. Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP-I Çalışması) 1997-1998 yılları arasında ülkenin genelinde oluşturulan 540 merkez tarafından 20 yaş üstü 24788 kişi dahil edilerek yapılan bu araştırmanın sonuçlarına göre ülkemizdeki tip 2 diyabet prevalansı %7,2, Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) prevalansı ise %6,7 olarak saptanmıştır (Satman ve ark., 2002).

TURDEP-I yapıldıktan 12 yıl sonra; Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)’nın saha çalışması Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilde oluşturulan 540 merkez aracılığıyla 20 yaş ve üzerinde 26 499 kişi dahil edilerek yürütülmüştür. sTURDEP-II araştırması, TURDEP-I araştırmasının devamı niteliğinde planlanmış olup aynı yöntemden yararlanılarak aynı merkezlerde yürütülmüştür. Araştırmaya dahil edilen kişilere yaşam tarzlarını belirlemeye yönelik bir anket uygulanmış ve devamında açlık venöz kan numuneleri alındıktan sonra uygun kişilere OGTT yapılmıştır. TURDEP-II sonuçlarına göre Türk erişkin toplumunda diyabet prevalansı %13,7’ye ulaşmıştır. Bölgelere göre diyabet sıklığı ise %14,5 ile ne az Kuzey Anadolu’da iken, Doğu Anadolu’da bu oran %18,2 ile en fazla olarak saptanmıştır. TURDEP-I ve TURDEP-II kıyaslandığında, Türkiye’de 12 yıl içinde diyabet prevalansındaki %90 oranında artış göze çarpmaktadır (Satman ve ark., 2013).

Prospektif olarak planlanmış bir araştırma olan ve 28 yaş üstü kişilerin dahil edildiği TEKHARF (Türkiye’ de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) Araştırmasının sonuçlarına göre yıllık 360 bin diyabet insidansı öngörülmüştür (Onat ve ark., 2013).



Şekil 1.1: Diyabet Salgını İçin Küresel Projeksiyonlar: 2010–2030.

1.1.4. *Diyabetes Mellitus Tedavisi*

Diyabet tedavisinde ulaşılmak istenen temel amaç kan glukoz düzeylerini normal aralıklara çekerek oluşabilecek komplikasyonları engellemektir. Kilo kontrolü, kan basıncı ve lipid seviyeleri gibi diğer bilinen risk etkenlerinin de kontrol altına alınması gerekmektedir (TURKDİAB Diyabet Tanı Ve Tedavi Rehberi, 2019).

1.1.4.1. *Yaşam Tarzı Değişiklikleri*

Diyabette tedavinin temel kalıcı unsurları hasta eğitimi, tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktiviteden oluşmaktadır. Bütün bu unsurları her hastada tanı koyar koymaz

uygulamaya koymak ve her muayenede bunlara dikkat edilip edilmediği sorgulamak gerekir (TURKDİAB Diyabet Tanı Ve Tedavi Rehberi, 2019).

1.1.4.1.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT), diyabete gidişin durdurulması, diyabet sonucunda ortaya çıkacak komplikasyonların olabildiğince geciktirilmesi ve tedavisi için en kritik noktadır (TURKDİAB Diyabet Tanı Ve Tedavi Rehberi, 2019). Bununla birlikte diyabet ile baş edebilmek için gerekli olan eğitimin de en kritik parçasıdır. Beslenme tedavisine uyum sağlandığı takdirde oral antidiyabetiklere ve insüline olan gereksinim azalmakta ve tedavi nedeniyle meydana gelen kilo artışı olabildiğince engellenmektedir (Wolf ve ark., 2004; Daly, 2007). Tıbbi beslenme tedavisi ile belirlenen hedefler metabolik dengeyi kurmak, gıda tüketimini hayat tarzına uyum sağlanacak şekilde ayarlayıp diyabetin yol açtığı kronik komplikasyonları engellemek veya komplikasyonların ortaya çıkma olasılığını azaltmaktır. Ayrıca bir diğer hedef de diyabet hastalarının kişisel ve kültürel özelliklerini göz önünde bulundurarak beslenme ihtiyaçlarını saptamak; egzersiz, hipoglisemi, akut hastalık gibi karşılaşılabilecek sorunlarda öz yönetim becerisini kazandırabilmektir (Organization WH. Global report on diabetes. Geneva; 2016; TURKDİAB Diyabet Tanı Ve Tedavi Rehberi 2019). Tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarının tanı koyulduktan sonraki ilk 1 aylık dönem içerisinde, GDM'lilerin ise ilk hafta içinde diyetisyene yönlendirilmesi tavsiye edilmektedir (Organization WH. Global report on diabetes. Geneva; 2016; Evert ve ark., 2014).

Enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan elde edilecek oranları, besin tüketim alışkanlıklarına, ulaşılmak istenen metabolik hedeflere ve diyabetli kişinin seçimlerine göre değişiklik gösterebilir. Gereken enerjinin %45-60'ı karbonhidratlardan, %10-20'si proteinlerden, %20-35'i yağlardan sağlanabilir. Enerjinin <%30'unun sağlandığı yağlardan, %7'den azının kısmın doymuş yağlardan sağlanması ve trans yağ tüketiminin %1'den az olması kardiyovasküler hastalıklarının engellenmesinde oldukça etkili olmaktadır (TEMD, 2019 ; Association AD. 5. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes, 2019).

Diyabet tedavisini planlarken günlük karbonhidrat tüketiminin 130 g'ın altında tutan düşük karbonhidrat içerikli diyetlerin uygulanması tavsiye edilmez (Association

AD. 5. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes, 2019). Bu noktadaki temel ayrıntı sadece TBT ile tedavisi yürütülen veya TBT ile beraber OAD veya karışım insülin kullanan kişilerde kan şekeri dengesinin kontrolünü sağlamaktır. Ayrıca hipoglisemi meydana gelme riskini düşürmek için öğün ve ara öğünlerin zamanı ve tüketilmesi tavsiye edilen karbonhidrat miktarı belirlenmesi, karbonhidrat alımında günden güne abartılı ölçülerde değişimlerin olmamasıdır. Tüketilen karbonhidratların sayımı, birbirinin yerine geçebilecek gıdaların listeleri veya deneyime dayalı hesaplama yöntemi ile karbonhidrat tüketiminin takip edilmesi glisemik kontrolün sağlanmasında kritik etkidir (TEMD, 2019; Association AD. 5. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes, 2019).

Doymuş yağ tüketiminin günlük gereken enerjinin sağlanması için kullanımı %7-8'i olacak biçimde sınırlandırılması gerekmektedir. Kötü kolesterol olarak da bilinen LDL-kolesterol seviyesini artırıp ve aynı zamanda iyi kolesterol olarak da bilinen HDL-kolesterol seviyesini azaltmasından dolayı trans yağ tüketimi minimale indirilmelidir (günlük enerji alımının<%1'i). Böbrek işlevlerinde herhangi bir sorun yoksa diyabetli kişilerde normal sağlıklı kişiler gibi günlük enerjinin %15-20'sinin (0.8-1 g/kg/gün) proteinlerden sağlanması tavsiye edilmektedir (TEMD, 2019; Association AD. 5. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes, 2019).

Başta sebze ve meyveler olmak üzere bütün gıdalarda birtakım vitamin ve mineraller bulunmaktadır. Sağlıklı bir beslenme programı uygulayan diyabet hastalarında ilave bir vitamin mineral desteğine ihtiyaç yoktur.

Toplumun geneline tavsiye edilen günlük 2300 mg'ın altındaki sodyum (5000 mg'ın altında sofraya tuzu) tüketimi diyabetik hastalar için de geçerlidir.

Vücut için su tüketiminin yeterli düzeyde olması oldukça önemlidir. Tüketilmesi gereken su miktarı kişinin yaşına göre değişiklik göstermekle beraber günlük ortalama 8-10 bardak su tüketilmesi tavsiye edilmektedir (Kurumu THS, 2015 ; Kurumu THS, 2017).

Yeterli ve dengeli bir beslenme planı ve kan şekeri kontrol altında tutabilmek için öğün düzenine özen göstermeli, öğün atlanmaması gerekmektedir. Öğün sayısı diyabetin türüne, verilen tıbbi tedaviye, fiziksel aktivite durumuna, o andaki kan şekeri seviyesine ve yaşam şartlarına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Kısa etkili

insülin kullanmakta olan diyabet hastaları için gereken beslenme programı üç ana öğün üç ara öğün olmak üzere toplam altı öğündür. Medikal tedavisi içinde insülin bulunmayan tip 2 diyabetlilerin ana ve ara öğünler dahil olmak üzere 4-6 öğün beslenmesi ve düzenli bir şekilde aynı saatlerde öğün alması önerilmektedir (Kurumu THS, 2015 ; Kurumu THS, 2017).

1.1.4.1.2. Egzersiz ve Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite ve egzersiz yeterince yapılmadığı takdirde diyabet ve diyabet ilişkili ortaya çıkabilecek komplikasyonlarda, mortalite ve morbiditede artışa yol açmaktadır. Yapılan egzersiz düzeyinin artışı ile birlikte, kan glukoz kontrolünün sağlanması kolaylaşmakta, kardiyovasküler risk faktörleri azalmakta ve kilo kaybı sonucunda oluşan kan glukoz seviyesindeki düşüş daha etkin bir şekilde gerçekleşmektedir (American Diabetes Association, 2004 ; Eriksson ve Lindgärde, 1991). Tip 2 diyabette egzersiz, insülin ile uyarılabilen dokularda insülin etkisine sinerjik etki oluşturarak kan şekerini düşürmektedir. Egzersizin esas etkisi normal olmayan insülin salınımı ve periferik dokulardaki insülin direnci üzerindedir. Egzersiz boyunca periferik dokulara taşınan oksijen miktarı artmaktadır. Bilhassa düşük-orta düzeyde yapılan egzersizde hastalarda kan glukozu azalmakta ve bu durum egzersizden sonraki dönemde de devam etmektedir (Colberg ve ark., 2010 ; Hordern ve ark., 2012).

1.1.4.2. İnsülin Tedavisi

İnsülin direkt veya indirekt olarak vücuttaki bütün dokuları etkisi altına alan ve glukoz, aminoasitler ve lipidler gibi gıda olarak tüketilen maddelerin büyük bir çoğunluğunun hücre içine alınmasını sağlayarak depolayan ve homeostazına destek sağlayan anabolik ve anti-katabolik hormondur (Kayaalp ve Gürlek, 2005). İnsülin tedavisi DM'li hastalarda temel eksikliği yaşanan sorunu çözmeyi hedeflemesinden dolayı en etkili tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir. Uygulanan tedavi yöntemleri arasında HbA1c'yi düşürmeyi amaçlayan tedaviler üzerine en güçlü etkiye sahip olan yöntemdir. HbA1c seviyesi üzerinde %1'lik düşüş bile komplikasyon meydana gelme riskini ciddi oranda düşürmektedir (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998). Vücut üzerindeki fizyolojik insülin salınımı sonucunda oluşan etkileri kısa, orta

ve uzun etkili insülinlerle benzer etkiler oluşturulmaya çalışılmaktadır. Post prandial olarak yükselen plazma glukozu kısa etkili insülinlerle düşürüleceği gibi, uzun etkili insülinler ile bazal insülin salınımı kontrol altına alınmaktadır (Garyev ve ark., 1985).

Güncel olarak kullanılmakta olan insülin preparatları Tablo 2’de sunulmuştur (Turan ve Kulaksızoğlu, 2015).

Tablo 1.1. Kullanılan İnsülin Preparatları

1-Prandiyal (bolus) insülinler	2-Bazal insülinler	3- Hazır karışım (bifazik) insülinler
Kısa etkili (Human regüler): ✓ Kristalize insan insülini	Orta etkili (Bazal human NPH) ✓ NPH insan insülin	Hazır karışım human (Regüler + NPH) ✓ %30 kristalize + %70 NPH insan insülin
Hızlı etkili (Prandiyal analog) ✓ Glulisin insülin ✓ Lispro insülin ✓ Aspart insülin	Uzun etkili (Bazal analog) ✓ Detemir insülin ✓ Glargin 100 U/ml insülin ✓ Glargin biyobenzer insülin ✓ Glargin 300 U/ml insülin	Hazır karışım analog (Lispro + NPL) ✓ %25 lispro + %75 insülin lispro protamin ✓ %50 lispro + %50 insülin lispro protamin Hazır karışım analog (Aspart + NPA) ✓ %30 aspart + %70 aspart protamin ✓ %50 aspart + %50 aspart protamin ✓ %70 aspart + %30 aspart protamin Hazır karışım analog (Aspart + Degludec) ✓ %30 aspart + %70 degludec

Tip 2 DM tedavisinde insülin tedavisine başvuru durumları şu şekilde sayılabilir (Yki-Järvinen, 2001).

Tablo 1.2. İnsülin kullanım endikasyonları

1. OAD’lerin metabolik kontrolü sağlamada yetersiz kalması	7. Majör cerrahi operasyon
2. Ağır klinik insülin direnci	8. Akut miyokard infarktüsü
3. Ağır hiperglisemik belirtiler	9. Gebelik ve laktasyon
4. Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) veya diyabetik ketoasidoz (DKA)	10. Karaciğer veya böbrek yetersizliği
5. OAD’lere alerji veya ağır yan etkiler	11. Aşırı kilo kaybı
6. Akut ateşli, sistemik hastalıklar	

1.1.4.2.1. Diyabetik Retinopati

DR görme kaybı esas olarak retinal nöronlar ve glial hücrelerde anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açan hiperpermeabilite, hipoperfüzyon ve neoanjiyogenez dahil olmak üzere retinal vasküler anormalliklere atfedilir. Neovaskülarizasyon retinal iskemiye yanıt olarak ortaya çıkar. Yeni diskler, optik diskte veya gözün başka bir yerinde büyüyebilir. Kan damarları anormal olduğundan, retinanın veya vitröz sıvının içine kan akabilir ve görmeyi engelleyen kan lekelerine neden olabilir (İnan, 2014). Retinal görüntüleme sistemlerindeki son gelişmeler DR'nin kliniğinde devrim yaratmıştır. Devrim niteliğindeki bu bilgiler ile birlikte, DR patofizyolojisinin temelinde hücresel ve moleküler mekanizmalar net bir şekilde çözümlenememiştir (İnan, 2014). Diyabetli bireylerde retinopatinin erken saptanması, görme kaybının önlenmesinde kritik öneme sahiptir, ancak mevcut tarama yöntemleri, yüksek riskli hastaların büyük bir kısmını belirleyememektedir. DR, proliferatif olmayan (NPDR) ve proliferatif (PDR) olmak üzere iki aşamalıdır. Proliferatif diyabetik retinopati, diyabetin sık görülen ve spesifik bir mikrovasküler komplikasyonudur ve körlüğün önde gelen nedenidir. NPDR erken evredir, görme kaybı mekanizması olan maküla ödemi oluşturan küçük retinal kan damarlarında gözle görülür bir hasar ile karakterizedir (İnan, 2014). İleri NPDR, ciddi küçük retinal damar hasarı ve azaltılmış retina oksijenasyonu ile karakterize olan PDR'ye yol açar (İnan, 2014). Bu sırayla, PDR'nin oluşumu ve neovaskülarizasyonu (yeni kan damarı oluşumu) uyarır. DR, diyabetli kişilerin üçte birinde görülebilir; inme, koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliği dahil olmak üzere yaşamı tehdit eden sistemik vasküler komplikasyon riski ile ilişkilidir (Comlekoglu ve Tigrel, 2014). Kan glikozunun, kan basıncının ve muhtemelen kandaki lipidlerin optimum kontrolü, retinopati gelişimi ve ilerlemesi riskinin azaltılması için temel teşkil etmektedir. Zamanında lazer tedavisi, proliferatif retinopati ve maküler ödemde görmenin korunması için etkilidir, ancak görme kaybını tersine çevirme yeteneği zayıftır (Aydın ve Gürlek, 2013). Vitrektomi, ileri retinopati için bazen gerekli olabilir. Steroidlerin ve antivasküler endotelyal büyüme faktörü ajanlarının intraoküler enjeksiyonu gibi yeni tedaviler, retinopatili hastalarda yararlı olabilir. Sitokinler, diyabetin kronik proliferatif vasküler ve inflamatuvar süreçleri ile ilişkilidir (Aydın ve Gürlek, 2013). DR öncelikle vasküler artış da dahil olmak üzere

yüksek glikozun sürekli uyarılmasıyla tetiklenen göz mikro damarlarında geri dönüşü olmayan hasarın neden olduğu geçirgenlik, vasküler tıkanma ve sürekli protein glikosilasyon ürünlerinin birikmesidir (American Diabetes, 2014). DR ile ilgili birçok gen çalışması yapılmış olsada, çeşitli patojenik faktörler ve çevre genlerin çalışmaları üzerine bir takım zorlukları vardır (American Diabetes, 2014; Aydın ve Gürlek, 2013). 21. yüzyıldan beri moleküler biyoloji ve moleküler genetik hızla geliştikçe, duyarlı genler ve genetik mekanizmalar hipertansiyon gibi çeşitli kronik hastalıklar, hiperlipidemi ve diabetes mellitus ortaya çıkarıldı (Ren, Kim ve Smas, 2012). Buna rağmen, DR'nin genetiğiyle ilgili araştırmalar kapsamlı değildir, bu nedenle bir ihtiyaç vardır. DR'nin genetik mekanizmalar ile ilişkisini açıklığa kavuşturmak için daha duyarlı genler aramak için önemli bir patofizyolojik süreçte ihtiyaç vardır (Ren, Kim ve Smas, 2012).

1.1.4.2.1.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Diyabetik retinopati ile ilgili epidemiyolojik veriler, hastalığın toplum içinde daha planlı taranmasını, tedavinin zamanında ve yeterli şekilde yapılmasını, tedavide yeni gelişmeler sağlayacak çalışmaların daha planlı ve etkili olmasını sağlayacaktır. DR, DM'nin en sık izlenen ve en önemli komplikasyonlarından biridir. Tip 2 DM hastalarının yaklaşık olarak %40,3'ünde DR izlenmektedir (Zou ve ark., 2017). DM, ABD'de 20-64 yaş arasındaki yetişkinler arasında körlüğün önde gelen nedenidir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin (CDC) yayınladığı Ulusal Diyabet İstatistikleri Raporu'na göre, ABD'de toplumun %9,4'ünün DM hastası olduğu düşünülmektedir. DM'li hastaların %28,5'inde DR gelişmiş olup ve aynı zamanda bu hastaların %4,4'ünde oluşan retinopati görme kaybına yol açabilecek kadar tehdit oluşturmaktadır (Zhao ve Singh, 2018).

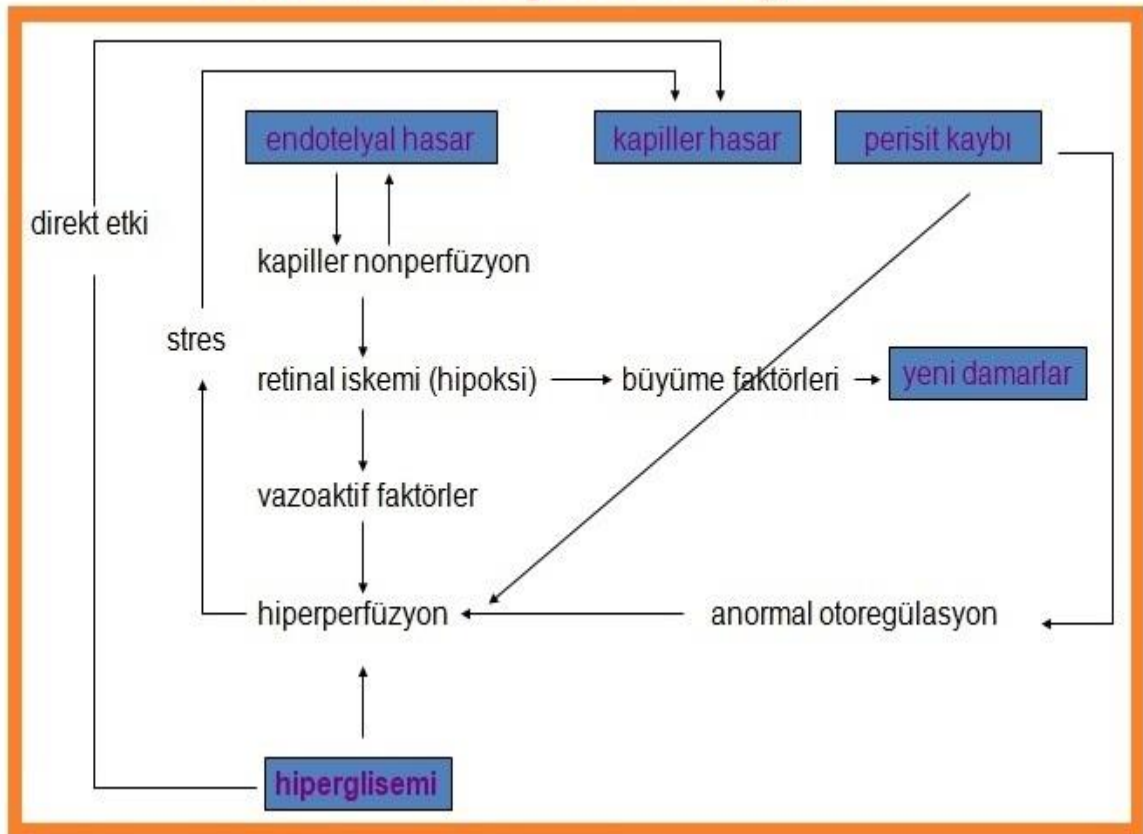
Türkiye'de DR prevalansı Tip 1 DM hastalarında %20,2 olup ve bu oran Tip 2 DM hastalarında %21,3 olarak bulunmuştur (Sönmez ve ark., 2018).

