

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**YENİ TANI TIP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SELENOPROTEİN
P'NİN PREDİKTİF DEĞERİ**

DR. GÜRKAN YARBAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2025

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**YENİ TANI TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SELENOPROTEİN
P'NİN PREDİKTİF DEĞERİ**

DR. GÜRKAN YARBAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DR. ÖĞR. ÜYESİ CAHİT UÇAR

KONYA 2025

TEŞEKKÜR

Öncelikle varlığıyla bana güç veren, sevgisini her zaman hissettiren, özellikle tezim süresince gösterdiği anlayış ve destekleri için canım eşim Uzm. Dr. Ayşenur Yarbaş'a,

Asistanlık dönemim süresince eğitimime olan katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları AD başkanımız, Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Uzmanlık tezimin oluşturulmasında, yürütülmesinde ve değerlendirilmesinde desteklerinden dolayı kıymetli tez danışmanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Cahit Uçar'a,

Biyokimyasal parametrelerinin analizinde katkılarından dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD Doç. Dr. Filiz Alkan Baylan'a,

Tezimin hazırlanması sırasında bana her konuda destek olan değerli meslektaşlarım Uzm. Dr. Cengizhan Doğan ve Asist. Dr. Mustafa Doğru başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Selenoprotein P'nin Prediktif Değeri

Dr. Gürkan Yarbaş, Uzmanlık Tezi, Konya, 2025

Amaç: Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) dünya genelinde giderek artan bir halk sağlığı sorunu olup, erken tanı ve komplikasyonların önlenmesi açısından yeni biyobelirteçlerin araştırılması önem kazanmıştır. Bu çalışmada, karaciğer kaynaklı bir hepatokin olan Selenoprotein P (SeP)'nin yeni tanı almış T2DM hastaları ve kontrol grubundaki düzeylerinin değerlendirilmesi ve metabolik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya, yeni tanı T2DM tanısı almış 39 birey ve kontrol grubu olarak 41 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik verileri, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal analizleri ve SeP düzeyleri değerlendirildi. SeP düzeyleri ile glisemik ve metabolik parametreler arasındaki ilişkiler istatistiksel analizlerle incelendi.

Bulgular: T2DM grubunda SeP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.041$). Yeni tanı T2DM hastalarında SeP ile VKİ ($p= 0.021$), trigliserit ($P=0,008$) arasında anlamlı korelasyon bulundu. Yeni tanı T2DM hastalarında SeP ile yapılan ROC Analizinde **cut off 2.86**, sensitivite **%76.9** ve spesifite **%53.7** bulunmuştur ($p=0.041$). Kontrol grubunda ailesinde DM tanısı olan ve olmayan hastaların SeP değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,038$). Kadın hastalarda kendi içinde değerlendirildiğinde SeP değeri yeni tanı T2DM hastalarında istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,018$).

Sonuç: Çalışmamız, SeP düzeylerinin yeni tanı T2DM hastalarında yükseldiğini ve bazı metabolik parametrelerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, SeP'nin T2DM'nin erken tanısında potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Selenoprotein P, Tip 2 Diabetes Mellitus, biyobelirteç, HbA1c, insülin direnci

ABSTRACT

The Predictive Value of Selenoprotein P in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Dr. Gürkan Yarbaş, Specialty Thesis, Konya, 2025

Objective: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is an increasingly prevalent global public health concern, and the search for novel biomarkers for early diagnosis and prevention of complications has gained importance. This study aimed to evaluate the levels of Selenoprotein P (SeP), a liver-derived hepatokine, in newly diagnosed T2DM patients and to investigate its relationship with metabolic parameters.

Methods: This cross-sectional study included 39 individuals newly diagnosed with T2DM and 41 healthy volunteers as the control group. Sociodemographic data, anthropometric measurements, biochemical analyses, and SeP levels of the participants were evaluated. The relationships between SeP levels and glycemic and metabolic parameters were analyzed statistically.

Results: Serum SeP levels were significantly elevated in the T2DM group compared to the control group ($p = 0.041$). Among newly diagnosed T2DM patients, SeP levels demonstrated a significant positive correlation with both body mass index ($p = 0.021$) and triglyceride levels ($p = 0.008$). Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis of SeP levels in this group identified a cut-off value of 2.86, with a sensitivity of 76.9% and a specificity of 53.7% ($p = 0.041$). In the control group, SeP levels differed significantly between individuals with and without a family history of diabetes mellitus ($p = 0.038$). Furthermore, subgroup analysis among female participants revealed significantly higher SeP levels in newly diagnosed T2DM patients compared to controls ($p = 0.018$).

Conclusion: Our study demonstrated that SeP levels are elevated in newly diagnosed T2DM patients and are associated with certain metabolic parameters. These findings suggest that SeP may serve as a potential biomarker for the early diagnosis of T2DM.

Keywords: Selenoprotein P, Type 2 Diabetes Mellitus, biomarker, HbA1c, insulin resistance

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1. Diabetes Mellitus	13
2.2 Selenoprotein P.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklemin Belirlenmesi	24
3.2. Verilerin İstatiksel Analizi	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	33
5.1 Tartışma	33
5.2 Sonuç	38
6. KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR

T2DM	:	Tip 2 Diabetes Mellitus
SeP	:	Selenoprotein P
HbA1C	:	Hemoglobin A1c
İDF	:	International Diabetes Federation
TURDEP	:	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması
APG	:	Açlık Plazma Glukozu
O.G.T.T.	:	Oral Glukoz Tolerans Testi
Se	:	Selenyum
AKT	:	Protein Kinase B (PKB) sinyal yolu
DM	:	Diabetes Mellitus
PG	:	Plazma Glukozu
BAG	:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
YRG	:	Yüksek Risk Grubu
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
IR	:	İnsülin Direnci
DKA	:	Diyabetik Ketoasidoz
HHS	:	Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
TİA	:	Geçici İskemik Atak
MET	:	Metformin
SGLT2i	:	Sodyum Glukoz ko-transporter 2 inhibitörü
GLP-1RA	:	Glukagon Benzeri Peptid 1 reseptör analogu
DPP-4i	:	Dipeptidil Peptidaz-4 Inhibitörü
TZD	:	Tiazolidindion
SU	:	Sulfonilüre
GLN	:	Glinid
AGİ	:	Alfa Glukozidaz Inhibitörü
KVH	:	Kardiyovasküler Hastalık
eGFR	:	Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hızı
TEMĐ	:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
SEC	:	Selenosistein
UGA	:	Urasil Guanin Adenin
MRNA	:	Messenger RNA

SECIS	:	Selenocysteine İnsertion Sequence
SBP1-2	:	SECIS binding protein 1-2
IL-1 β	:	İnterlökin-1 Beta
IFN γ	:	İnterferon Gama
TNF α	:	Tumor Nekroz Faktör Alfa
TGF β	:	Transforming Growth Factor Beta
ApoER2	:	Apolipoprotein E Reseptör 2
LRP1	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptör İlişkili Protein 1
LDLR	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptörü
TRNA	:	Transfer RNA
PAH	:	Pulmoner Arteryel Hipertansiyon
VEGF	:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
MDRD	:	Modification of Diet in Renal Disease
LDL-K	:	Low Density Lipoprotein- Cholesterol
HDL-K	:	High Density Lipoprotein- Cholesterol
TG	:	Trigliserit
AST	:	Aspartat Aminotransferaz
ALT	:	Alanin Aminotransferaz
KG	:	Kilogram
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
SPSS	:	Statistical Package for Social Sciences
ROC	:	Receiver Operating Characteristic
AUC	:	Eğri Altında Kalan Alan
WBC	:	White Blood Count
NEU	:	Nötrofil
HGB	:	Hemoglobin
MCV	:	Mean Corpuscular Volume
PLT	:	Platelet
HOMA-IR	:	Homeostasis Model Assessment-estimated Insulin Resistance
SEPP1	:	SELENOP Geni

TABLULAR

Tablo 1. Akut Komplikasyonlar	16
Tablo 2. Kronik Mikrovasküler Komplikasyonlar	16
Tablo 3. Kronik Makrovasküler Komplikasyonlar.....	17
Tablo 4. Kronik Ek Komplikasyonlar	17
Tablo 5. Yeni Tanı T2DM ve Kontrol Grubu Sosyodemografik Özellikleri	26
Tablo 6. Yeni Tanı T2DM ve Kontrol Grubunun Yaş/Boy/Kilo/ VKİ ile İlgili Özelliklerin Karşılaştırılması	27
Tablo 7. Yeni Tanı T2DM ve Kontrol Grubunun Kandaki Hücre Değerlerinin, Böbrek Fonksiyon Değerlerinin ve Karaciğer Fonksiyon Değerlerinin Karşılaştırılması.....	27
Tablo 8. Yeni Tanı T2DM ve Kontrol Grubunun HbA1C, Selenoprotein, Açlık Glukozu, Spot İdrar Albümin, C-Peptit Değerlerinin Karşılaştırılması	28
Tablo 9. Yeni Tanı T2DM ve Kontrol Grubunun Lipid Parametrelerin Karşılaştırılması.....	28
Tablo 10. Yeni Tanı T2DM Olan Erkek Hastaları ve Kontrol Grubu Erkek Hastalarında SeP Değerinin Karşılaştırılması	28
Tablo 11. Yeni Tanı T2DM Olan Kadın Hastaları ve Kontrol Grubu Kadın Hastalarında SeP Değerinin Karşılaştırılması	29
Tablo 12. Yeni Tanı DM Hastalarında Selenoprotein Düzeyleri ile Boy, Kilo, VKİ Değerleri ile Korelasyonu	29
Tablo 13. Yeni Tanı DM Hastalarında SeP Düzeyleri ile HbA1C, Açlık Kan Glukozu, HDL, LDL, Trigliserit, Spot İdrar Albümin/Kreatinin, C-Peptit Değerleri ile Korelasyonu	29
Tablo 14. Yeni Tanı T2DM Olan Hastalar ve Kontrol Grubunda Selenoprotein P Değerinin ROC Analizi	30
Tablo 15. Yeni Tanı T2DM Tanısı Olan ve Kontrol Grubunun Selenoprotein ve Açlık Kan Glukozu Değerlerinin ROC Analizi	31
Tablo 16. Yeni Tanı DM Hastalarında Ailesinde DM Tanısı Olan ve Olmayan Hastalarda Selenoprotein Değerlerinin Karşılaştırılması	32
Tablo 17. Kontrol Grubunda Ailesinde DM Tanısı Olan ve Olmayan Hastalarda Selenoprotein Değerlerinin Karşılaştırılması	32

