

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TIP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
SERUM YAĞ ASİTİ BAĞLAYICI PROTEİN 4
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. KORAY KORKMAZCAN


TEZ DANIŞMANI


PROF. DR. DİLER ASLAN

DENİZLİ-2011

Prof. Dr. Diler ASLAN danışmanlığında Dr. Koray KORKMAZCAN tarafından yapılan "Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda serum yağ asiti bağlayıcı protein 4 düzeylerinin değerlendirilmesi" başlıklı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof Dr Diler ASLAN 

ÜYE Prof Dr Simin ROTA 

ÜYE Doç Dr Yeşar ENLİ 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Mustafa KILIC
TIP FAKÜLTESİ DEKANI
T.C. PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ



T.C.PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI



TEŐEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince ilgi ve desteğini aldığım, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danıőman hocam Prof. Dr. Diler ASLAN'a, uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Biyokimya AD. öğretim üyeleri Prof. Dr. Simin ROTA'ya , Prof. Dr. Süleyman DEMİR'e, Doç. Dr. Hülya AYBEK'e, Doç. Dr. Yaőar ENLİ'ye, eğitimim süresince birlikte görev yaptığım çalışma arkadaşlarıma ve kıymetli aileme teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
YAĞ ASİTİ BAĞLAYICI PROTEİN AİLESİ.....	3
Tanımı, Yapısı, Sınıflandırılması.....	3
Adipozit Yağ Asiti Bağlayıcı Protein Tanımı, Yapısı.....	5
Yağ Asiti Bağlayıcı Proteinlerin İşlevleri.....	7
Adipozit Yağ Asiti Bağlayıcı Protein.....	10
YAĞ DOKUSU VE METABOLİZMASI.....	12
Yağ Dokusu.....	12
Yağ Dokusu ile ilişkili Yapılar.....	14
Adiponektin.....	16
OBEZİTE.....	17
İNSÜLİN DİRENCİ.....	19
DİABETES MELLİTUS Tanım, Tanı, Sınıflandırma.....	21
Diabetes Mellitusun Komplikasyonları.....	23
PRE-DİYABET.....	24
METABOLİK SENDROM.....	25
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ.....	27
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRÜ OLARAK ADİPOZİT YAĞ ASİTİ BAĞLAYICI PROTEİN	28
GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
BULGULAR.....	45
TARTIŞMA.....	58
SONUÇLAR.....	69
ÖZET.....	71
İNGİLİZCE ÖZET.....	73
KAYNAKLAR.....	75
EKLER.....	91

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1 Yağ Asiti Bağlayıcı Protein tipleri ve dokulara göre Dağılımı	4
Tablo-2 Yağ dokusudan salgılanan moleküller	15
Tablo-3 Vücut Kütle İndeksi'ne göre Obezite Sınıflaması	18
Tablo-4 Diabetes Mellitus Tanısı için Kriterler	22
Tablo-5 Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması	23
Tablo-6 Diabetes Mellitus'un uzun dönem komplikasyonları	24
Tablo-7 WHO 1999 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	26
Tablo-8 NCEP ATP-III 2001 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	26
Tablo-9 IDF 2005 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	27
Tablo-10 Ölçülen analitlerin ölçüm yöntemleri ve ölçümde kullanılan cihazlar	34
Tablo-11 Biyokimyasal testlerin analitik performansı	45
Tablo-12 Diyabetik olmayan, pre-diyabet, tip2DM hasta grupları antropometrik özellikleri	46
Tablo-13 Diyabetik olmayan, pre-diyabet, tip2 DM hasta grupları biyokimyasal ölçüm sonuçları (SI)	48
Tablo-14 Çalışma grupları arası istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar	52
Tablo-15 Diyabetik olmayan alt gruplar, pre-diyabetik grup ve tip 2 diyabetik hasta alt gruplarının antropometrik ve biyokimyasal ölçüm sonuçları (SI)	53
Tablo-16 Tip 2 diyabetik hasta tedavi gruplarının VKİ'lerine göre alt grup antropometrik verileri ve biyokimyasal ölçüm sonuçları (SI)	55

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 Ligand bağlı FABP'ların kristal yapıları	4
Şekil-2 FABP ailesi üyelerinin bölge dağılımı	5
Şekil-3 Bilinen FABP4'lerin aminoasit dizilimleri	6
Şekil-4 Helikal başlık ve korunmamış bölgelerle birlikte FABP4 β tabakası	6
Şekil-5 Hücre içi FABP işlevleri	8
Şekil-6 İnflamatuvar ve metabolik sinyal yollarının kesişme noktasında FABP'ların etki mekanizması	9
Şekil-7 FABP4'ün adipozit hücresindeki işlevi	11
Şekil-8 FABP4'ün makrofaj hücresindeki işlevi	12
Şekil-9 Adipozitlerde lipit metabolizması	14
Şekil-10 Adipozit biyolojisi ve metabolik sendrom arası bağlantılar	20
Şekil-11 İnsülin direnci ile ilişkili metabolik anormallikler	20
Şekil-12 Tip 2 DM, pre-diyabet ve kontrol gruplarında serum FABP4 düzeyleri	51
Şekil-13 Tip 2 DM, pre-diyabet ve kontrol gruplarında serum adiponektin düzeyleri	51

KISALTMALAR

ABC	: Adenozin trifosfat bağlayıcı kutu proteini
AC	: Adenilat siklaz
ACS	: Açıl koenzim A sentaz
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AdipoQ	: Adiponektin
AdipoR1	: Adiponektin reseptör-1
AdipoR2	: Adiponektin reseptör-2
AKT	: Protein kinaz B
ALBP	: Adipozit yağ asidi bağlayıcı protein
AMP	: Adenozin monofosfat
ANP	: Atriyal natriüretik peptit
AP1	: Aktivatör protein 1
aP2	: Adipozit lipit-bağlayıcı protein
apM1	: Adiponektin
AQP7	: Aquaporin 7
AR	: Adrenerjik reseptör
Arcp30	: Adiponektin
ASP	: Açılasyon uyarıcı protein
ATP	: Adenozin Trifosfat
ATP III	: Erişkin tedavi paneli III
BAT	: Kahverengi yağ dokusu
BÇ	: Bel çevresi
BKO	: Bel kalça oranı
C1q	: Kompleman 1q
C3	: Kompleman 3
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CCAAT	: Çoğaltıcı bağlayan protein
CD36	: Trombospondin reseptörü, kollojen tip-1 reseptörü

CETP	: Kolesterol ester transfer proteini
c-fos	: Hücresel proto-onkogen
c-jun	: Hücresel onkogen
CoA	: Koenzim A
DAG	: Diaçil Gliserol
DCCT	: Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması
DIDMOAD	: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi, sağırılık
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleikasit
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
FABP	: Yağ asiti bağlayıcı protein
FABP1 (L-FABP)	: Karaciğer-tipi yağ asiti-bağlayıcı protein
FABP2 (I-FABP)	: İnce bağırsak-tipi yağ asiti-bağlayıcı protein
FABP3 (H-FABP)	: Kalp-tipi yağ asiti-bağlayıcı protein
FABP4 (A-FABP)	: Adipozit-tipi yağ asiti-bağlayıcı protein
FABP5 (E-FABP)	: Epidermis-tipi yağ asiti-bağlayıcı protein
FABP6 (II-FABP)	: İleal-tip yağ asiti-bağlayıcı protein
FABP7 (B-FABP)	: Beyin-tipi yağ asiti-bağlayıcı protein
FABP8 (M-FABP)	: Myelin-tipi yağ asiti-bağlayıcı protein
FABP9 (T-FABP)	: Testis-tipi yağ asiti-bağlayıcı protein
FFA	: Serbest yağ asiti
GBP28(Adiponektin)	: Jelatin bağlayıcı protein 28
GLUT	: Glukoz taşıyıcısı
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
hsCRP	: Yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein
HOMA	: Homeostazi değerlendirme modeli
HSL	: Hormona duyarlı lipaz

HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslar arası diyabet federasyonu
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
IKK	: Kappa kinaz baskılayıcısı
IL	: İnterlökin
IR	: İnsülin direnci
IRS	: İnsülin reseptör substratı
iLBP	: Hücre içi yağ asiti bağlayıcı protein
JNK	: c-jun N-terminal kinaz
KAH	: Koroner arter hastalığı
kDa	: Kilo dalton
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LPA	: Lizofosfatidik asit
LPL	: Lipoprotein lipaz
LXR	: Karaciğer X reseptörü
MAU	: Mikroalbüminüri
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein
MODY	: Gençteki erişkinlik başlangıçlı diyabet
MP2	: Myelin-tipi yağ asiti bağlayıcı protein
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADH	: İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NCEP	: Ulusal kolesterol eğitim programı
NFκb	: Nükleer faktör kappa B

NGF	: Nöron büyüme faktörü
NHR	: Nükleer hormon reseptörü
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PAFABP(FABP5)	: Psöriazis ile ilişkili yağ asiti bağlayıcı protein
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PBEF	: Pre-B hücresi koloni çoğaltıcı faktör
PCOS	: Polikistik over sendromu
PI3K	: Fosfotidil inozitol 3-kinaz
PKA	: Protein Kinaz A
PLA2	: Fosfolipaz A2
PPAR	: Peroksizom çoğaltılmış aktive edilmiş reseptör
RBP	: Retinol bağlayıcı protein
RNA	: Ribonükleik asit
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
sTNFR	: Çözünebilir tümör nekroz faktör reseptörü
TEMĐ	: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TEKHARF	: Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
TG	: Trigliserit
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TURDEP	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
UKPDS	: İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ

Yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4); yağ asidi bağlayıcı protein ailesinin molekül ağırlığı 15 KDa olan bir üyesidir (1). Makrofaj/adipozit izoform aP2 olarak ta adlandırılır. Sekizinci kromozomda q21'de lokalizedir (2). Hücre içi yağ asidi taşınımında önemli yer tutan sitozolik bir proteindir. Olgun adipozitelde bol miktarda bulunur. Hücrenel farklılaşma, hücre içi lipid birikimi ve makrofaj aktivasyonu sırasında üretilir.

FABP4 'ün inflamasyon (3,4), obezite (5,6), dislipidemi (7), Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) (8,9,10,11) metabolik sendrom (5,12-15), ateroskleroz (16,17), insülin direnci (18) ve kardiyovasküler hastalıklar(19), aynı zamanda mesane kanseri ile ilişkili olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır.

Deneyisel çalışmalar, obez sıçanlarda FABP'ların sistemik glukoz metabolizması ve insülinin etki mekanizmasını düzenlediğini göstermektedir. FABP4 (aP2) eksikliğinin sıçanlarda obezitenin indüklediği insülin direncine ve Tip 2 DM'ye karşı koruyucu olduğu belirlenmiştir (3). FABP4 (aP2) varyantlarıyla insanlarda yapılmış olan çalışmalarda T-87C polimorfizmi taşıyanların homozigot normal tip allel taşıyanlara göre hipertrigliseridemi, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar açısından daha düşük riskte oldukları saptanmıştır (19).

Serum FABP4 düzeyleri, diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan (yüksek total kolesterol düzeyi, yüksek LDL-Kolesterol düzeyi, düşük HDL-kolesterol düzeyi) parametrelerle ilişkilendirilerek değerlendirilmektedir (7,16,17,20).

FABP4 düzeyinin obezite ve metabolik sendromda yararlı bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (12,5). FABP4'ün diyabetli bireylerde ateroskleroz dislipidemi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7). Serum FABP4 düzeyleri karotid ateroskleroz gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (16). Yine serum FABP4 düzeylerinin tip 2 DM gelişiminin öngördürücü belirteci olabileceği saptanmıştır (9).

Kardiyovasküler risk faktörlerinden olan DM vasküler komplikasyonları gizli olarak gelişen kronik, metabolik bir hastalıktır (9,11,13), ve DM ülkemizde de sıklığı hızla artan kronik metabolik bir hastalıktır (21,22). Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları nedeniyle retinopati, nöropati, nefropati ve kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür (23-27).