HbA1c yüksekliği, hiperlipidemi ve hipertansiyon varlığı DR için risk faktörleri olarak sayılabilir (Yau ve ark., 2012). Kan şekeri ve sistemik kan basıncının kontrolünün sağlanması DR gelişimini azaltmasının yanında aynı zamanda ilerleyişini geciktirmektedir. Bununla birlikte serum lipitlerinin yüksek olması ve makula ödemi arasında bağlantı olduğu bildirilmektedir. Yüksek lipit seviyelerinin düşürülerek normal

seviyelere indirildikten sonra sert eksuda lezyonlarının gerilediğine yönelik deliller ortaya konmuştur (Scanlon, Aldington ve Stratton, 2013).

Değiştirilebilen risk faktörlerinin kontrol edilmesi, retinopati insidansının düşürülmesinde önem taşır. Diyabetik vakalarda etkili kan şekeri ve kan basıncı regülasyonu, düzenli dilate göz dibi muayenesi ve makula ödemi ve proliferatif retinopati için zamanında fotokoagülasyon uygulamaları ile görme kaybı riski büyük ölçüde düşürebilmektedir (ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991). DR'nin oluşmasında rol alan diğer risk etkenleri ise değiştirilemeyen risk etkenleri olarak tanımlanan; diyabete maruz kalınan süre, hastanın yaşı, etnik köken ve kalıtsal yatkınlıktır. Bunların arasında en önemli faktör DM süresidir (ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991).

Diabetik Retinopatide Patogenez



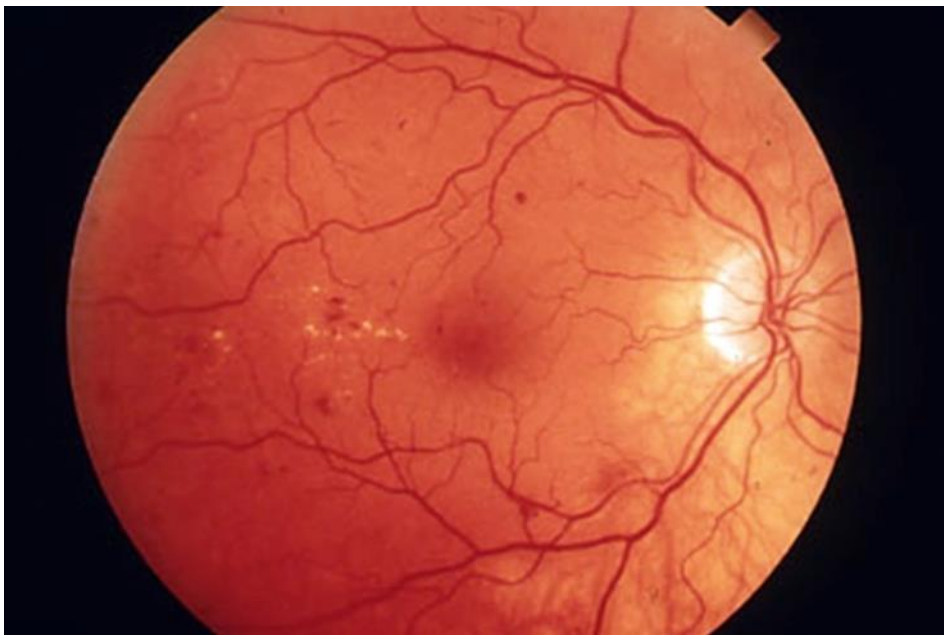
Şekil 1.2. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi için Şematik Akışı

1.1.4.2.1.2. Diyabetik Retinopati Sınıflaması

DR için güncel olarak kullanılmakta olan sınıflandırma temeli Modifiye Airlie House sınıflamasına dayanan ve stereoskopik fundus görüntülerinin evrenlenmesiyle yapılan “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” (ETDRS) grubu tarafından gerçekleştirilen sınıflamadır. “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” (ETDRS) grubu tarafından yapılan bu sınıflama klinik olarak DRP’nin evrelendirilmesinde altın standart olarak görülmektedir. ETDRS’de DRP Nonproliferatif DRP (NPDRP) ve Proliferatif DRP (PDRP) olmak üzere iki ana başlık altında değerlendirilmektedir. NPDRP kendi içinde hafif, orta, şiddetli, PDRP ise erken ve yüksek riskli olarak ayrı gruplara ayrılmıştır (ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991).

1.1.4.2.1.3. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

NPDR’ de izlenen bulgular retinada sınırlı kalmaktadır. Retinada damar geçirgenliğinden dolayı ortaya çıkan değişimlere ve damar tıkanıklığı kaynaklı meydana gelen hipoksik, iskemik durumlara bağlı bulgular görülmektedir. Diyabete bağlı oluşan mikroanjyopatide başlıca görülen patolojik değişimler bazal membran kalınlaşması ve kapiller duvarda perisit kaybıdır ve bu patolojik değişimlerin sonucunda mikroanevrizmalar ortaya çıkar (Amin ve ark., 1997).



Şekil 1.3. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati Görünümü

Nonproliferatif DRP evreleri

A. Hafif NPDRP: Tek izlenen bulgu mikroanevrizmalardır (MA)

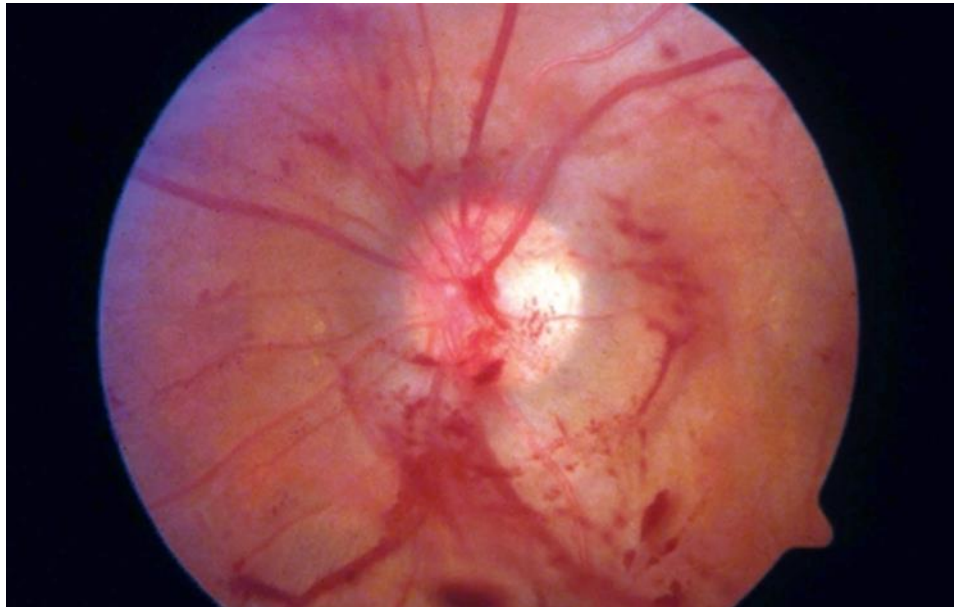
B. Orta NPDRP: Sadece mikroanevrizma izlenen hafif NPDRP'den ileri düzeyde bulgular görülürken fakat şiddetli NPDRP'den daha hafif

C. Şiddetli NPDRP: PDR belirtileri bulunmadan aşağıdaki belirtilerden herhangi birinin bulunduğu evredir:

- Her dört kadranda mikroanevrizmalar ve ciddi intraretinal hemorajiler izlenmesi
- Minumum iki kadranda belirgin venöz boncuklanma meydana gelmesi
- Minumumbir kadranda orta intraretinal mikrovasküler anomali bulunması (Amin ve ark., 1997).

1.1.4.2.1.4. Proliferatif Diyabetik Retinopati

PDRP komponentleri, optik diskte (NVD) veya retinanın başka herhangi bir bölgesinde (NVE) neovaskülarizasyon, preretinal hemoraji, vitreus içi hemoraji, fibröz doku proliferasyon izlenmesidir.



Şekil 1.4. Proliferatif Diyabetik Retinopati Görünümü

Optik diskte neovaskülarizasyon ve vitröz homorajiler ile şiddetli proliferatif diyabetik retinopati

Proliferatif DRP evreleri:

A. Erken PDR: Neovaskülarizasyon vardır.

B. Yüksek riskli PDR: Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı:

- NVD± vitre içi veya preretinal kanama
- NVD ve eşlik eden vitre içi ve/veya preretinal kanama
- NVE ve eşlik eden vitre içi ve/veya preretinal kanama (Danis ve Davis, 2008)

1.1.4.2.1.4. Diyabetik Retinopati Tanı Yöntemleri

DR tanısında başvurulanan temel yöntemler fundus muayenesi, renkli fundus görüntüleme, fundus flöresein anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT) olarak sayılabilir (Gelişken, 2014).

Fundus Muayenesi

Stereoskopik biyomikroskopik oftalmoskopi kullanılarak gerçekleştirilir. Direkt oftalmoskopi lezyonların tespit edilmesi için yarar sağlamaktadır. Özenli bir şekilde gerçekleştirilen bir fundus muayenesi ve 60 derecelik her iki gözün nasal ve temporal bölümlerini dahil ederek yapılan fundus görüntülenmesi (santral ve orta-periferik retina) DR tanısını klinik olarak koymak için yeterlidir (Gelişken, 2014).

Fundus Flöresein Anjiyografi

DR'de tanı için yardımcı olmasının yanında tedavi uygulaması, tedavi etkinliği ve prognoz belirlenmesinde kullanılmaktadır. Diğer bir yönden medikolegal bir şekilde hasta verilerinin kayıt altına alınması ve klinik araştırmaların değerlendirilmesinde önemli katkıları olmaktadır (Gelişken, 2014).

Optik Koherens Tomografi

DRP tanısında yardımcı bir tanı yöntemi olan OKT uygulanmasından önce detaylı anamnez, tercihen ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) eşeli ile

saptanmış görme keskinliği, rutin oftalmolojik muayene (göz içi basıncı ve ön segment) ve bütün retina kadranlarının incelendiği fundus incelemesi gerekmektedir (Gelişken, 2014).

1.1.4.2.2. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi

DR'nin oluşması küçük kan damarlarındaki ve retinanın nöronlarındaki sorunların ortaya çıkması ile tespit edilebilmektedir. DR'ye erken dönemde neden olan değişimler, retinal kan akışının yavaşlaması ile ilişkili retinal arterlerin daralmasına sebebiyet vermektedir (Xu, Curtis ve Stitt, 2014). İç retinanın nöronlarının pasifliği, ileriki aşamalarda görsel fonksiyondaki ince değişiklikler ile ilişkili dış retina fonksiyonundaki farklı gelişmeler ile izlene bilinir. Retinayı kandaki birden fazla maddeden (toksinler ve bağışıklık hücreleri dahil) savunan kan retina bariyerinin işlevsizliği, kan bileşenlerinin retina nöropiline girmesine kaçmasına sebebiyet verir (Xu, Curtis ve Stitt, 2014). Daha sonra, retinal kan damarlarının bazal membranı kalınlaşır, kılcal damarlar yozlaşır ve özellikle perisitler ve vasküler düz kas hücrelerinde oldukça fazla kaybolma görülür. Bu, kan akışı kaybına ve ilerleyici iskemi ve enflamatuar hücreleri tutan ve retinanın nöronlarının ve glial hücrelerinin ileri işlev bozukluğuna ve dejenerasyonuna neden olan kılcal duvarlardan çıkan balon benzeri yapılar gibi görünen mikroskopik anevrizmalara sebep olmaktadır (Xu, Curtis ve Stitt, 2014 ; Pardianto, 2005).

Küçük kan damarları gözlerdeki gibi kan glikozu kontrolüne açıktır. Fazla derecede glikoz toplanması sonucu retinadaki ufak kan damarlarına olumsuz etki vermektedir. Proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDR) ifade edilen birinci safhada, çoğu insan görüşlerinde fazla bir değişim izlenmez. Tersinir olan ve merkezi görüşü tehdit etmeyen erken değişikliklere simpleks retinopati denir (Hammes ve Porta, 2010).

Diyabetik mikroanjyopati, kılcal tıkanmaya ve dolayısıyla retinal iskemiye ve yüksek vasküler geçirgenliğe yol açarak anjiyografik olarak kanıtlanabilir sızıntıya neden olur. Kanın reolojik özellikleri ile ilgili olarak, aşağıdaki faktörler azalmış fibrinoliz ve yüksek kan viskozitesine yol açar (Hamilton, Ulbig ve Polkinghome, 1996).

- Eritrositlerin deformasyonunun azalması,

- Yüksek trombosit agregasyonu,
- Fibrinojen, yüksek konsantrasyon ve α_2 -globulin,
- Azaltılmış serum albümin konsantrasyonu.

Birden fazla biyokimyasal sinyal yolu söz konusudur. Protein kinaz C ve protein glikosilasyonunun artan aktivitesi, gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumuna yol açar. Bunlar, sırayla, gözün ön ve arka segmentlerinde neo-vaskülarizasyona neden olan vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) içeren hücre etkileşimlerine, sızıntıyla sonuçlanan artmış vasküler geçirgenliğe ve iç kan-retina bariyerinin çökmesine yol açar (Jonas, 2007). AGE, gıdalarda eksojen olarak alınır ve ayrıca hipoglisemi nedeniyle daha büyük miktarlarda endojen olarak oluşur; bunlar, ateromatöz plakların oluşumu ile ilişkili vazokonstriksiyon ve enflamatuar damar duvarı değişiklikleri dahil olmak üzere diyabetin neredeyse tüm komplikasyonlarına aracılık etmekte ve endotel hücrelerinin ve makrofajların işleyişini etkilediği görülmektedir (Jonas, 2007). DR'nin patogeneğinde rol oynayan diğer büyüme faktörleri arasında insülin benzeri büyüme faktörleri I ve II, dönüştürücü büyüme faktörü β ve pigment epitelinden türetilmiş büyüme faktörü yer alır (Jonas, 2007).

1.2. Genetik

Genetik test diyabetin bireyde sadece riskini belirlemek için değil, aynı zamanda yüksek risk altındakileri klinik fenotipler ortaya çıkmasında yaşam tarzı değişiklikleri yapmasında ve gerekli önlemlere uymasında da motive etmek için de kullanılabilir. Diyabetik retinopatide etkili olan genetik etkilerin başında tek nükleotid polimorfizmleri ve epigenetik sistemlerdir. Tek nükleotid polimorfizmleri DR de rol oynayan büyüme faktörleri ve sitokinler üzerinde çok ciddi bir etkiye sahiptir (Zubair ve Ahmad, 2019).

DR, hem genetik hem de çevresel faktörlerle karakterize edilen karmaşık bir hastalıktır. Genetik faktörlerin katılımı, diyabetli hastaların çok azında, uzun bir kontrolsüz diyabet döneminden sonra bile retinal komplikasyon yaşamaması, ancak diyabetli bazı hastaların, sıkı önlemlere rağmen kısa bir süre içinde bile DR olması gerçeğiyle kanıtlanmaktadır (Uthra ve ark., 2008; Ng, 2010). DR'nin genetiğini incelemek için diyabetli hastalarda çok sayıda aday gen taranmıştır, gen ile retinopatinin

şiddeti arasında potansiyel olarak güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiş olup, sıklığı birkaç araştırma grubu tarafından tanımlanmıştır (Ng, 2010 ; Warpeha ve Chakravarthy, 2003). DR'ye dahil olan genlerin tanımlanması, aday gen yaklaşımı kullanılarak yapılır. DR'nin temel mekanizmalarının anlaşılmasını sağlar.

Birkaç çalışma, ırksal geçmişe bağlı olarak DR prevalansında farklılıklar olduğunu göstermektedir. Harris ve ark. (1998), T2D'li hastalarda DR prevalansının hispanik olmayan beyazlara göre hispanik olmayan siyahlarda %46 ve Meksikalı Amerikalılarda %84 daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Dikkat çekici bir şekilde, çalışmalarda diyabet prevalansının Amerikan Kızılderilileri ve Alaska yerlileri arasında en yüksek, bunları takiben Hispanikler ve Hispanik olmayan beyazlar izlemektedir (Diabetes|CDC, 2021). 53.998 bireyi kapsayan en son araştırmaya göre, Amerikan Yerlileri ve Alaska Yerlileri arasında DR prevalansı önceki istatistiklerden daha düşüktür: NPDR (%17.7), PDR (%2.3), DME (%2.3) ve görmeyi tehdit eden retinopati STR (%4,2) olarak belirtilmiştir (Bursell ve ark., 2018). Ayrıca, T2DM'li Pima Kızılderililerinde DR prevalansının (%37.8) son derece yüksek olduğu bulunmuştur (Nagi ve ark., 1997). Benzer şekilde, Navajo ve Hopi Kızılderililerinde (%40) ve Sioux Kızılderili Kabilelerinde (%45.3) daha yüksek bir DR prevalansı bildirilmiştir (Bursell ve ark., 2018). Oklahoma Kızılderili kabilelerini içeren başka bir çalışmada, DR prevalansı %20,1 olarak bulunmuştur (Lee ve ark., 2005). DR prevalansındaki bu farklılıklar, kan glukoz kontrolünden bağımsızdır (Hirsch ve Brownlee, 2010), bu da DR patogenezi için potansiyel genetik temeli düşündürür.

DR için aday genler arasında, aldoz redüktaz yolu, renin-anjiyotensin sisteminin, glukoz taşıyıcılarının, poliol yolunda, enzimatik olmayan glikasyon, endotelial fonksiyon bozukluğu, vasküler tonus bakım ve hücre dışı matrisin yeniden modelleme yollarında yer alan genler, yer almaktadır (Ng, 2010 ; Warpeha ve Chakravarthy, 2003 ; Yoshioka ve ark., 2005). Bunlar, aldoz redüktaz, anjiyotensin I dönüştürücü enzim, anjiyotensin II tip 1 reseptörü, glukoz taşıyıcı 1, gelişmiş glikasyon son ürünleri, anjiyotensinojen, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), indüklenebilir ve yapısal nitrik oksit sentazları, dönüştürücü büyüme faktörü-beta, AGNPTL8, endotelin izoformları ve hücrel reseptörlerini içerir (Yoshioka ve ark., 2005 ; Ray ve ark., 2004; Stevens ve ark., 2003; Jayakanthan, Cann ve Lutsenko, 2019). Bu genler arasında AGNPTL8, bu çalışmanın ana odak noktasıdır.

1.2.1. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP)

2003 yılında insan genom projesi tamamlandıktan sonra SNP'lerin önemi oldukça artmaktadır. Tek Nükleotid Polimorfizmleri hastalıkta daha önce düşünüldüğünden büyük bir rol oynayabilir. Tek nükleotid polimorfizmleri insanlarda dizi varyasyonunun en büyük kaynağıdır. Bununla birlikte, SNP'lerin hastalığın ilerlemesine ve tezahürlerine katkısı iyi anlaşılmamıştır. SNP'ler, genel popülasyonun > % 1'inde mevcut olan genetik değişiklikler olarak tanımlanır (Jayakanthan, Cann ve Lutsenko, 2019)

Belirli bir nükleotid bölgesinde tek bir nükleotid polimorfizmi mevcuttur. Popülasyondaki DNA molekülleri, bölgeyi işgal eden nükleotid çiftinin kimliğinde sıklıkla farklılık gösterir. Örneğin, aynı popülasyondaki bazı DNA molekülleri, belirli bir nükleotid bölgesinde bir T-A baz çiftine sahip olabilirken, aynı popülasyondaki diğer DNA moleküllerinin aynı bölgede bir C-G baz çifti olabilir. Bu fark bir SNP'yi oluşturur. SNP'ler, insanlar arasındaki genetik farklılıkların en yaygın şeklidir. (Arısoy, 2004)

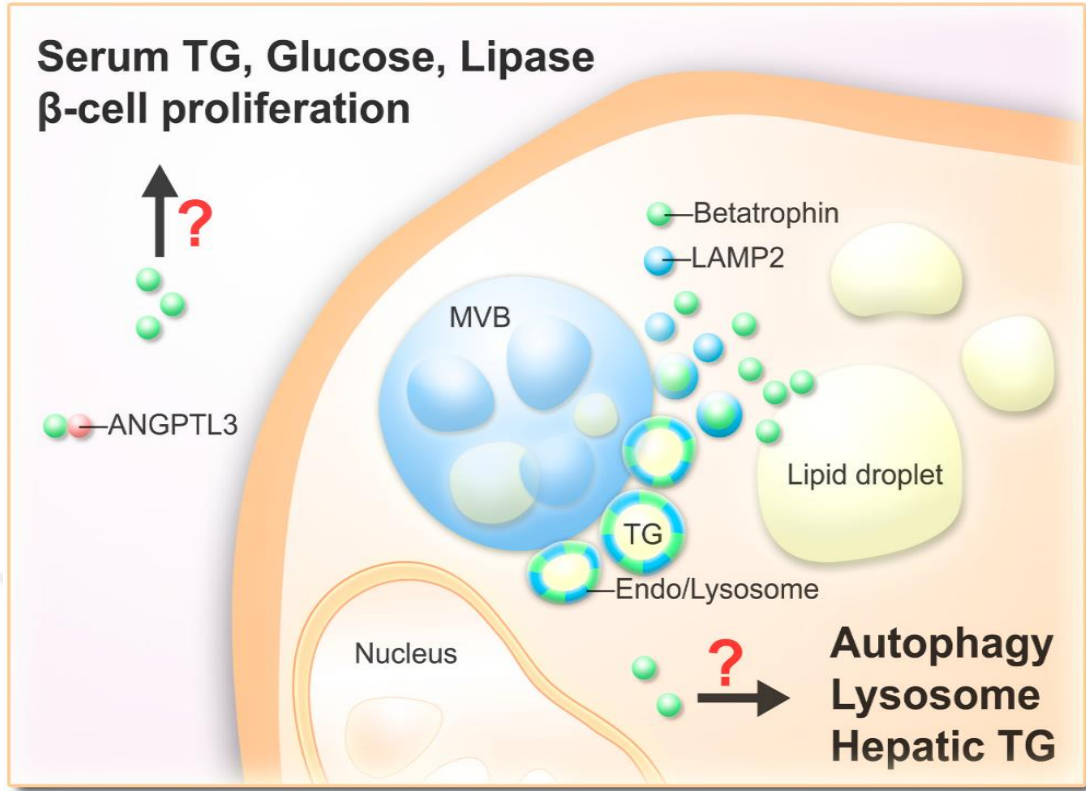
İnsan popülasyonunda DNA da yaklaşık olarak 3 milyon SNP ifade edilmiş olup bu SNP lerin ortalama 1 milyonu tipik olarak diyabet veya yüksek tansiyon gibi spesifik rahatsızlıklar ile ilişkisi olabilecek SNP'lerin araştırılmasında uygulanmaktadır (Weber ve ark., 2002). Bazı durumlarda, bir genin varyant formu, türe evrimsel bir avantaj sağlayabilir ve sonunda türün birçok veya çoğu üyesi için DNA'ya dahil edilebilir ve varyant formunun etkileri, türe bağlı olarak hem faydalı hem de zararlı olabilir. Örneğin bir heterozigot olarak hücre mutasyonu sıtmaya karşı direnç sağlar, ancak bir homozigot olarak hücre mutasyonu genellikle öldürücüdür. Çoğu durumda, hem progenitor hem de varyant formlar bir tür popülasyonunda hayatta kalır ve bir arada bulunur. Bir genetik dizinin çoklu biçimlerinin bir arada bulunması, SNP'ler dahil olmak üzere genetik polimorfizmlere yol açar (Weber ve ark., 2002).