ŞEKİLLER

Şekil 1. Diyabet Tanı Kriterleri	13
Şekil 2. Antihiperglisemik ilaçların özellikli durumların ve yandaş hastalıkların varlığına göre kullanımları[1].....	18
Şekil 3. İnsan SeP birincil yapısının şematik illüstrasyonu [22]	20
Şekil 4. SeP düzeyinin insülin ve glukozla ilişkisi[22]	22
Şekil 5. Yeni tanı T2DM tanısı olan hastalarda Selenoprotein P değerlerinin ROC eğrisi	30
Şekil 6. Yeni tanı T2DM tanısı olan hastaların ve kontrol grubunun Selenoprotein P ve açlık plazma glukozu değerlerinin birlikte değerlendirildiği için ROC analizi	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

T2DM; diyabet vakalarının hemen hemen %90 ını oluşturan metabolik bir hastalıktır. IDF verilerine göre 2021 yılında dünya çapında yaklaşık 537 milyon kişinin diyabetle yaşadığı, bu sayının 2045 yılına kadar 783 milyona ulaşmasının beklendiği bildirilmiştir. TURDEP çalışmalarıyla T2DM'nin ülkemizde de son yıllarda arttığı görülmektedir. Özellikle yaşam tarzı değişiklikleri, artan obezite ve genetik faktörlerle ilişkilendirilmektedir.

T2DM'nin erken dönemde tanı alması, komplikasyonların önlenmesi, etkin glisemik kontrole ulaşılması ve tedavi planlaması açısından oldukça önemlidir. Günümüzde tanıda APG, O.G.T.T, semptomlarla birlikte rastgele plazma glukozu ve HbA1C kullanılmaktadır. Diyabetin komplikasyonları henüz tanı almadan başladığı için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

SeP karaciğer kaynaklı bir hepatokin olup Se'un ana taşıyıcısıdır. Aynı zamanda antioksidan özellikleri olup redoks dengeyi düzenlenmekte ve T2DM'nin patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda insülin reseptörünün otofosforilasyonunun baskılanması ve AKT sinyal yolunun zayıflatılması ile insülin direncine sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca pankreas beta hücre harabiyetine sebep olarak insülin sekresyonunu azalttığı görülmüştür.

Literatürde SeP düzeyi ile T2DM ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmakla birlikte bunlar uzun süredir diyabet tanısı olan, antidiyabetik tedavi kullanan yada komplikasyon gelişmiş hasta gruplarından oluşmaktadır. Yeni tanı konulan, henüz farmakolojik tedaviyle karşılaşmamış bireylerde SeP düzeyinin değerlendirilmesi konusunda veri oldukça sınırlıdır. Bu bağlamda, SeP düzeyinin glisemik parametrelerle, lipid profiliyle ve sosyodemografik faktörlerle olan ilişkisini değerlendirmek, SeP'nin yeni diyabet tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini anlamak açısından önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı T2DM tanısında SeP'nin prediktif değerini araştırmak ve SeP düzeyinin metabolik parametreler ve sosyodemografik verilerle ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanımı

Diabetes Mellitus, insülinin tamamen ya da kısmen eksikliği veya periferik dokuların insüline karşı duyarsızlaşması (insülin direnci) sonucu kan glukoz seviyesinin artması ile karakterize olan birçok doku ve organı etkileyen metabolik bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi sebebiyle hastalarda akut ve kronik komplikasyonlar gelişmektedir. Uzun yıllar içerisinde başta retinal, renal, nöral, kardiyak olmak üzere birçok sistem etkilenmektedir [1].

DM tanısı en az 8 saat süren açlık sonrası sabah ölçülen kan glukoz düzeyi, 75 gram OGTT sonrası 2. Saatteki kan glukoz düzeyi, kan HbA1c düzeyi ve klasik hiperglisemi semptomlarının görüldüğü rastgele kan glukoz düzeyi ile konulur [1].

	DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG	Ara Hiperglisemi ^A
APG (≥8 sa. açlıkta)	≥126 mg/dL	100-125 mg/ dL ^B	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-	
OGTT 2.sa. PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-	
OGTT 1.sa. PG (75 g glukoz) ^A	≥209 mg/dL ^A					≥155 mg/dL ^A
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-	
HbA1c ^C	≥%6.5 (≥48 mmol/ mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/ mol)	

Şekil 1. Diyabet Tanı Kriterleri [1]

APG: Açlık plazma glukozu. OGTT: Oral glukoz tolerans testi PG: Plazma glukozu. HbA1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1C. DM: Diabetes Mellitus. BAG: Bozulmuş açlık glukozu. BGT: Bozulmuş glukoz toleransı. YRG: Yüksek risk grubu.

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. 2024 IDF durum raporunda, 75 g glukoz ile OGTT'de 1. saat PG ≥ 155 mg/dL olması "ara hiperglisemi"; 1. saat PG ≥ 209 mg/dL olması ise ikinci bir test ile doğrulandığı takdirde DM olarak tanımlanmıştır. DSÖ tarafından BAG kesim değerleri 110-125 mg/dL arasında tanımlanmaktadır. Standardize metodlarla ölçülmelidir [1].

Tip 1 DM pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu oluşan insülin eksikliğine bağlı gelişir. Tip 2 DM ise insülin sekresyon bozukluğu ve periferik dokularda insülin direnci sonucu oluşur [2].

2.1.2 Tip 2 DM Epidemiyoloji

İDF verilerine göre 2021 yılınca 537 milyon tanısı olan diyabet hastası vardır. Bu sayının 2040 yılınca 643 milyon 2045 te ise 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. İDF 2021 raporuna göre yaklaşık 240 milyon -tanılı hastaların yarısı kadar- tanı almamış DM hastası bulunmaktadır. 20- 79 yaş arası yetişkinlerin yaklaşık %10.5'i DM tanısı almıştır. Tüm DM hastalarının %90-95'ini Tip 2 DM tanılı hastalar oluşturmaktadır [3].

Günümüzde daha konforlu bir hayat standardı getiren kentsel yaşam, beraberinde sedanterliğe ve hazır gıda tüketiminin artışına sebep olmuştur. Buna bağlı olarak dünyada obezite prevalansı artmıştır. Obezite beraberinde birçok sağlık sorununa yol açmaktadır. Tip 2 DM popülasyonunun hızla büyümesinin ana suçlularından biri obezitedir [3, 4]

1998 yılında yapılmış TURDEP 1 ve 2010 yılında yapılmış TURDEP 2 çalışmaları sonucunda ülkemizde diyabet prevalansının arttığı ve %7.2'den %13.7'ye yükseldiği görülmüştür. Diyabet tanı yaşının daha aşağı (40-44) indiği tespit edilmiştir [5].

2.1.3 Tip 2 DM Risk Faktörleri ve Patofizyoloji

Tip 2 DM risk faktörleri genetik metabolik ve çevresel etkenlerden oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda değiştirilebilen risk faktörlerinin düzeltilmesiyle genetik yatkınlığa rağmen muhtemel birçok diyabet adayının önlenildiği görülmüştür [6-8]. Genetik yatkınlık ve etnik köken Tip 2 DM gelişmesinde bilinen risk faktörlerindedir. Japonlar, Hispanikler ve Amerikan Yerlileri en yüksek riske sahip topluluklardır [6]. Tip 2 DM ile ilgili genom araştırmalarında diyabetin kompleks poligenik bir yapıya sahip olduğu görülmüştür. Bulunan gen lokuslarının çoğunluğunun etki mekanizması insülin sekresyonunu azaltmak iken, azınlık bir kısmı ise insülinin duyarlılığını azaltır [6, 9, 10].

Tip 2 DM için bilinen en büyük risk faktörü obezitedir (Vücut Kitle İndeksi > 30 kg/m²). İnsülin direncinin oluşmasına katkı sağlar. Tip 2 DM tanı yaşıyla VKİ (Vücut Kitle İndeksi) arasında ters lineer bir ilişki vardır [6, 11-13]. Sedanter yaşam ve sağlıksız beslenme de önemli risk faktörlerindedir [6].

Hastalığın oluşmasındaki temel sorun insülin etkisi ile insülin sekresyonu arasındaki feedback in bozulması sonucu kandaki glukoz düzeyinin yükselmesidir [14]. Beta hücrelerinin işlev bozukluğu durumunda, insülin salgılanması azalır ve bu da vücudun kan glukoz seviyelerini dengede tutma kapasitesini sınırlar. Öte yandan, insülin direnci (IR) karaciğerde glukoz üretiminin artmasına ve kas, karaciğer ve yağ dokusunda da glukoz alımının azalmasına neden olur. Her iki süreç de hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkar ve gelişimine katkıda bulunur. Ancak, genellikle beta hücre bozukluğu, insülin direncinden daha ağır seyredir. Bununla birlikte, her iki durum bir araya geldiğinde hiperglisemi daha da şiddetlenerek Tip 2 DM'un ilerlemesine yol açar [6, 15, 16].

Tip 2 DM oluşumundaki faktörlerden biri de inkretin hormonların (Glukagon Benzeri Peptid-1, Glukoz Bağımlı İnsülinotropik Peptid) yetersizliğidir. İnkretinler beslenme sonrası gastrointestinal sistemdeki özelleşmiş endokrin hücrelerden salgılanır. İnkretinler postprandiyal insülin sekresyonunun yaklaşık %60'ından sorumludur [1].