Özellikle mikrovasküler komplikasyonların erken dönemde saptanması hem hastaların yaşam kaliteleri hem de ulusal sağlık harcamaları açısından önem arz etmektedir. Bu nedenle, DM izleminde klinik yararlılığı kanıtlanmış biyobelirteçler konusunda çalışmalar yoğun olarak yürütülmektedir (7,20).

Tip 2 DM'deki sınırlı sayıda çalışmalarda ve kardiyovasküler risk faktörü olan obezite, metabolik sendrom gibi bir dizi metabolik anormallikteki çalışmalarda FABP4'ün biyobelirteç olarak kullanımı üzerinde durulmuş ve insülin direncine katkısı dikkate alındığında metabolik bozukluklarla ilişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bağımsız ve daha geniş örnek grupları içeren çalışmalara duyulan ihtiyaç gündeme getirilmiştir (9,28). Ayrıca FABP4 düzeyleri uygulanan tedaviye ve vücut kütle indeksine göre sınıflandırılmış farklı hasta gruplarında detaylı ve karşılaştırmalı bir biçimde incelenmemiştir.

Bu bilgiler bağlamında çalışmamızda; tip-2 DM hastalarında FABP4 düzeylerinin glisemik kontrol, obezite, metabolik sendrom parametreleri, kardiyovasküler risk faktörleri (yüksek total kolesterol düzeyi, yüksek LDL-kolesterol düzeyi, düşük HDL-kolesterol düzeyi) ve yağ dokusunda üretilen adiponektin ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN AİLESİ

Tanım, Yapı ve Sınıflandırma

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP'lar), hücre içi yağ asitlerinin taşınmasında rol oynayan şaperonlardır ve özellikle lipolitik aktivite ile ilişkilidirler. Hücre içi lipit şaperonları olarak bilinen yağ asidi bağlayıcı proteinler, hücrelerde lipit cevaplarını düzenleyen ve ayrıca metabolik ve inflamatuvar yollarla bağlantısı olan bir grup moleküldür. FABP'lar, doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri, eikazonoidler ve diğer yağlar gibi hidrofobik ligandlara yüksek afinite ile geri dönüşümlü olarak bağlanan 14-15 kDa molekül ağırlığında proteinlerdir (11,20,29).

Bugüne kadar 9 FABP tipi belirlenmiştir (Tablo-1) (1, 20, 29). Glatz ve ark. FABP'ları; plazma zarı ve hücre içi/sitoplazmik proteinler olmak üzere 2 grupta toplamışlardır (30).

FABP ailesinin farklı tipleri benzersiz dokuya özgü kodlanma kalıpları gösterirler ve yağ metabolizmasının aktif olduğu dokularda bol miktarda kodlanırlar. Ancak izole edildikleri dokulara göre adlandırılmış olsalar da bir tipi birkaç dokudan kaynaklanabilmektedir.

Tüm FABP'lar, izoformlar arası küçük yapısal farklılıkların bir sonucu olarak oluşan ligand seçiciliği, bağlanma afinitesi ve bağlanma mekanizmasındaki farklarla uzun zincirli yağ asitlerini bağlar. Genel olarak, ligand ne kadar hidrofobikse bağlanma afinitesi o kadar kuvvettir. Hedef hücrelerin ihtiyacı, afiniteyi ve farklı bölgelerde varolan ana tipin seçiciliğini belirlemektedir (29).

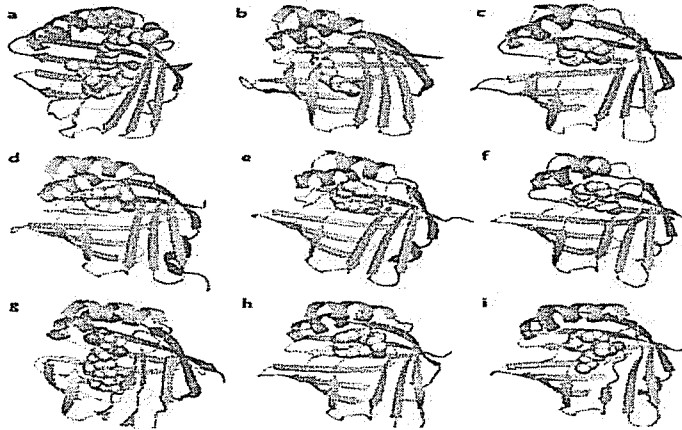
Çeşitli FABP izoformları; X-ışını kristalografisi, nükleer manyetik rezonans ve diğer biyokimyasal ve biyofiziksel teknikler ile ayrıştırılan rekombinant

proteinler olarak yapısal açıdan incelenmiştir (29). FABP'lar; fazla sayı, geniş doku dağılımı ve dizilim çeşitliliğine rağmen bir ana genden köken alır (31).

Şekil-1'de ligand bağlı çeşitli FABP'ların kristalografik yapıları gözlenmektedir (29).

Tablo-1: FABP Tipleri ve Dokulara göre Dağılımı

FABP Tipi	Gen Adı	Alternatif İsim	Doku
Karaciğer FABP	FABP1	L-FABP	Karaciğer,ince bağırsak, mide
İnce bağırsak FABP	FABP2	I-FABP	İnce bağırsak, mide
Kalp FABP	FABP3	H-FABP	Kalp, böbrek, iskelet kası, aort, adrenaller, plasenta, beyin, testisler, overler, akciğer, meme bezi
Adipozit FABP	FABP4	A-FABP; aP2; ALBP	Adipoz doku, makrofajlar
Epidermal FABP	FABP5	E-FABP; PAFABP	Cilt, beyin, göz merceği, retina, endotel, adipoz doku, böbrek, karaciğer, ileum, overler
İleal FABP	FABP6	İI-FABP	İleum, overler
Beyin FABP	FABP7	B-FABP	Beyin
Myelin FABP	FABP8	MP2	Periferik sinir sistemi
Testis FABP	FABP9	T-FABP	Testis



Şekil-1: Ligand-bağlı FABP'ların kristal yapıları a) sıçan karaciğer FABP; b) sıçan bağırsak FABP; c) insan kalp FABP; d) insan adipozit FABP; e) insan epidermal FABP; f) sığır miyelin FABP; g) insan ileal FABP; h) insan beyin FABP; i) insan beyin FABP

FABP4, toplam çözünebilir adipozit proteinlerinin %1-3'ünü oluşturur. FABP4, öncül hücrelerin olgun adipozitelere dönüşümünde kullanılan gen ürünlerinden bir tanesidir. Bu dönüşüm sırasında 50-kat fazla kodlanır (32).

Hücre içi lipid bağlayıcı proteinler (iLBP)'in aminoasit dizilim özdeşlikleri %20-70 arası değişse de FABP4 ü içeren tüm bilinen yapılar aynı üç boyutlu yapıya sahiptir (33). Beş ayrı tip FABP aminoasit sekansları Şekil-3'te karşılaştırılmaktadır (34).

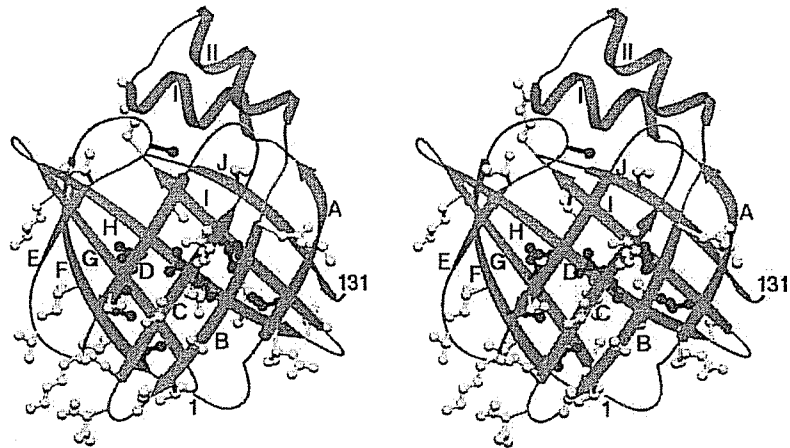
	A	ooooIoooo	ooooIIooo	B	
	*	*	*	*	45
M_ALBP	CDAFVGTWKLVSSEN	FDDYMKVGVGFATR	KVAGMAKP	MLI	
R_ALBP				IL	SE
H_ALBP				IM	SP
P_ALBP				IL	TP
B_ALBP				TL	LP

	C	D	E	F	
	*	*	*	*	89
M_ALBP	GRLV	ISESTFRNTEI	FLGV	FEDE	TADDRKVKSEILDG
R_ALBP	GVV		V	P	IF
H_ALBP	GVV	K	I	V	A
P_ALBP	MT		A	V	A
B_ALBP	GVV	K		P	VN

	G	H	I	J	
	*	*	*	*	*131
M_ALBP	ALVQVQ	WDGKETT	RRE	GDGLVVEC	MAGVIFTR
R_ALBP	V	H		KRNG	L
H_ALBP	V	H		RRE	L
P_ALBP	Q		T	NR	L
B_ALBP	Q	N		RRLM	M

Şekil-3: Bilinen FABP4'lerin aminoasit dizilimleri

Şekil-3'de belirtilen aminoasit sekans değişikliklerini (34) moleküler yapı ile ilişkilendirmek için Şekil-4'teki X-ışını analizlerine dayalı bir FABP4 modeli üzerinde değişken bölgeler vurgulanmaktadır (35).

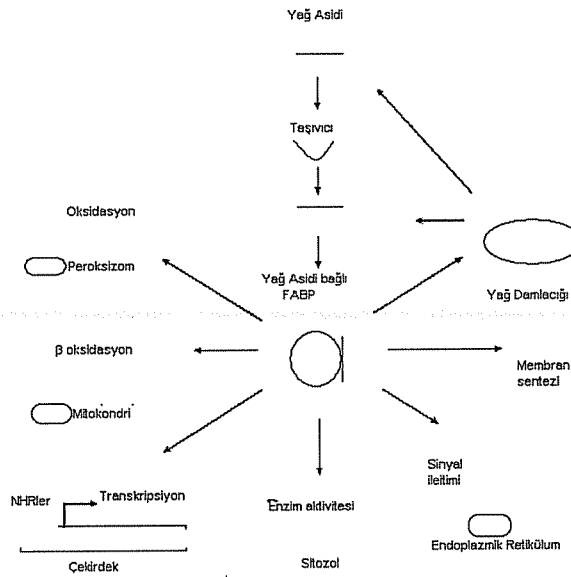


Şekil-4: Helikal başlık ve korunmamış bölgeler ile FABP4 β tabakası

FABP4 geni tek bir kopya halinde bulunur ve ve diğer iLBP aile üyelerine benzer şekilde üç intron ile ayrılmış dört ekzondan oluşur (31). Gen ile bağlantılı gen düzenleyici elemanlar aile içinde farklılaşma gösterir. Farklılaşmış adipozitlerdeki FABP kodlanması için bir çoğaltıcı eleman gereklidir. Bu bölge sırayla bir dizi metaboliti ve ilaçları bağlayan peroksizom çoğaltıcı aktive edilmiş reseptör (PPAR) heterodimerlerini ve retinoid X reseptörlerini bağlar (31). Diğer FABP4 gen düzenleyici elemanları pozitif düzenleme için bir glukokortikoid cevap elemanını, insülindeki bir düşmeye cevap veren bir çoğaltıcı bağlayan protein (CCAAT) bölgesini, ve c-fos/c-jun heterodimerlerini bağlayan bir aktivatör protein 1 (AP1) bölgesini içerir. Ayrıca bir negatif düzenleme elemanı da bu bölgenin bir parçasını oluşturur (31,36,37).