1.2.2. AGNPTL8. Angiopoietin Benzeri Proteinler 8 (Betatrophin)

Betatrophin; vücutta özellikle karaciğer başta olmak kaydı ile beyaz ve kahverengi yağ dokusundan salınan peptid yapılı bir hormon olarak ifade edilmekle birlikte diğer adlarıyla hepatoselüler karsinoma ilişkili protein, TD26, lipasin ve ANGPTL-8 dir. İlk olarak literatürde 2004 yılında tümör ilişkili bir antijen olduğu rapor edilmiştir. Daha

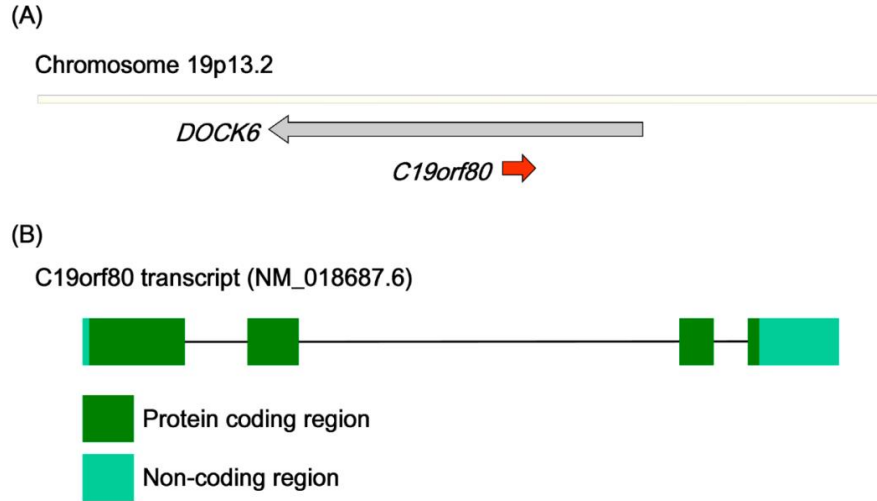
sonra 2012 yılında ise literatürde betatrophin'in, glukoz ve lipid metabolizmasıyla alakalı bir protein olduğu belirtilmiştir (Melek, 2018).

Glikoz ve lipid metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olan ANGPTL8, diyabetle ilişkilidir, ancak ANGPTL8'in yeni diyabet alt gruplarının sonuçlarındaki rolü belirsizliğini korumaktadır (Zou ve ark., 2020). Angiopoietin benzeri proteinler angiopoietin ailesindeki proteinlerle yapısal olarak benzerlik taşıyan sekiz adet glikoproteindir. Angiopoietin ve angiopoietin benzeri protein ailesindeki proteinler iki farklı bölgeden oluşmaktadır: N-terminal coiled-coil bölgesi ve C-terminal fibrinojen benzeri bölgesi. N-terminal bölgesi oligomerizasyona eşlik eder. C-terminal bölgesi ise Tie2 reseptörüne bağlanır. İstisna olarak C-terminal bölgesinin ANGPTL8 de bulunmadığı ifade edilmektedir (Koishi ve ark., 2002). Angiopoietinler endotel ve erken dönem hematopoietik hücrelerde eksprese edilen tirozin kinaz yapısında Tie1 ve Tie2 reseptörlerine tutunurlar. Bu reseptörler angiogenezde ve vasküler bütünlüğün ve permeabilitenin korunmasında çok etken faktördür (Carbone ve ark., 2018). Angiopoietinler ve angiopoietin benzeri proteinler yapısal olarak benzerlik taşımalarına rağmen angiopoietin benzeri proteinler Tie1 ve Tie2 reseptörlerine bağlanmazlar. Angiopoietinlerden önceden orfan ligand olarak bahsedilmekle birlikte yapılan çalışmalarda bazılarının reseptörleri gösterilmiştir (Jones ve ark., 2001; Oike ve ark., 2003; Ito ve ark., 2003; Deng ve ark. 2014; Santulli, 2014; Tseng ve ark., 2014). Lökosit immunoglobulin benzeri reseptörlerin (LILR) -diğer isimleri ile CD85 veya immunoglobulin benzeri transkriptler- ANGPTL-2, 5 ve 7'nin reseptörleri olduğu gösterilmiştir (Santulli, 2014). Angiopoietin benzeri proteinler karaciğer, adipöz doku, iskelet kası, kalp, bağırsaklar, böbrek, plasenta vb. farklı dokulardan eksprese edilmektedir (Ito ve ark., 2003). Angiogenez, inflamasyon, lipid ve glukoz metabolizması ve yara onarılmasında önemli bir rol üstlenmiştir (Deng ve ark., 2014).

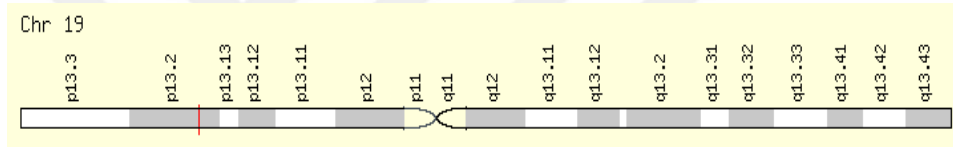


Şekil 1.5. Varsayımsal Betatrofin Fonksiyonlarının Şematik Gösterimi.

Salgılanan betatrofin, ANGPTL3 ile etkileşime girer ve/veya β -hücre proliferasyonunu, serum TG seviyelerini, serum glukoz seviyelerini ve lipaz aktivitesini modüle eder. Lipoprotein olarak hizmet edebilen ve otofajiyi aktive edebilen lipid damlacıkları ve endozom/lizozom vezikülleri ile betatrofinin hücre içi ilişkileri vardır (Santulli, 2014). ANGPTL proteinlerinin sayısız biyolojik işlevi şimdiye kadar hem fizyolojik hem de patofizyolojik süreçlerde tanımlanmıştır. Bazı ANGPTL proteinlerinin, metabolizma, anjiyogenez, iltihaplanma ve kanserdeki fonksiyonel roller dahil olmak üzere pleiotropik etkiler sergilediği gösterilmiştir. Özellikle, farklı ANGPTL'ler deki mutasyonların yakın zamanda tanımlanması, bu proteinlerin lipoproteinler, yağ asitleri ve glikoz metabolizmasının potansiyel rolüne ışık tutmakta ve böylece onları diyabetik hastalık riski hedeflemek için çekici moleküller haline getirmektedir (Maurer, 2017).



Şekil 1.6. ANGPTL 8 Genin Hangi Kromozom ve Yolakla İlişkili Olduğu



Şekil 1.7. ANGPTL 8'in 19. Kromozom Üzerinde Bulunduğu Kısım

1.2.3. Anjiyopoinetin benzeri protein 8 (ANGPTL8) geni (Gene ID: 55908),

Yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyleri ile ilgili bir lokus olan 19. p13.2 kromozomunda bulunduğu, DOCK6'nın ilgili intronunda bulunan bir gendir. İlk olarak 2012 yılında tanımlanan ANGPTL8 veya betatrofin, lipid metabolizmasındaki salgılama rolü nedeniyle glikoproteinin yeni bir üyesi olarak tanımlanmıştır (Quagliarini ve ark., 2012). İnsan karaciğerinde bol miktarda eksprese edilirken, farelerde ise ekspresyonunun karaciğer, beyaz ve kahverengi yağ dokularında (Tseng ve ark., 2014) yüksek olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda, ağırlıklı olarak karaciğerde (Santulli, 2014) eksprese edilir, bu da bir hepatokin olarak işlev görebileceğini düşündürür. Bir hücre proliferatörü olarak işleviyle ilgili tartışmalar nedeniyle farklı yaklaşımlar ve sonuçlar bildirilmiştir, yakın geçmişte birçok araştırmacı betatrofinin beta hücre proliferasyonu ve diyabet genişlemesi üzerindeki etkilerini araştırmaya çalışmıştır (Cox ve ark., 2016; Gusarova ve ark., 2014). Bununla birlikte, bazıları betatrofinin beta hücre proliferasyonunda rol oynamadığını öne

sürdü (Maurer ve ark. 2017) , yine de literatüre baktığımızda yaş, cinsiyet, bel çevresi, total / HDL kolesterol oranı ve böbrek fonksiyonu gibi metabolik hastalıklarla ilgili faktörlerin olabileceğine dair kanıtlar vardır. Betatrofin (Koishi ve ark., 2002)'in dolaşımdaki seviyeleri ile ilişkili olması, metabolik hastalıkların ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. ANGPTL8 geni, betatrofin ile etkileşimi ve lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi (Fenzl ve ark., 2014)'in inhibisyonu yoluyla trigliserit (TG) seviyelerinin düzenlenmesinde yer alan salgı proteinini kodlar. Ayrıca, betatrofin aşırı ekspresyonu, yüksek dolaşımdaki TG (Quagliarini ve ark., 2012) seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Çeşitli GWAS çalışmalarına göre, betatrofin / ANGPTL8 gen varyantları, insanlarda (Abecasis ve ark., 2012; Abu-farha ve ark., 2016) lipid fenotipi ve glikoz homeostazı ile ilişkilendirilmiştir. ANGPTL8'in pankreatik β - hücrelerinin çoğalmasında ve lipid metabolizmasındaki rolü göz önüne alındığında, ANGPTL8'in gen varyantlarının lipid profili ve glikoz metabolizması ile ilişkili olduğu görülmektedir (Gou ve ark., 2015; Quagliarini ve ark., 2012). ANGPTL8 geninin rs2278426 (C/T) varyantı, Arjinin (Arg) amino asidinin (C alleli) Triptofan (Trp) amino asidi (T alleli) ile ikamesiyle sonuçlanır. Önceki çalışmalar rs2278426'nın (C/T) azalmış LDL-C ve HDL-C ile ilişkili olduğunu ve Fetal Bovin Serum (FBS) seviyesini artırdığını göstermiştir (Gou ve ark., 2015; Quagliarini ve ark., 2012; Weissglas ve ark., 2013). Bununla birlikte, Amerikada yaşayan Afrikalılar üzerinde yapılan bir araştırma, bu varyantın yalnızca HDL-C'de bir düşüşle ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Zhang ve Abou-Samra, 2014). Alenad ve ark. (2020) yılında yaptığı çalışmadaki SNP'ler rs 737337 (T/C) ve rs 2278426'daki (C/T) gen varyantlarının daha düşük hiperkolesterolemi ve hiperglisemi riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, ANGPTL8'in lipid ve glukoz metabolizmasındaki rolünü destekleyen bilgiler niteliktedir. Ghasemi ve ark. İran toplumunda T2DM yaptıkları çalışmada, rs2278426 (C / T) varyantının T2DM riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ve HDL- C seviyelerini düşürme üzerindeki etkisinden dolayı dislipidemiye neden olabileceğini ifade etmişlerdir (Ghasemi ve ark., 2019). Zhang ve Abou-Samra'nın yazmış olduğu derlemede birçok çalışmanın sonuçlarını değerlendirmiştir. Sonuçlar tutarsız olmasına ve hala açıklama beklemesine rağmen, bu sonuçlar ANGPTL8'in hastalığın ortaya çıkması ve ilerlemesinde bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Zhang ve Abou-Samra, 2014). ANGPTL8 ekspresyonunun düzenlenmesi, lipid ve glukoz metabolizması bozukluklarını normalleştirmek için yeni

bir yol olabileceği ifade edilmektedir (Zhang ve Abu-Samra, 2014). Chen ve ark. 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada T2DM'de dolaşımdaki betatrofin düzeylerinin arttığını ve betatrofin düzeylerinin insülin direnci belirteçleriyle ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. 2021 yılında yayınlanan bir derlemeye göre hem ANGPTL3 geni ve ANGPTL8 proteininin, serum glikoz ve lipid metabolizmasını modüle etmede hayati fonksiyonları kapsadığı belirtilirken bu derlemede, ANGPTL8'in glikoz ve lipid metabolizmasını etkilediği potansiyel mekanizmaları açıklayan yeni bilgiler de verilmiştir (Su ve ark., 2021).

Bu literatürlerin ışığından yola çıkarak DR'nin genetik risk faktörlerinin belirlenmesi, DM'nin karmaşık komplikasyonunun anlaşılmasına yardımcı olacağını düşünmekteyiz. ANGPTL 8, esas olarak karaciğer ve yağ dokusundan salgılanan ve pankreas beta hücrelerinin çoğalmasında ve lipid metabolizmasında önemli rol oynayan bir hormon olarak ifade edilmektedir. Bu nedenle, ANGPTL 8 rs2278426 (C/T) ve rs892066 (C/G) polimorfizmlerinin Türk toplumundaki Diyabetik retinopati hastalarıyla risk ilişkisini ve bunların biyokimyasal parametrelerle ilişkisini araştırdık.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu araştırma, diyabetik Retinopati tanısı almış hastalarda ANGPTL8 rs892066 (C/G) ve rs2278426 (C/T) tek nükleotid polimorfizmlerinin diyabetik retinopati ve diyabet komplikasyonlarının ilişkisini incelemeyi hedefleyen vaka-kontrol çalışmasıdır.

2.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve Fırat Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ile ortaklaşa yapılmıştır. Araştırma Şubat 2021 - Mart 2022 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

2.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları polikliniğine başvuran veya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları servislerinde yatan diyabetik retinopati tanısı konulmuş 104 hasta ve 102 sağlıklı birey kontrol grubu oluşturdu. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak Fırat Üniversitesi'ne bağlı Fırat Tıp Fakültesi etik kurulları tarafından onaylandı. Etik kurul izni 15.12.2020 tarihli, 429647 sayılı ve "Etik Kurul kararı ile alınmıştır. Katılımcıların her biri, bu çalışmaya katılmadan önce yazılı, bilgilendirilmiş onam verdi. Tip 2 diyabeti ve diyabete bağlı retinopati oluşmuş 104 hastadan oluşan ve herhangi bir sebebe bağlı retinopatisi bulunmayan ek hastalığı ve lipid metabolizma bozukluğu olmayan benzer yaş ve cinsiyetteki 102 sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Hasta grubu: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından Diyabetik retinopati tanısı almış hastalar, İç Hastalıkları Anabilim ve bağlı Bilim Dallarındaki Kliniklere başvuran hastaların değerlendirilmesine bağlı olarak oluşturuldu. Kontrol grubu; benzer yaş ve cinsiyetteki kronik hastalık ve akut enfeksiyon tablosu olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan hastaneye sağlık taraması için başvuran kişilerden oluşturuldu. Yaş, cinsiyet, sigara içme, diyabetes mellitus ve hipertansiyon öyküsü dahil olmak üzere çeşitli risk faktörlerine ilişkin veriler kaydedildi.

Çalışmada aşağıdaki belirtilen parametreler de saptanarak istatistiksel analiz yapılmıştır:

a) Cinsiyet: Olgular kadın ve erkek olarak iki gruba ayrıldı

b) Yaş

c) DM süresi: Diyabet tanısının konduğu tarihten itibaren geçen süre olarak alındı.

d) Tedavi şekli: Diyet, oral antidiabetik ilaç (OAD) ve insülin kullanımı dikkate alındı

e) Açlık kan şekeri (AKŞ) : Olguların AKŞ seviyeleri 12 saatlik açlık periyodundan sonra antekubital venlerinden alınan 5 ml kan örneklerinden Siemens ADVIA biyokimya XPT system cihazında glukoz oksidaz yöntemiyle ölçüldü.

f) HbA1c seviyesi: Olguların HbA1c seviyeleri antekubital venlerinden alınan 5 ml'lik kanların BIORAD VARYANT II cihazında hemoglobin testing system metoduyla çalışılmasıyla elde edildi.

g) Kan basıncı: Olguların arteriyel kan basıncı istirahat halindeyken oturur pozisyonda üç defa ölçüldü ve ölçümlerin aritmetik ortalamaları alınarak sistolik ve diyastolik kan basınçları sonuçları kaydedildi.

h) Vücut kütle indeksi (VKİ): Vücut ağırlığının kilogram cinsinden büyüklüğünün, boy uzunluğunun metre biriminin karesine bölünmesiyle elde edildi.

ı)AST, ALT, Üre ve Kreatin değerleri: Antekubital venlerinden alınan 5 cc'lik kanların Siemens ADVIA biyokimya XPT system cihazında enzimatik analizi ile ölçüldü.

i) Serum lipid düzeyleri: Olguların serum HDL, LDL ve VLDL kolesterolü ile trigliserit (TG) düzeyleri 12 saatlik açlık periyodundan sonra antekubital venlerinden alınan 5 cc'lik kanların Siemens ADVIA Biyokimya XPT system cihazında enzimatik analizi ile ölçüldü.

2.4. Araştırmaya dahil edilme kriterleri

Hasta Grubu:

- Diabetes mellitus tanısı olması
- DR tanısı almış olması
- Hastanın 18 yaşından küçük olmaması
- Hastanın çalışmaya iştirak etmeyi kabul etmesi ve “Bilgilendirilmiş Onam Formu”nu okuyup imzalaması

Sağlıklı Kontrol Grubu:

- DM tanısı almış olmamak
- Bireyin 18 yaşından küçük olmaması
- Kronik herhangi bir hastalığı bulunmaması
- Bireyin çalışmaya katılmayı onaylaması ve “Bilgilendirilmiş Onam Formu”nu okuyup imzalaması

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- Gebelik ve postpartum olan hastaların kabul edilmemesi
- Kronik karaciğer olan hastaların kabul edilmemesi
- Tedavi altındaki kanser olan hastaların kabul edilmemesi
- Diyabetik retinopati dışında aktif enfeksiyon hastalığı olanlar
- Akut veya kronik inflamatuvar olan hastaların kabul edilmemesi
- Alkol ve madde bağımlılığı olanlar

2.5. Kullanılan Gereçler

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalında anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum gibi demografik bilgileri ve DM tanı yaşı, kadın hastalarda

GDM öyküsü, diyabet yılı, akut komplikasyon varlığı, akut komplikasyon tipi ile ilgili veriler not edildi. Hâlihazırda bulunan öteki hastalıkları, önceki dönemlerde kullanmış ve halen kullanmakta olduğu tedaviler, sigara ve tütün tüketim durumları, oral anti diyabetik tedavi ve insülin alımın yılları not edildi. Diyabetik komplikasyonlar ile ilgili geniş sorgulama yapıldı. Hastaların boy, vücut ağırlığı, vücut kütle indeksi, bel çevresi gibi antropometrik ölçümleri kaydedildi. Vücut kütle indeksi bireylerin vücut ağırlıklarının (kg olarak), boy uzunluklarının (metre cinsinden) karesine bölünmesiyle hesaplandı. Hastaların fizik muayene bulguları, sistolik ve diyastolik kan basınçları kaydedildi. DR ile ilgili detaylı tanımlama yapıldı. Hipertansiyon sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması olarak tanımlandı (ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the management of arterialhypertension, 2018). Hipertansiyon tanısı ile takipli ve antihipertansif tedavi altında olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Hastaların kan basınçları durağan olarak, oturur pozisyonda, en az 10 dakika istirahat ettikten sonra, sırtı arkadan desteklenerek hastanın kol çevresi ile uyumlu manşon kullanılarak aneroid manometre ile ölçüldü. Ölçüm öncesindeki 30 dakikalık süre içinde hastanın egzersiz yapmadığına, sigara, çay veya kahve içmediği ve yemek yemediğine özenle dikkat edildi. Tip 2 DM tanısı Amerikan Diyabet Cemiyeti kriterlerine göre koyuldu (American Diabetes Association, 2010). Diyabetik retinopatiye ait veriler hastaların dosyalarındaki oftalmolojik muayene notlarından elde edildi. Hastalardan açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, kreatinin tetkikleri için en az 8 saat açlık sonrası sabah aç iken kan örnekleri alındı. ANGPTL-8 gen polimorfizm analizi için EDTA'lı tüplere 5-10 cc periferik venöz kan örneği alındı. Analize kadar örnekler -80°C'de saklandı. ANGPTL-8 gen polimorfizm analizi Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD Laboratuvarlarının teknik alt yapısı kullanılarak yapıldı. ANGPTL-8 tetkiklerinin çalışılabilmesi için gerekli kitlerin ve ANGPTL-8 gen polimorfizm analizi için gerekli malzemelerin temini için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'ne başvuruldu. Projemiz 13.06.2021 tarihinde komisyon tarafından kabul edildi (Proje Kodu: 2021/53).

DNA İzolasyonu:

İçerisinde etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) bulunan tüplere hastalardan alınan 5-10 cc periferik venöz kandan DNA izolasyon kiti “QIAamp DNA blood mini

kit” (QIAGEN, Almanya) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda genomik DNA’lar izole edildi.

Qiagen QiAMP DNA Blood Mini Kiti, kandan DNA izolasyonu prosedürüne uygun spin kolon yöntemi ile yapılmıştır.