Ek olarak pankreastan glukagon sekresyonunun artması, lipoliz ile serbest yağ asiti ve inflamatuvar sitokin düzeylerinde artış, renal tubuler glukoz reabsorpsiyonunun artması, bağırsak florasındaki bozukluklar ve nörotransmitter maddelerde fonksiyon bozukluğu olması da Tip 2 DM gelişiminde rol oynayabilir [1].

2.1.4. Tip 2 DM Klinik

Hastalar genellikle poliüri, polidipsi, halsizlik, noktüri, bulanık görme, tekrarlayan mantar enfeksiyonu gibi şikayetlerle başvururlar. Bazı hastalara asemptomatik olmasına rağmen başka nedenlerle tarama esnasında, bazılarında ise diyabetin komplikasyonları sebebiyle tanı konur. Tip 2 DM tanılı hastalar genellikle yüksek kiloludur (VKİ > 25) [1].

2.1.5. Tip 2 DM Komplikasyonlar

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere 2 ye ayrılır. Komplikasyonların oluşması ve artması hastalarda morbiditeye ve mortaliteye katkı sağlar [17].

Tablo 1. Akut Komplikasyonlar

Komplikasyon	Açıklama
Diyabetik Ketoasidoz (DKA)	Tip 1 DM’de sık; hiperglisemi, keton artışı, metabolik asidoz, kusma, Kussmaul solunumu
Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHS)	Tip 2 DM’de; ciddi hiperglisemi, dehidratasyon, bilinç değişikliği, ketozis genellikle yok
Hipoglisemi	İnsülin/antidiyabetik ilaç fazlalığı, açlık, egzersiz sonrası gelişebilir
Laktik Asidoz	Özellikle metformin kullanımında, doku hipoksisi ile birlikte görülebilir

Tablo 2. Kronik Mikrovasküler Komplikasyonlar

Komplikasyon	Açıklama
Diyabetik Retinopati	Retina damarlarında hasar, görme kaybına yol açabilir
Diyabetik Nefropati	Mikroalbuminüri ile başlar, proteinüri ve böbrek yetmezliği ile ilerleyebilir
Diyabetik Nöropati	Duyu kaybı, yanma, batma, otonomik disfonksiyon (gastroparezi, ortostatik hipotansiyon)

Tablo 3. Kronik Makrovasküler Komplikasyonlar

Komplikasyon	Açıklama
Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık	Koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü
Serebrovasküler Olaylar	İnme (iskemik/hemorajik), geçici iskemik atak (TIA)
Periferik Arter Hastalığı	Alt ekstremitelerde iskemi, ağrı, gangren riski

Tablo 4. Kronik Ek Komplikasyonlar

Komplikasyon	Açıklama
Diyabetik Ayak	Sinir ve damar hasarı → enfekte ülserler, amputasyon riski
Enfeksiyonlara Yatkınlık	İdrar yolu, cilt, akciğer enfeksiyonları sık görülür
Dermatolojik Problemler	Diyabetik dermopati, akantozis nigrikans, nekrobiosis lipoidika gibi cilt lezyonları

2.1.6. Tip 2 DM Tedavi

Tip 2 DM tanısı olan hastalarda günümüzde tedavinin bireyselleştirilmesi önerilmektedir. Tedavi planında aterosklerotik kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve diyabet komplikasyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Aynı zamanda hastanın yaşı, hipoglisemi riski, yaşam tarzı, diyabet yılı ve vereceğimiz tedavinin maliyeti de dikkat alınmalıdır [1].

Tip 2 DM hastalarında tedavi yaşam tarzı değişikliği ve medikal olarak 2 ana başlıkta planlanır. Hastanın HbA1c değerinden bağımsız olarak yaşam tarzı değişikliklerini yapması önerilmektedir. Bunlar beslenmenin düzenlenmesi, günlük yeterli fiziksel aktivitenin yapılması, kilo kaybının sağlanması, alkol ve sigara gibi zararlı alışkanlıkların bırakılması gibi değişikliklerdir.

Güncel kılavuzlarda hipoglisemi riski düşük hastalarda HbA1c'nin %7'nin altına düşürülmesi önerilir. Bu değer mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi için eşik değerdir. Gebe ve komplikasyonsuz genç hastalarda daha düşük glisemik hedefler (%6-6.5) belirlenebilir. İleri yaş ve kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda sıkı glisemik kontrol hipoglisemi riskini arttırabileceğinden daha esnek HbA1c değerleri hedeflenebilir.

Medikal tedavide insülin ve insülin dışı antihiperглиsemik ilaçlar kullanılmaktadır.

İnsülin dışı antihiperглиsemik tedaviler bigünidler (metformin), insülin sekretegoları (sülfanilüreler ve glinidler), tiazolidindion (pioglitazon), alfa glukozidaz inhibitörleri (akarboz), glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogları (GLP-1RA), dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP4-İ) ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ) olarak yedi gruptur. Bu tedaviler kullanılırken hastaların komorbiditeleri göz önünde bulundurulmalıdır.

ÖZELLİKLİ DURUMLAR*	MET	SGLT2İ	GLP-1RA	DPP-4İ	TZD	SU	GLN	AGİ
İleri yaş	√	√	√	√√	√!	√!	√!	√
KVH/yüksek KVH riski	√	√√	√√	√	√	√!	√	√
Kalp yetersizliği	√	√√	√	√	X	√!	√	√
Hiperlipidemi/dislipidemi	√√	√	√	√	√!	√	√	√
Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı	√	√	√√	√	√√	√!	√	√
Kronik böbrek hastalığı eGFR ≥15-30 ml/dk/1.73 m ² **	√!/X	√√	√	√!	√!/X	√!	√	√!/X
İleri düzeyde diyabet komplikasyonları	√	√	√	√	√!	√!/X	√!	√!

Şekil 2. Antihiperглиsemik ilaçların özellikli durumların ve yandaş hastalıkların varlığına göre kullanımları[1]

MET: Metformin, SGLT2i: sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörü, GLP-1RA: Glukagon benzeri peptid 1 reseptör analogu, DPP-4i: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü, TZD: Tiazolidindion, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü, KVH: Kardiyovasküler hastalık, !: Dikkatli kullanılmalı, X: Kullanılmamalı

*: Bazı oral antidiyabetik ilaçların alt gruplarında yan etki farklılıkları olabilir.

** : TEMD Diyabet Çalışma Grubu eGFR < 15ml/dk olan veya diyalize giren hastalarda insülin dışı antihiperglisemik ilaçları önermemektedir.

2.2 Selenoprotein P

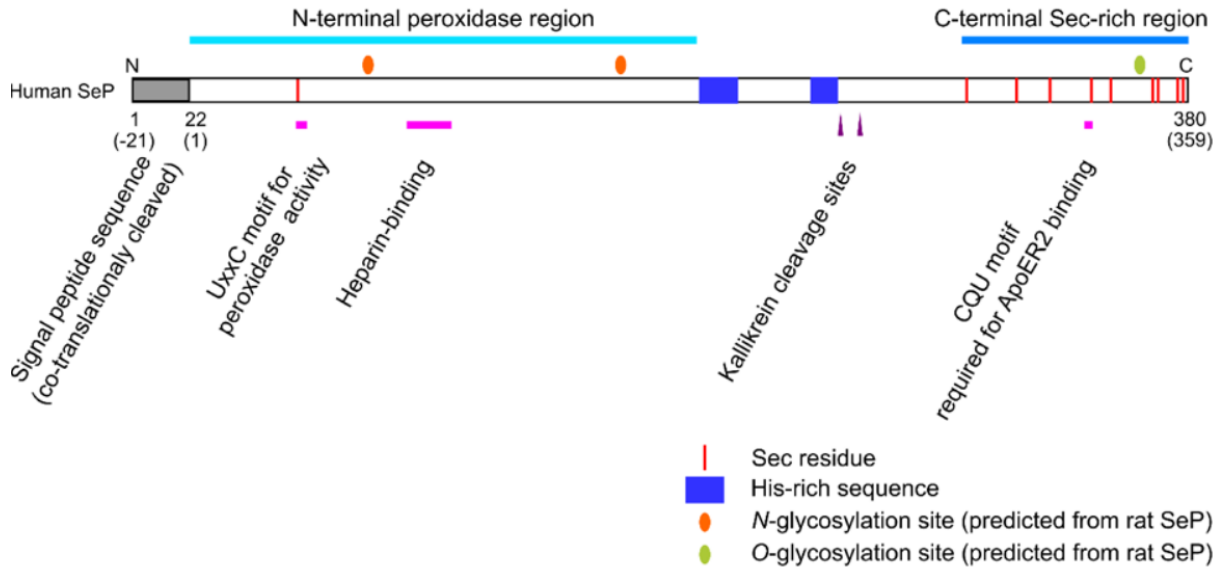
2.2.1 SeP Tanımı

Selenyum(Se) vücudumuz için gerekli eser elementlerden biridir. Selenyum biyolojik etkilerini selenyum içeren proteinler aracılığıyla yapar. Selenyum içeren proteinlere “SELENOPROTEİNLER” denir. Selenyum üzerine araştırmalar yapılmaya başlandığında “Selenosistein(Sec)” ‘in hücrede önemli Se formu olduğu ve Sec’in genetik kodda UGA kodunu (stop kodonu) tarafınca oluşturulduğu görülmüştür. Selenoproteinlerin insanda 25 gen tarafınca kodlandığı görülmüştür [18].