Yağ Asiti Bağlayıcı Proteinlerin İşlevleri

Şekil 5'te hücre içi yağ asidi-bağlayıcı proteinlerin (FABP'lar) eşlik ettiği yağ asidi trafiği gösterilmektedir. Lipit şaperonları olarak FABP'ların, hücre içinde; depolanma için yağ damlacıkları; sinyal iletimi, trafiği ve membran sentezi için endoplazmik retikulum, oksidasyon için mitokondri veya peroksizom, sitozolik veya diğer enzimlere aktivitelerini düzenlemek için enzimler, çekirdeğe ait hormon reseptörleri veya yağlara cevap veren diğer transkripsiyon faktörleri yolu ile yağ aracılıklı transkripsiyonel programların kontrolü için çekirdek ile bağlantılı çalıştıkları ileri sürülmektedir. Ayrıca FABP'ların hücre dışına otokrin veya parakrin sinyal şeklinde yağların taşınımında bir rol oynadıkları öne sürülmektedir (29).



Şekil-5: Hücre içi FABP işlevleri

NHR: Nükleer hormon reseptörleri

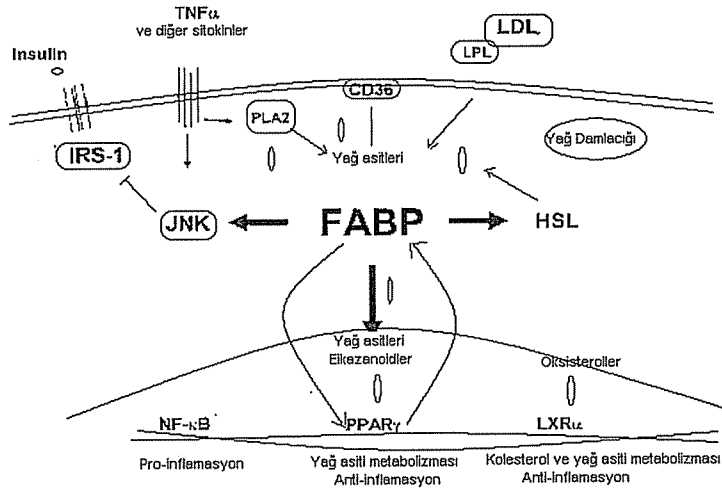
Yağ asitlerinin hücreler içine taşınımı çeşitli basamaklara bölünmektedir:

- Adsorbsiyon; zar membranının dış kısmına bağlanma
- Plazma zarını geçme
- Desorbsiyon; plazma membranının sitozolik kısmından ayrılma.

Her bir basamak yağ asidi hareketini sağlamak üzere proteinler yolu ile gerçekleşir (38). Plazma zarında; basit difüzyon ve protein-aracılıklı yer değiştirme olmak üzere iki tip yağ asidi yer değiştirme yolu mevcuttur. Protein aracılıklı yer değiştirmede görev alan ve memeli dokusunda aşırı miktarda kodlanan 43 kDa'luk plazma zarına etkili FABP'nin yağ asidi taşınımını artırıyor olabileceği gösterilmiştir (39,40). Yağ asitleri plazma zarından sitoplazma içerisine doğru çekilirler ve sitoplazmik FABP yağ asidi alınımını çeşitli yollarla artırıyor olabilirler. Yağ asitlerinin suda çözünürlüklerini artırarak zarlardan ayrışma oranını yükseltirler (41) veya fosfolipid çift katman ile direkt temas ya da bir suda difüzyon yolu ile alıcı zarlara yağ asidi taşınımını sağlarlar (42). Sitozolik veya hücre içine etkili FABP proteinleri sadece yağ asidi geri çekilmesini uyarmakla kalmaz ayrıca sitoplazmik difüzyonu da uyarır (43). Bir dizi deneysel çalışma ile hücre içi yağ asidi taşınımında FABP'lerin rolü desteklenmiştir (44); bu nedenle FABP'ler taşıyıcı proteinler olarak tanımlanabilir.

FABP ailesi üyeleri hücre büyümesi ve çoğalmasının düzenlenmesinde etkilidirler. Peroksizom proliferatörleri ile uyarılan karaciğer tipi FABP hepatosit mitogenezini destekler (45). Kalp tipi FABP, yenidoğan fare kalbinde kardiyomiyosit büyüme ve farklılaşmasını düzenler (46) ve kardiyak miyosit hipertrofisine yol açacak şekilde hücre yüzey alanında bir artışı uyarır (47). Ek olarak, memeli epitel fare hücrelerinin büyümesini baskılar (48) ve meme tümörü baskılayıcı geni olduğu öne sürülür (49).

FABP'ların reaksiyonlarda 'immün' ve 'metabolik' işlevleri bulunmaktadır. Şekil-6'da FABP'ların, inflamatuvar ve metabolik sinyal yolları ile ilişkisi şematik olarak gösterilmektedir (3).



Şekil-6: İnflamatuvar ve metabolik sinyal yollarının kesişme noktasında FABP'ların etki mekanizması

TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , IRS-1: İnsülin reseptör substrat-1, JNK: c-JUN N-terminal kinaz, PLA2: Fosfolipaz-A2, CD36: Farklılaşma kümesi 36, LPL: Lipoprotein Lipaz, FABP: Yağ asiti bağlayıcı protein, HSL: Hormon sensitif lipaz, NF- κ B: Nükleer faktör Kappa B, PPAR- γ : Peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör- γ , LXR- α : Karaciğer X-reseptör α

Şekil-6'da gözlendiği gibi hücre içi yağ asitleri, lipoprotein lipaz (LPL) etkisi ile lipoprotein taneciklerinden fosfolipaz A2 (PLA2) etkisi ile, plazma zarından hormona duyarlı lipaz (HSL) etkisi ile lipid damlacıklarından serbest bırakılır veya CD36 gibi zar taşıyıcıları ile hücre içine sokulur. FABP'ların oluşumu, dağılımı, ve HSL gibi enzimlerin etkili olduğu hücreler ile etkileşimi

süresince lipit sinyallerinin biyolojik hedeflerine iletimi, ligandların çekirdeğe dağıtımı, yağ asitleri, eikazonoidler veya oksisteroller gibi lipid aracılarının tutulumu FABP'lar tarafından düzenlenebilir (3). İnflamasyon ve insülin sinyali ile bağlantılı lipide-duyarlı hedefler, JNK ve IKK/NF κ B gibi stresle-aktive olan kinazları ve PPAR γ ve LXR α gibi nükleer hormon reseptörlerini içerir. Mekanizmalar açık olmasa da, mevcut model makrofajlar ve adipozitler gibi inflamatuvar ve metabolik hücrelerde FABP'lerin lipid dengesini kontrol ettiklerini göstermektedir (3).

FABP'ların çok sayıda işlevinin bulunduğu bildirilmektedir (29). Tablo1'de gözlemlendiği gibi çeşitli dokularda bulunmaktadır. Her dokudaki içerik ve işlev dokudaki yağ asidi metabolizma hızı ile orantılıdır. İzleyen kısımlarda adipozit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP, FABP4) açıklanmaktadır.

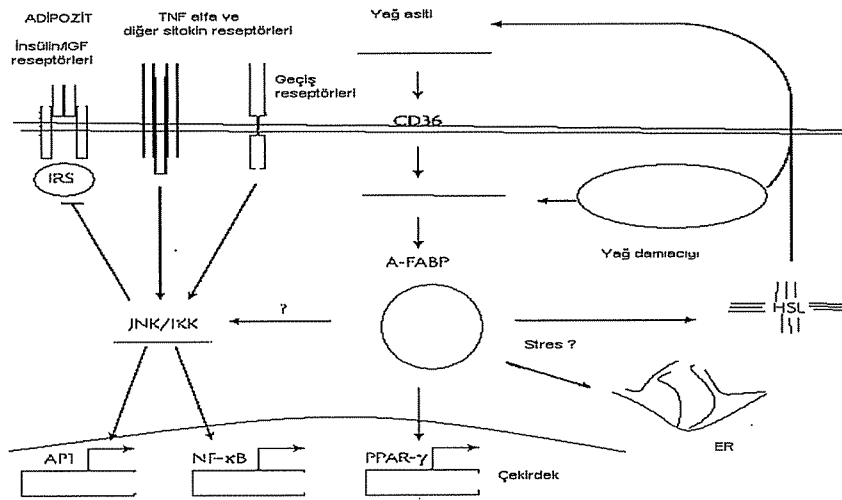
Adipozit Yağ Asiti Bağlayıcı Protein

FABP4'ün işlevi hücre içi yağ asidi depolanması, hareketliliği ve çözünmesi ile ilişkilidir. FABP4'ün en yaygın fizyolojik ligandı kesin olarak belli değildir, yine de bir dizi yağ asidini taşıma kapasitesine sahiptir (50).

Adipoz doku için yönlendirilen sindirilmiş lipidler çok-düşük-yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) bir parçası olmak üzere işlem görür. Daha sonra adipoz doku yolu ile emilmek üzere kan dolaşımı içerisine taşınırlar. Adipozit hücre zarı boyunca albüminden yağ asidi alınımını inceleyen çalışmalar iki model öne sürmektedir. Bir modele göre konsantrasyon farkı, pH ve elektrostatik etkileşim yolu ile basit difüzyon olmaktadır. Diğer modele göre ise zar içerisinde gömülü bir kofaktör veya taşıyıcı protein bulunmaktadır. Zarı geçen yağ asitleri sulu sitoplazmik çevre içerisinde fazla çözünmez değildir. Bu yüzden FABP4'ün lipidleri sulu çevreden tutarak aldığı ve adipozit hücre zarından hücre organellerine veya diğer proteinlere doğru olacak şekilde ileri ve geri doğru ilettiği düşünülmektedir (50).

Katekolaminler yolu ile uyarılan lipoliz ve enerji salınımı durumunda, yağ asitleri salınır ve hücre dışına taşınabilir. Bazı olgularda artmış insülin düzeyleri yolu ile tetiklenen lipogenez ve enerji depolanması sırasında, yağ asitleri kan dolaşımından hücre içerisine alınabilir. Bu durum, adipozit içerisinde glikoliz ürünlerinden yağ asitlerinin sentezi sırasında adipozit içerisinde FABP4 gibi bir yağ asidi getir-götür sistemine olan ihtiyacı destekler (32,36,37).

Şekil-7'de görüldüğü gibi, FABP4 genel işlevleri dışında, adipozit hücresinde FABP4 katalitik aktivitesini düzenlemek için HSL ile etkileşime girer ve JNK/Kappa kinaz inhibitörü (IKK) ve insülin etkisi boyunca inflamatuvar cevapları kontrol eden çeşitli sinyal ağlarını düzenler. Yağ asiti akışını düzenlemeye ek olarak, FABP4 uzak hedeflere sinyal iletimini düzenleme amaçlı adipozit lipit hormon üretimini kontrol etmede önemlidir (29).

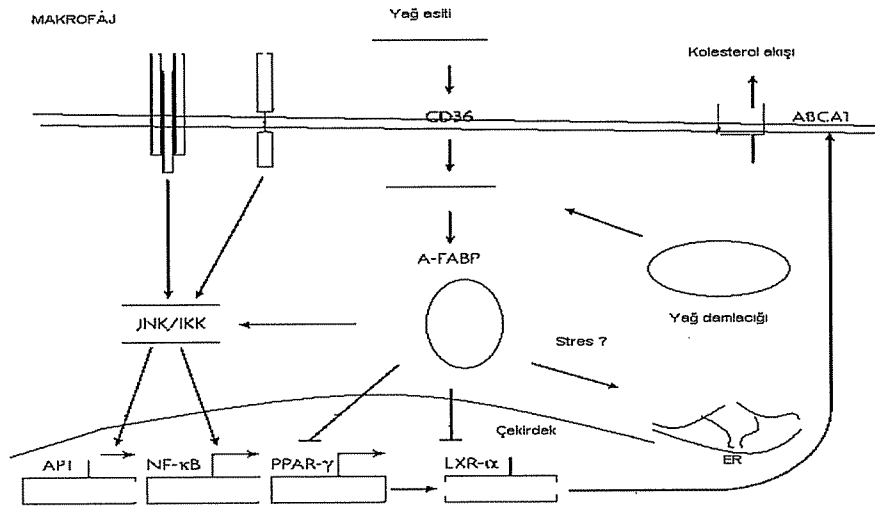


Şekil-7: FABP4'ün adipozit hücresindeki işlevleri

TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , CD36:Farklılaşma kümesi 36, A-FABP: Adipozit yağ asidi bağlayıcı protein, HSL: Hormon sensitif lipaz, ER: Endoplazmik retikulum, AP1: Aktivatör protein 1, IRS: İnsülin reseptör substrat, NF- κ B: Nükleer faktör kapa B, PPAR- γ : Peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör- γ , JNK/IKK: : c-JUN N-termianl kinaz/k kinaz inhibitör

Şekil 8’de ifade edildiği gibi, makrofaj hücresinde, FABP4 IKK-nükleer faktör- κ B yolu ile inflamatuvar cevapları düzenler ve PPAR- γ ATP bağlayıcı kutu proteini A1 (ABCA1) baskılanması yolu ile kolesterol akışını kolaylaştırır.