- 20 µl Qiagen Proteinaz K temiz 1,5 ml’lik tüpe konuldu.
- 200 µl maternal kan örneği eklendi.
- Kan örneğinin üzerine 200 µl AL buffer eklendi ve 15 saniye (sn) vortekslendi.
- Örnek 56°C de 10 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası örneğe 200 µl etanol (%96-100) eklendi ve 15-20 sn vortekslendi.
- Karışım dikkatlice spin kolona aktarıldı. 8000 rpm de 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası spin kolon temiz toplama tüpüne alındı.
- Spin kolonun üzerine 500 µl AW1 buffer eklendi ve 10000 xg’de 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası spin kolon temiz toplama tüpüne alındı.
- Spin kolonun kapağı yavaşça dikkatlice açıldı, üzerine 500 µl AW2 buffer eklendi. 16000 xg’de 3 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası spin kolon 2 ml’lik ependorf tüpe alındı.
- Spin kolonun kapağı dikkatlice açıldı. Üzerine 50 µl AE buffer eklendi ve oda sıcaklığında 3 dakika inkübe edildi.
- Sonrasında 10000 xg’de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası spin kolon atıldı.
- Elde edilen DNA Thermo Scientific™ NanoDrop 2000 ile ölçüldü.

rs2278426 (C/T) ve rs892066 (C/G) Polimorfizmlerinin Belirlenmesi: “TaqMan SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, ABD)” kullanılarak üretici firmanın belirlediği protokoller doğrultusunda gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Rt-PCR) yapıldı. Örnek başına kullanılan Rt-PCR karışımının içeriği 0.5 µl primer/ prob, 5 µl TagMan 2X PCR karışımı, 3.75 µl RNaz içermeyen su ve 0.75 µl kalıp DNA ile toplam reaksiyon hacmi 10 µl olacak şekilde hazırlandı. Hazırlanan bu karışım Applied Biosystems cihazına yüklendi gerekli süreler ve protokoller girildikten sonra belirli bir süre sonra

sonuçlar elde edildi. ANGPTL 8 genindeki rs2278426 (C/ T) ve rs892066 (C / G) SNP'lerin allel ve genotip bilgileri ile primer dizileri Tablo 2.1 de verilmiştir.

Haplotip Analizi

Bağlantı eşitsizliği (Linkage Disequilibrium, LD) analizi SNPStats programı (<https://www.snpstats.net/start.htm>) kullanılarak oluşturuldu. Haplotip frekansları, yüksek tahmin değerine sahip olan ve iyi uyum gösteren (%90-98) beklenti-maksimizasyon (expectationmaximization, EM) algoritması kullanılarak SNPStats yazılımı ile uygulandı.

Tablo 2.1. ANGPTL8 rs892066(G/T) ve rs2278426 (C/T) SNP'lerinin Erişim Numarası (SNP ID), Primer Dizileri, Kromozom 19 Üzerindeki Konumu, Allel ve Genotipleri (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=Rs892066>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=Rs2278426>)

SNP ID	Dizi	Pozisyon	Allel	Genotipler
rs892066	CTGGGGATCAGTGGGGGTATGAGGCATAAAAGGCTTCAGTG	19:11239664		
	ACAGTGCTG	(GRCh38)		CC/CG/G
	TGGCTATACCTTAGACCCTCAGTCATGCCAGTGCCTGCTCTG	19:11350340	C>G	G
	TGCCTGCT	(GRCh37)		
rs2278426	[C/G]			
	TGGGCCCTGGCAATGGTGACCCGGCCTGCCTCAGCGGCCCC			
	ATGGGCGG			
	CCCAGAACTGGCACAGCATGAGGAGCTGACCCTGCTCTTCCA			
	TGGGACCC			
	CGGCCAGAACTGGCACAGCATGAGGAGCTGACCCTGCTCT	19:11239812		CC/CT/T
	TCCATGGGA	(GRCh38)		
	CCCTGCAGCTGGGCCAGGCCCTCAACGGTGTGTACAGGACC	19:11350488	C>T	T
	ACGGAGGGA	(GRCh37)		
	[C/T]			
rs892066 (C / G) ve rs2278426 (C / T)	GGCTGACAAAGGCCAGGAACAGCCTGGGTCTCTATGGCCGC			
	ACAATAGAA			
	CTCCTGGGGCAGGAGGTCAGCCGGGGCCGGGATGCAGCCCA			
	GGAACCTCG			

2.6. İstatistiksel analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 21 paket programı aracılığıyla yapılmıştır. Araştırmada tanımlayıcı veriler kategorik veri ise n,% değerleri ile eğer sürekli veriler ise ortalama±standart sapma değerleri ile ifade edilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren

değişkenlerin ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırılmasında One Way ANOVA, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Devamlı değişkenlerin birbiriyle olan ilişkisinin değerlendirilmesi normal dağılan verilerde Pearson, normal dağılmayan verilerde ise Spearman ilgileşim testi kullanılarak yapılmıştır. Yapılan analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Istatiksel değerlendirmeye dahil edilen değişkenlere ait dataaların normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov Testi'yle analiz edilmiştir. Genetik dağılım Hardy Weinberg Denkliği testi ile analiz edildi. Hastalar ve kontroller arasındaki genotipik ve allel dağılımlarının farklılıkları ki kare ve fisher's exact testi ile dağılımı normal olan numerik değerler ile genotipik ve allel gen dağılımlarının farklılıkları ise one-way anova ve proportion test kullanılarak değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 98 kadın 108 erkek olmak üzere toplamda 206 kişi katılmıştır. DR grubunda 104 (56 kadın, 48 erkek), kontrol grubunda 102 (42 kadın, 60 erkek) birey yer aldı. DR hastaların % 46 erkek iken % 54 kadın olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunun % 59 erkek iken % 41 kadın olarak tespit edilmiştir. ANGPTL 8 geninin rs892066 rs2278426 gen polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımları tablo 3.1.de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna göre herhangi bir anlamlılık elde edilmediği gösterilmiştir. Tablo 3.2.de ise DR hastalarında ve sağlıklı kontrollerde ANGPTL8 gen polimorfizmlerine ait haplotip sıklıklarını göstermektedir. Diyabetik Retinopati hastalarında İnsülin kullanan ve kullanmayanlarda rs892066 ve rs2278426 gen polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımları tablo 3.3’de verilmiştir. Tablo 3.4.de Diyabetik Retinopati hastalarında kadın ve erkeklerde rs892066 ve rs2278426 gen polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımları gösterilmektedir. Diyabetik Retinopati hastalarında DM yılı 10 altı ve üstü olanlarda rs892066 ve rs2278426 gen polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımları tablo 3.5.de gösterilmektedir. Tablo 3.6.da ise DR hastalarında HbA1C değeri 10 üstü ve altı olanlarda rs892066 ve rs2278426 gen polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımları sunulmuştur. Şekil 3.1.de rs892066 ile rs2278426 arasında yapılan korelasyon testi verilmiştir. Korelasyon bağlantısına göre her iki SNP’nin pozitiflik ya da negatif olma olasılığı yüksek tespit edilmiştir ($p<0.0001$). Şekil 3.2. ve şekil 3.3.de ANGPTL8 geninin rs892066, rs2278426 ile trigliserid arasındaki korelasyonunun ilişkisi gösterilmiştir ($p<0.0395$, $p<0.0194$). ANGPTL8 geninin rs2278426 ile HDL arasındaki korelasyon şekil 3.4.de verilmiştir ($p<0.0480$). Diyabetik Retinopati hastaları ve sağlıklı grupta BKİ, Üre, Kreatin, AST, ALT, HbA1c, LDL, HDL ve Trigliserid’in karşılaştırılması, DR hastalarında cinsiyet gruplarının karşılaştırılması, BKİ, Üre, Kreatin, AST, ALT, HbA1c, Trigliserid, HDL ve LDL’nin karşılaştırılması şekil 3.5. ile 3.22 arası gösterilmiştir.

Tablo 3.1. ANGPTL8 Geninin rs892066 ve rs2278426 gen Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel Dağılımları

	Genotip Allel	DR Hasta (n%)	DR Kontrol (n%)	X ²	P
rs892066	CC	68(0.654)	78(0.765)	3.184	0.203
	CG	32(0.308)	22(0.216)		
	GG	4(0.038)	2(0.020)		
	C	168(0.808)	178(0.873)	3.220	0.072
	G	40(0.192)	26(0.127)		
rs2278426	CC	84(0.808)	86(0.843)	0.504	0.777
	CT	18(0.173)	14(0.137)		
	TT	2(0.019)	2(0.020)		
	C	186(0.894)	186(0.912)	0.361	0.547
	T	22(0.106)	18(0.088)		

P; Fisher's p value

ANGPTL8 geninin rs892066 ve rs2278426 gen polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımlarında herhangi bir anlamlılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$)

Tablo 3.2. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Haplotip Analizi

	Hasta	Kontrol	X ²	P
CC	168.00(0.808)	178.00(0.873)	3.220	0.072
GC	18.00(0.087)	8.00(0.039)	3.901	0.048
GT	22.00(0.106)	18.00(0.088)	0.361	0.547

Hasta ve kontrol gruplarında ANGPTL8 gen polimorfizmlerine ait genotip dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğinde olduğu ve GC allelinde anlamlılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 3.3. Diyabetik Retinopati Hastalarında İnsülin Kullanan ve Kullanmayanlarda rs892066 ve rs2278426 Gen Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel Dağılımları

	Genotip Allel	İnsülin kullanan (n%)	İnsülin kullanmayan(n%)	X ²	P
rs892066	CC	46(0.605)	22(0.786)	5.485	0.064
	CG	28(0.368)	4(0.143)		
	GG	2(0.026)	2(0.071)		
	C	120(0.789)	48(0.857)	1.206	0.272
	G	32(0.211)	8(0.143)		
rs2278426	CC	60(0.789)	24(0.857)	7.831	0.019
	CT	16(0.211)	2(0.071)		
	TT	0(0.000)	2(0.071)		
	C	136(0.895)	50(0.893)	0.001	0.968
	T	16(0.105)	6(0.107)		

p; Fisher's p value

Diyabetik Retinopati hastalarında İnsülin kullanan ve kullanmayanlarda rs892066 allel dağılımları istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilememiştir ($p>0,05$). Diyabetik Retinopati hastalarında İnsülin kullanan ve kullanmayanlarda rs2278426 genotipinde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 3.4. Diyabetik Retinopati Hastalarında Kadın ve Erkeklerde rs892066 ve rs2278426 Gen Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel Dağılımları

	Genotip Allel	Kadın hasta (n%)	Erkek hasta (n%)	X²	p
rs892066	CC	36(0.643)	32(0.667)	0.120	0.941
	CG	18(0.321)	14(0.292)		
	GG	2(0.036)	2(0.042)		
	C	90(0.804)	78(0.812)	0.026	0.870
	G	22(0.196)	18(0.188)		
rs2278426	CC	46(0.821)	38(0.792)	2.382	0.303
	CT	10(0.179)	8(0.167)		
	TT	0(0.000)	2(0.042)		
	C	102(0.911)	84(0.875)	0.697	0.403
	T	10(0.089)	12(0.125)		

p; Fisher's p value

Diyabetik Retinopati hastalarında cinsiyet dağılımında rs892066 rs2278426 gen polimorfizmlerinin genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 3.5. Diyabetik Retinopati Hastalarında DM yılı $10 \leq$ Altı ve 10 Yılın Üstü Olanlarda rs892066 rs2278426 Gen Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel Dağılımları

	Genotip Allel	DM yılı $10 \leq$ altı (n%)	DM yılı 10 üstü (n%)	X²	p
rs892066	CC	46(0.622)	22(0.733)	2.868	0.238
	CG	26(0.351)	6(0.200)		
	GG	2(0.027)	2(0.067)		
	C	118(0.797)	50(0.833)	0.356	0.550
	G	30(0.203)	10(0.167)		
rs2278426	CC	58(0.784)	26(0.867)	7.873	0.019
	CT	16(0.216)	2(0.067)		
	TT	0(0.000)	2(0.067)		
	C	132(0.892)	54(0.900)	0.029	0.863
	T	16(0.108)	6(0.100)		

p; Fisher's p value

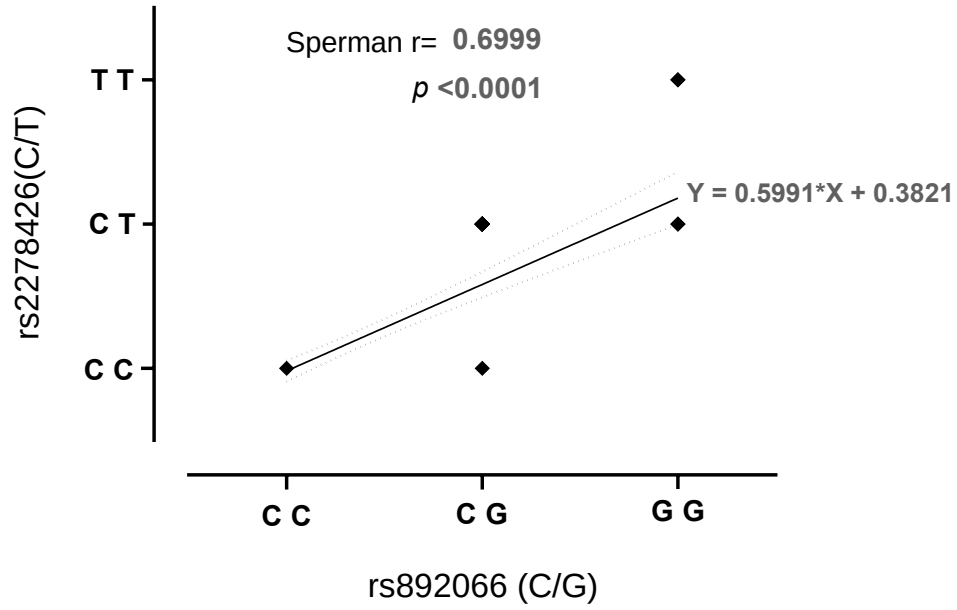
Diyabetik Retinopati hastalarında DM yılı süresi karşılaştırmaları yapılmıştır. DM yılı $10 \leq$ altı ve 10 yıl üstü olanlarda rs892066 gen polimorfizmin genotip ve allel dağılımları karşılaştırılmış ama herhangi bir anlamlılık tespit edilememiştir ($p > 0.05$). rs2278426 ile DM yılı genotip ve allel dağılımları karşılaştırılmış genotipi arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmuştur. ($p < 0.05$)

Tablo 3.6. Diyabetik Retinopati Hastalarında HbA1C Değeri 10 Üstü ve $10 \leq$ Altı Olanlarda rs892066 ve rs2278426 Gen Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel Dağılımları

	Genotip Allel	HbA1c değeri $10 \leq$ altı (n%)	HbA1c değeri 10 üstü (n%)	χ^2	P
rs892066	CC	35(0.574)	32(0.744)	5.380	0.067
	CG	24(0.393)	8(0.186)		
	GG	2(0.033)	3(0.070)		
	C	94(0.770)	72(0.837)		
rs2278426	G	28(0.230)	14(0.163)	1.393	0.237
	CC	47(0.770)	36(0.837)		
	CT	12(0.197)	6(0.140)		
	TT	2(0.033)	1(0.023)	0.696	0.705
	C	106(0.869)	78(0.907)		
	T	16(0.131)	8(0.093)		

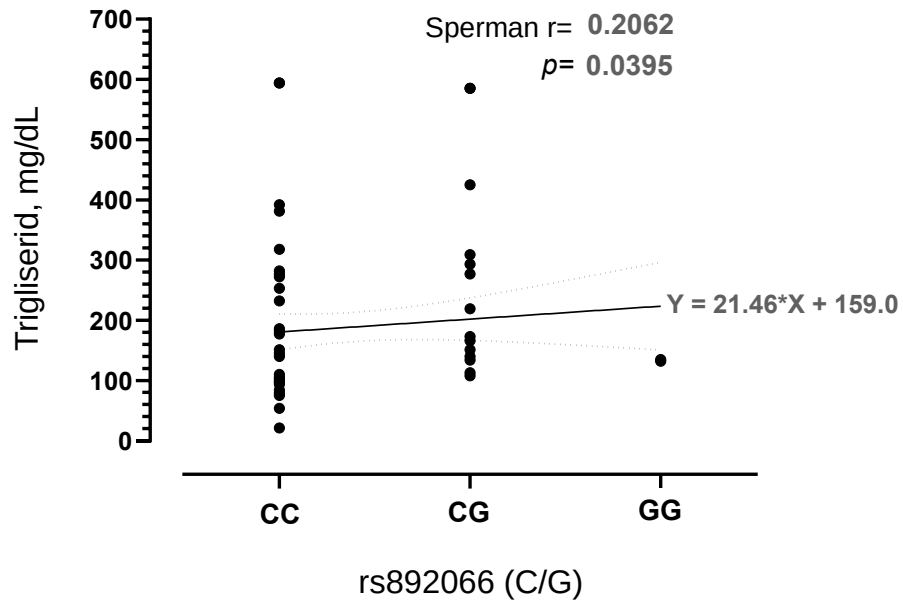
p; Fisher's p value

Diyabetik Retinopati hastalarında HbA1c değeri 10 üstü ve $10 \leq$ altı olanlarda rs892066 rs2278426 gen polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımlarında yapılan istatistiksel değerlendirmede herhangi bir anlamlılık tespiti yapılamamıştır. ($p > 0.05$)

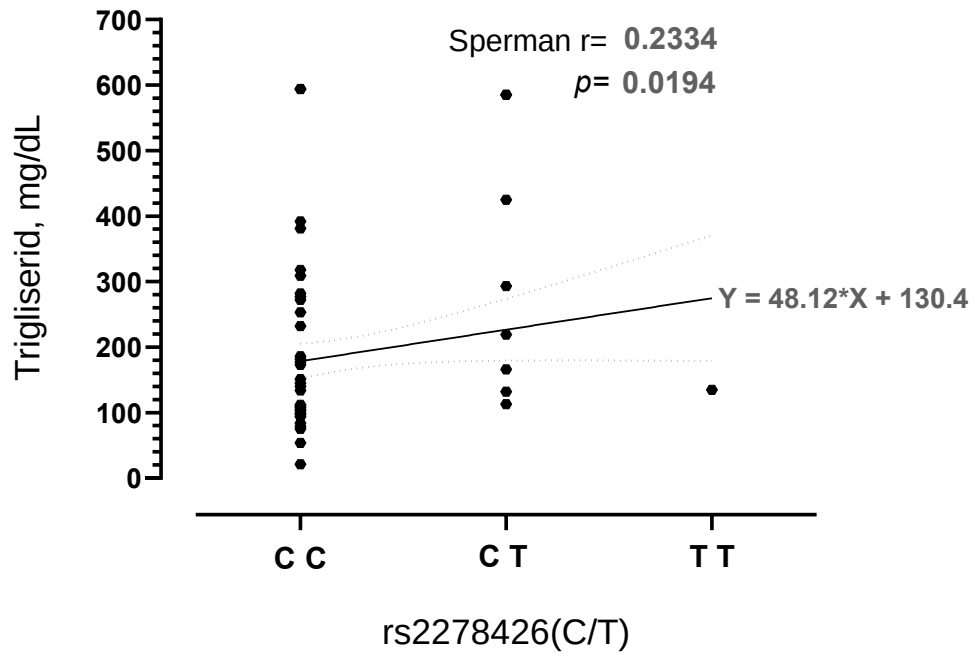


Şekil 3.1. ANGPTL8 Geninin rs892066 rs2278426 Alleler Arası Korelasyon

rs2278426 olanlar rs892066 olma olasılığı yüksektir, çünkü ikisi arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir ($p < 0.0001$). rs2278426 olanlar rs892066 olma riski fazla iken olmama olasılığında aynı oranda yüksektir. Hastalarda her iki allel birlikte bulunabilir yada bulunmayabilir.

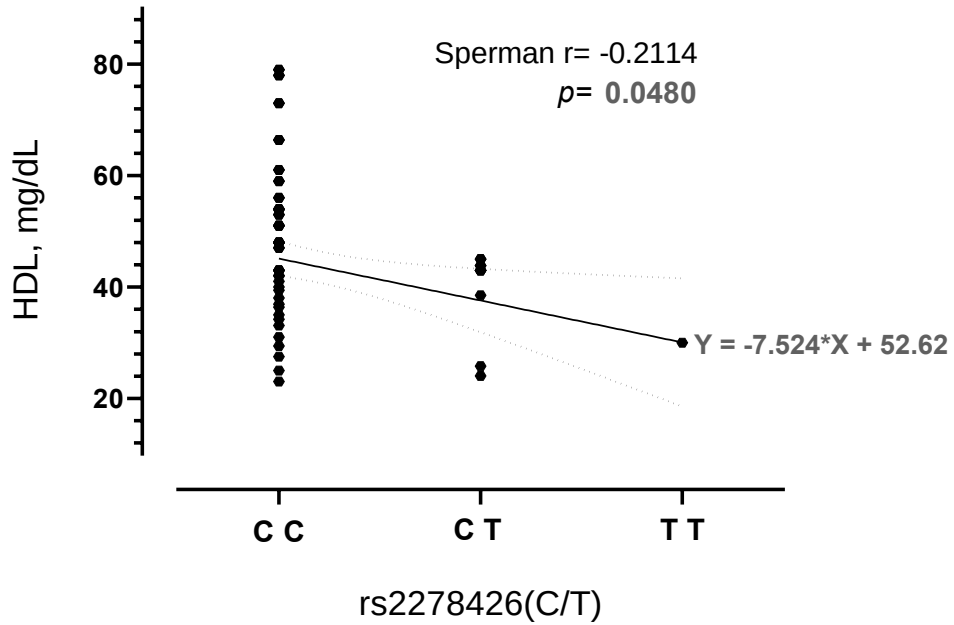


Şekil 3.2. ANGPTL Geninin rs892066 ile Triglicerid Arasındaki Korelasyon



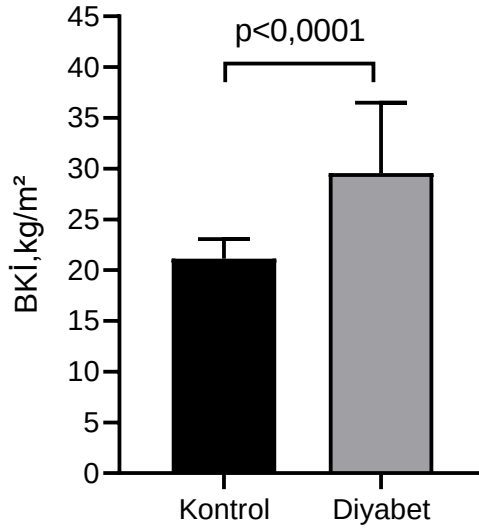
Şekil 3.3. ANGPTL8 Geninin rs2278426 ile Trigiserid Arasındaki Korelasyon

AHGPTL8 ait rs892066 ile rs2278426 her iki allel'de trigiliserit ile pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($p=0.0395$) ($p=0.194$). Her iki allele sahip hastalarda trigliserid'in yüksek olması beklenilen bir durum olarak ifade edilebilir.