Selenoprotein P(SeP) ilk olarak 1973 yılında bulunmuş [19] olup daha sonraki çalışmalarda plazmanın temel selenoproteini olarak kabul edildi. SeP birden çok Sec kalıntısı içermesi sebebiyle diğer Selenoproteinlerden ayrılır [20, 21]. Diğer üyeler ise bir adet Sec kalıntısı içerir. SeP; çok fazla Sec içermesi sebebiyle hem taşıyıcı olarak hem de diğer Selenoproteinlerin hücresel sentezinde rol oynamaktadır. Aynı zamanda SeP Fosfolipid Peroksidaz aktivitesi ile redoks hemostazında rol almaktadır [22].

2.2.2 SeP’in Biyosentezi

İnsan SeP SELENOP gen aleli ile kodlanır ve 5p11 konumunda haritalanmıştır. mRNA’daki 10 adet UGA kodonu Selenocysteine İnsertion Sequence (SECİS) binding protein 1-2 (SBP1-2) ile Sec oluşturulur. İnsan SeP’si 359 aminoasitten oluşur. SeP Şekil 4’te gösterildiği gibi iki adet fonksiyonel bölümden oluşur. İlk Sec’i içeren N-terminal katalitik bölge ve Sec/Cys’ten zengin C-terminal bölge. Bu iki bölge arasında ardışık iki histidenden zengin sekans ve serin proteaz kallikrein ile bölünme bölgesi bulunur. İn-vitro deneylerde N-terminal bölümün fosfolipid peroksidaz aktivitesi olduğu görülmüştür. SeP’nin 3 boyutlu yapısı henüz net olarak belirlenememiştir [22].



Şekil 3. İnsan SeP birincil yapısının şematik illüstrasyonu [22]

SeP'nin sağlıklı insanlarda plazma konsantrasyonu 0.2-6 µg/mL aralığında görülmüştür. Ancak Selenyum alımı ile bu değerlerin bölgesel olarak değişebileceği belirtilmektedir. Farelere verilen selenyumun bağırsaktan emildiği portal ven ile karaciğere gelip SeP oluşumuna katıldığı görülmüştür. İnsanda SELENOP mRNA'sı karaciğerde en yüksek seviyede olmasıyla beraber ince bağırsak, dalak, kolon, safra kesesi ve diğer organlarda da az miktarda görülmüştür. Karaciğer kaynaklı olmayan SeP üretiminin normalde az miktarda olması sebebiyle önemi tartışılmıyken, özellikle patolojik durumlarda diğer organlardan üretimin arttığı bildirilmiştir [22, 23].

Dışarıdan Se alımı ile SeP'nin hücresel üretimi artar. Bu artış birkaç adımda gerçekleşir. Aynı zamanda IL1β, IFNγ, TNFα ve TGFβ ile farklı mekanizmalar üzerinden negatif olarak düzenlenir. Bazı transkripsiyonel faktörler ise SeP yapımını pozitif yönde etkiler [22].

2.2.3 SeP'in Fizyolojik Etkileri

SeP'nin özellikle farelerde yapılan deneyler sonucunda Se'un taşınmasında önemli rol aldığı görülmüştür. Özellikle testis, beyin ve böbreğe taşıdığı görülmüştür. Tam olarak neden bu organlara daha spesifik taşındığı açıklanamamış olsa da, organ ihtiyacına yönelik olarak taşındığı düşünülmektedir. Fare testis, beyin ve böbreğinde, insan myoblastlarında Apolipoprotein E reseptör 2 (ApoER2), megalin ve düşük dansiteli lipoprotein reseptör ilişkili protein 1 (LRP1) SeP reseptörü olarak tanımlanmıştır. Bunlar hücre yüzeyinde düşük dansiteli lipoprotein reseptörü (LDLR) ailesinin üyesidir [22, 24-27].

ApoER2 nöronal ve sinaptik değişimde görev alan hücre dışı glikoprotein olan reelin reseptörüdür. Vücutta en çok beyin, testis ve tiroide bulunur. SeP homeostazı bu reseptör için önem arz eder. Megalin büyük oranda böbrekte bulunup proksimal tubul hücrelerinde filtrattan proteinlerin geri emilimine yardımcı olur [22].

İn vitro deneylerde SeP'nin farklı hücre türlerine, reseptöre bağımlı şekilde muhtemelen endositoz ile alınarak diğer selenoproteinler için selenyum kaynağı olduğu gösterilmiştir. Hücre içine alınan SeP lizozomal olarak parçalanıp tRNA ile sentezlenen diğer selenoproteinlere selenyum sağlar [22].

2.2.4 SeP'in Hiperglisemiye Etkisi

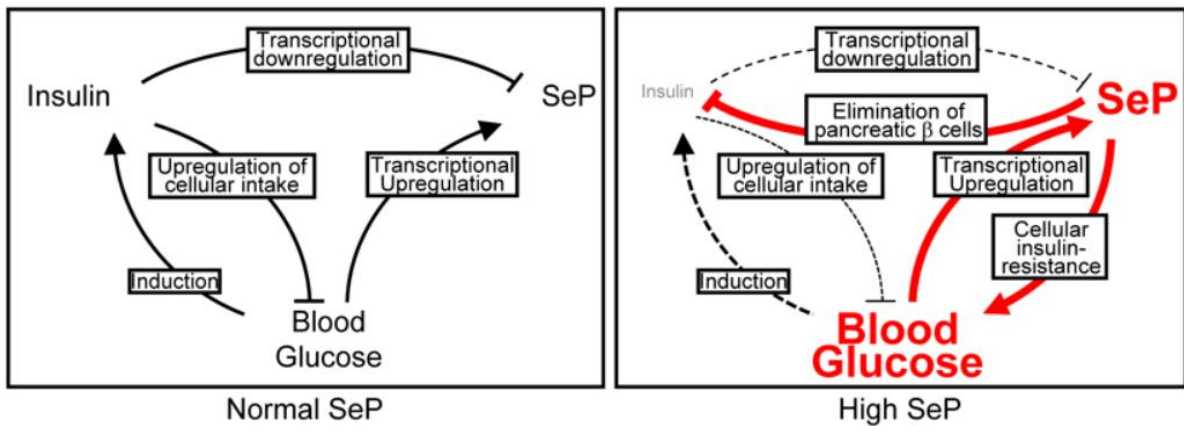
SeP; normal Se alımı ile plazma konsantrasyonunun değişmesi beklenmeyen bir proteindir. Ancak bazı patolojik durumlarda kan düzeylerinde artış olduğu görülmüştür. T2DM, kanser, metabolik sendrom, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH) seviyelerinin arttığı bildirilse de özellikle T2DM ve PAH'ın oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir.

Misu ve arkadaşları 2010 yılında yaptığı bir çalışmada SeP'yi T2DM ile ilişkili bir hepatokin olarak değerlendirdiler. Karaciğerdeki mRNA ve plazma protein düzeyi diyabetik olanlarda diyabetik olmayanlara göre daha yüksekti, plazma glukozu ve HbA1c ile köreleydi [28]. Fare deneylerinde SeP'nin plazma düzeyinin artışının insülin direncini arttırdığı, azalmasıninsa insülin duyarlılığının arttığını göstermiştir. SeP'nin in vitro deneylerde hepatosit ve miyositlerde üç farklı mekanizmayla insülin direncine sebep olduğu tespit edildi; insülin reseptörünün otofosforilasyonunun baskılanması, insüline yanıt olarak AKT sinyal yolağının indirgenmesi ve insülinle uyarılan hücresel glukoz alımının düşmesi [22].

Ayrıca yakın zamanda yapılan çalışmalarda yüksek SeP düzeyinin pankreas beta hücre harabiyetine sebep olduğu görülmüştür [29].

Başka bir çalışmada ise yüksek SeP düzeyinin, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) direncine ve bunun sonucunda, T2DM'de de sık görülen, anjiyogenezde bozulmaya etkisi gösterildi [30].

Bulgular birlikte değerlendirildiğinde aşırı SeP yükünün, en azından farelerde, diyabete sebep olabileceği veya birden fazla yönden diyabet gelişimine katkı sağlayabileceği göstermektedir. Yüksek glukoz konsantrasyonu SeP üretimini pozitif yönde, insülin ise negatif yönde düzenler. Aynı zamanda SeP üretimi de insülin azalmasına ve kan şekeri yüksekliğine neden olur.



Şekil 4. SeP düzeyinin insülin ve glukozla ilişkisi[22]

Bir alışmada SeP ile normal, prediyabetik ve diyabetik hastalar arasında kademeli bir ilişki gösterilmiştir [31]. Başka bir çalışmada SeP düzeyi ile açlık plazma glukozu arasında pozitif, adiponektin ile negatif korelasyon grlmştir [32]. Ancak HbA1c ile SeP düzeyi arasında korelasyon görülmemiştir [33].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi

“Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında Selenoprotein-P’nin Prediktif Değeri” başlıklı uzmanlık tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 10.01.2025 tarih ve 211 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine Ocak 2025 – Mayıs 2025 tarihleri arasında başvuran 39 yeni tanı T2DM ve 41 herhangi bir hastalığı olmayan kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan yazılı ve sözel olarak aydınlatılmış onam alındıktan sonra hastaların verileri hastane sistemi ve hastaların sözel beyanları esas alınarak elde edildi.

Çalışmamıza 18 – 80 yaş aralığında hastalar dahil edildi. Daha önce T2DM tanısı olmayan 39 hastaya T2DM tanısı Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği kılavuzundaki tanı kriterlerine göre koyuldu. Daha önce diyabet tanısı olanlar, gebelik ve laktasyondaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan tüm hastalardan aynı gün içinde, 8 saatlik açlığı takiben sabah saatlerinde hemogram, üre (mg/dl), kreatinin (mg/dl), eGFR (MDRD, ml/dk), sodyum (mmol/L), potasyum (mmol/L), açlık glukoz (mg/dl), LDL-K (mg/dl), HDL-K (mg/dl), total kolesterol (mg/dl), trigliserit (mg/dl), ast (U/L), alt (U/L), spot idrar albümin (mg/dl), spot idrar kreatinin (mg/dl), HbA1C (%), c-peptid (ug/L), SeP (ng/ml) için kan ve idrar örnekleri alındı ve laboratuvarında çalışıldı.