Hem makrofajlarda hem de adipozitetlerde, FABP4 lipit sinyalleri ile organel cevapları arası bağlantı sağlanmasında , özellikle endoplazmik retikulumda kritik rol alır (29).



Şekil-8: FABP4’ün makrofaj hücresindeki işlevleri

ABCA1: ATP bağlayıcı kutu proteini CD36: Farklılaşma kümesi 36, JNK/IKK: c-JUN N-terminal kinaz/ κ kinaz inhibitör A-FABP: Adipozite yağ asidi bağlayıcı protein, API: Aktivatör protein 1, NF- κ B: Nükleer faktör kapa B, PPAR- γ : Peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör- γ , ER: Endoplazmik retikulum

YAĞ DOKUSU VE METABOLİZMASI

Yağ Dokusu

Yağ dokusu, trigliserid yapısındaki yağların depolandığı özelleşmiş bağ dokusudur. Memelilerde iki farklı yapıda bulunur: beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu. Her birinin varlık, miktar ve dağılımları türlere göre değişir.

Yağ dokusunun memelilerdeki en yaygın ana şeklini oluşturan beyaz yağ dokusu (WAT) ısı izolasyonu, mekanik bariyer ve enerji kaynağı görevlerini

üstlenir (51). Yaygın olarak bulunduğu yerler vücuttaki derialtı ve visseral bölgelerdir.

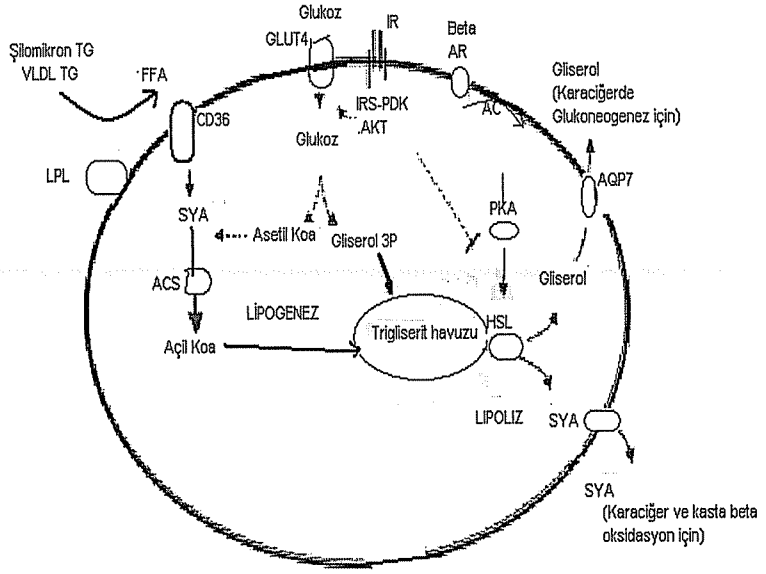
Kahverengi yağ dokusu (BAT), sitokromlardan zengin mitokondriyi yüksek yoğunlukta içermesi nedeni ile koyu renk almıştır ve ısı üretimi (termogenez) ve lipit oksidasyonu için özelleşmiştir (52).

Yağ dokusu metabolizması fizyolojik durumlarda denge halinde gerçekleşen lipoliz ve lipogenez olaylarını içermektedir. Bu olaylar aşağıda tanımlanmaktadır.

Trigliseritlerin serbest yağ asiti ve gliserole kadar yıkılması sonucu (lipoliz) serbest yağ asitleri, yağ asiti oksidasyonunda kullanılmak üzere kan dolaşımından karaciğer, kas ve yağ dokusuna taşınırlar. Gliserol ve serbest yağ asitleri adipozitlerde esterifiye olarak ihtiyaç fazlası enerji trigliserit formunda depolanabilir (lipogenez) (53-55).

Yağ dokusu hormonal uyarıma duyarlıdır. Yağ dokusu üzerinde etkili ana hormonlardan insülin ve adrenerjik uyarımla ilgili bilgiler aşağıda tanımlanmaktadır.

İnsülin hücreye glukoz alımını ve lipogenezi uyararak lipolizi baskılar. Adrenerjik uyarımla lipoliz ve termogenez uyarılır (Şekil-9) (54).



Şekil-9: Adipozitlerde lipit metabolizması

TG: Trigliserid, VLDL: Çok düşük ağırlıklı lipoprotein, FFA: Serbest yağ asiti, LPL: Lipoprotein lipaz, CD36:Trombospondin reseptörü, aP2: Adipozit-tipi lipit-bağlayıcı protein, ACS: Asetil KoA sentaz, IR: İnsülin reseptör, IRS-PDK İnsülin reseptör substrat- Fosfoinozidit bağımlı kinaz β AR: Beta adrenerjik reseptör, AKT: Protein kinaz B, AC:Adenilat siklaz, c AMP: Siklik AMP, AQP7: Aquaporin 7, PKA: Protein kinaz A, HSL: Hormon sensitif lipaz, Açıl KoA: Açıl koenzim A

Yağ Dokusu ile İlişkili Yapılar

Tokluk durumunda yağ dokusunda üretilen leptin molekülünün; besin alımı ve enerji harcanmasını düzenleme ve dolayısı ile enerji dengesindeki değişiklikleri ve tüm vücudun besinsel durumunu yönetmede yağ dokusunun sinyaller yayabildiği gösterilmiştir (55,56). Daha sonra yağ dokusundan salgılanan bir çok ürün belirlenmiş ve yağ dokusu bir endokrin organ olarak sınıflandırılmıştır (Tablo-2) (20,53,57).

Yağ dokusundan salgılanan moleküller; enerji homeostazisi (lipit ve karbonhidrat metabolizması, iştah, termogenez), immün sistem, üreme, hemostaz, kan basıncı ve anjiyogenez üzerine de etkilidir (Tablo-2) (20,53,57).

Tablo-2: Adipoz dokudan salgılanan moleküller (Krusinova 2008, Frühbeck 2001, Kershaw 2004)

Lipit metabolizması	Lipoprotein lipaz (LPL), serbest yağ asitleri (FFA), gliserol, apolipoprotein E
Steroid hormonları	Östron, östradiol, testosteron
Büyüme faktörleri /sitokinler	IGF-1, nöron büyüme faktörü (NGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), leptin, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6)
Vazoaktif faktörler	Monobütirin, anjiyotensinojen, anjiyotensin II, atriyal natriüretik peptit (ANP)
Eikozanoidler	Prostaglandin E2, prostoglandin F2 α , prostosiklin (prostoglandin I2)
Kompleman sistemi	Faktör B, faktör C, C3, C1q, faktör D (adipsin/açılasyon uyarıcı protein)
Bağlayıcı proteinler	Retinol bağlayıcı protein, IGF bağlayıcı protein, çözünebilir TNF reseptörü (sTNFR)
Hücre dışı matriks proteinleri	Monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1)
Diğerleri	Adiponektin (Arcp30/AdipoQ), kolesterol ester transfer protein (CETP), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), haptoglobin, lizofosfatidik asit (LPA), rezistin, visfatin/PBEF, omentin, açlık-uyarılan adipoz faktör, metallotionin, apelin, adipozit yağ asiti bağlayıcı protein

Adipoz doku işlevini düzenlemede rolü olan hücreler; adipozitlerin yanı sıra yağ dokusundaki perisitler, endotel hücreleri, monositler, makrofajlar ve preadipozitlerdir. Adipozitler pekçok sinyal molekülü salgılar, bunlara adipozitokin veya adipokin adı verilir. Adipokinler üç grupta toplanır.

- İnflamasyonda rol alanlar (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β)
- Akut faz reaktanları (serum amiloid-A proteini, PAI-1, ASP)
- İnsulin direnciyle ilişkili moleküller (leptin, adiponektin, rezistin, visfatin, adipozit yağ asiti bağlayıcı protein)(53,57).

Obezite ve insülin direnci ile yakın ilişkisi nedeniyle çalışmamızda gündeme getirilen ana analitlerden bir tanesi olması sebebiyle izleyen kısımda bahsedilen adipokinlerden adiponektin ayrıntılı bir şekilde anlatılmaktadır.

Adiponektin

AdipoQ, GBP 28, Arcp 30 ve apM1 olarak da adlandırılmaktadır. Adiponektin, apM1 geni tarafından kodlanan ve 3 nolu kromozomda yer alan, 30 kDa ağırlığında, 247 aminoasitten oluşan, globuler başa ve kollajenöz kuyruğa sahip bir proteindir. Adiponektin plazmada trimer, hegzamer ve polimer halinde bulunursa da etkili olan şekli yüksek moleküler ağırlıklı olan şeklidir. Adiponektin etkisini hücre yüzeyinde bulunan AdipoR1 ve AdipoR2 isimli reseptörlerine bağlanarak, AMP protein kinazı aktive ederek gösterir. Adiponektin karaciğerde AdipoR2 , kas dokusunda ise AdipoR1 reseptörünü kullanır (58, 59).

Adiponektin, yağ hücresinden salgılanan diğer hormonların aksine insülin direncini azaltır. Adiponektin verilince insülin direncinde azalma, lipid düzeylerinde düşme ve aterosklerozun ilerlemesinde yavaşlama olmaktadır (60-62).

Adiponektin plazma düzeyi insülin, trigliserid, vücut kütle indeksi, subkutan yağ dokusu, visseral yağ dokusu, sistolik kan basıncı ve karaciğer enzimleri ile negatif korelasyon gösterirken, HDL kolesterol düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterir (63).

Adiponektinin başlıca etkileri şunlardır:

- İnsülin duyarlılığını artırır
- Lipid düzeylerini düzeltir
- Anti-inflamatuvar etki gösterir
- Antiapoptotik etkiye sahiptir

Adiponektin düzeyleri azaldıkça DM gelişimi ve ateroskleroz riski artar. Diğer bir deyimle adiponektin insülin direnci, dislipidemi ve ateroskleroza karşı koruyucu bir görev yapar. Endotel hücrelerine monosit adezyonunu ve makrofajların köpük hücresine dönüşümünü engelleyerek anti-aterojenik etki sağlar (60). Adiponektin düzeyi obezite ve DM'de, hipertansiyonda ve metabolik sendromun tüm bileşenlerinin varlığında azalır (59).

Adiponektin genindeki mutasyonların DM ve hipoadiponektinemi yaptığı ortaya konmuştur. Adiponektin insülin duyarlılığını TNF- α 'nın sinyalizasyonunu bozarak artırmaktadır (58). Diyabetik olmayan bir kişide glukoz tolerans bozukluğu veya diyabet gelişince adiponektin düzeylerinde azalma olur. Bu nedenle adiponektin düzeyindeki azalma, DM gelişimini öngördürür (64). Plazma adiponektin düzeyleri, diyabet süresi uzadıkça kanda artmaktadır.

Mikroalbüminüriden makroalbüminüriye doğru ilerleyişte veya retinopatinin şiddetinin artmasına paralel olarak plazma adiponektin düzeylerinde artış olmaktadır. Renal yetmezlikte kan düzeyleri artar.