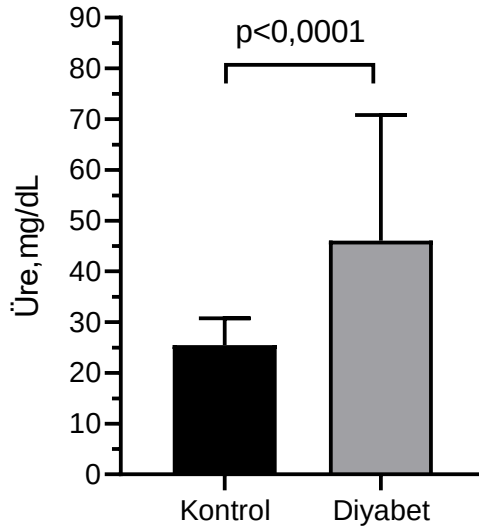


Şekil 3.4. ANGPTL8 Geninin rs2278426 ile HDL Arasındaki Korelasyon

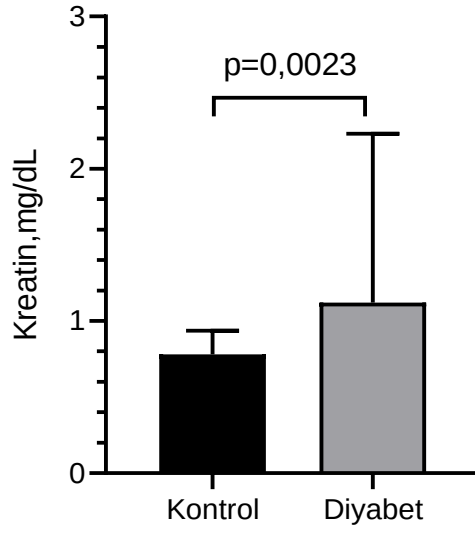
rs892066 ile HDL arasında bir korelasyon tespit edilmez iken, rs2278426 arasında negatif yönde bir korelasyon tespiti yaptık ($p=0.0480$). rs2278426 allelinde sorun olanlarda HDL nin olumlu olması yani yüksek çıkması beklenen bir durum olabilir.



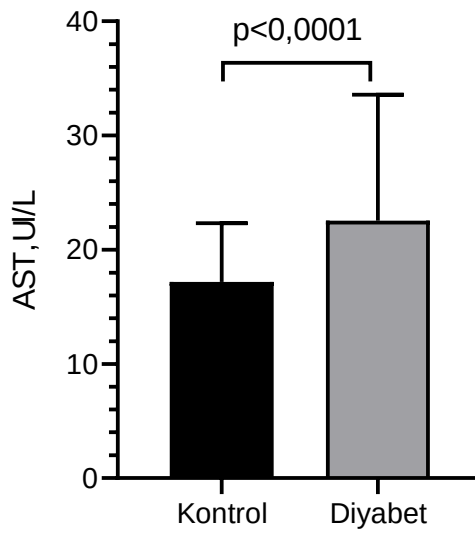
Şekil 3.5. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta Vücut Kitle İndeksinin Karşılaştırılması



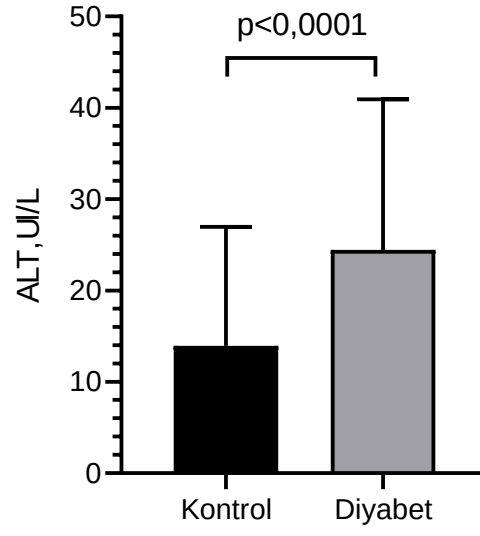
Şekil 3.6. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta Üre'nin Karşılaştırılması



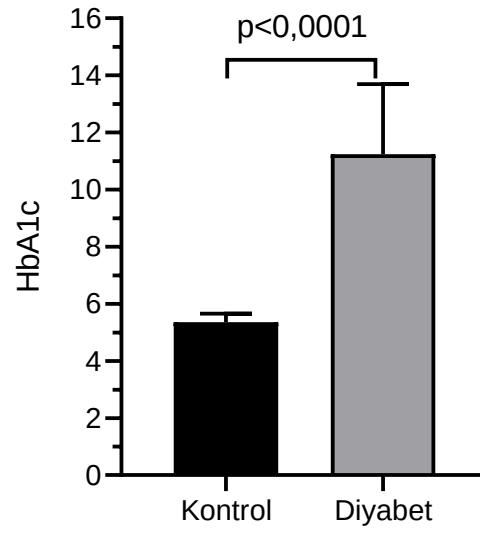
Şekil 3.7. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta Kreatin'in Karşılaştırılması



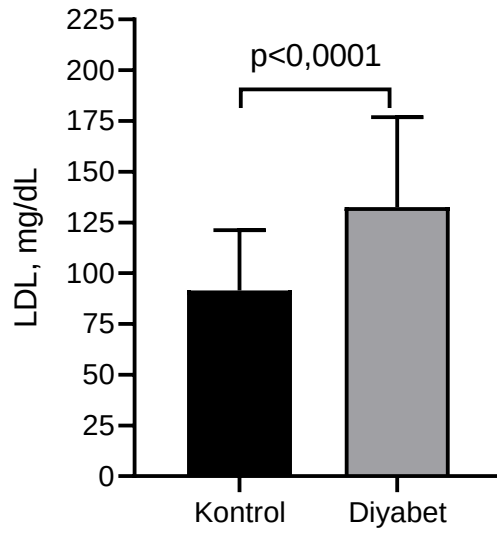
Şekil 3.8. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta AST'nin Karşılaştırılması



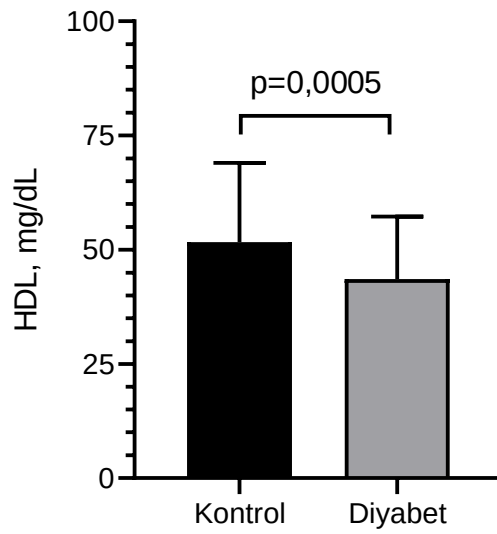
Şekil 3.9. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta ALT'nin Karşılaştırılması



Şekil 3.10 Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta HbA1c'nin Karşılaştırılması

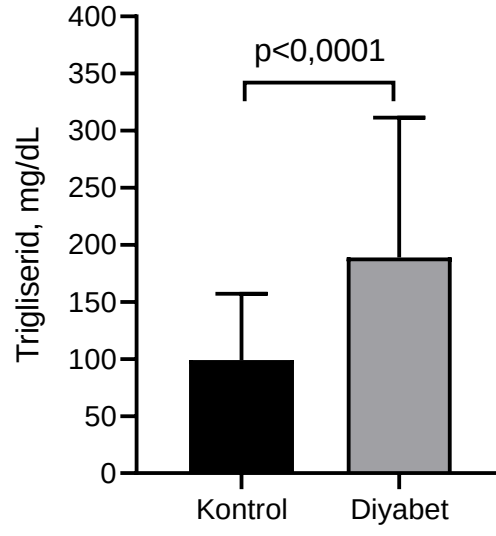


Şekil 3.11. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta LDL'nin Karşılaştırılması

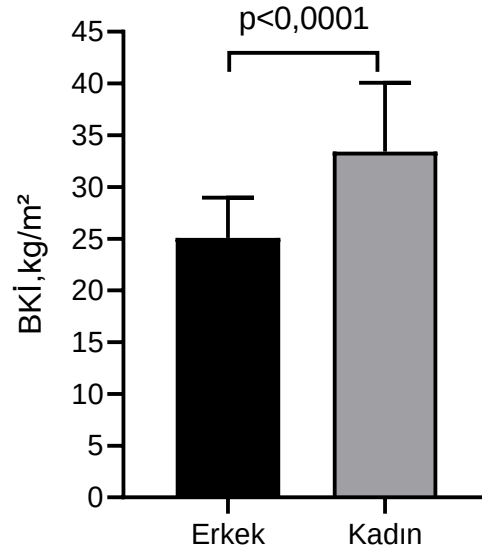


Şekil 3.12. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta HDL'nin Karşılaştırılması

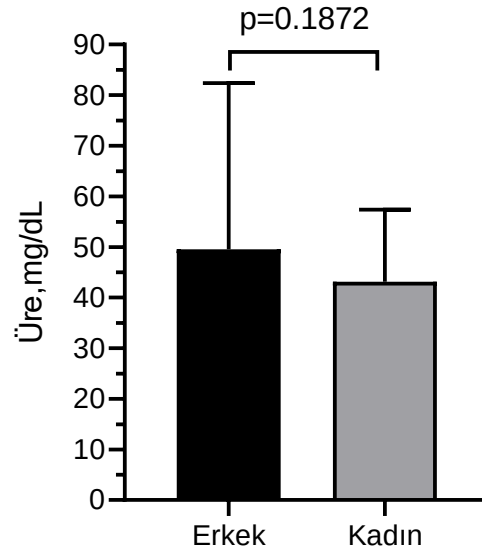
Şekil 12-19 arası kontrol ve hastaların karşılaştırılması sonucunda sadece HDL kontrol grubunda yüksek çıkmıştır (p=0,0005). Diğer parametreler hasta grubunda daha yüksek tespit edilmiştir.



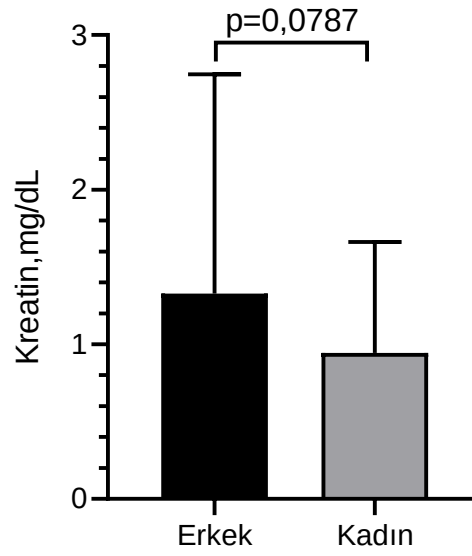
Şekil 3.13. Diyabetik Retinopati Hastaları ve Sağlıklı Grupta Trigliserid'in Karşılaştırılması



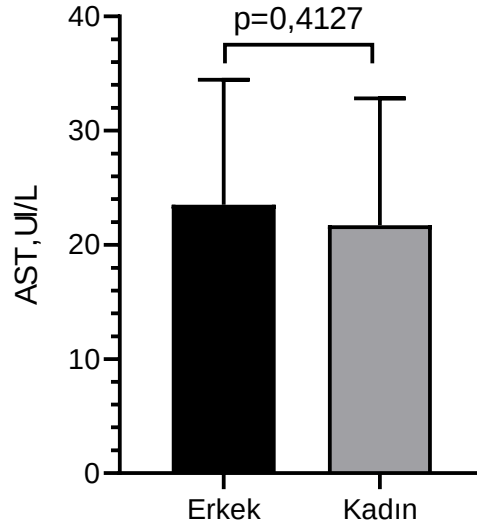
Şekil 3.14. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarının Karşılaştırılması



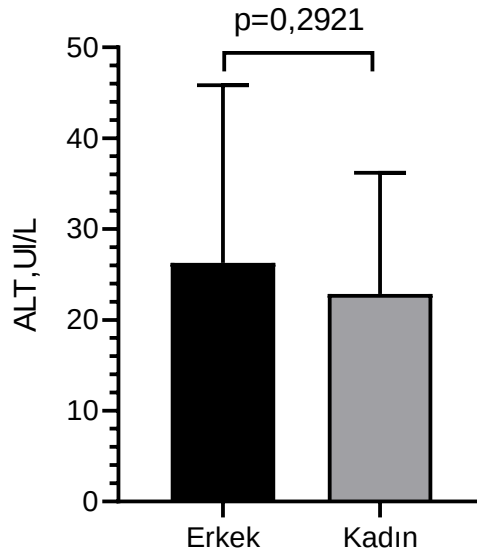
Şekil 3.15. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında Üre'nin Karşılaştırılması



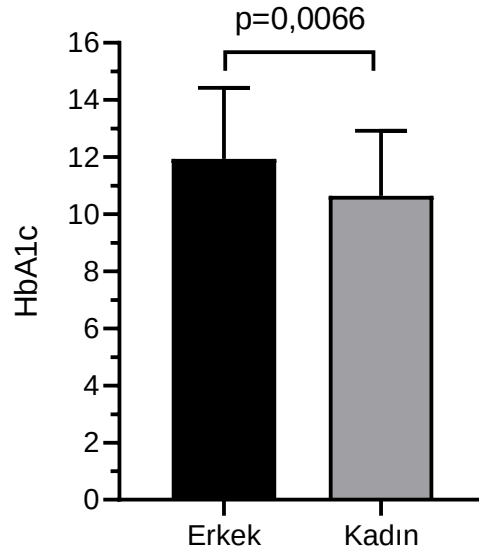
Şekil 3.16. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında Kreatin'in Karşılaştırılması



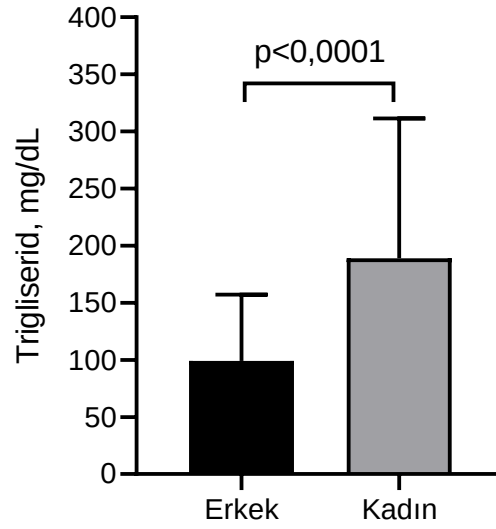
Şekil 3.17. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında AST'nin Karşılaştırılması



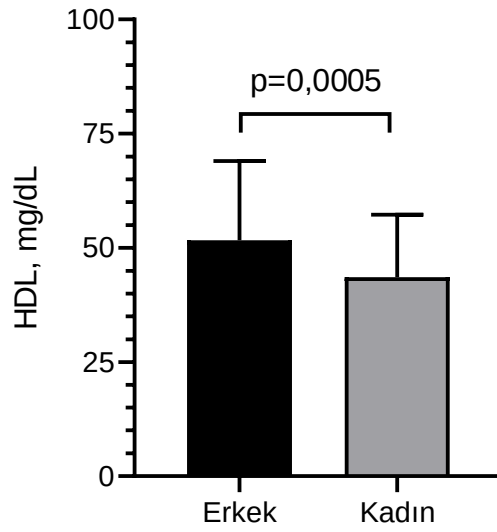
Şekil 3.18. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında ALT'nin Karşılaştırılması



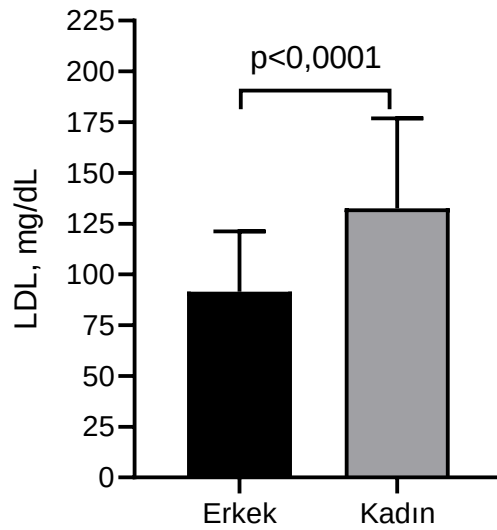
Şekil 3.19. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında HbA1c'nin Karşılaştırılması



Şekil 3.20. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında Trigliserid'in Karşılaştırılması



Şekil 3.21. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında HDL'nin Karşılaştırılması



Şekil 3.22. Diyabetik Retinopati Hastalarında Cinsiyet Gruplarında HbA1c'nin Karşılaştırılması

Şekil 20-29 arasında cinsiyete göre parametrelerin karşılaştırılması yapılmıştır. BKi, triglirid ve LDL değeri erkeklere göre kadınlarda daha yüksek çıkmıştır ($p < 0,0001$). Üre, Kreatin, AST, ALT, HbA1C, HDL değerleri erkeklerde daha yüksek çıkmıştır.

4.TARTIŞMA VE SONUÇ

Genetik, DR'de insidans, progresyon, kalıtsallık ve patogenezi gibi özelliklerin potansiyel olarak açıklanmasında önemli bir rol oynar (Simó-Servat, Hernández ve Simó, 2013). Şu ana kadar yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler DR'nin kalıtsal bir kökeni olabileceğini düşündürmektedir. Genetik çalışmalar, DR insidansında ırksal bir değişiklik olduğunu göstermektedir (Simó-Servat, Hernández ve Simó, 2013).

ANGPTL8, 198 amino asitten oluşan yeni bir salgı proteini olup, esas olarak karaciğer ve yağ dokusu tarafından salgılanır (Zhang ve Abou-Samra, 2014). Glukoz ve lipid metabolizması ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir (Abu-Farha ve ark., 2017; Siddiqa ve ark. 2017). Klinik çalışmalar, serum ANGPTL 8'in diyabet ve metabolik sendromla (Al-Daghri ve ark., 2016; Wang ve ark., 2016) ve ayrıca diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati dahil olmak üzere diyabetle ilgili kronik komplikasyonlarla (Chen ve ark., 2016; Wang ve ark., 2016) ilişkili olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmamızda ANGPTL8'e ait rs2278426 (C/T) ve rs892066 (C/G)'nin DR hastalığının patofizyolojisindeki konumunu, etkilerini ve birbirleriyle olan etkileşimlerini anlamlandırmaya ve araştırmaya çalıştık. DR, genetik çalışmalarda hala en karmaşık, heterojen, çok faktörlü bozukluklardan biri olmaya devam etmektedir (Liang ve ark., 2013). DR dünyada körlük ve görme bozukluğunun önde gelen nedenlerinden biridir ve tedavi seçenekleri sınırlıdır (Li ve ark., 2013). Dünya çapındaki araştırmalar, bu hastalığı önleyebilmenin yanı sıra geliştirmek için DR'deki patojenik mekanizmaları anlamaya odaklanmıştır (Li ve ark., 2016). Genetik çalışmalarla DR için genetik yatkınlık lokuslarının tanımlanması şimdiye kadar kayda değer ölçüde başarılı olmamıştır (Liang ve ark., 2013; Li ve ark., 2013; Li ve ark., 2016; Qiao ve ark., 2018; Matsumoto ve ark., 2000; Saleem ve ark., 2015; Narne ve ark. 2016).

Chan ve ark. (2018) yılında Asyalılarda VKI ile DM ve DR insidansı arasındaki ilişkiyi incelemiş ve hasta grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamız da da VKI hasta ve kontrol karşılaştırılmasında benzer olarak hastalarda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). Cinsiyette ise kadınlarda VKI daha yüksek çıkmıştır ($p<0,0001$). 2015-2020 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesinde yapılan bir çalışmada, hastalardaki HbA1c düzeyi azaldıkça TG/HDL-C

oranı ve TyG indeksinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu. Hastaları cinsiyetlerine göre grupladığımızda erkek hastaların HbA1c, TG/ HDL-K oranı ve TyG indeksinin kadın hastalara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Gedikli, Kalın ve Aktaş, 2022). Bizim çalışmamız da da benzer şekilde erkek hastalarda HDL yüksek iken ($p<0.0001$) Trigliserid ve LDL düzeyi kadın hastalarda daha fazla olduğu gösterilmiştir ($p<0.0005$, $p<0.0001$).

ANGPTL8'in dolaşımdaki seviyeleri, içsel enerji alımı ve harcaması ile ilişkilidir ve glikoz homeostazındaki potansiyel önemine ek olarak, lipid metabolizmasında da rol oynadığı belirtilmiştir (Zhang, ve Abou-Samra, 2013; Ren, Kim ve Smas, 2012; Tseng ve ark., 2014). ANGPTL8'in anjiyopoietin benzeri protein (Wang ve ark., 2013) ile etkileşimi, lipoprotein lipaz aktivitesinin inhibisyonunu destekler ve nihayetinde serum trigliserit (TG'ler), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol) seviyelerini modüle eder (Zhang, ve Abou-Samra, 2013; Quagliarini ve ark., 2012).