Hastaların sosyodemografik özellikleri (boy, kilo, cinsiyet, yaş, sigara içimi, aile öyküsü) kaydedildi. Hastaların boy ve kilo ölçümleri hastanemiz diyet polikliniğinde boy ölçüm çubuğu ve vücut analiz tartısı (tanita) ile ölçüldü. Hastaların vücut ağırlığı (kg), boyun(metre) karesine bölünerek vücut kitle indeksi hesaplandı.

*Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m²): Kilo (kg)/ Boy² (m²)

Yeni tanı Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında Selenoprotein P’nin prediktif değeri başlıklı çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan onay alındı.

3.2. Verilerin İstatiksel Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilirken, sayısal veriler ortanca (1.çeyreklik-3.çeyreklik) kullanılarak verildi.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uymadığı tespit edilen sayısal değişkenler için; iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, üç grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi kullanıldı.

İki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri: $r = 0,05-0,30$ ise düşük derecede korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ ise iyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r= 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Kesim noktasının belirlenmesinde ROC Analizi kullanıldı. ROC Eğrisi altında kalan alan 0 ile 1 arasında değişmektedir ve bu alanın 0,5 ile 1 arasında olması beklenir. Eğri Altında Kalan Alan (AUC) değerleri 0,50- 0,60=başarısız, 0,60-0,70= zayıf, 0,70-0,80=orta, 0,80-0,90=iyi, 0,90-1,00= mükemmel derecede tanı testinin doğruluğunu gösterir.

Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma 39 yeni tanı T2DM tanısı olan hastadan ve 41 herhangi bir hastalığı olmayan kontrol grubundan oluşmaktadır. DM tanılı hastaların 23'ü (%59) erkeklerden, 16'sı (%41) kadınlardan oluşmaktadır. Bu hastaların medyan yaşı 47 olarak tespit edildi. DM tanılı hastaların 10'unda (%25,6) aktif olarak sigara kullanımı vardır.

Kontrol grubunun 21'i (%51) erkeklerden, 20'si (%48) kadınlardan oluşmaktadır. Bu hastaların medyan yaşı 44 olarak tespit edildi. Kontrol grubunun 17'sinde (%41,5) aktif olarak sigara kullanımı vardır.

Tablo 5. Yeni Tanı T2DM ve Kontrol Grubu Sosyodemografik Özellikleri

	Yeni Tanı T2DM n (%)	Kontrol Grubu n (%)
Cinsiyet		
Erkek	23 (59,0)	21 (51,2)
Kadın	16 (41,0)	20 (48,8)
Ailede DM Öyküsü		
DM Öyküsü yok	13 (33,3)	20 (48,8)
DM Öyküsü var	26 (66,7)	21 (51,2)
Sigara Kullanımı Durumu		
Sigara kullanımı yok	24 (61,5)	21 (51,2)
Aktif sigara kullanıyor	10 (25,6)	17 (41,5)
Sigarayı bırakmış	5(12,8)	3 (7,3)

Yeni tanı T2DM ve kontrol grubunun yaş, boy, kilo ve VKİ karşılaştırıldığında vücut ağırlığı değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0,021$). Yeni tanı T2DM olan hastaların ağırlık ortancasının 85,00 (73,00-99,00), kontrol grubunun ağırlık ortancası 73,00 (68,00-88,00) olarak saptandı. Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Yeni Tanı T2DM ve Kontrol Grubunun Yaş/Boy/Kilo/ VKİ ile İlgili Özelliklerin Karşılaştırılması

	Yeni Tanı T2DM Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Kontrol Grubu Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	p
Yaş	47,00 (42,00-60,00)	44,00 (36,50-58,50)	0,321
Boy	167 (160,00-175,00)	166,00 (162,00-173,00)	0,375
Kilo	85,00 (73,00-99,00)	73,00 (68,00-88,00)	0,021
VKİ	29,38 (26,76-33,20)	26,54 (24,39-31,36)	0,086

Mann Whitney U Testi yapıldı.

Yeni Tanı T2DM olan ve kontrol grubunun wbc, neu, hgb, Mcv, Plt, eGFR, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT değerleri karşılaştırıldığında sodyum ve ALT değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu. Yeni tanı T2DM olan hastaların sodyum ortancası 138,00 (136,00-140,00), kontrol grubunun ise 140,00 (138,00-141,50) bulundu (**p=0,015**). Yeni tanı T2DM olan hastaların ALT ortancası 21,90 (15,30-38,00), kontrol grubunun ise 15,90 (10,80-23,60) saptandı (**p=0,006**). Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Yeni Tanı T2DM ve Kontrol Grubunun Kandaki Hücre Değerlerinin, Böbrek Fonksiyon Değerlerinin ve Karaciğer Fonksiyon Değerlerinin Karşılaştırılması

	Yeni Tanı T2DM Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Kontrol Grubu Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	p
Wbc	8,10 (6,70-9,70)	7,50 (5,85-8,80)	0,296
Neu	4,50 (3,30-5,90)	4,00 (3,15-5,50)	0,274
Hgb	14,70 (13,60-15,90)	14,80 (13,05-15,85)	0,557
Mcv	86,10 (81,90-89,40)	85,50 (82,45-88,90)	0,725
Plt	266,00 (223,00-318,00)	257,00 (227,50-298,00)	0,63
Egfr	96,90 (79,10-109,20)	97,90 (79,60-109,85)	0,992
Üre	25,10 (19,30-33,50)	28,60 (24,25-32,50)	0,108
Kreatinin	0,85 (0,73-0,94)	0,83 (0,70-0,98)	0,981
Sodyum	138,00 (136,00-140,00)	140,00 (138,00-141,50)	0,015
Potasyum	4,40 (4,10-4,70)	4,50 (4,30-4,75)	0,162
AST	18,20 (15,10-28,00)	16,90 (13,65-20,10)	0,074
ALT	21,90 (15,30-38,00)	15,90 (10,80-23,60)	0,006

Mann Whitney U Testi yapıldı.

Yeni tanı T2DM olan ve kontrol grubunun biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında HbA1C (**p<0,001**), Selenoprotein P (**p=0,041**), açlık plazma glukozu (**p<0,001**) ve spot idrar albümin/kreatinin (**p=0,036**) değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu.

Yeni Tanı T2DM olan hastaların Selenoprotein-P değer ortancası 3,40 (2,88-5,31), kontrol grubunun ise 2,79 (1,85-4,17) (**p=0,041**) olduğu saptandı. Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Yeni Tanı T2DM ve Kontrol Grubunun HbA1C, Selenoprotein, Açlık Glukozu, Spot İdrar Albümin, C-Peptit Değerlerinin Karşılaştırılması

	Yeni Tanı T2DM Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Kontrol Grubu Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	p
HbA1C	8,20 (7,10-10,90)	5,60 (5,40-5,90)	<0,001
Selenoprotein	3,40 (2,88-5,31)	2,79 (1,85-4,17)	0,041
Açlık Glukoz Değeri	139,70 (123,00-193,60)	94,00 (86,05-100,85)	<0,001
Spot İdrar Albümin/Kreatinin	10,00 (4,00-39,75)	5,00 (3,00-10,00)	0,036

Mann Whitney U Testi yapıldı.

Yeni Tanı T2DM olan ve kontrol grubunun total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL değerleri karşılaştırıldığında trigliserit ve HDL değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu. Yeni Tanı T2DM olan hastaların trigliserit ortancası 160,50 (120,8-234,5), kontrol grubunun ortancası ise 120,05 (92,1-189,0) saptandı (**p=0,008**). Yeni Tanı T2DM olan hastaların HDL ortancası 39,25 (33,4-48,5), kontrol grubunun ortancası ise 43,25 (37,7-51,2) saptandı (**p=0,042**). Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Yeni Tanı T2DM ve Kontrol Grubunun Lipid Parametrelerin Karşılaştırılması

	Yeni Tanı T2DM Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Kontrol Grubu Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	p
Total Kolesterol	194,75 (169,40-233,42)	183,80 (166,42-225,72)	0,596
Trigliserit	160,50 (120,85-234,57)	120,05 (92,17-189,07)	0,008
LDL	117,40 (89,30-145,90)	119,45 (95,95-142,52)	0,984
HDL	39,25 (33,40-48,50)	43,25 (37,70-51,20)	0,042

Mann Whitney U Testi yapıldı.

Yeni tanı T2DM olan erkek hastalar ve kontrol grubu erkeklerinin SeP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**p=0,474**). Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Yeni Tanı T2DM Olan Erkek Hastaları ve Kontrol Grubu Erkek Hastalarında SeP Değerinin Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu Erkek Hastalar(n=21)	Yeni Tanı T2DM Olan Erkek Hastalar(n=23)	p
Selenoprotein P Ortanca (1.-3. çeyreklik)	2,483 (1,819-4,270)	3,205 (2,162-4,613)	0,474

Mann Whitney U Testi yapıldı.

Yeni tanı T2DM olan kadın hastalar ve kontrol grubu kadın hastalarının SeP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,018$). Yeni tanı T2DM tanısı olan kadın hastaların SeP değerleri ortancası 4,617 (3,113-5,989), kontrol grubu kadınlarının SeP değerleri ortancasından 2,928 (1,834-4,187) daha yüksektir. Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Yeni Tanı T2DM Olan Kadın Hastaları ve Kontrol Grubu Kadın Hastalarında SeP Değerinin Karşılaştırılması

Selenoprotein P	Kontrol Grubu Kadın Hastalarında(n=20)	Yeni Tanı T2DM Olan Kadın Hastaları(n=16)	p
Ortanca (1.-3. çeyreklik)	2,928 (1,834-4,187)	4,617 (3,113-5,989)	0,018

Mann Whitney U Testi yapıldı.