Tiazolidindion türü ilaçların kullanımı serum adiponektin düzeyini artırırken, metforminin etkisi yoktur. İnsülin infüzyonu ise bazı çalışmalarda artırmış, bazı çalışmalarda ise azaltmıştır. İnsanlarda insülin infüzyonunun adiponektin üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir (65).

OBEZİTE

Dünya Sağlık Örgütü (66), Obezite Çalışması için Kuzey Amerika İşbirliği (67) ve Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (68) kılavuzlarında belirtildiği gibi obezite tanısı vücut kütle indeksi (VKİ) ve bel çevresine göre yapılmakta ve VKİ'ne göre sınıflandırılmaktadır (Tablo-3) (66).

Tablo-3: Vücut Kütle İndeksi (VKİ)'ne göre obezite sınıflaması (Dünya Sağlık Örgütü Kriterleri, 2000).

Sınıflama	VKİ (kg/m ²)
Zayıf	<18.5
Normal kilolu	18.5-24.9
Fazla kilolu (Pre-obez)	25-29.9
Obez (Basamak 1)	30-34.9
Obez (Basamak 2)	35-39.9
Aşırı (Morbit) Obez (Basamak 3)	>40

VKİ'nin önemli bir eksikliği obezitenin çok önemli komplikasyonları ile ilişkili olan vücut yağ dağılımı hakkında bir fikir vermemesidir. Bu anlamda obezitenin tanımı farklı vücut bölgelerinde biriken yağ dokusunun farklı sonuçlara sahip olduğunun anlaşılması temelinde yeniden ele alınabilir. Gerçekten de vücut yağlarının tümü eşit özellikte değildir. Santral ya da visseral-abdominal obezite (elma biçimli obezite, erkek tipi obezite) gluteal-femoral obezite (armut biçimli obezite, kadın tipi obezite)'den metabolik profil ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından daha anlamlı ilişki göstermektedir (68).

Bu nedenle vücut yağ dağılımını yansıtan belirteçlerden bel çevresi/kalça çevresi oranı (BKO) ve bel çevresi (BÇ) çok yaygın olarak kullanılmaktadır. BKO'nun kadınlarda 0.9'un erkeklerde 1'in üzerinde olması santral obeziteyi işaret eder ve bu durumda tip 2 diyabet, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı riski artmaktadır (69,70). BKO özellikle jeneralize obezitesi olan kişilerde oran normal olacağından günümüzde çok kullanılmamakta, bunun yerine bel çevresi ölçümü daha yaygın kabul görmektedir. Tek başına bel çevresinin de erkeklerde 102, kadınlarda 88 cm'nin üzerinde olması [Uluslar arası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005'de bu rakamları 94 ve 88 cm'ye çekmiştir] kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (69,70).

Obezite, hemen hemen bütün toplumlarda çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur ve giderek küresel bir epidemiyi almaktadır. WHO 2005 verilerine göre toplumun %25'i obez, %25'i fazla kilolu, %25'i de normal kilolu ancak

genetik olarak obeziteye eğilimlidir (68). Bu son grup sürekli diyet ve egzersiz gibi çabalarla kilosunu koruyabilen, bunlara dikkat etmediği takdirde kolaylıkla kilo alarak fazla kilolu veya obez sınıfına geçiş gösterebilen bireylerdir. Bu kişilerde genetik altyapıya bağlı olarak metabolik mekanizmalar obezlerdeki benzer bir şekilde çalışmakta ve bu bireyler için son yıllarda “metabolik obez” tanımı kullanılmaktadır (68).

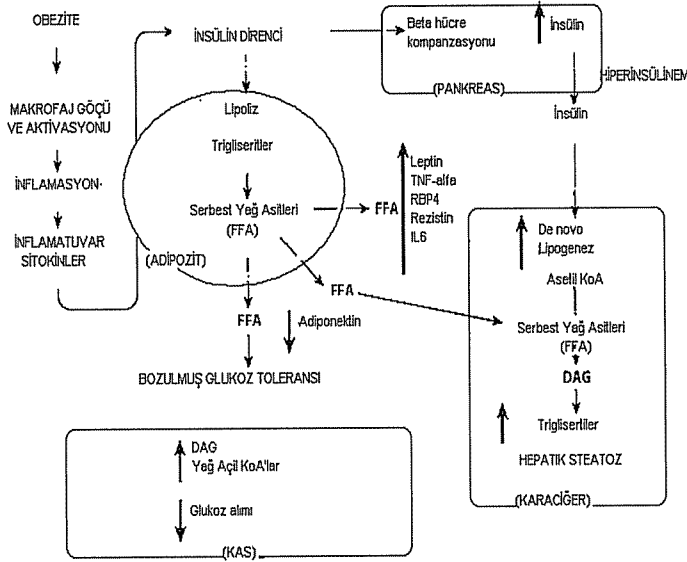
İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin pankreas Langerhans adacıklarının β -hücreleri tarafından üretilen bir proteindir. Glukozun yağ ve kas dokuya alınımını uyararak, depolanmak üzere glikojen ya da yağa çevrilmesini sağlayan, karaciğerde glukoz üretimini inhibe eden, protein sentezini uyarıcı ve protein parçalanmasını inhibe eden anabolik bir hormondur.

İnsülinin temel etkilerinden biri hücrelere glukoz alınımını artırmaktır. Bu etkiye aracılık eden kolaylaştırıcı glukoz taşıyıcıları (GLUT) olarak isimlendirilen glukoz taşıyıcı aile hücrelerin yüzeyinde yerleşmiştir (GLUT 1-7). GLUT 4 başlıca glukoz tüketen organ olan iskelet kasında glukoz alınımı ve metabolizması için hız sınırlayıcı bir basamağı katalizler. Dolaşımdaki insülin konsantrasyonları düştüğünde, GLUT4'ün büyük bir kısmı hücre içi bölümlerde yer alır ve inaktiftir. Pankreas, gıda alımından sonra GLUT4'ün plazma membranına translokasyonunu uyarıcı insülin salgılar, böylece iskelet kası ve yağ dokuya glukoz alınımını sağlar. İskelet kasına insülinle uyarılmış glukoz transportu tip 2 diabetes mellituslu bireylerde baskılanmıştır (71).

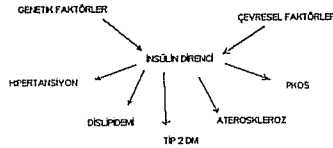
İnsülin, fizyolojik durumlarda yağ dokusuna glukoz alınımını uyarır ve serbest yağ asitleri ile gliserolden trigliserit oluşumunu artırır. Yağ dokusu metabolizmasında obezitenin öncülük ettiği makrofajların adipozitetle tutulumu gerçekleştiğinde ise insülin sinyalini etkisizleştiren inflamatuvar sitokinlerin üretimi uyarılır. Adipozitetlerde insülin direnci, insülinin lipolizi baskılayıcı yeteneğinin bozulmasına yol açar ve adipozitetlerden diğer dokulara serbest yağ asidi akışı artar (72). Kas dokusunda artmış serbest yağ asidi akışı, glukoz alınım

bozukluğuna yol açar ve tüm vücutta glukoz kullanım bozukluğu gelişir (72). Karaciğerde artmış serbest yağ asidi akışı, artmış trigliserid sentezine ve hepatosteatoza öncülük eder. İnsülin direnci ile, pankreatik ̢ hücrelerin kompanzasyon amaçlı artmış insülin üretimi ve hiperinsülinemi olmaktadır. Bu durum, karaciğerde de novo lipogenezi uyarır ve trigliserit üretimi için mevcut serbest yağ asidi havuzuna katkıda bulunur. Obezite ayrıca adipozitler yolu ile üretilen adipokinlerin dengesini değiştirir. Leptin, TNF α , Retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4), rezistin ve IL-6 retimi artarken adiponektin üretimi azalır. Değişen denge glukoz tolerans bozukluğuna ve insülin direncine katkıda bulunur (şekil-10) (55).



şekil-10: Adipozit biyolojisi ve metabolik sendrom arası bağlantılar

DAG: Diaçilgliserol, KoA: Koenzim A, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , RBP4: Retinol bağlayıcı protein-4, IL6: İnterlökin 6



şekil-11: İnsülin direnci ile ilişkili metabolik anormallikler

PKOS: Polikistik over sendromu

Şekil-11’de gösterildiği gibi, genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur (73). İnsülin direncinin en belirgin sebebi abdominal obezitedir. İnsülin direnci gelişimi ile hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi ile sonuçlanan klinik tablo ortaya çıkar.(74,75).

İnsülin direnci sağlıklı toplumda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM’si olanlarda % 60-75 oranında görülür (73).

İnsülin direncini saptamada altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir test olup, klinik pratikte kullanılmaz. İnsülin direncini ölçmek için ; Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) uygulanır. 75g oral glukoz alımından sonra 0, 30, 60, 90 ve 120. dk glukoz ve insülin düzeylerine bakılarak hiperinsülinemi belirlenmektedir. Klinik uygulamada en sık kullanılan yöntem İnsülin Direnci-Model Değerlendirme Homeostazisi (HOMA-IR) formülüdür. Normal bireylerde HOMA-IR değeri 2.7’den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7’nin üzeri ise insülin direncini yansıtır (73).

[HOMA-IR: açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405]].

DİABETES MELLİTUS

Tanım, Tanı ve Sınıflandırma

Diabetes Mellitus (DM) insülin salınımı, insülin aktivitesi veya her ikisinde birden defekt sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterli çeşitli etiyolojilere sahip metabolik bir hastalıktır (76).

Dünya üzerinde, tüm yaş gruplarında DM prevalansı 2000 yılı itibariyle %2,8’dir. 2030 yılında %4,4 olacağı öngörülmektedir (21).

Ülkemizde yapılan TURDEP (Türk Diyabet Epidemiyoloji) çalışmasında Tip 2 DM prevalansının %7,2 (daha önceden tanı konulmamış %2.3) olduğu,

2000 yılı nüfus sayısına göre 4,9 milyon diyabetli hasta olduğu tespit edilmiştir. (22).

Gebe olmayan yetişkinlerde ortaya çıkan DM'nin tanısı için Tablo-4'te gösterilen kriterlerden herhangi birisinin varlığı tanı koydurucudur (77).

Tablo-4: DM Tanısı için Kriterler (Amerikan Diyabet Birliği Diyabet Tanı ve Sınıflama Kriterleri, 2010)

HbA1c>6,5% (HbA1c; gebelikte ve hemoliz ya da demir eksikliği kaynaklı anemisi olan hastalarda diyabet tanısında kullanılmaz)
Poliüri, polidipsi ve beklenmeyen kilo kaybı gibi diyabetin klasik semptomlarının varlığı yanında rastgele günün herhangi bir saatinde aç veya tok olunmasına bakılmaksızın ölçülen plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olması
En az 8 saatlik tam açlık sonrası ölçülen plazma glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) olması
Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlandığı şekilde 75g anhidroz glukozun su içinde çözdürülerek yüklenmesini içeren Oral Glukoz Tolerans Testi sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması

Diabetes Mellitus'un etyolojik sınıflandırılması Tablo-5'te verilmektedir (78,79).

Tablo-5: DM'nin Etyolojik Sınıflandırılması (Diyabet Tanı ve Sınıflaması üzerine Uzman Komite Raporu, 2003)

Diabetes Mellitus (DM) Tipleri	Alt tipler ve Özellikler
Tip1 DM	İmmunolojik veya idiyopatik (Beta hücre harabiyeti, mutlak insülin eksikliği mevcuttur)
Tip2 DM	İnsülin direnci veya insülin sekresyon defekti
Gestasyonel DM	Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen DM
Diğer Spesifik Tipler	
<p>A.β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20. Kromozom , HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • Mitokondriyal DNA • Neonatal diyabet (Örn. Kir6.2 mutasyonuna bağlı diyabet) • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendr. • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendr. • Feokromositoma, • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostinoma 	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Diğerleri <p>F. İmmun aracılıklı nadir DM formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-insülin reseptör antikoları • Stiff-man sendr. • Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendr. • Down sendr. • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendr. • Laurence-Moon-Biedl sendr. • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendr. • Turner sendr. • Wolfram (DIDMOAD) sendr.

Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diabetes Mellitus, 5-10 yıl kadar yaşam süresini azaltmaktadır. Morbidite ve ortalitenin çoğundan hastalığın uzun dönemdeki mikro ve makrovasküler komplikasyonları sorumludur (23-27). Diabetes Mellitusun uzun dönemdeki komplikasyonları Tablo-6'da gözlenmektedir (23).

Tablo-6: Diabetes Mellitus'un Uzun Dönem Komplikasyonları

Vasküler Komplikasyonlar	Uzun Dönemdeki Etkiler
Mikrovasküler Komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Retinopati• Nefropati• Nöropati
Makrovasküler Komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Serebrovasküler hastalıklar• İskemik Kalp Hastalıkları• Periferik Arteriyal Hastalıklar

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yürütülen Tip-1 DM ile ilgili Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ve İngiltere'de yürütülen Tip2 DM ile ilgili Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS)'nda HbA1c düzeylerinin diyabetin komplikasyonlarının öngörülmesinde yararlı olduğu saptanmıştır (27, 80-82).

Hiperglisemi vasküler dokularda aterosklerozun artmasını kolaylaştıran çok sayıda değişikliği uyarmaktadır (25, 83). Diyabetik komplikasyonların görünmesini önlemede ve onların ilerlemesini baskılamada kan basıncı ve normale yakın glisemik kontrol ön gerekliliktir (26).

Hipergliseminin endotel hücrelerinde protein sentezini bozduğu ve DNA'ya hasar verdiği gösterilmiştir (84).

PRE-DİYABET

DM için tanısal kriterleri karşılamaya yeterli olmayan hiperglisemi, açlık kan glukozu veya Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) üzerinden tanımlanıp tanımlanmadığına dayanarak bozulmuş açlık glukozu (IFG) veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olarak sınıflanmaktadır (79):

- IFG= Açlık kan glukozu 100 mg/dl'den (5.6 mmol/l) 125 mg/dl'ye (6.9 mmol/l) kadar

- IGT= 2. saat plazma glukozu 140 mg/dl'den (7.8 mmol/l) 199 mg/dl'ye (11.0 mmol/l) kadar

IFG ve IGT 'pre-diyabet olarak' adlandırılmıştır. Her iki pre-diyabet sınıfı ileri dönemlerde gelişecek olan DM ve kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından risk faktörüdür (79,85).

METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom; insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (73).

Etyolojik olarak genetik, hormonal, çevresel ve yaşam tarzı (yüksek kalorili diyet ve yetersiz egzersiz) faktörlerinin etkileşimi ile oluşan çok yönlü bir klinik tablo ve insülin direncinin merkezi bir rol oynadığı bir dizi metabolik anormallikler kümesidir (75,86).

Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır (73).

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama % 22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir (73).

Metabolik sendromda aterojenik dislipidemi (Yüksek düzeyde TG, düşük düzeyde HDL, yüksek düzeyde küçük ve yoğun LDL) görülmektedir (86). Metabolik sendrom, koroner arter hastalığı (KAH) ve serebrovasküler patolojiye bağlı inme riskini 3 kat, kardiyovasküler mortalite riskini 6 kat artırmaktadır (87). Kardiyovasküler mortalite, metabolik sendrom olanlarda %12 iken olmayanlarda

%2.2'dir (86). Metabolik sendromda dolaşımdaki CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (88).

Metabolik sendrom için farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır (Tablo-7, Tablo-8, Tablo-9) (89-91)

Tablo-7: Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:
İnsülin direnci
Bozulmuş glukoz toleransı
Aşikar diabetes mellitus
Ve
Aşağıdakilerden en az ikisi:
Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dL veya HDL-Kol düzeyi erkekte < 35 mg/dL, kadında < 39 mg/dL)
Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m ² veya bel/kalça oranı erkekte > 0.90, kadında > 0.85)
Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı > 20mg/dk veya alb./kreat. oranı > 30 mg/g)

Tablo-8: National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:
Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dL)
Düşük HDL-Kol (erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL)
Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dL)
Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)

Tablo-9: International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)
Aşağıdakilerden en az ikisi
Trigliserid ≥ 150 mg/dL
HDL-Kol: erkekte < 40 mg/dL, kadında < 50 mg/dL
Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

KARDİOVASKÜLER HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİ

- Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)
- Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
- Sigara içiyor olmak
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
- Hiperkolesterolemi (T. Kol ≥ 200 mg/dL, LDL-Kol ≥ 130 mg/dL)
- Düşük HDL-Kol değeri (< 40 mg/dL)
- Diabetes Mellitus (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır).

Yukarıda sıralanan majör ve bağımsız risk faktörlerinin yanısıra bazı diğer etkenler ve risk faktörleri de kişinin riskini etkiler. Bu etkenler arasında obezite ($VKİ \geq 30$), fizik aktivite azlığı, aterosjenik diyet, subklinik aterosklerotik hastalık, lipoprotein(a) yüksekliği, hiperhomosisteinemi, protrombotik ve proinflamatuvar risk faktörleri sayılabilir. Henüz bu faktörler risk kategorisini belirlemekte kullanılmamaktadır. Ancak bireysel tedavi yaklaşımında bu faktörlerin de bulunması, hekime daha yoğun bir tedavi yapması için yol gösterici

olabilir. Aterosklerozun günümüzde kısmen kronik bir düşük-düzeyle inflamasyonun sonucu olduğu düşünölmektedir ve inflamasyon plak başlaması, ilerlemesi ve trombozunun önemli bir unsurudur. Bu hipotez deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiştir. Düşük düzeyli inflamasyonun biyolojik göstergeleri arasında CRP klinik açıdan en yararlı olanıdır (92,93).

KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRÜ OLARAK ADİPOZİT YAĞ ASİTİ BAĞLAYICI PROTEİN

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda A-FABP'nin glukoz homeostazisinde önemli olabileceği öne sürölmektedir. A-FABP geni delesyonuna uğratılan fareler diyetle-uyarılan ve genetik obezite ile ilişkili insölin direnci ve hiperinsölinemiden korunmuştur (94, 95).

İnsanlarda, azalan adipoz doku A-FABP mRNA kodlanması ile sonuçlanan A-FABP geninin bir promotor polimorfizmi, T-87C, tip 2 DM ve kardiyovasköler hastalık için azalmış risk ile ilişkili bulunmuştur (19).

Bozulmuş glukoz homeostazisli bireylerde plazma A-FABP düzeylerinde hem artış hem de farklılık olmadığına dair bildirimler bulunmaktadır (9, 16).

Serum A-FABP düzeylerinin; bir Asya popölyasyonundaki kesitsel (5) ve uzamsal (9,12) çalışmalarda ve bir Kafkasya popölyasyonundaki kohort çalışmasında (15) adipozite parametreleri, hiperglisemi, insölin direnci (HOMA formölü ile hesaplanan) ve metabolik sendrom anormallikleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Metabolik sendrom bileşenleri sayısı arttıkça plazma A-FABP değerlerinin anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir (5,13,96) Normal kilolu bireylere göre fazla kilolu/obez bireylerde (5,6), obez çocuklarda (97), metabolik sendromlu bireylerde (15), ve/veya tip 2 DM'li (13, 16) hastalarda daha yüksek dolaşım A-FABP düzeyleri saptanmıştır.

Bozulmuş glukoz homeostazisli bireylerde plazma A-FABP düzeylerinde hem artış (9) hem de farklılık olmadığına (16) dair bildirimler mevcuttur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışma grubu; 262 tip 2 DM hastası, 29 obez prediyabetik ve 57 kontrol olmak üzere toplam 348 bireyden oluşturuldu.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda izlenmekte olan ve Şubat - Haziran 2010 tarihleri arasında polikliniğe başvuran sağlıklı kontrol, prediyabetik ve tip 2 DM'li bireyler arasından, hazırlanmış olan bilgi toplama formları (Ek. 1) her birey için doldurularak seçildi. Çalışmaya 262 tip 2 DM hastası, 29 obez prediyabetik ve 57 kontrol olmak üzere toplam 348 birey alındı. Hasta grubu, alınan tedaviye göre sadece oral antidiyabetik kullanan tip 2 DM'li bireyler, sadece insülin kullanan tip 2 DM'li bireyler ve hem oral antidiyabetik hem de insülin kullanan tip 2 DM'li bireyler olmak üzere üç alt gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grupları VKİ'ne göre alt gruplara ayrıldı [VKİ<25 (normal kilolu), VKİ=25-30 (fazla kilolu) ve VKİ>30 (obez)].

Kontrol grubu: n=57, (21 erkek, 36 kadın, yaş ≥ 35),

Obez prediyabetik grup (bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı): n=29, (9 erkek, 20 kadın, yaş ≥ 35),

Hasta grubu: n=262, (128 erkek, 134 kadın, yaş ≥ 35).

Kontrol alt grupları:

Normal kilolu (VKİ<25 kg/m²): n=19, (9 erkek, 10 kadın)

Fazla kilolu (VKİ=25-30 kg/m²): n=18, (7 erkek, 11 kadın)

Obez (VKİ>30 kg/m²): n=20, (5 erkek, 15 kadın)

Obez, prediyabetik grup: n=29, (9 erkek, 20 kadın)

Hasta alt grupları:

Tip 2 Diabetes Mellituslu oral antidiyabetik tedavi alanlar: n=88, (40 erkek, 48 kadın)

Normal kilolu (VKİ<25 kg/m²): n=28, (17 erkek, 11 kadın)

Fazla kilolu (VKİ=25-30 kg/m²): n=31, (10 erkek, 21 kadın)

Obez (VKİ>30 kg/m²): n=29, (13 erkek, 16 kadın)

Tip 2 Diabetes Mellituslu insülin tedavisi alanlar: n=87, (47 erkek, 40 kadın)

Normal kilolu (VKİ<25 kg/m²): n=29, (20 erkek, 9 kadın)

Fazla kilolu (VKİ=25-30 kg/m²): n=29, (15 erkek, 14 kadın)

Obez (VKİ>30 kg/m²): n=29, (12 erkek, 17 kadın)

Tip 2 Diabetes Mellituslu oral antidiyabetik ve insülin tedavisi alanlar: n=87, (41 erkek, 46 kadın)

Normal kilolu (VKİ<25 kg/m²): n=28, (20 erkek, 8 kadın)

Fazla kilolu (VKİ=25-30 kg/m²): n=29, (11 erkek, 18 kadın)

Obez (VKİ>30 kg/m²): n=30, (10 erkek, 20 kadın)

Diabetes mellitus tanısı Amerikan Diyabet Birliği (ADA) kriterlerine göre yapıldı (12). Hipertansiyon tanısı için Birleşik Ulusal Komite-7. rapor (Joint National Committee-seven report, JNC VII) kriterleri temel alındı (121). Ayrıca antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi.

Tip 1 veya sekonder nedenli diyabeti olanlar, aterosklerotik kalp hastalığı olanlar, kronik enfeksiyonu olanlar, karaciğer veya böbrek işlev bozukluğu olanlar, çalışma dışı bırakıldı.

Etik Kurul Onayı

09.11.2009 tarih ve 2009-45 sayı no'lu Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu onayı alındı. Tüm çalışma grubundan bilgi toplama formları (Ek-1) ile yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kütle indeksi, diyabet süresi, kullanılan ilaçlar, sigara kullanımı, takip edilen diğer sistemik hastalıkları gibi konularda bilgi toplandı ve her katılımcıdan "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" (Ek-2) ile gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ile izinleri alındı.