Sirinivasan ve ark. (2021) yılında Hint popülasyonunda yaptığı bir çalışmada, açlık glikozu ve trigliseritlerin bağımsız olarak DR ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Farklı bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda dolaşımdaki betatrofin konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığını gösterilmiştir. Ayrıca betatrofin, DM, SBP, BMI, FBG, HbA1C, ACR ve trigliserid süresi ile korele iken, eGFR ve HDL-C ile ters orantılı olduğu ifade edilmiştir (Chen ve ark., 2016). Farklı bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda Betatrofin, HDL-C seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir (Yi ve ark., 2015). Oldoni ve ark. (2021) yılında AGNPTL 8 seviyelerinin VKI, açlık glikozu, insülin ve TG seviyeleri ile korele olduğunu. Ancak AGNPTL8 lokusundaki AGNPTL8 seviyelerini bu parametreleri etkileyen genetik varyantların ilişkisinin olmadığını ifade etmiştir. Bizim çalışmamızda trigliserit her iki allel'de pozitif korele iken, HDL rs2278426 allel'inde negatif korelasyon göstermiştir ($p=0.0480$). Yeni tanı almış T2DM'de betatrofin ile TG arasında herhangi bir korelasyon olmadığı da bildirilmiştir (Hu ve ark., 2014). Öte yandan, tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, dolaşımdaki betatrofin ile TG arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulunmuştur (Yamada ve ark., 2015). İnsüline dirençli deneklerde betatrofin ile TG veya kolesterol arasında da benzer bir pozitif korelasyon bulunmuştur (Fenzl ve ark. 2014). Farklı bir çalışmada ise, dolaşımdaki betatrofinin TG ve toplam kolesterol ile pozitif

korelasyon gösterdiğini ifade edilmiştir (Ghasemi ve ark., 2015). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre de ANGPTL8 geninin her iki alleli ile trigliserit arasında pozitif yönlü bir korelasyon tespit edilmiştir ($p=0.395$, $p=0.0194$).

Kan şekeri, kan basıncı ve lipid düzeyi kontrolünün DR ilerlemesini önleyebileceğine ve yavaşlatabileceğine dair güçlü klinik kanıtlar vardır (Zhang ve Abou-Samra, 2014). Hastalığa yakalanma riskinin yüzdesi, genetik gibi faktörlerin de DR'nin gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. (Zhang ve Abou-Samra, 2014). ANGPTL8 ile lipid metabolizması, glukoz metabolizması ve insülin direnci arasındaki ilişki geniş çapta çalışılmıştır (Ren, Kim ve Smas, 2012; Stephens, 2012; Zhang, 2012; Rong Guo ve ark., 2016; Hu ve ark., 2014). 217 T2DM hastası ve normal glukoz toleransı olan 201 sağlıklı kontrolü olan bir grupta yapılan çalışmada, ANGPTL8 geni rs2278426 polimorfizminin T2DM'de T2DM ve cIMT ile ve ayrıca insülin direnci, glukoz ve lipid metabolizması ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. ANGPTL8 rs2278426 polimorfizminin, T2DM'deki ve cIMT sürecine insülin direnci ve glukoz metabolizması bozuklukları yoluyla olabileceği ifade edilmiştir (Guo ve ark., 2020). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da diyabet yılı ve insülin kullanımı DR'nin gelişiminde anlamlı olabileceği tespit edilmiştir ($p<0.019$, $p<0.019$).

ANGPTL8'in gen varyantlarının lipid profili ve glukoz metabolizması ile ilişkili olduğu görülmektedir (Abu-Farha ve ark., 2016; Guo ve ark., 2015). ANGPTL8 geninin rs2278426 (C/T) varyantı, Arg amino asidinin (C alleli) Trp amino asidi (T alleli) ile ikame edilmesiyle sonuçlanır. Önceki çalışmalar, rs2278426'nın (C/T) düşük LDL-C ve HDL-C ile ilişkili olduğunu ve FBS seviyesini arttırdığını göstermiştir (Abu-Farha ve ark., 2016; Quagliarini ve ark., 2012; Zhang ve Abou-Samra, 2014). Bununla birlikte, Afrikalı Amerikalı popülasyonu üzerine yapılan bir araştırma, bu varyantın sadece HDL-C'de bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Zhang ve Abou-Samra, 2014). Başka bir ANGPTL8 gen varyantı, Leu'yu Leu amino asidi ile ikame eden eş anlamlı bir dizi varyasyonu olan rs892066'dır (C/G). Kuveyt popülasyonu üzerinde yapılan bir araştırma, rs892066 (C/G) varyantı ile HDL-C ve LDL-C seviyeleri arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. (Abu-Farha ve ark., 2016). Yi ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada ilk kez tüm deneklerde serum betatropin seviyeleri ile HDL-kolesterol miktarları arasında negatif bir korelasyon gözlemlediklerini belirtmektedir. Bu bilgiye uygun olarak bizim çalışmamızda rs2278426 alleli ile HDL arasında negatif yönlü bir korelasyon ilişkisi

tespit edilmiştir ($p=0.0480$). Bu varyant yapılan diğer çalışmalar ile benzer özellik göstermektedir. Diyabetik olmayan kişiler üzerinde yapılan önceki çalışmalar, ANGPTL8 rs2278426 (C/T) polimorfizmi ile lipid profili arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Çok ırklı bir çalışma olan Dallas Kalp çalışmasında, sonuçlar Afrika kökenli Amerikalı ve Hispanik popülasyonda rs2278426'nın (C/T) T alelinin HDL-C ve LDL-C düzeylerinde önemli bir düşüşe neden olduğunu göstermiştir (Zhang ve Abou-Samra, 2014). Ancak, Avrupa-Amerika popülasyonunda ise bu alel ile LDL-C ve HDL-C arasında bir ilişki bulunmamıştır. Topluluklarda Ateroskleroz riski çalışması (ARIC) katılımcıları üzerinde yapılan başka bir çalışmada, Avrupalı Amerikalı katılımcılarda T alelinin yalnızca HDL-C'deki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Quagliarini ve ark., 2012). Ayrıca, Hanson ve ark. rs2278426 (C/T) varyantının T alelinin Kızılderililerde ve Meksikalı Amerikalılarda düşük toplam kolesterol ve HDL-C seviyeleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (Hanson ve ark., 2016).

Önceki çalışmalar, ANGPTL3'ün lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir (Lee ve ark., 2009; Shimizugawa ve ark., 2002; Shan ve ark., 2009). Ayrıca, başka bir çalışma, ANGPTL3'ün etkisizleştirilmesinin HDL-C seviyesinde önemli bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Shimamura ve ark., 2007). Bu nedenle, HDL-C biyogenezi için ANGPTL3 aktivitesinin gerekli olduğu sonucuna varılabilir. Quagliarini ve ark. ANGPTL3 aktivitesinin ANGPTL8 ile etkileşimini gerektirdiğini göstermiştir (Quagliarini ve ark., 2012). Bu nedenle, bu etkileşime müdahale eden herhangi bir faktörün HDL-C seviyesini düşürmesi mümkündür. Abu-Farha ve ark., diyabetik olmayan Arap popülasyonunda ANGPTL8 rs2278426 (C/T) varyantı ile glikoz seviyesi arasındaki ilişkiyi inceledi. Bizim sonuçlarımız uyumsuz olarak, onların çalışması, CT genotipi olan deneklerde FBS seviyesinin CC genotipi taşıyanlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir (Abu-Farha ve ark., 2016). Öte yandan, bu varyant ile HDL-C ve LDL-C arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Bizim çalışmamızda kontrol ve diyabetin karşılaştırılması sonucunda LDL diyabet grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). HDL ise kontrol grubunda daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.0005$).

İsveçli bilim adamları Espes ve ark. (2014) yılında yapmış oldukları çalışmada hastalarda betatropin ile kan lipidleri, VKİ, glukoz kontrolü veya insülin ihtiyacı arasında ilişki olmadığı, kontrollerde betatropin seviyeleri yaşla birlikte artışın olduğunu. VKİ, kan

basıncı ve LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri hastalarda ve sağlıklı kontrollerde benzer olduğu ifade edilmiştir. Çin popülasyonunda yapılan bir çalışmada açlık kan şekeri, serum total kolesterol, serum trigliserit ve HbA1c'yi DR arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (Yin ve ark., 2020). ANGPTL8 rs2278426 (C/T) polimorfizmi ve biyokimyasal faktörler hakkında rapor edilen çelişkili sonuçlar oluşturulan çalışma gruplarında ırksal farklılıklardan kaynaklanabilir. Bu bağlamda, Guo ve ark. (2015) yılında yaptıkları çalışmada, ırktaki farklılıkların ANGPTL8 rs2278426'nın (C/T) alelik ve genotipik frekansını ve ayrıca bunların diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisini etkileyebileceğini göstermiştir. Ghasemi ve ark. T2DM hastaları ve sağlıklı kontroller arasında ANGPTL8 rs2278426 (C/T) polimorfizminin genotipik ve alelik frekans dağılımında önemli bir fark olduğunu göstermiştir. Ayrıca sonuçların diğer genotiplere kıyasla CT genotipli deneklerin T2D geliştirmeye daha yatkın olduğunu göstermiştir. Yani CT genotipi taşıyan deneklerde FBS, insülin, HbA1c ve insülin direnci değerleri CC ve TT genotipleri taşıyanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Yaptıkları bu çalışma aynı zamanda CT genotipli deneklerde CC ve TT genotipleri taşıyanlara kıyasla HDL-C seviyesinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir. Öte yandan, ANGPTL8 rs892066 (C/G) polimorfizminin genotiplerinin ve allellerinin dağılımının, deneklerin biyokimyasal faktörleri ile hiçbir ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca haplotiplerin dağılımı, kontroller ve T2DM hastaları arasında anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmektedir (Ghasemi ve ark., 2019). Bu çalışmanın aksine bizim haplotip dağılımında GC alleli anlamlı bulunmuştur ($p < 0.048$).

Literatürde DR ile ANGPTL8 rs892066 ve rs2278426 alleleri arasında herhangi bir çalışma olmasa da DR hastalığında çalışılan genlere bakacak olursak. Tavakkoly-Bazzaz ve ark. – 786C allelinin DR ile oldukça fazla derecede birbiri ile ilişki olduğu ifade edilmiştir (Tavakkoly-Bazzaz ve ark., 2003). Chen ve ark. eNOS geninde G894T gen polimorfizmini çalışmışlar DR riskine sahip olduğunu bildirmişlerdir (Chen ve ark., 2007). Bu çalışma ile birlikte Santos ve ark. Brezilya toplumunda yürüttükleri bir çalışmada, Ezzidi ve ark. 872 hastada, yunan bilim adamı Gouliopoulos ve ark. yapmış olduğu çalışmada eNOS gen polimorfizmlerinin DR'nin patogenezinde rol olduğu hipotezini destekleyen veriler bulmuşlardır (Santos ve ark., 2012; Ezzidi ve ark., 2008; Gouliopoulos ve ark., 2021). ANGPTL 8 rs2278426'nın polimorfizmi, DM öncesi ve T2DM ile önemli ölçüde ilişkili ve açlık insülin seviyelerini azalttığını. Ek olarak, T aleli

olan bireyler, C alleline sahip olanlardan daha düşük insülin seviyelerine sahip olduğu ve T2DM teşhisi konduktan sonra erken insülin tedavisinden fayda görebileceklerini ifade etmişlerdir (Hou ve ark., 2020). Genel olarak, diyabetik retinopatinin şiddetinin ailesel olarak toplandığına dair kanıtlar olduğunu. Aynı ailede bir kardeşte şiddetli diyabetik retinopatinin ortaya çıkması, diyabet süresi ve zayıf glisemik kontrol gibi retinopati için diğer risk faktörleri hesaba katıldıktan sonra bile, tip 2 diyabetli diğer kardeşlerde ciddi retinopati riskinin artmasını öngörmektedir (Hallman ve ark., 2005; Hietala ve ark. 2008; Arar ve ark., 2008; The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1997). DR için yapılan genetik araştırmalara bakmaya devam edecek olursak, yapılan bir meta-analizde Aldoz Redüktaz geninde bulunan C (-106) T polimorfizminin tip 1 diyabette DR riski ile ilişkili olduğu, ancak tip 2 diyabetle ilişkili olmadığı bulunmuştur (Zhou ve ark., 2015). Katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan yollarındaki enzimleri kodlayan genler, DR'li hastalarda aşağı regüle edilir, ancak bazı polimorfizmlerin bu gözleme yatkın olup olmadığı bilinmemektedir (El-Bab ve ark., 2013). 2019 yılında 420 Çinli DR olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada rs11567245 polimorfizmi ile diyabetik retinopati insidansı ve gelişimi arasında bir ilişki olduğu ve diyabetik retinopati tedavisinde potansiyel bir hedef molekül olabileceği bildirilmiştir (Shi ve ark., 2019). Brezilyalı hastalarda MTHFR ve APOE gen polimorfizmlerinin diyabete duyarlılık ve diyabetik retinopatinin şiddeti üzerine etkisi araştırılmış, 677C>T/ MTHFR alelinin DR şiddetinde önemli bir rol oynamadığını, buna karşılık, e2/ APOE aleli, TDM2'ye yatkınlaştırıcı bir faktör olarak tespit edildiğini bildirmişlerdir (Errera ve ark., 2006). Japon ırkı üzerine yapılan bir çalışmada MTHFR (C677T) gen polimorfizmi, tip 2 diyabetik hastalarda DR'ye duyarlı olduğu, ancak diyabetik nefropatiye duyarlı olmadığı ifade edilmiştir (Maeda ve ark., 2008). Mısır popülasyonunda TCF7L2 (rs7903146) gen polimorfizminin T1DM ve T2DM, DR riski ile ilişkisini gösteren çalışmada diyabetik hastalarda TCF7L2 (rs7903146) polimorfizminin DR duyarlılığı ile ilişkisini ortaya koymuştur. Bu nedenle, TCF7L2 (rs7903146) gen polimorfizmi, Mısır popülasyonunda diyabetik retinopati için prognostik bir değere sahip olabileceği ifade edilmiştir (Shawki ve ark., 2020). Yakın bir zamanda Hint popülasyonunda yapılan bir çalışmada, CG genotipi DR (Suganthalakshmi ve ark., 2006; Uthra ve ark., 2008) ile ilişkilendirilmiştir. Fakat G allelini risk varyantı olarak kabul eden bir meta-analiz, bu polimorfizm ile DR arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir ilişki bulmamıştır (Abhary ve ark., 2009). Monika Buraczynska ve ark. yapmış olduğu çalışmada TLR4 geninin Asp 299 Gly polimorfizmi ile DM2 hastalarında erken DR başlangıcı arasında bir ilişki olduğunu ifade etmişlerdir. Bu sonuca göre G alleli, artan retinopati riskinin bir göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir (Buraczynska ve ark., 2009). Farklı bir çalışmada Kafkas popülasyonunda, Bleda ve ark., 2012 de VEGF geninin promotör bölgesinde yer alan -2578 polimorfizminin CA genotipi ile DR'yi geliştirmeye yatkınlık arasında bir ilişki bulmalarına rağmen, bu sonuç diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır (Abhary ve ark., 2009; Nakamura ve ark., 2009). Zhou ve ark. 2021 de Çin'de 200 DM ve 200 DR toplam da 400 hastada yapmış olduğu çalışmada, AQP4 gen polimorfizminin, DR'nin duyarlılığı ve ilerlemesi ile potansiyel bir ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur (Zhou, Cheng ve Wang, 2021). T2DM ve DR'li Sloven hastalarında endotelin reseptör B geni (EDNRB) polimorfizmi rs10507875 ve nitrik oksit sentaz 3 gen (NOS3) polimorfizmi rs869109213'ün ortak etkisi araştırılmış ve rs10507875 ve rs869109213 kombinasyonunun T2DM hastalarında DR duyarlılığını etkileyebileceğini göstermiştir (Bregar ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda ise DR ile kontrol arasında ANGPTL 8 genine ait genotip ve allel dağılımı açısından anlamlı bir ilişki tespit edemedik.

Ayrıca DR'li T2DM hastalarında HbA1c daha yüksek olarak belirtirken, sistolik/diyastolik kan basıncı, toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri, DR'de ise kontrol grubuna göre VKI ve HDL kolesterol düzeyleri anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiştir (Bregar ve ark., 2018). ANGPTL8'in kodlama dizisinde yer alan rs2278426 belirteci, dört bağımsız popülasyonda HDL-C ve LDL-C seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Quagliarini ve ark., 2012; Weissglas ve ark., 2013). rs2278426 polimorfizminin neden olduğu Trp ile arg değiştirme, ilk olarak ANGPTL8 protein yükünü ve muhtemelen diğer proteinlerle etkileşimini azaltır ve ikinci olarak daha büyük olan mutant kalıntı, çarpmalara ve ANGPTL8 stabilitesinde azalmaya yol açabilir (Adzhubei, Jordan ve Sunyaev, 2013; Cheng, Randall ve Baldi, 2006). 2015 yılında yapılan çalışmada rs2278426 SNP ve serum lipid parametreleri arasında etnik ve cinsiyete özgü bir ilişki olabileceğini ifade etmiştir (Gou ve ark., 2015). HbA1c'nin glisemik durumun güvenilir bir ölçüsü olduğu ve birçok dönüm noktası çalışmasıyla kanıtlandığı gibi diyabetle ilişkili komplikasyonların oluşumu ile doğrudan ilişkisi olduğu belgelenmiştir (Fortwaengler ve ark., 2017). Penno ve ark. HbA1c'nin diyabetik böbrek hastalığını öngörebildiğini ancak retinopatiyi öngöremediğini göstermiştir (Penno ve ark., 2013). Issa ve ark. ANGPTL-

8'in HbA1c ile doğrudan ve anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu, (Issa, Abd ElHafeez ve Amin, 2019) bunun tersine diğer çalışmalarda da herhangi bir anlam belirtilmemiştir (Leisher ve ark., 2018; Lee ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda Hb1Ac ile ANGPTL arasında herhangi bir anlamlılık tespiti yapılmaz iken cinsiyet ayrımında erkeklerde Hb1Ac daha yüksek çıkmıştır ($p=0.0066$).

ANGPTL8 varyantları ile cinsiyet, HbA1c değeri, diyabet yılı ve insülin kullanımı gibi değerlemelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu varyantların etkisi muhtemelen ANGPTL8 ile etkileşimini ve dolayısıyla glikoz hemostaz seviyelerini düşürmesidir. Ancak bu konunun açıklığa kavuşturulması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir

Literatür araştırmasında Diyabetik retinopati ve ANGPTL8 geni ile ilişkili doğrudan bir çalışma yoktur bu sebeple bu çalışma özgün bir çalışmadır. Çalışmalar arasında gözlemlenen tutarsızlık, çalışılan popülasyonların genetik arka planındaki farklılıklara ilişkin etnik farklılıkları yansıtabilir. Ayrıca, bu tutarsızlık, hastalarda gen ekspresyonunu değiştirebilen ve böylece farklı etnik gruplar arasında çeşitli sonuçlar veren yaşam tarzı-çevresel faktörlere bağlanabilir. Bir başka makul açıklama, incelenen polimorfizmlerin etkilerini diğer polimorfizmlerle ortaklaşa gösterebilecekleri ve daha fazla araştırma ihtiyacının altında kalabilecekleridir. Son olarak, çelişkili sonuçların, DR tanımlama kriterlerindeki ve/veya çalışılan popülasyonların örneklem büyüklüğündeki farklılıklardan kaynaklanabileceği unutulmamalıdır.

Bu çalışmanın ana sınırlaması, istatistiksel gücü azaltan sınırlı örneklem büyüklüğüdür. İkincisi ise kısıtlı hasta sayısından dolayı grupsal ayrımın yapılamaması. Üçüncüsü, serum ANGPTL8 seviyelerinin, western blot veya ELISA ile doğrulama yapılamamasıdır.

Sonuç olarak ANGPTL 8 genine ait rs 2278426 alleli ile rs 892066 alleli arasında anlamlı korelasyon ilişkisi tespit edilirken. DR ile kontrol arasında ANGPTL 8 genine ait genotip ve allel dağılımı açısından anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi. Diyabet yılı ve insülin kullanan hastalar ile rs2278426 arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. insülin kullanan ve diyabet yılının yüksek olan hastalarda rs2278426 allelinin mutant olması, hastalarda DR nin oluşmasında önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

ANGPTL8 hakkındaki mevcut bilgimiz sadece buzdağının görünen kısmını temsil ediyor ve ANGPTL8 ile ilgili kalan sorular daha fazla çalışma gerektiriyor. Bu soruların yanıtları, gelecekte ANGPTL8 hedefli tedavinin uygulanması için sağlam bir temel sağlayabilir. Özetle, DR patogenezinde yeni adaylar belirlemek için genetik bir yaklaşım, diyabetin bu yıkıcı komplikasyonunu azaltmak için hedefe yönelik terapötik stratejiler tasarlamamıza izin verecektir. Hastalık patogenezinin karmaşık doğası ve ilgili birkaç faktör göz önüne alındığında, ANGPTL8 polimorfizmlerinin DR riski ile tam ilişkisini netleştirmek için farklı çevresel faktörlere maruz kalan birden fazla etnik kökenden deneklerle daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.