Yeni tanı DM tanısı olan hastaların SeP düzeyleri ile boy, kilo ve VKİ’nin korelasyonuna bakıldığında SeP düzeyleri ile VKİ arasında pozitif yönlü düşük orta derecede anlamlı korelasyon bulundu ($p=0,021$). Selenoprotein düzeyleri ile boy ve kilo arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Yeni Tanı DM Hastalarında Selenoprotein Düzeyleri ile Boy, Kilo, VKİ Değerleri ile Korelasyonu

Parametreler	Boy	Kilo	VKİ
Selenoprotein			
r	-0,173	0,287	0,368
p	0,292	0,077	0,021

Spearman Korelasyon analizi yapıldı.

Yeni tanı T2DM tanısı olan hastaların SeP düzeyleri ile HbA1C, açlık kan glukozu, HDL, LDL, trigliserit, spot idrar albümin/kreatinin, C-Peptit değerleri ile korelasyonuna bakıldığında SeP düzeyleri ile trigliserit değerleri arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon bulundu ($p=0,008$). Selenoprotein düzeyleri ile HbA1C, açlık kan glukozu, HDL, LDL, trigliserit, spot idrar albümin/kreatinin, C- peptit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tablo 13’te verilmiştir.

Tablo 13. Yeni Tanı DM Hastalarında SeP Düzeyleri ile HbA1C, Açlık Kan Glukozu, HDL, LDL, Trigliserit, Spot İdrar Albümin/Kreatinin, C-Peptit Değerleri ile Korelasyonu

Parametreler		Açlık Kan				Spot İdrar		
		HbA1C	Glukozu	HDL	LDL	Trigliserit	Albümin/Kreatinin	C-Peptit
SeP	r	-0,039	0,087	0,096	0,282	0,422	0,187	0,051
	p	0,813	0,6	0,568	0,082	0,008	0,275	0,763

Spearman Korelasyon analizi yapıldı.

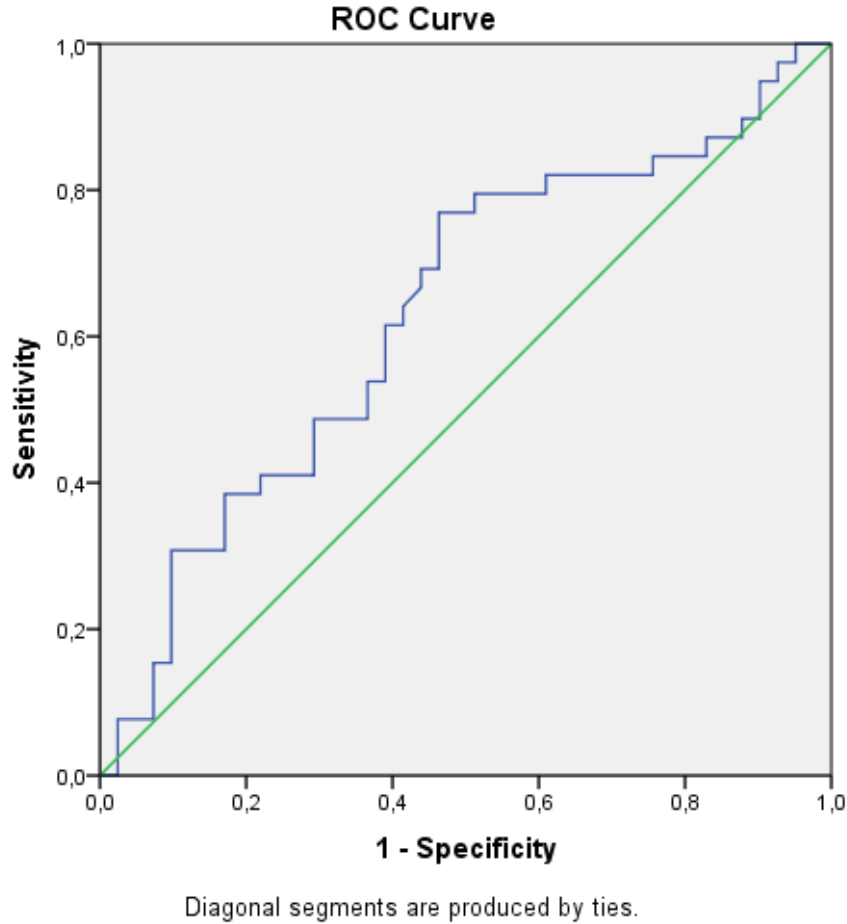
Yeni tanı T2DM olan ve kontrol grubunun SeP değerleri için ROC analizinde AUC (eğri altında alan)değeri 0,633, % 95 güven aralığı 0,509-0,756, kesim noktası 2,861 ve istatistiksel anlamlılık düzeyi **p=0,041**'dir. Sensitivesi %76,9, spesifitesi %53,7'dir. Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Yeni Tanı T2DM Olan Hastalar ve Kontrol Grubunda Selenoprotein P Değerinin ROC Analizi

Risk Faktörü	AUC (95%CI)	Cut off	p	Sensitive (%)	Spesifite (%)
SeP	0,633 (0,509-0,756)	2,861	0,041	76,9	53,7

*ROC Analizi yapıldı.

Yeni tanı T2DM tanısı olan hastalarda Selenoprotein P değerlerinin ROC eğrisi Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5. Yeni tanı T2DM tanısı olan hastalarda Selenoprotein P değerlerinin ROC eğrisi

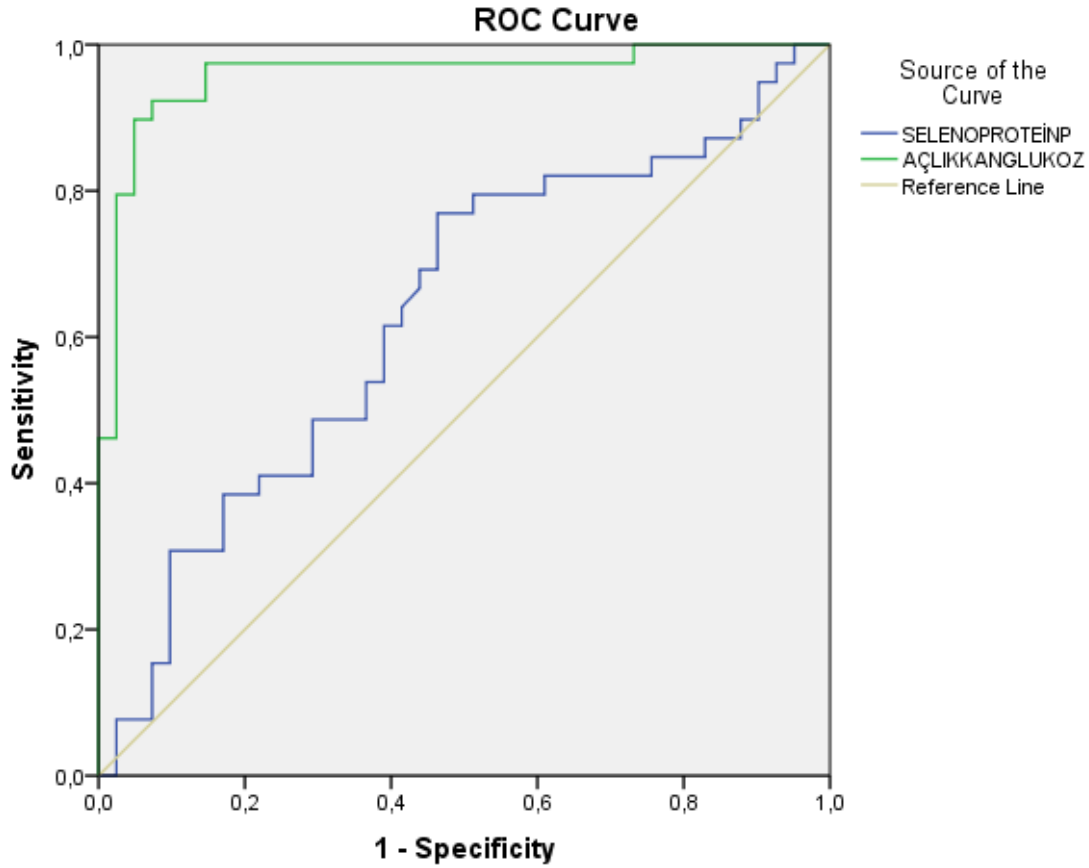
Yeni tanı T2DM tanısı olan hastaların ve kontrol grubunun Selenoprotein P ve açlık plazma glukozu değerlerinin birlikte değerlendirildiği için ROC analizi Şekil 6’da verilmiştir.

Açlık plazma glukozu için ROC analizinde AUC (eğri altında alan)değeri 0,959, % 95 güven aralığı 0,913-0,998, kesim noktası 119,75 ve istatistiksel anlamlılık düzeyi **p<0,001**’dir. Sensitivesi %79,5, spesifitesi %97,6’dır.Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15. Yeni Tanı T2DM Tanısı Olan ve Kontrol Grubunun Selenoprotein ve Açlık Kan Glukozu Değerlerinin ROC Analizi

Risk Faktörü	AUC (95%CI)	Cut off	p	Sensitive (%)	Spesifite (%)
Selenoprotein P	0,633 (0,509-0,756)	2,861	0,041	76,9	53,7
Açlık Kan Glukozu	0,959 (0,913-0,998)	119,75	<0,001	79,5	97,6

ROC Analizi yapıldı.



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 6. Yeni tanı T2DM tanısı olan hastaların ve kontrol grubunun Selenoprotein P ve açlık plazma glukozu değerlerinin birlikte değerlendirildiği için ROC analizi

Yeni tanı DM hastalığı olanlarda ailesinde DM tanısı olan ve olmayan hastaların selenoprotein değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. Yeni Tanı DM Hastalarında Ailesinde DM Tanısı Olan ve Olmayan Hastalarda Selenoprotein Değerlerinin Karşılaştırılması

	Ailede DM Öyküsü yok (n=13)	Ailede DM Öyküsü var (n=26)	p
	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	
Selenoprotein	3,044 (1,912-4,225)	4,167 (3,042-5,399)	0,098

Mann Whitney U testi analizi yapıldı.