Hasta Örneklerinin Toplanması ve Analiz Örneklerinin Hazırlanması

Kan örnekleri, 8-12 saatlik açlık sonrası, sabah saat 08.00-10.30 arasında, ikisi jelli vakumlu (Vacutest, İtalya) ve birisi EDTA'lı tüpe (Vacutest, İtalya) olmak üzere 3 tüpe alındı. Açlık kanı sonrası 2. saatte tokluk kan örnekleri toplandı. İdrar örnekleri sabah ilk idrardan elde edildi.

Serumda; total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, glukoz (açlık ve tokluk), albümin, ALT, AST, ALP, BUN, kreatinin, insülin, EDTA'lı tüpten tam kanda HbA1c ve spot idrarda; albümin ve kreatinin (Architect c8200i, Abbott, ABD) aynı gün içinde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya Biriminde ölçüldü. VLDL-Kolesterol düzeyi trigliserid (mg/dL)/5, ve LDL-Kolesterol, TG<400 mg/dL olan bireylerde Friedwald formülüne göre hesaplandı [VLDL= Trigliserid/5; LDL=Total kolesterol - (HDL + Trigliserid/5)]. Serum örnekleri ayrılarak 4100 rpm'de 7 dakikalık santrifüj işlemi sonrası analiz zamanına kadar adiponektin, FABP4 ve hsCRP ölçümü için -20 °C'de saklandı.

Ayrıca her hastanın Erka manuel sfigmomanometre ile sistolik ve diyastolik kan basınçları, Sinbo dijital tartı cihazı ile vücut ağırlıkları (kg), mezür ile boy (cm) ve bel çevresi (cm) ölçümleri gerçekleştirildi.

KULLANILAN CİHAZLAR

- ELISA Okuyucu
- Otomatik pipet seti (0-10 μ L , 10-100 μ L , 100-1000 μ L) (Eppendorf, ABD)
- Çok kanallı otomatik pipet (30-300 μ L hacimli) (CAPP, Danimarka)
- Derin dondurucu (-20 ⁰C) (NUAIRE, Ultralow freezer, ABD)
- Masaüstü satrifüj (NF 1215, Nüve, Türkiye)
- Otoanalizör (Architect 8200i, Abbott, ABD)
- Otoanalizör (Roche Cobas 6000, Roche-Hitachi Diagnostics, Japonya)

KULLANILAN SARF MALZEMELER

Hasta örneklerinin toplanması ve analiz için hazırlanması

- Jelli vakumlu düz biyokimya tüpü (Vacutest, İtalya)
- EDTA'lı tüp (Vacutest, İtalya)
- 1.5 mL'lik Eppendorf mikro tüpler (Isolab, Almanya)
- Plastik idrar tüpü

KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

- FABP4 Human Elisa Kit (Biovendor, Çek Cumhuriyeti)
- Adiponektin Human Elisa Kit (Linco, ABD)
- Ultrasensitif CRP kiti (Roche Hitachi Diagnostics, Japonya)

BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Ölçülen Analitler

Ölçüm yöntemleri Tablo-10'da gözlenmektedir.

Tablo-10: Ölçülen analitlerin ölçüm yöntemleri ve ölçümde kullanılan cihazlar

ANALİT ADI	ANALİZ ÖRNEĞİ	FİRMA	LOT NO-TARİHİ	ÇALIŞMA YÖNTEMİ	REFERANS ARALIK	BİRİM	SI	
							Referans Aralığı	Birimi
Adiponektin	Serum	Cayman France		ELISA			E: 5.6-13.4 K:6.1-19.3	µg/mL
ALP	Serum	Abbott Diag. USA	79067HW00- 2010.05.15	Para-nitrofenil Fosfat	40-150	units/L	40-150	IU/L
ALT	Serum	Abbott Diag. USA	77028HW00- 2010.06.11	NADH	10-50	units/L	10-50	IU/L
AST	Serum	Abbott Diag. USA	76045HW00- 2010.05.13	NADH	5-35	units/L	5-35	IU/L
FABP4	Serum	Biovendor Czech Rep		ELISA			3.25-34.9	ng/mL
Glukoz	Serum	Abbott Diag. USA	76007HW00- 2009.11.30	Hekzokinaz	70-105	mg/dL	3.89-5.83	mmol/L
HbA1c	Serum	Abbott Diag. USA	74164M200- 2010.08.26	İmmünoölçüm	4-6	%	4-6	%
HDL-Kol	Serum	Abbott Diag. USA	82010HW00- 2011.06.09	Accelerator Selective Det.	40-75	mg/dL	1.03-1.94	mmol/L
hsCRP	Serum	Abbott Diag. USA		İmmünotürbidimetrik	0-5	mg/L	0-5	mg/L
İnsülin	Serum	Abbott Diag. USA	80021LP25- 2010.07.27	İmmünoölçüm	2.6-24.9	µIU/mL	18.1-172.9	pmol/L
T.Kol	Serum	Abbott Diag. USA	80007HW00- 2010.12.31	Enzimatik	0-200	mg/dL	0-5.18	mmol/L
Kreatinin	Serum	Abbott Diag. USA	82064HW00- 2011.03.31	Kinetik Alkalın Piktat	0.7-1.3	mg/dL	53.38-99.14	µmol/L
Kreatinin	Spot idrar	Abbott Diag. USA	82064HW00- 2011.03.31	Kinetik Alkalın Piktat	28-217	mg/dL	2135-16548	µmol/L
Albumin	Spot idrar	Abbott Diag. USA	77334M200-2011.07.31	Bromocresol Green	0-30	mg/L	0-30	µg/mL
Trigliserid	Serum	Abbott Diag. USA	73061HW00- 2010.07.31	Gliseroil Fosfat Oksidaz	0-150	mg/dL	0-1.69	mmol/L
Üre	Serum	Abbott Diag. USA	75013HW00- 2010.03.15	Üreaz	17.9-54.9	mg/dL	6.39-19.6	mmol/L

ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ VE İLKELERİ

Adiponektin

İnsan kaynaklı adiponektin konsantrasyonlarının kantitatif ölçümü için kompetitif ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent assay) kiti kullanıldı (Biovendor, Çek Cumhuriyeti). Bu yöntem serumda bulunan total adiponektin düzeylerini saptamak üzere geliştirilmiş bir immunölçüm tekniğidir.

Analiz öncesi tüm reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına getirildi. Rekombinan human adiponektin ile birlikte HRP'ye konjuge poliklonal anti-human adiponektin antikoru kaplanmış kuyucuklara adiponektin standart çözeltileri, kalite kontrol çözeltileri ve serum örneklerinden 50'şer μL pipetlendi. Her bir kuyucuk içerisine 50 μL HRP konjugat çözeltisi eklendi. Oda ısısında, orbital karıştırıcı üzerinde 2 saat inkübasyona bırakıldı.

Kuyucuklar, 350 μL yıkama tamponu ile 3 kez yıkandıktan sonra kuyucuklar üzerinde sabitlenen adiponektine bağlı HRP konjugatının her bir kuyucuğa eklenen 200 μL substrat (TMB) çözeltisi ile reaksiyona girmesi sağlandı. Asidik çözeltinin eklenmesi ile reaksiyon sonlandırılarak 450 nm dalga boyunda sonuçta oluşan sarı renkli ürünün absorbansı spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbans, adiponektin konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

Referans aralığı: Erkeklerde; 5.6-13.4 $\mu\text{g/mL}$

Kadınlarda; 7.5-19.3 $\mu\text{g/mL}$

Alkalen Fosfataz

Örnekte bulunan alkalen fosfataz (ALP) para-nitrofenol ve inorganik fosfat vermek üzere renksiz para-nitrofenol fosfat molekülünün hidrolizini katalizler. Ölçüm pH'ında (alkali), para-nitrofenol sarı renkli fenoksit formunda bulunur. 404 nm dalga boyundaki absorbans artış oranı örnekteki alkalen fosfataz aktivitesi ile doğrudan orantılıdır. Örnekteki alkalen fosfatazı aktive etmek için çinko ve magnezyum iyonlarının optimize düzeyleri mevcuttur.

Referans aralığı : Yetişkinlerde; 40-150 U/L

Alanin Amino Transferaz

Örnekte bulunan Alanin Amino Transferaz (ALT), pürivat ve L-glutamat oluşturacak şekilde L-alanin'den α -ketoglutarat'a amino grubu transferini katalizler. NADH ve laktat dehidrogenaz varlığında pürivat L-laktat'a indirgenir. Bu reaksiyonda NADH, NAD'a yükseltgenir. NADH'ın NAD'a yükseltgenmesi nedeni ile 340 nm'de absorbansdaki düşüş oranı ölçülerek reaksiyon izlenir.

Referans aralığı : Yetişkinlerde; 0-55 U/L.

Aspartat Amino Transferaz

Örnekte bulunan Aspartat Amino Transferaz (AST), oksaloasetat ve L-glutamat oluşturacak şekilde L-aspartat'tan α -ketoglutarat'a amino grubu transferini katalizler. NADH ve malat dehidrogenaz varlığında oksaloasetat L-malat'a indirgenir. Bu reaksiyonda NADH, NAD'a yükseltgenir. NADH'ın NAD'a yükseltgenmesi nedeni ile 340 nm'de absorbansdaki düşüş oranı ölçülerek reaksiyon izlenir.

Referans aralığı : Yetişkinlerde; 5-34 U/L

Adipozit Yağ Asiti Bağlayıcı Protein

İnsan kaynaklı adipozit yağ asiti bağlayıcı protein (FABP4) konsantrasyonlarının saptanmasında kantitatif sandviç ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent assay) kiti kullanıldı (Biovendor, Çek Cumhuriyeti). Bu yöntem serumda bulunan total FABP4 düzeylerini saptamak üzere geliştirilmiş bir immünölçüm tekniğidir.

Analiz öncesi tüm reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına getirildi. FABP4 için özgül poliklonal anti-human FABP4 antikorları ile kaplanmış kuyucuklara FABP4 standart çözeltileri, kalite kontrol çözeltileri ve serum örneklerinden

100'er µL pipetlendi. Örneklerdeki FABP4'ün antikorlara bağlanması için oda ısısında, orbital karıştırıcı üzerinde 1 saat inkübasyona bırakıldı.

Antijen-antikor bağlanmalarının gerçekleştiği bu süreçten sonra yıkama işlemi uygulandı. Kuyucuklar, 350 µL yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Yıkama ile bağlanmamış olan antikorlar uzaklaştırıldı. Yıkama sonrası biyotinle işaretlenmiş poliklonal anti-human FABP4 antikorları kuyucuklara pipetlenip (100 µL) bağlanmış FABP4 ile birlikte oda ısısında ve yine karıştırıcı üzerinde 1 saat inkübe edildi.

İnkübasyon sonrası kuyucuklar, 350 µL yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Daha sonra her bir kuyucuğa 100 µL streptavisin-HRP konjugatı eklendi ve oda ısısında 30 dakika inkübe edildi.

Tekrar 350 µL yıkama tamponu ile 5 kez yıkama sonrası her bir kuyucuğa 100 µL substrat (TMB) çözeltisi eklenerek kalan konjugatın substrat çözeltisi ile reaksiyona girmesi sağlandı.

Her bir kuyucuğa 100 µL asidik çözelti eklenerek reaksiyon durduruldu. Spektrofotometrik olarak 450 nm'de oluşan sarı renkli ürünün absorbansı ölçüldü. Ölçülen absorbans değeri serum örneklerinde bulunan FABP4 konsantrasyonları ile orantılıdır.

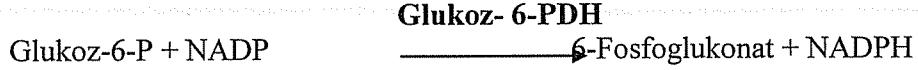
Referans aralığı 3,3 – 35,9 ng/mL'dir

Glukoz

Glukoz, Hekzokinaz/G-6-PDH (glukoz 6 fosfat dehidrojenaz) enzimatik spektrofotometrik yöntemi ile ölçüldü. Glukoz hekzokinaz ile ATP ve Mg²⁺ iyonu varlığında fosforillenir ve glukoz-6-fosfat ve ADP oluşur. Glukoz 6 fosfattan, G6PDH ile spesifik olarak 6-fosfoglukonat oluşurken nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) de indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'e indirgenir. Tüketilen her mikromol glukoz için bir mikromol NADH üretilir. Bu

sırada oluşan absorbans farkı 340 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür.