5. KAYNAKLAR

- Abecasis, G. R., Auton, A., Brooks, L. D., DePristo, M. A., Durbin, R. M., Handsaker, R. E., Kang, H. M., Marth, G. T., & McVean, G. A. (2012). An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*, 491(7422), 56–65. <https://doi.org/10.1038/nature11632>
- Abhary, S., Hewitt, A. W., Burdon, K. P., & Craig, J. E. (2009). A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes*, 58(9), 2137–2147. <https://doi.org/10.2337/db09-0059>
- Abu-Farha, M., Abubaker, J., & Tuomilehto, J. (2017). ANGPTL8 (betatrophin) role in diabetes and metabolic diseases. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 33(8), 10.1002/dmrr.2919. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2919>
- Abu-Farha, M., Melhem, M., Abubaker, J., Behbehani, K., Alsmadi, O., & Elkum, N. (2016). ANGPTL8/Betatrophin R59W variant is associated with higher glucose level in non-diabetic Arabs living in Kuwaits. *Lipids in health and disease*, 15, 26. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0195-6>
- Adzhubei, I., Jordan, D. M., & Sunyaev, S. R. (2013). Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current protocols in human genetics*, Chapter 7, Unit7.20. <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76>
- Ageing, Australian Diabetes Society for the Department of Health and. Guidelines for the management of diabetic retinopathy. 2008.
- Aitken, N., Smith, S., Schwarz, C., & Morin, P. A. (2004). Single nucleotide polymorphism (SNP) discovery in mammals: a targeted-gene approach. *Molecular ecology*, 13(6), 1423–1431. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2004.02159.x>
- Al-Daghri, N. M., Rahman, S., Sabico, S., Amer, O. E., Wani, K., Ansari, M. G., Al-Attas, O. S., Kumar, S., & Alokail, M. S. (2016). Circulating betatrophin in healthy control and type 2 diabetic subjects and its association with metabolic parameters. *Journal of diabetes and its complications*, 30(7), 1321–1325. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.05.023>

- Alenad, A., Alenezi, M. M., Alokail, M. S., Wani, K., Mohammed, A. K., Alnaami, A. M., Sulimani, M., Zargar, S., Clerici, M., & Al-Daghri, N. M. (2020). Association of ANGPTL8 (Betatrophin) Gene Variants with Components of Metabolic Syndrome in Arab Adults. *Scientific reports*, 10(1), 6764. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63850-7>
- American Diabetes Association (2004). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 27 Suppl 1, S5–S10. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2007.s5>
- American Diabetes Association (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33 Suppl 1(Suppl 1), S62–S69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>
- American Diabetes Association (2010). Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes care*, 33 Suppl 1(Suppl 1), S11–S61. <https://doi.org/10.2337/dc10-S011>
- American Diabetes Association (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37 Suppl 1, S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
- American Diabetes Association (2014). Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care*, 37 Suppl 1, S14–S80. <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>
- Amin, R. H., Frank, R. N., Kennedy, A., Elliott, D., Puklin, J. E., & Abrams, G. W. (1997). Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*, 38(1), 36–47.
- Arar, N. H., Freedman, B. I., Adler, S. G., Iyengar, S. K., Chew, E. Y., Davis, M. D., Satko, S. G., Bowden, D. W., Duggirala, R., Elston, R. C., Guo, X., Hanson, R. L., Igo, R. P., Jr, Ipp, E., Kimmel, P. L., Knowler, W. C., Molineros, J., Nelson, R. G., Pahl, M. V., Quade, S. R., ... Family Investigation of Nephropathy and Diabetes Research Group (2008). Heritability of the severity of diabetic retinopathy: the FIND-Eye study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 49(9), 3839–3845. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1633>
- Arisoy A.Ö.,2004. Psikiyatrik Genetik, *Düşünen Adam*, 17(2):109-125
- Association AD. 5. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S46-S60.

- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *Lancet* (London, England), 383(9911), 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- Aydın K, Gürlek A. (2013). Diyabetin Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyonlarında Biyobelirteçlerin Yeri. *İç Hastalıkları Dergisi*; 20: 65-72.
- Bhattacharyya, O. K., Estey, E. A., Cheng, A. Y., & Canadian Diabetes Association 2008 (2009). Update on the Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 55(1), 39–43.
- Bleda, S., De Haro, J., Varela, C., Esparza, L., Ferruelo, A., & Acin, F. (2012). Vascular endothelial growth factor polymorphisms are involved in the late vascular complications in Type II diabetic patients. *Diabetes & vascular disease research*, 9(1), 68–74. <https://doi.org/10.1177/1479164111426162>
- Bregar, D., Cilenšek, I., Mankoč, S., Reschner, A., Petrovič, D., & Globočnik Petrovič, M. (2018). The joint effect of the endothelin receptor B gene (EDNRB) polymorphism rs10507875 and nitric oxide synthase 3 gene (NOS3) polymorphism rs869109213 in Slovenian patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 18(1), 80–86. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2017.2244>
- Budoff M. (2016). Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease. *The American journal of cardiology*, 118(1), 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.004>
- Buraczynska, M., Baranowicz-Gaszczyk, I., Tarach, J., & Ksiazek, A. (2009). Toll-like receptor 4 gene polymorphism and early onset of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Human immunology*, 70(2), 121–124. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2008.12.003>
- Bursell, S. E., Fonda, S. J., Lewis, D. G., & Horton, M. B. (2018). Prevalence of diabetic retinopathy and diabetic macular edema in a primary care-based teleophthalmology program for American Indians and Alaskan Natives. *PloS one*, 13(6), e0198551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198551>

- Cabrera, A. P., Monickaraj, F., Rangasamy, S., Hobbs, S., McGuire, P., & Das, A. (2020). Do Genomic Factors Play a Role in Diabetic Retinopathy?. *Journal of clinical medicine*, 9(1), 216. <https://doi.org/10.3390/jcm9010216>
- Carbone, C., Piro, G., Merz, V., Simionato, F., Santoro, R., Zecchetto, C., Tortora, G., & Melisi, D. (2018). Angiopoietin-Like Proteins in Angiogenesis, Inflammation and Cancer. *International journal of molecular sciences*, 19(2), 431. <https://doi.org/10.3390/ijms19020431>
- Cargill, M., Altshuler, D., Ireland, J., Sklar, P., Ardlie, K., Patil, N., Shaw, N., Lane, C. R., Lim, E. P., Kalyanaraman, N., Nemesh, J., Ziaugra, L., Friedland, L., Rolfe, A., Warrington, J., Lipshutz, R., Daley, G. Q., & Lander, E. S. (1999). Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nature genetics*, 22(3), 231–238. <https://doi.org/10.1038/10290>
- Chan, J., Chee, M. L., Tan, N., Cheng, C. Y., Wong, T. Y., & Sabanayagam, C. (2018). Differential effect of body mass index on the incidence of diabetes and diabetic retinopathy in two Asian populations. *Nutrition & diabetes*, 8(1), 16. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0018-0>
- Chen, C. C., Susanto, H., Chuang, W. H., Liu, T. Y., & Wang, C. H. (2016). Higher serum betatrophin level in type 2 diabetes subjects is associated with urinary albumin excretion and renal function. *Cardiovascular diabetology*, 15, 3. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0326-9>
- Chen, X., Lu, P., He, W., Zhang, J., Liu, L., Yang, Y., Liu, Z., Xie, J., Shao, S., Du, T., Su, X., Zhou, X., Hu, S., Yuan, G., Zhang, M., Zhang, H., Liu, L., Wang, D., & Yu, X. (2015). Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(1), E96–E100. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2300>
- Chen, Y., Huang, H., Zhou, J., Doumatey, A., Lashley, K., Chen, G., Agyenim-Boateng, K., Eghan, B. A., Acheampong, J., Fasanmade, O., Johnson, T., Akinsola, F. B., Okafor, G., Oli, J., Ezepue, F., Amoah, A., Akafo, S., Adeyemo, A., & Rotimi, C. N. (2007). Polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is

associated with diabetic retinopathy in a cohort of West Africans. *Molecular vision*, 13, 2142–2147.

- Cheng, J., Randall, A., & Baldi, P. (2006). Prediction of protein stability changes for single-site mutations using support vector machines. *Proteins*, 62(4), 1125–1132. <https://doi.org/10.1002/prot.20810>
- Choleau, C., Maitre, J., Elie, C., Barat, P., Bertrand, A. M., de Kerdanet, M., Le Tallec, C., Nicolino, M., Tubiana-Rufi, N., Levy-Marchal, C., Cahané, M., Robert, J. J., & le Groupe d'étude de l'aide aux jeunes diabétiques (AJD Study Group) (2015). Effet à un an de la campagne nationale de prévention de l'acidocétose au moment du diagnostic de diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent [Ketoacidosis at time of diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: effect of a national prevention campaign]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 22(4), 343–351. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2014.11.001>
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., Chasan-Taber, L., Albright, A. L., Braun, B., American College of Sports Medicine, & American Diabetes Association (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes care*, 33(12), e147–e167. <https://doi.org/10.2337/dc10-9990>
- Comlekoglu D.U.Tigrel G. (2014). Panretinal Laser Photocoagulation in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics*;7(2):25-9.
- Conti, C., Mennitto, C., Di Francesco, G., Fraticelli, F., Vitacolonna, E., & Fulcheri, M. (2017). Clinical Characteristics of Diabetes Mellitus and Suicide Risk. *Frontiers in psychiatry*, 8, 40. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00040>
- Cox, A. R., Barrandon, O., Cai, E. P., Rios, J. S., Chavez, J., Bonnyman, C. W., Lam, C. J., Yi, P., Melton, D. A., & Kushner, J. A. (2016). Resolving Discrepant Findings on ANGPTL8 in β -Cell Proliferation: A Collaborative Approach to Resolving the Betatrophin Controversy. *PloS one*, 11(7), e0159276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159276>

- Daly A. (2007). Use of insulin and weight gain: optimizing diabetes nutrition therapy. *Journal of the American Dietetic Association*, 107(8), 1386–1393. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2007.05.004>
- Danis, R. P., Davis, M. D. (2008). Proliferative diabetic retinopathy. In *Diabetic retinopathy*. Humana Press, 29-65.
- Deng, M., Lu, Z., Zheng, J., Wan, X., Chen, X., Hirayasu, K., Sun, H., Lam, Y., Chen, L., Wang, Q., Song, C., Huang, N., Gao, G. F., Jiang, Y., Arase, H., & Zhang, C. (2014). A motif in LILRB2 critical for Angptl2 binding and activation. *Blood*, 124(6), 924–935. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-549162>
- Doherty AM. (2015). Psychiatric aspects of diabetes mellitus. *BJPsych Advances*;21(6):407-16.
- El-Bab, M. F., Zaki, N. S., Mojaddidi, M. A., Al-Barry, M., & El-Beshbishy, H. A. (2013). Diabetic retinopathy is associated with oxidative stress and mitigation of gene expression of antioxidant enzymes. *International journal of general medicine*, 6, 799–806. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S40665>
- Eriksson, K. F., & Lindgärde, F. (1991). Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*, 34(12), 891–898. <https://doi.org/10.1007/BF00400196>
- Errera, F. I., Silva, M. E., Yeh, E., Maranduba, C. M., Folco, B., Takahashi, W., Pereira, A. C., Krieger, J. E., & Passos-Bueno, M. R. (2006). Effect of polymorphisms of the MTHFR and APOE genes on susceptibility to diabetes and severity of diabetic retinopathy in Brazilian patients. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 39(7), 883–888. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006000700005>
- ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the management of arterialhypertension. 2018
- Espes, D., Lau, J., & Carlsson, P. O. (2014). Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia*, 57(1), 50–53. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3071-1>
- Evert, A. B., Boucher, J. L., Cypress, M., Dunbar, S. A., Franz, M. J., Mayer-Davis, E. J., Neumiller, J. J., Nwankwo, R., Verdi, C. L., Urbanski, P., & Yancy, W. S., Jr

- (2014). Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes care*, 37 Suppl 1, S120–S143. <https://doi.org/10.2337/dc14-S120>
- Ezzidi, I., Mtiraoui, N., Mohamed, M. B., Mahjoub, T., Kacem, M., & Almawi, W. Y. (2008). Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp, 4b/a, and T-786C polymorphisms in type 2 diabetic retinopathy. *Clinical endocrinology*, 68(4), 542–546. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03089.x>
- Federation ID. IDF Diabetes Atlas. 9 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
- Fenzl, A., Itariu, B. K., Kosi, L., Fritzer-Szekeres, M., Kautzky-Willer, A., Stulnig, T. M., & Kiefer, F. W. (2014). Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. *Diabetologia*, 57(6), 1204–1208. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3208-x>
- Fortwaengler, K., Parkin, C. G., Neeser, K., Neumann, M., & Mast, O. (2017). Description of a New Predictive Modeling Approach That Correlates the Risk and Associated Cost of Well Defined Diabetes-Related Complications With Changes in Glycated Hemoglobin (HbA1c). *Journal of diabetes science and technology*, 11(2), 315–323. <https://doi.org/10.1177/1932296816662048>
- Garvey, W. T., Olefsky, J. M., Griffin, J., Hamman, R. F., & Kolterman, O. G. (1985). The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes*, 34(3), 222–234. <https://doi.org/10.2337/diab.34.3.222>
- Gedikli M.S, Kalın B.S, Aktaş A, (2022). Relationship Between HbA1c Level and Triglyceride/HDL Cholesterol Ratio and Triglyceride Glucose Index in Diabetes Patients, *Bagcilar Med Bull*;7(1):27-31 DOI: 10.4274/BMB.galenos.2022.2021-09-095
- Gelişken, Ö. (2014). Diabetic Retinopathy Diagnosis. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topic*; 7(2):71-76.

- Ghasemi, H., Karimi, J., Khodadadi, I., Saidijam, M., & Tavailani, H. (2019). Association between rs2278426 (C/T) and rs892066 (C/G) variants of ANGPTL8 (betatrophin) and susceptibility to type2 diabetes mellitus. *Journal of clinical laboratory analysis*, 33(1), e22649. <https://doi.org/10.1002/jcla.22649>
- Ghasemi, H., Tavailani, H., Khodadadi, I., Saidijam, M., & Karimi, J. (2015). Circulating Betatrophin Levels Are Associated with the Lipid Profile in Type 2 Diabetes. *Chonnam medical journal*, 51(3), 115–119. <https://doi.org/10.4068/cmj.2015.51.3.115>
- Gouliopoulos, N., Siasos, G., Oikonomou, D., Oikonomou, E., Konsola, T., Kollia, C., Athanasiou, D., Dimitropoulos, S., Rouvas, A., Kassi, E., Tousoulis, D., & Moschos, M. M. (2021). The association of T786C and G894T polymorphisms of eNOS gene with diabetic retinopathy in Greece. *European journal of ophthalmology*, 11206721211054724. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/11206721211054724>
- Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). *Ophthalmology*, 98(5 Suppl), 786–806.
- Grey, R. H., Burns-Cox, C. J., & Hughes, A. (1989). Blind and partial sight registration in Avon. *The British journal of ophthalmology*, 73(2), 88–94. <https://doi.org/10.1136/bjo.73.2.88>
- Grubu UDK. (2019). TURKDIAB Diyabet Tanı Ve Tedavi Rehberi 2019. 9 ed: Türkiye Diyabet Vakfı;
- Guo, C., Zhao, L., Ding, Y., Zhao, Z., Wang, C., Li, L., Cai, Z., Li, Y., Xia, H., Zhu, Z., Yu, F., Dai, M., Deng, X., & Yuan, G. (2020). ANGPTL8 Gene Polymorphism rs2278426 Is Related to Carotid Intima-Media Thickness in T2DM. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 13, 4519–4528. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S274759>
- Guo, T., Yin, R. X., Wu, J., Lin, Q. Z., Shi, G. Y., Shen, S. W., Sun, J. Q., Li, H., Lin, W. X., & Yan, D. Z. (2015). Association of the angiopoietin-like protein 8 rs2278426

- polymorphism and several environmental factors with serum lipid levels. *Molecular medicine reports*, 12(3), 3285–3296. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3825>
- Gusarova, V., Alexa, C. A., Na, E., Stevis, P. E., Xin, Y., Bonner-Weir, S., Cohen, J. C., Hobbs, H. H., Murphy, A. J., Yancopoulos, G. D., & Gromada, J. (2014). ANGPTL8/betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion. *Cell*, 159(3), 691–696. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.027>
- Hallman, D. M., Huber, J. C., Jr, Gonzalez, V. H., Klein, B. E., Klein, R., & Hanis, C. L. (2005). Familial aggregation of severity of diabetic retinopathy in Mexican Americans from Starr County, Texas. *Diabetes care*, 28(5), 1163–1168. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1163>
- Hamilton AMP, Ulbig MW, Polkinghome P. (1996). Management of diabetic retinopathy. London: BMJ Publishing Group.
- Hammes H-P, Porta M (eds) (2010): Experimental Approaches to Diabetic Retinopathy. *Front Diabetes*. Basel, Karger, vol 20, pp 1–19 <https://doi.org/10.1159/000262659>
- Hanson, R. L., Leti, F., Tsinajinnie, D., Kobes, S., Puppala, S., Curran, J. E., Almasy, L., Lehman, D. M., Blangero, J., Duggirala, R., & DiStefano, J. K. (2016). The Arg59Trp variant in ANGPTL8 (betatrophin) is associated with total and HDL-cholesterol in American Indians and Mexican Americans and differentially affects cleavage of ANGPTL3. *Molecular genetics and metabolism*, 118(2), 128–137. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.04.007>
- Harris, M. I., Klein, R., Cowie, C. C., Rowland, M., & Byrd-Holt, D. D. (1998). Is the risk of diabetic retinopathy greater in non-Hispanic blacks and Mexican Americans than in non-Hispanic whites with type 2 diabetes? A U.S. population study. *Diabetes care*, 21(8), 1230–1235. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.8.1230>
- Harris, M. I., Klein, R., Welborn, T. A., & Knuiman, M. W. (1992). Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes care*, 15(7), 815–819. <https://doi.org/10.2337/diacare.15.7.815>

- Hietala, K., Forsblom, C., Summanen, P., Groop, P. H., & FinnDiane Study Group (2008). Heritability of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes*, 57(8), 2176–2180. <https://doi.org/10.2337/db07-1495>
- Hirsch, I. B., & Brownlee, M. (2010). Beyond hemoglobin A1c--need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications. *JAMA*, 303(22), 2291–2292. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.785>
- Hordern, M. D., Dunstan, D. W., Prins, J. B., Baker, M. K., Singh, M. A., & Coombes, J. S. (2012). Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: a position statement from Exercise and Sport Science Australia. *Journal of science and medicine in sport*, 15(1), 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2011.04.005>
- Hou, G., Tang, Y., Ren, L., Guan, Y., Hou, X., & Song, G. (2020). The ANGPTL8 rs2278426 (C/T) Polymorphism Is Associated with Prediabetes and Type 2 Diabetes in a Han Chinese Population in Hebei Province. *International journal of endocrinology*, 2020, 1621239. <https://doi.org/10.1155/2020/1621239>
- Hu, H., Sun, W., Yu, S., Hong, X., Qian, W., Tang, B., Wang, D., Yang, L., Wang, J., Mao, C., Zhou, L., & Yuan, G. (2014). Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, 37(10), 2718–2722. <https://doi.org/10.2337/dc14-0602>
- İnan Ü.Ü.(2014). Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics*;4(3):1-15.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). *Lancet* (London, England), 352(9131), 837–853.
- International diabetes federation diabetes atlas 9. edition. <https://www.diabetesatlas.org/en/> Erişim tarihi: 08.02.2021.
- Issa, Y. A., Abd ElHafeez, S. S., & Amin, N. G. (2019). The potential role of angiopoietin-like protein-8 in type 2 diabetes mellitus: a possibility for predictive diagnosis and targeted preventive measures?. *The EPMA journal*, 10(3), 239–248. <https://doi.org/10.1007/s13167-019-00180-3>

- Ito, Y., Oike, Y., Yasunaga, K., Hamada, K., Miyata, K., Matsumoto, S., Sugano, S., Tanihara, H., Masuho, Y., & Suda, T. (2003). Inhibition of angiogenesis and vascular leakiness by angiopoietin-related protein 4. *Cancer research*, 63(20), 6651–6657.
- Jayakanthan S, McCann C, Lutsenko S (2019). Chapter 4 - Biochemical and Cellular Properties of ATP7B Variants, Pathogenesis, Molecular Mechanisms, Diagnosis, Treatment and Monitoring, Pages 33-50,
- Jonas J. B. (2007). Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic retinopathy. *Developments in ophthalmology*, 39, 96–110. <https://doi.org/10.1159/000098502>
- Jones, N., Iljin, K., Dumont, D. J., & Alitalo, K. (2001). Tie receptors: new modulators of angiogenic and lymphangiogenic responses. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 2(4), 257–267. <https://doi.org/10.1038/35067005>
- Kayaalp O, Gürlek A. (2005). İnsülin, Oral Antidiyabetik İlaçlar ve Glukagon, In: Tıbbi Farmakoloji HacettepeTaş, Ankara, 11;2; 1039-1078.
- Kesavulu, M. M., Giri, R., Kameswara Rao, B., & Apparao, C. (2000). Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes & metabolism*, 26(5), 387–392.
- Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., Nathan, D. M., & Diabetes Prevention Program Research Group (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*, 346(6), 393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
- Koishi, R., Ando, Y., Ono, M., Shimamura, M., Yasumo, H., Fujiwara, T., Horikoshi, H., & Furukawa, H. (2002). Angptl3 regulates lipid metabolism in mice. *Nature genetics*, 30(2), 151–157. <https://doi.org/10.1038/ng814>
- Kurumu THS. Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi, Ankara. Sağlık Bakanlığı Yayınları. 2017(1070).
- Kurumu THS. Erişkin Diyabetli Bireyler İçin Eğitimci Rehberi, Ankara. Sağlık Bakanlığı Yayınları. 2015(945).