Kontrol grubunda ailesinde DM tanısı olan ve olmayan hastaların selenoprotein değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,038$). Bu anlamlı farklılığın ailesinde DM öyküsü olmayan hastaların selenoprotein değeri ortancası 2,091 (1,618-3,724) ailesinde DM öyküsü olan hastaların selenoprotein değer ortancasından 3,356 (2,149-4,711) daha düşük olmasından kaynaklandığı saptandı. Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Kontrol Grubunda Ailesinde DM Tanısı Olan ve Olmayan Hastalarda Selenoprotein Değerlerinin Karşılaştırılması

	Ailede DM Öyküsü yok (n=20)	Ailede DM Öyküsü var (n=21)	p
	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	
Selenoprotein	2,091 (1,618-3,724)	3,356 (2,149-4,711)	0,038

Mann Whitney U testi analizi yapıldı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1 Tartışma

Günümüzde artan prediyabet ve diyabetik hastalar sebebiyle tanının daha erken koyulması ve ek morbiditelerin teşhis ve takibinin yapılması amacıyla biyobelirteç çalışmaları devam etmektedir. Bu biyobelirteçlerden birisi de karaciğer kaynaklı bir hepatokin olan SeP'tir. Son yıllarda SeP düzeyinin insülin direnci ve T2DM ile ilişkili olduğuna dair birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak literatürde yeni tanı T2DM ile SeP ilişkisini araştıran çalışma bulunamadı. Bu çalışmada, yeni tanı T2DM hastalarında SeP'in prediktif değerini, metabolik parametreler ve sosyodemografik verilerle ilişkisini inceledik.

Çalışmamızda; yeni tanı T2DM hastalarında SeP değeri, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,041$). Yeni tanı T2DM olan hastaların Selenoprotein-P değer ortancası 3,40 (2,88-5,31), kontrol grubunun ise 2,79 (1,85-4,17) olduğu saptandı. Ancak yeni tanı T2DM hastalarında SeP düzeyi ile HbA1C ($p= 0,81$) ve APG ($p= 0,6$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Misu ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada [28] SeP düzeyi diyabetli hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, HbA1C ve APG ile korele olduğu görülmüş. Yine Misu ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı başka bir çalışmada [32] SeP düzeyi APG ile anlamlı pozitif korele görülmüş.

Yang ve arkadaşlarının 2011'de SeP ile yaptığı çalışmada [31] HbA1c ve APG, Pan Jiemin ve arkadaşlarının 2014'te SeP ile yaptığı çalışmada [34] APG ile anlamlı korelasyon görmüştür. Her iki çalışma da T2DM'li bireylerde SeP düzeyini anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur.

Zhang ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada [35] ise T2DM hastalarında SeP düzeyi sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Ruirui Yu ve arkadaşlarının 2022'de yayınlandığı meta analizde [36] diğer çalışmaların aksine T2DM ile SeP arasında ilişki gösterilemedi. Aynı zamanda tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde SeP ile metabolik parametreler (VKİ, APG, HbA1c, LDL, TG, HDL, Total Kolesterol, HOMA-IR) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmış. Ancak bu sonuçlar yüksek derecede heterojenite gösterdiğinden daha büyük hasta gruplarıyla yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda yeni tanı T2DM hastalarında SeP ile APG ve HbA1c arasında anlamlı korelasyon bulunmaması örneklem büyüklüğünün yetersiz olmasına (n= 39) bağlandı. SeP ile APG ve HbA1c arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda; T2DM tanısı olan ve olmayan hastaların lipit panelini(HDL, LDL, Trigliserit, Total Kolesterol) karşılaştırdığımızda Trigliserit(**p=0,008**) ve HDL(**p=0,042**) değerlerinde anlamlı farklılık saptanmasına rağmen SeP düzeyleri ile sadece trigliserit değerleri arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon bulundu (**p=0,008, r=0.422**).

Misu ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada [32] DM tanılı hastalarda SeP ile trigliserit arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir. Yang [31] ve Pan Jiemin'in [34] çalışmalarında ise SeP düzeyinin Trigliserit ile anlamlı pozitif korelasyonu görülmüştür. Bizim çalışmamızda bulunamasa da, Pan Jiemin'in çalışmasında HDL ile SeP düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon görülmüştür.

Ülkemizde Bilal İlanbey ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı komplikasyonlu T2DM tanılı hastalardaki Selenoprotein P düzeyinin incelendiği çalışmada [37], komplikasyonlu T2DM hastalarında HDL ve SeP arasında negatif korelasyon görülmüştür. Komplikasyonsuz hastalarda bu korelasyon görülmemiştir.

Çalışmamızda yeni tanı T2DM olan erkek hastalar ve kontrol grubu erkeklerinin SeP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,474). Yeni tanı T2DM olan kadın hastalar ve kontrol grubu kadın hastalarının SeP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0,018**).

Kamil Demircan ve arkadaşlarının yaptığı Berlin Yaşlanma Çalışması II'de [38] erkek ve kadınlarda T2DM ve SeP düzeylerinin karşılaştırılmasında; erkeklerde SELENOP ile Tip 2 Diyabet (T2D) arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (**p= 0,048**); ancak bu ilişkinin cinsiyete göre anlamlı bir etkileşim göstermediği belirlenmiştir.

Japonya'da Swe Mar Oo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [39] hastaların başlangıç SeP düzeyleri ölçülmüş ve 4. Yılda hastalara O.G.T.T. yapılmış. 4. Yılda yapılan O.G.T.T.'de erkeklerde SeP düzeyi 60. Dk plazma glukozu ile koreleyken, kadınlarda APG ile korele bulunmuş.

Literatürde T2DM hastalarında SeP düzeyi ve cinsiyet ilişkisi üzerine -bizim çalışmamız da dahil edildiğinde- üç çalışmada ilişki bulunmuştur. Ancak daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda yeni tanı T2DM tanısı olan hastaların SeP düzeyleri ile boy, kilo ve VKİ'nin korelasyonuna bakıldığında SeP düzeyleri ile VKİ arasında pozitif yönlü düşük orta derecede anlamlı korelasyon bulundu (**p=0,021, r=0.368**).

Pan Jiemin ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada [34] diyabetik grubun obez alt grubu obez olmayanlara göre daha yüksek SeP düzeyine sahipti. Misu ve arkadaşlarının 2012 yılındaki çalışmasında [32] ise SeP ile VKİ arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.

Çalışmamızda, yeni tanı almış T2DM hastalarında SeP düzeylerinin vücut kitle indeksi (VKİ) ve trigliserit düzeyleri ile korelasyon göstermesi, SeP'in non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda bu olasılığı değerlendirecek detaylı tetkikler gerçekleştirilmemiştir. Bu potansiyel ilişkinin, ileriye dönük çalışmalarda araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızın temel hedefi olan yeni tanı T2DM'de SeP'nin prediktif değerini ROC hesabı ile yaptık. T2DM tanısı olan ve olmayan hastaların SeP değerleri için ROC analizinde AUC (eğri altında alan) değeri 0,633, % 95 güven aralığı 0,509-0,756, **kesim noktası 2,861** ve istatistiksel anlamlılık düzeyi **p=0,041'dir**. **Sensitivitesi %76,9, spesifitesi %53,7'dir**. Açlık Kan Glukozu için ROC analizinde AUC (eğri altında alan) değeri 0,959, % 95 güven aralığı 0,913-0,998, kesim noktası 119,75 ve istatistiksel anlamlılık düzeyi **p<0,001'dir**. **Sensitivitesi %79,5, spesifitesi %97,6'dır**. Buna göre APG'nin sensitivitesi ve spesifitesi SeP'ten daha yüksektir.

Literatürde daha önce yeni tanı T2DM hastalarında SeP'in prediktif değeri ile ilgili direkt çalışma bulamadık. Ancak Swe Mar Oo ve arkadaşları tarafınca 2018 yılında yapılan çalışmada [39] 76 sağlıklı katılımcıdan çalışma başlangıcında SeP, HbA1C, HOMA-IR, bel çevresi, yaş, APG, Glutasyon peroxidase 3 ve selenyum düzeyleri çalışılmış. Katılımcılara başlangıçta ve 4. Yılda 75 gr O.G.T.T. yapılarak, katılımcılar ADA kriterlerine göre diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı açısından değerlendirilmiş. Bu parametrelerden sadece başlangıç

SeP (AUC: **0,826**, **p:0,019**) düzeyinin 4. Yılda O.G.T.T.'de diyabet gelişimi ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkili olduğu görülmüş.

Bu çalışma SeP'in diyabet gelişimini öngörmeye HbA1C, HOMA-IR ve APG'den daha anlamlı olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da yeni tanı almış tip 2 diyabetli bireylerde SeP düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek bulunması, bu bulguyu destekler niteliktedir. Bu durum, SeP'in sadece mevcut glisemik bozulmanın bir göstergesi değil, aynı zamanda diyabet gelişiminde erken dönemde devreye giren patofizyolojik süreçleri yansıtan bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle SeP, ilerleyen dönemlerde hem tanısal hem de prognostik amaçlarla kullanılabilir potansiyel bir aday olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda yeni tanı T2DM hastalığı olanlarda ailesinde DM tanısı olan ve olmayan hastaların SeP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Ancak kontrol grubunda ailesinde DM tanısı olan ve olmayan hastaların SeP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**$p=0,038$**).

Misu ve arkadaşları 2010 yılındaki çalışmasında [28] karaciğer dokusundaki SEPP1 geninin T2DM tanılı hastalarda, sağlıklı insanlara göre 8 kat arttığı görülmüştür. Bu da Selenoprotein P'nin insülin direnci ile ilişkisini kuvvetlendirmektedir. Bunlar göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda kontrol grubunda ailesinde diyabet öyküsü olan bireylerde daha yüksek SeP düzeylerinin saptanması, SEPP1 ekspresyonunun genetik yakınlıkla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, SELENOP genindeki polimorfizmler, bireyler arası SeP düzeyini etkileyen genetik varyasyonlara neden olabilir (örnek: rs3877899 SNP) [40]. Bu bulgu, ailesel diyabet öyküsünün SeP üzerindeki etkisini biyolojik olarak desteklemekte ve SeP'in genetik yakınlık göstergesi olarak kullanılabilirliğini işaret etmektedir. Bu nedenle, SeP hem biyobelirteç hem de genetik risk değerlendirmesi açısından çift yönlü bir potansiyel arz etmektedir.

Çalışmamızın yeni tanı T2DM hasta grubundan oluşması sebebiyle hastaların daha önce diyabetik ilaç kullanmamış olması, SeP düzeylerinin farmakolojik etkilerden bağımsız olarak değerlendirilmesini sağlamıştır. Yeni tanı T2DM hastalarında SeP düzeyinin değerlendirilmesi literatürdeki boşluğu doldurması açısından önemlidir.

Bununla birlikte çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışmanın kesitsel tasarımı nedensellik ilişkisi kurulmasına olanak tanımamaktadır. Ayrıca, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayabilmektedir. Literatürde SeP'in insülin direncine neden olabileceği yönünde bulgulara rağmen, bu çalışmada HOMA-IR, insülinogenik indeks gibi insülin direnci belirteçlerinin değerlendirilmemiş olması bir eksikliktir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda bu parametrelerin de dahil edilmesi, SeP'in metabolik süreçlerdeki rolünün daha kapsamlı şekilde anlaşılmasını sağlayacaktır.

5.2 Sonuç

Günümüzde T2DM ve prediyabetik hasta sayısının artması sebebiyle daha erken tanı koymak ve tedavi takibini daha kolay yapabilmek adına yeni biyobelirteç arayışlarını gündeme getirmiştir. Bunlardan birisi olan Selenoprotein P'nin birçok çalışmada T2DM ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak literatürde yeni tanı almış T2DM hastalarında SeP düzeyinin değerlendirilmesine yönelik veriler oldukça kısıtlıdır.

Çalışmamızda yeni tanı T2DM hastalarında SeP düzeyinin metabolik parametreler ve sosyodemografik verilerle ilişkisi inceledik. Elde edilen sonuçlara göre, T2DM tanısı alan hastaların SeP düzeyinin sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu tespit edildi. Ayrıca SeP düzeyinin trigliserit ile pozitif korele olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte kontrol grubunda ailesinde T2DM öyküsü olan hastalarda SeP düzeyinin daha yüksek olması, SeP'in diyabetteki etkisinin sadece çevresel faktörlerle değil genetik yatkınlıkla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu sonuçlar, SeP'in T2DM'nin erken tanısı ve risk sınıflamasında potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini desteklemekte olup, daha geniş örneklemliler ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Derneği, T.E.v.M., *DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU 2024*. 2024: p. 340.
2. Goyal, R. and I. Jialal, *Diabetes mellitus type 2*. 2018.
3. Han Cho, N., *International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas*. 2014, International Diabetes Federation, Brussels, Belgium.
4. Ruze, R., et al., *Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments*. *Frontiers in endocrinology*, 2023. **14**: p. 1161521.
5. Satman, I., et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults*. *European journal of epidemiology*, 2013. **28**: p. 169-180.
6. Galicia-Garcia, U., et al., *Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus*. *International journal of molecular sciences*, 2020. **21**(17): p. 6275.
7. Hu, F.B., et al., *Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women*. *New England journal of medicine*, 2001. **345**(11): p. 790-797.
8. Schellenberg, E.S., et al., *Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Annals of internal medicine*, 2013. **159**(8): p. 543-551.
9. Fuchsberger, C., et al., *The genetic architecture of type 2 diabetes*. *Nature*, 2016. **536**(7614): p. 41-47.
10. McCarthy, M.I., *Genomics, type 2 diabetes, and obesity*. *New England Journal of Medicine*, 2010. **363**(24): p. 2339-2350.
11. Bellou, V., et al., *Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses*. *PloS one*, 2018. **13**(3): p. e0194127.
12. Carey, V.J., et al., *Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women: the Nurses' Health Study*. *American journal of epidemiology*, 1997. **145**(7): p. 614-619.
13. Hillier, T.A. and K.L. Pedula, *Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth*. *Diabetes care*, 2003. **26**(11): p. 2999-3005.
14. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W. Van Haften, *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. *The Lancet*, 2005. **365**(9467): p. 1333-1346.
15. Cerf, M.E., *Beta cell dysfunction and insulin resistance*. *Frontiers in endocrinology*, 2013. **4**: p. 37.
16. Zheng, Y., S.H. Ley, and F.B. Hu, *Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications*. *Nature reviews endocrinology*, 2018. **14**(2): p. 88-98.
17. Papatheodorou, K., et al., *Complications of diabetes 2017*. *Journal of diabetes research*, 2018. **2018**: p. 3086167.
18. Labunskyy, V.M., D.L. Hatfield, and V.N. Gladyshev, *Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles*. *Physiological reviews*, 2014. **94**(3): p. 739-777.
19. Rotruck, J.T., et al., *Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase*. *Science*, 1973. **179**(4073): p. 588-590.
20. Hill, K.E., R.S. Lloyd, and R.F. Burk, *Conserved nucleotide sequences in the open reading frame and 3'untranslated region of selenoprotein P mRNA*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1993. **90**(2): p. 537-541.
21. Ma, S., et al., *Mass Spectrometric Characterization of Full-length Rat Selenoprotein P and Three Isoforms Shortened at the C Terminus: EVIDENCE THAT THREE UGA CODONS IN THE mRNA OPEN READING FRAME HAVE ALTERNATIVE*

- FUNCTIONS OF SPECIFYING SELENOCYSTEINE INSERTION OR TRANSLATION TERMINATION* 210*. Journal of Biological Chemistry, 2002. **277**(15): p. 12749-12754.
22. Tsutsumi, R. and Y. Saito, *Selenoprotein P; P for plasma, prognosis, prophylaxis, and more*. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2020. **43**(3): p. 366-374.
 23. Kikuchi, N., et al., *Selenoprotein P promotes the development of pulmonary arterial hypertension: possible novel therapeutic target*. Circulation, 2018. **138**(6): p. 600-623.
 24. Burk, R.F., et al., *Deletion of apolipoprotein E receptor-2 in mice lowers brain selenium and causes severe neurological dysfunction and death when a low-selenium diet is fed*. Journal of Neuroscience, 2007. **27**(23): p. 6207-6211.
 25. Olson, G.E., et al., *Apolipoprotein E receptor-2 (ApoER2) mediates selenium uptake from selenoprotein P by the mouse testis*. Journal of Biological Chemistry, 2007. **282**(16): p. 12290-12297.
 26. Olson, G.E., et al., *Megalyn mediates selenoprotein P uptake by kidney proximal tubule epithelial cells*. Journal of Biological Chemistry, 2008. **283**(11): p. 6854-6860.
 27. Misu, H., et al., *Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle*. Nature medicine, 2017. **23**(4): p. 508-516.
 28. Misu, H., et al., *A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance*. Cell metabolism, 2010. **12**(5): p. 483-495.
 29. Mita, Y., et al., *Selenoprotein P-neutralizing antibodies improve insulin secretion and glucose sensitivity in type 2 diabetes mouse models*. Nature communications, 2017. **8**(1): p. 1658.
 30. Ishikura, K., et al., *Selenoprotein P as a diabetes-associated hepatokine that impairs angiogenesis by inducing VEGF resistance in vascular endothelial cells*. Diabetologia, 2014. **57**: p. 1968-1976.
 31. Yang, S., et al., *Serum selenoprotein P levels in patients with type 2 diabetes and prediabetes: implications for insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(8): p. E1325-E1329.
 32. Misu, H., et al., *Inverse correlation between serum levels of selenoprotein P and adiponectin in patients with type 2 diabetes*. PloS one, 2012. **7**(4): p. e34952.
 33. Ali, S.A., W.M. Nassif, and D.H. Abdelaziz, *Alterations in serum levels of fetuin A and selenoprotein P in chronic hepatitis C patients with concomitant type 2 diabetes: A case-control study*. Clinics and research in hepatology and gastroenterology, 2016. **40**(4): p. 465-470.
 34. Pan, J., et al., *Selenoprotein P in type 2 diabetes mellitus and its association with insulin resistance*. Zhonghua yi xue za zhi, 2014. **94**(22): p. 1710-1713.
 35. Zhang, Q., et al., *Selenium levels in community dwellers with type 2 diabetes mellitus*. Biological trace element research, 2019. **191**: p. 354-362.
 36. Yu, R., et al., *Associations between circulating SELENOP level and disorders of glucose and lipid metabolism: a meta-analysis*. Antioxidants, 2022. **11**(7): p. 1263.
 37. Ilanbey, B., et al., *Selenoprotein P levels in patients with diabetes mellitus with complications*. International Journal of Diabetes in Developing Countries, 2022: p. 1-6.
 38. Demircan, K., et al., *Sex-specific associations of serum selenium and selenoprotein P with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the Berlin Aging Study II*. Redox Biology, 2023. **65**: p. 102823.
 39. Oo, S.M., et al., *Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population*. Scientific Reports, 2018. **8**(1): p. 16727.

40. Kopp, T.I., et al., *Genetic polymorphism in selenoprotein P modifies the response to selenium-rich foods on blood levels of selenium and selenoprotein P in a randomized dietary intervention study in Danes*. *Genes & Nutrition*, 2018. **13**: p. 1-10.