- Lee, E. C., Desai, U., Gololobov, G., Hong, S., Feng, X., Yu, X. C., Gay, J., Wilganowski, N., Gao, C., Du, L. L., Chen, J., Hu, Y., Zhao, S., Kirkpatrick, L., Schneider, M., Zambrowicz, B. P., Landes, G., Powell, D. R., & Sonnenburg, W. K. (2009). Identification of a new functional domain in angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) and angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) involved in binding and inhibition of lipoprotein lipase (LPL). *The Journal of biological chemistry*, 284(20), 13735–13745. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807899200>
- Lee, E. T., Russell, D., Morris, T., Warn, A., Kingsley, R., & Ogola, G. (2005). Visual impairment and eye abnormalities in Oklahoma Indians. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill.: 1960), 123(12), 1699–1704. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.12.1699>
- Lee, S. H., Rhee, M., Kwon, H. S., Park, Y. M., & Yoon, K. H. (2018). Serum Betatrophin Concentrations and the Risk of Incident Diabetes: A Nested Case-Control Study from Chungju Metabolic Disease Cohort. *Diabetes & metabolism journal*, 42(1), 53–62. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.42.1.53>
- Leihner A, Muendlein A, Geiger K, Saely H.H, Brandtner E, Ebner J, Larcher B, Mader A, Fraunberger P, Drexel H; (2018). Betatrophin Is Associated with Type 2 Diabetes and Markers of Insulin Resistance. *Diabetes* 1 July 2018; 67 (Supplement_1): 2445–PUB. <https://doi.org/10.2337/db18-2445-PUB>
- Li, J., Cai, W., Zhang, W., Zhu, W. F., Liu, Y., Yue, L. X., Zhu, L. Y., Xiao, J. R., Liu, J. Y., & Xu, J. X. (2016). Polymorphism 2184A/G in the AGER gene is not associated with diabetic retinopathy in Han Chinese patients with type 2 diabetes. *The Journal of international medical research*, 44(3), 520–528. <https://doi.org/10.1177/0300060516638990>
- Li, N., Yang, X. F., Gu, H., Deng, Y., Xu, J., Ma, K., & Liu, N. P. (2013). *Chinese journal of ophthalmology*, 49(1), 52–57.
- Liang, S., Pan, M., Hu, N., Wu, Y. Y., Chen, H., Zhu, J. H., Guan, H. J., & Sang, A. M. (2013). Association of angiotensin-converting enzyme gene 2350 G/A polymorphism with diabetic retinopathy in Chinese Han population. *Molecular biology reports*, 40(1), 463–468. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2081-2>

- Maahs, D. M., West, N. A., Lawrence, J. M., & Mayer-Davis, E. J. (2010). Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 39(3), 481–497. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.011>
- Maeda, M., Yamamoto, I., Fukuda, M., Motomura, T., Nishida, M., Nonen, S., Fujio, Y., Kasayama, S., & Azuma, J. (2008). MTHFR gene polymorphism is susceptible to diabetic retinopathy but not to diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Journal of diabetes and its complications*, 22(2), 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2006.12.002>
- Matsumoto, A., Iwashima, Y., Abiko, A., Morikawa, A., Sekiguchi, M., Eto, M., & Makino, I. (2000). Detection of the association between a deletion polymorphism in the gene encoding angiotensin I-converting enzyme and advanced diabetic retinopathy. *Diabetes research and clinical practice*, 50(3), 195–202. [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(00\)00194-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(00)00194-7)
- Maurer, L., Schwarz, F., Fischer-Rosinsky, A., Schlueter, N., Brachs, S., Möhlig, M., Pfeiffer, A., Mai, K., Spranger, J., & Bobbert, T. (2017). Renal function is independently associated with circulating betatrophin. *PloS one*, 12(3), e0173197.
- Melek E. 2018, Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda betatrophin düzeylerinin araştırılması, uzmanlık tezi, firat üniversitesi, tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi)
- Mitrakou, A., Kelley, D., Moka, M., Veneman, T., Pangburn, T., Reilly, J., & Gerich, J. (1992). Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *The New England journal of medicine*, 326(1), 22–29. <https://doi.org/10.1056/NEJM199201023260104>
- Nagi, D. K., Pettitt, D. J., Bennett, P. H., Klein, R., & Knowler, W. C. (1997). Diabetic retinopathy assessed by fundus photography in Pima Indians with impaired glucose tolerance and NIDDM. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 14(6), 449–456. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199706\)14:6<449::AID-DIA367>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199706)14:6<449::AID-DIA367>3.0.CO;2-D)
- Nakagawa, T., Tanabe, K., Croker, B. P., Johnson, R. J., Grant, M. B., Kosugi, T., & Li, Q. (2011). Endothelial dysfunction as a potential contributor in diabetic

- nephropathy. *Nature reviews. Nephrology*, 7(1), 36–44.
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.152>
- Nakamura, S., Iwasaki, N., Funatsu, H., Kitano, S., & Iwamoto, Y. (2009). Impact of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 247(1), 21–26.
<https://doi.org/10.1007/s00417-008-0915-3>
- Narne, P., Ponnaluri, K. C., Siraj, M., & Ishaq, M. (2016). Association Analysis of Polymorphisms in Genes Related to Oxidative Stress in South Indian Type 2 Diabetic Patients with Retinopathy. *Ophthalmic genetics*, 37(1), 1–8.
<https://doi.org/10.3109/13816810.2014.895015>
- Ng D. P. (2010). Human genetics of diabetic retinopathy: current perspectives. *Journal of ophthalmology*, 2010, 172593. <https://doi.org/10.1155/2010/172593>
- Oike, Y., Yasunaga, K., Ito, Y., Matsumoto, S., Maekawa, H., Morisada, T., Arai, F., Nakagata, N., Takeya, M., Masuho, Y., & Suda, T. (2003). Angiopoietin-related growth factor (AGF) promotes epidermal proliferation, remodeling, and regeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(16), 9494–9499.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1531901100>
- Oldoni, F., Bass, K., Kozlitina, J., Hudson, H., Shihanian, L. M., Gusarova, V., Cohen, J. C., & Hobbs, H. H. (2021). Genetic and Metabolic Determinants of Plasma Levels of ANGPTL8. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(6), 1649–1667. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab120>
- Onat A, Can G, Çoban N, Dönmez İ, Çakır H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Yüksel H. (2016). Lipoprotein(a) level and MIF gene variant predict incident metabolic syndrome and mortality. *J Investig Med*; 64:392-9
- Organization WH. Global report on diabetes. Geneva; 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257> Erişim tarihi: 08.02.2021.
- Organization., World Health. Prevention of blindness from diabetes mellitus. 2006.

- Özkaya, M. O., SA, K. (2014). Gestasyonel diyabet: Güncel durum. *Perinatoloji Dergisi*, 22(2), 105-109.
- Pardianto G; <Please add first missing authors to populate metadata.> (2005). "Understanding diabetic retinopathy". *Mimbar Ilmiah Oftalmologi Indonesia*. Cilt 2. ss. 65-6.
- Penno, G., Solini, A., Bonora, E., Fondelli, C., Orsi, E., Zerbini, G., Morano, S., Cavalot, F., Lamacchia, O., Laviola, L., Nicolucci, A., Pugliese, G., & Renal Insufficiency And Cardiovascular Events Study Group (2013). HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes care*, 36(8), 2301–2310. <https://doi.org/10.2337/dc12-2264>
- Prevalence of Diagnosed Diabetes|Diabetes|CDC. (2021). Availableonline: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statisticsreport/diagnosed-diabetes.html>.
- Qiao, Y. C., Wang, M., Pan, Y. H., Zhang, X. X., Tian, F., Chen, Y. L., & Zhao, H. L. (2018). The relationship between ACE/AGT gene polymorphisms and the risk of diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*, 19(1), 1470320317752955. <https://doi.org/10.1177/1470320317752955>
- Quagliarini, F., Wang, Y., Kozlitina, J., Grishin, N. V., Hyde, R., Boerwinkle, E., Valenzuela, D. M., Murphy, A. J., Cohen, J. C., & Hobbs, H. H. (2012). Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(48), 19751–19756. <https://doi.org/10.1073/pnas.1217552109>
- Ray, D., Mishra, M., Ralph, S., Read, I., Davies, R., & Brenchley, P. (2004). Association of the VEGF gene with proliferative diabetic retinopathy but not proteinuria in diabetes. *Diabetes*, 53(3), 861–864. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.861>
- Ren, G., Kim, J. Y., & Smas, C. M. (2012). Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *American journal of*

- physiology. *Endocrinology and metabolism*, 303(3), E334–E351.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00084.2012>
- Rong Guo, X., Li Wang, X., Chen, Y., Hong Yuan, Y., Mei Chen, Y., Ding, Y., Fang, J., Jiao Bian, L., & Sheng Li, D. (2016). ANGPTL8/betatrophin alleviates insulin resistance via the Akt-GSK3 β or Akt-FoxO1 pathway in HepG2 cells. *Experimental cell research*, 345(2), 158–167.
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.09.012>
- Saleem, S., Azam, A., Maqsood, S. I., Muslim, I., Bashir, S., Fazal, N., Riaz, M., Ali, S. H., Niazi, M. K., Ishaq, M., Waheed, N. K., Qamar, R., & Azam, M. (2015). Role of ACE and PAI-1 Polymorphisms in the Development and Progression of Diabetic Retinopathy. *PloS one*, 10(12), e0144557.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144557>
- Santos, K. G., Crispim, D., Canani, L. H., Ferrugem, P. T., Gross, J. L., & Roisenberg, I. (2012). Relationship of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms with diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes. *Ophthalmic genetics*, 33(1), 23–27.
<https://doi.org/10.3109/13816810.2011.620057>
- Santulli G. (2014). Angiopoietin-like proteins: a comprehensive look. *Frontiers in endocrinology*, 5, 4. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00004>
- Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B., Tuomilehto, J., & TURDEP-II Study Group (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*, 28(2), 169–180. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9771-5>
- Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Bastar, I., Tütüncü, Y., Sargin, M., Dinççag, N., Karsidag, K., Kalaça, S., Ozcan, C., & King, H. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*, 25(9), 1551–1556. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.9.1551>

- Scanlon, P. H., Aldington, S. J., & Stratton, I. M. (2013). Epidemiological issues in diabetic retinopathy. *Middle East African journal of ophthalmology*, 20(4), 293–300. <https://doi.org/10.4103/0974-9233.120007>
- Shan, L., Yu, X. C., Liu, Z., Hu, Y., Sturgis, L. T., Miranda, M. L., & Liu, Q. (2009). The angiopoietin-like proteins ANGPTL3 and ANGPTL4 inhibit lipoprotein lipase activity through distinct mechanisms. *The Journal of biological chemistry*, 284(3), 1419–1424. <https://doi.org/10.1074/jbc.M808477200>
- Shawki, H. A., M Abo-Hashem, E., Youssef, M. M., Shahin, M., & Elzebery, R. (2020). Association of transcription factor 7-like 2 (rs7903146) gene polymorphism with diabetic retinopathy. *Ophthalmic genetics*, 41(5), 420–426. <https://doi.org/10.1080/13816810.2020.1780620>
- Shi, Y. L., Shi, M. Y., Yin, L. Z., Shang, J. M., & Zhuang, J. Y. (2019). IL-10 gene polymorphism in diabetic retinopathy. *European review for medical and pharmacological sciences*, 23(12), 5059–5064. https://doi.org/10.26355/eurrev_201906_18169
- Shimamura, M., Matsuda, M., Yasumo, H., Okazaki, M., Fujimoto, K., Kono, K., Shimizugawa, T., Ando, Y., Koishi, R., Kohama, T., Sakai, N., Kotani, K., Komuro, R., Ishida, T., Hirata, K., Yamashita, S., Furukawa, H., & Shimomura, I. (2007). Angiopoietin-like protein3 regulates plasma HDL cholesterol through suppression of endothelial lipase. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 27(2), 366–372. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000252827.51626.89>
- Shimizugawa, T., Ono, M., Shimamura, M., Yoshida, K., Ando, Y., Koishi, R., Ueda, K., Inaba, T., Minekura, H., Kohama, T., & Furukawa, H. (2002). ANGPTL3 decreases very low density lipoprotein triglyceride clearance by inhibition of lipoprotein lipase. *The Journal of biological chemistry*, 277(37), 33742–33748. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203215200>
- Siddiqua, A., Cirillo, E., Tareen, S., Ali, A., Kutmon, M., Eijssen, L., Ahmad, J., Evelo, C. T., & Coort, S. L. (2017). Visualizing the regulatory role of Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) in glucose and lipid metabolic pathways. *Genomics*, 109(5-6), 408–418. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2017.06.006>

- Simó-Servat, O., Hernández, C., & Simó, R. (2013). Genetics in diabetic retinopathy: current concepts and new insights. *Current genomics*, 14(5), 289–299. <https://doi.org/10.2174/13892029113149990008>
- Sonmez, A., Haymana, C., Bayram, F., Salman, S., Dizdar, O. S., Gurkan, E., Kargili Carliloglu, A., Barcin, C., Sabuncu, T., Satman, I., & TEMD Study Group (2018). Turkish nationwide survey of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMd study). *Diabetes research and clinical practice*, 146, 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.09.010>
- Srinivasan, S., Singh, P., Kulothungan, V., Sharma, T., & Raman, R. (2020). Relationship between triglyceride glucose index, retinopathy and nephropathy in Type 2 diabetes. *Endocrinology, diabetes & metabolism*, 4(1), e00151. <https://doi.org/10.1002/edm2.151>
- Stephens J. M. (2012). RIFL aims to be a new player in lipid metabolism. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 303(3), E332–E333. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00169.2012>
- Stevens, A., Soden, J., Brenchley, P. E., Ralph, S., & Ray, D. W. (2003). Haplotype analysis of the polymorphic human vascular endothelial growth factor gene promoter. *Cancer research*, 63(4), 812–816.
- Su, X., Zhang, G., Cheng, Y., & Wang, B. (2021). New insights into ANGPTL8 in modulating the development of cardio-metabolic disorder diseases. *Molecular biology reports*, 48(4), 3761–3771. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06335-8>
- Suganthalakshmi, B., Anand, R., Kim, R., Mahalakshmi, R., Karthikprakash, S., Namperumalsamy, P., & Sundaresan, P. (2006). Association of VEGF and eNOS gene polymorphisms in type 2 diabetic retinopathy. *Molecular vision*, 12, 336–341.
- Syvänen A. C. (2001). Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nature reviews. Genetics*, 2(12), 930–942. <https://doi.org/10.1038/35103535>
- Szypowska, A., Ramotowska, A., Grzechnik-Gryziak, M., Szypowski, W., Pasierb, A., & Piechowiak, K. (2016). High Frequency of Diabetic Ketoacidosis in Children

- with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *Journal of diabetes research*, 2016, 9582793. <https://doi.org/10.1155/2016/9582793>
- Tavakkoly-Bazzaz J, Boulton AJM, Pravica V, Hutchinson IV. (2003). eNOS gene polymorphism in type 1 diabetes and its microangiopathic complications. *Diabetes Metab*;29(Suppl2):S42.
- TEMED. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. 12 ed. Ankara 2019.
- Tseng, Y. H., Yeh, Y. H., Chen, W. J., & Lin, K. H. (2014). Emerging regulation and function of betatrophin. *International journal of molecular sciences*, 15(12), 23640–23657. <https://doi.org/10.3390/ijms151223640>
- Turan, E., Kulaksızoğlu, M. (2015). Tip 2 diyabet tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31, 86-94.
- Uthra, S., Raman, R., Mukesh, B. N., Rajkumar, S. A., Padmaja, K. R., Paul, P. G., Lakshmipathy, P., Gnanamoorthy, P., Sharma, T., McCarty, C. A., & Kumaramanickavel, G. (2008). Association of VEGF gene polymorphisms with diabetic retinopathy in a south Indian cohort. *Ophthalmic genetics*, 29(1), 11–15. <https://doi.org/10.1080/13816810701663527>
- Verbeeten, K. C., Elks, C. E., Daneman, D., & Ong, K. K. (2011). Association between childhood obesity and subsequent Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 28(1), 10–18. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03160.x>
- Wang, H., Lai, Y., Han, C., Liu, A., Fan, C., Wang, H., Zhang, H., Ding, S., Teng, W., & Shan, Z. (2016). The Effects of Serum ANGPTL8/betatrophin on the Risk of Developing the Metabolic Syndrome - A Prospective Study. *Scientific reports*, 6, 28431. <https://doi.org/10.1038/srep28431>
- Wang, Y. Y., Zhang, D., Jiang, Z. Y., Lu, X. Q., Zheng, X., Yu, Y. J., Wang, Y. G., & Dong, J. (2016). Positive Association Between Betatrophin and Diabetic Retinopathy Risk in Type 2 Diabetes Patients. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 48(3), 169–173. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1550009>

- Wang, Y., Quagliarini, F., Gusarova, V., Gromada, J., Valenzuela, D. M., Cohen, J. C., & Hobbs, H. H. (2013). Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(40), 16109–16114. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315292110>
- Warpeha, K. M., & Chakravarthy, U. (2003). Molecular genetics of microvascular disease in diabetic retinopathy. *Eye (London, England)*, 17(3), 305–311. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700348>
- Weber, J. L., David, D., Heil, J., Fan, Y., Zhao, C., & Marth, G. (2002). Human diallelic insertion/deletion polymorphisms. *American journal of human genetics*, 71(4), 854–862. <https://doi.org/10.1086/342727>
- Weissglas-Volkov, D., Aguilar-Salinas, C. A., Nikkola, E., Deere, K. A., Cruz-Bautista, I., Arellano-Campos, O., Muñoz-Hernandez, L. L., Gomez-Munguia, L., Ordoñez-Sánchez, M. L., Reddy, P. M., Lusi, A. J., Matikainen, N., Taskinen, M. R., Riba, L., Cantor, R. M., Sinsheimer, J. S., Tusie-Luna, T., & Pajukanta, P. (2013). Genomic study in Mexicans identifies a new locus for triglycerides and refines European lipid loci. *Journal of medical genetics*, 50(5), 298–308. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101461>
- Wolf, A. M., Conaway, M. R., Crowther, J. Q., Hazen, K. Y., L Nadler, J., Oneida, B., Bovbjerg, V. E., & Improving Control with Activity and Nutrition (ICAN) Study (2004). Translating lifestyle intervention to practice in obese patients with type 2 diabetes: Improving Control with Activity and Nutrition (ICAN) study. *Diabetes care*, 27(7), 1570–1576. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.7.1570>
- Xu, H., Curtis, T., & Stitt, A. (2014). Pathophysiology and Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. In *Diapedia, The Living Textbook of Diabetes* <https://doi.org/10.14496/dia.7104343513.14>
- Yamada, H., Saito, T., Aoki, A., Asano, T., Yoshida, M., Ikoma, A., Kusaka, I., Toyoshima, H., Kakei, M., & Ishikawa, S. E. (2015). Circulating betatrophin is elevated in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Endocrine journal*, 62(5), 417–421. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0525>

- Yau, J. W., Rogers, S. L., Kawasaki, R., Lamoureux, E. L., Kowalski, J. W., Bek, T., Chen, S. J., Dekker, J. M., Fletcher, A., Grauslund, J., Haffner, S., Hamman, R. F., Ikram, M. K., Kayama, T., Klein, B. E., Klein, R., Krishnaiah, S., Mayurasakorn, K., O'Hare, J. P., Orchard, T. J., ... Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group (2012). Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*, 35(3), 556–564. <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>
- Yi, M., Chen, R. P., Yang, R., Guo, X. F., Zhang, J. C., & Chen, H. (2015). Betatrophin Acts as a Diagnostic Biomarker in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Negatively Associated with HDL-Cholesterol. *International journal of endocrinology*, 2015, 479157. <https://doi.org/10.1155/2015/479157>
- Yin, L., Zhang, D., Ren, Q., Su, X., & Sun, Z. (2020). Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: A community based cross-sectional study. *Medicine*, 99(9), e19236. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019236>
- Yki-Järvinen H. (2001). Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 24(4), 758–767. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.758>
- Yoshioka, K., Yoshida, T., Takakura, Y., Umekawa, T., Kogure, A., Toda, H., & Yoshikawa, T. (2005). Relation between polymorphisms G1704T and G82S of rage gene and diabetic retinopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Internal medicine* (Tokyo, Japan), 44(5), 417–421. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.44.417>
- Yue, S., Wu, J., Zhang, J., Liu, L., & Chen, L. (2016). The Relationship between Betatrophin Levels in Blood and T2DM: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Disease markers*, 2016, 9391837. <https://doi.org/10.1155/2016/9391837>
- Zhang R. (2012). Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochemical and biophysical research communications*, 424(4), 786–792. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.038>

- Zhang, R., & Abou-Samra, A. B. (2013). Emerging roles of Lipasin as a critical lipid regulator. *Biochemical and biophysical research communications*, 432(3), 401–405. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.01.129>
- Zhang, R., & Abou-Samra, A. B. (2014). A dual role of lipasin (betatrophin) in lipid metabolism and glucose homeostasis: consensus and controversy. *Cardiovascular diabetology*, 13, 133. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0133-8>
- Zhang, R., Li, Y., Zhang, S., Cai, X., Zhou, X., & Ji, L. (2016). The Association of Retinopathy and Plasma Glucose and HbA1c: A Validation of Diabetes Diagnostic Criteria in a Chinese Population. *Journal of diabetes research*, 2016, 4034129. <https://doi.org/10.1155/2016/4034129>
- Zhao, Y ve Singh, RP. Zhao Y, Singh RP. (2018). The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy. *Drugs in Context.*, 7:1-10.
- Zhou, M., Zhang, P., Xu, X., & Sun, X. (2015). The Relationship Between Aldose Reductase C106T Polymorphism and Diabetic Retinopathy: An Updated Meta-Analysis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 56(4), 2279–2289. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-16279>
- Zhou, X., Cheng, F. C., & Wang, H. L. (2021). Correlations of AQP4 expression and polymorphism with diabetic retinopathy. *European review for medical and pharmacological sciences*, 25(3), 1169–1176. https://doi.org/10.26355/eurrev_202102_24819
- Zoppini, G., Negri, C., Stoico, V., Casati, S., Pichiri, I., & Bonora, E. (2012). Triglyceride-high-density lipoprotein cholesterol is associated with microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental*, 61(1), 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.05.004>
- Zou, H., Duan, W., Zhang, Z., Chen, X., Lu, P., & Yu, X. (2020). The circulating ANGPTL8 levels show differences among novel subgroups of adult patients with diabetes and are associated with mortality in the subsequent 5 years. *Scientific reports*, 10(1), 12859. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69091-y>

- Zou, H. L., Wang, Y., Gang, Q., Zhang, Y., & Sun, Y. (2017). Plasma level of miR-93 is associated with higher risk to develop type 2 diabetic retinopathy. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 255(6), 1159–1166. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3638-5>
- Zubair, M., & Ahmad, J. (2019). Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 20(2), 207–217. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09492-1>