Hekzokinaz



Referans Aralığı: 70-105 mg/dL (3.89 - 5.83 mmol/L)

Hemoglobin A1c

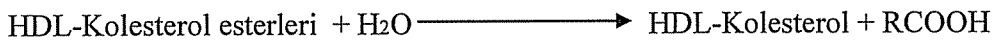
Hemoglobin A1c (HbA1c) immün ölçüm yöntemi ile Abbott Architect c8200i otoanalizör cihazında çalışıldı.

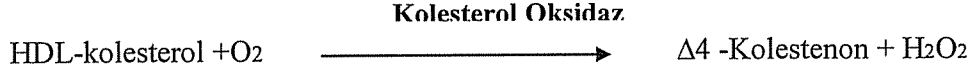
Referans aralığı: %4,0-6,0

HDL Kolesterol

HDL-Kolesterol hızlandırıcı seçici deterjan yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntem özgün bir deterjan kullanımı seçilerek çözünen HDL kolesterol ve HDL içermeyen esterleşmemiş kolesterol ile kolesterol oksidazın hızlandırılmış reaksiyonuna dayanır. İlk reaktif içinde HDL içermeyen esterleşmemiş kolesterol enzim reaksiyonuna tabi olur ve üretilen peroksit, N, N-bis (4-sulphobutyl)-m-toluidine-disodium (DSBmT) renksiz ürünü ile peroksidaz reaksiyonu tarafından tüketilir. İkinci reaktif HDL kolesterolü çözebilen bir deterjan, kolesterol esteraz ve HDL Kolesterolün miktarının belirlenmesi için renk geliştiren bir kromojenik bağlayıcıdan oluşur. Oluşan renkli bileşiğin verdiği absorbans spektrofotometrik olarak ölçülür.

Kolesterol Esteraz





*DSBmT: N, N-bis (4-sulphobutyl)-m-toluidine-disodium

Referans aralığı : 40-75 mg/dL (1.03-1.94 mmol/L)

Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein

Yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein (hsCRP) immunotürbidimetrik ölçüm yöntemiyle ölçüldü. Lateks partiküllere emdirilmiş olan poliklonal anti-C reaktif protein antikorları ile örnekteki CRP arasında antijen-antikor reaksiyonu meydana gelir. Oluşan antijen-antikor kompleksi çöker. Bu çökme absorbans değişimi olarak belirlenir. 572 nm dalga boyunda absorbansdaki değişikliğin büyüklüğü ile örnekteki hsCRP düzeyi orantılıdır.

Yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein ölçümü için öncelikle hsCRP kiti, Roche Cobas 6000 otoanalizörüne uyarlandı.

Referans değerler: 0- 5 mg/L

İnsülin

Sandviç immün ölçüm yöntemi ile saptanır.

İlk inkübasyon: 20 µL örnekte bulunan insülin, bir biyotinitle monoklonal insüline-özgü antikor, ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoklonal insüline-özgü antikor sandviç kompleksini oluşturur.

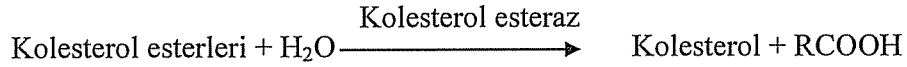
İkinci inkübasyon: Streptavidin kaplı mikropartikül eklenmesinden sonra biyotin ve streptavidin etkileşimi ile kompleks katı faza bağlanmaya başlar.

Reaksiyon karışımı, elektrot yüzeyine manyetik olarak bağlı mikropartiküllerin yer aldığı ölçüm hücresine çekilir. ProCell ile bağlı olmayan hücreler uzaklaştırılır. Elektroda voltaj uygulanması fotoçoğaltıcı tarafından ölçülen kemilüminesansı uyarır.

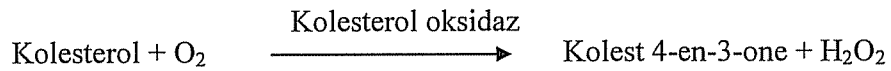
Referans aralığı: 2.6-24.9 $\mu\text{U/mL}$ (17.8-173 pmol/L)

Total Kolesterol

Total kolesterol enzimatik kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Kolesterol, kolesterol esteraz ile serbest kolesterol ve yağ asidi oluşturacak şekilde parçalanır.

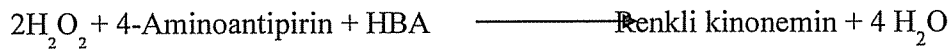


Kolesterol, kolesterol oksidazın yardımı ile oksijen tarafından kolest-4-en-3-one ve hidrojen peroksite dönüştürülür.



Açığa çıkan hidrojen peroksidin 4-aminoantipirin ve hidroksibenzoik asitle (HBA) birleşmesiyle renkli bir bileşik olan kinonemin meydana gelir. Renkli bileşiğin absorbanası 500 nm de spektrofotometrik olarak okunur.

Peroksidaz



Referans Aralığı: 0- 200 mg/dl (0-5.18 mmol/L)' dir.

Kreatinin

Kreatinin kinetik kolorimetrik yöntem ile ölçüldü. Bu ölçüm yöntemi Alkali pH'da örnek içindeki kreatininin pikrat ile reaksiyona girerek kreatinin-pikrat kompleksini oluşturmasına dayanmaktadır. Bu kompleksin oluşumundan dolayı 500 nm'de absorbanın artma derecesi örnek kreatinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Kreatinin+ Pikrik asit Alkalın çözelti → Kreatinin pikrat (kırmızı renkli)

Referans aralığı : Serum: Kadınlarda 0.6 -1.1mg/dL (53 – 97 µmol/L)

Erkeklerde 0.7 -1.3 mg/dL (62- 115 µmol/L)' dir.

Spot idrar: 28-217 mg/dL (2135-16548 µmol/L)

İdrarda Albumin (Mikroalbuminüri)

Spot idrarda mikroalbuminüri varlığı immünoturbidimetrik yöntemle belirlendi. Örnekteki antijenlerle reaksiyona giren anti-albumin antikollarının oluşturduğu, antijen-antikor komplekslerinin oluşturduğu aglutinasyon, turbidimetrik olarak ölçülür.

Referans aralığı 0 - 30 mg/L veya µg/mL

Spot idrar albümin/kreatinin oranı: (Alb-idrar µg/mL ÷ Krea-idrar mg/dL) × 100 mL/dL

Referans aralığı; Normal: 0-30 mg/g krea

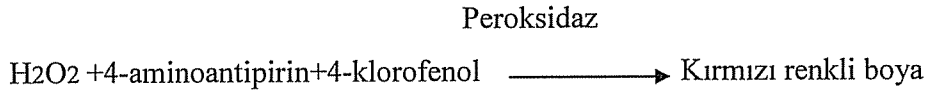
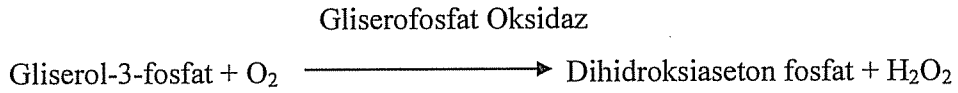
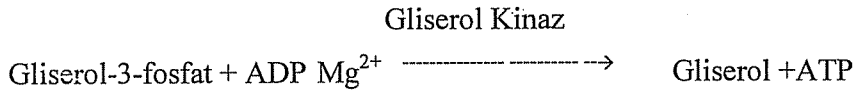
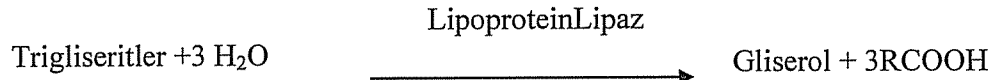
Mikroalbuminüri: 30-300 mg/g krea

Makroalbuminüri: >300 mg/g krea

Trigliserit

Ölçüm enzimatik kolorimetrik yöntemle yapıldı. Bu yöntemde trigliseridler enzimatik olarak lipaz ile serbest yağ asitleri ve gliserole hidroliz olur. Gliserol'ün gliserol kinaz ile Adenozin trifosfat (ATP) tarafından

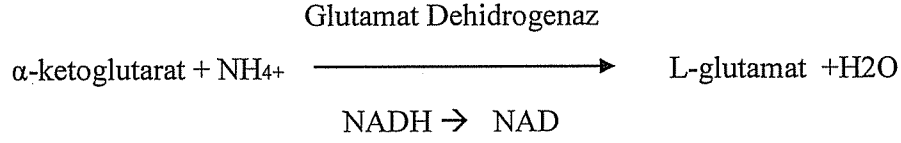
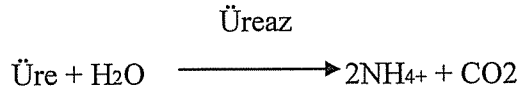
fosforillenmesiyle gliserol-3-fosfat ve adenozin difosfat (ADP) üretilir. Gliserol fosfat gliserol fosfat oksidaz ile dihidroksiaseton fosfata oksidize olur ve aynı zamanda hidrojenperoksit oluşur. Peroksidaz ile katalizlenen renk reaksiyonunda H_2O_2 , 4-aminoantipirin (4-AAP) ve 4-klorofenol (4-CP) ile renkli bir bileşik oluşturur. Bu rengin absorbanısı örnekte bulunan trigliserid konsantrasyonu ile orantılıdır.



Referans değerleri: 0-150 mg/dL (0-1.70 mmol/L)

Üre

Üre azotu analizi kinetik enzim yöntemiyle ölçüldü. Bu yöntemde örnekteki Üre üreaz ile amonyak ve karbondioksit (CO_2) hidrolize edilir. İkinci reaksiyonda glutamat dehidrojenazın katalizlediği bir reaksiyonla amonyak ve α -ketoglutarat, glutamat ve suya dönüştürülürken eş zamanlı olarak indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit (NADH) nikotinamid adenin dinükleotite (NAD) okside olur. Mevcut her bir mol üre için iki mol NADH okside olur. 340 nm de absorbanstaki azalmanın başlangıç derecesi örnek üre konsantrasyonu ile orantılıdır.



Ölçülen üre nitrojeni cihaza girilen formül ile üreye çevrilir.

mg/dL üre nitrojen $\times 2.14 =$ mg/dL üre

Referans aralığı: Kadınlarda 20,9-43 mg/dL

Erkeklerde 17,9- 54,9 mg/dL

VLDL Kolesterol ve LDL Kolesterol

VLDL- Kolesterol ve LDL Kolesterol düzeyi "Friedwald" formülüne göre hesaplandı. Serum trigliserid düzeyi 400 mg/dL'nin üzerinde olduğu zaman bu formül kullanılmamaktadır.

$$\text{VLDL-kolesterol} = \text{Trigliserid}/5$$

$$\text{LDL-kolesterol} = \text{Total kolesterol} - [(\text{HDL-kolesterol}) + (\text{Trigliserid}/5)]$$

VLDL-kolesterolün referans aralığı erkeklerde 8-32 mg/dL(0,20-0,82 mmol/L), kadınlarda 7-47 mg/dL (0,18-1,20 mmol/L)'dir.

LDL-kolesterolün referans aralığı 65-175 mg/dL (1,68-4,50 mmol/L)'dir.

KALİTE KONTROL SONUÇLARI

Çalışmanın yürütüldüğü süre içinde glukoz, üre, kreatinin, ALT, AST, ALP, total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, HbA_{1c}, insülin analitlerinin ölçümünde iç kalite kontrol ve dış kalite değerlendirme programları sonuçları değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 15.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Düzeyler aritmetik ortalama \pm standart sapma ($\bar{X} \pm SD$) ve ortanca (25. yüzdilik-75. yüzdilik) olarak belirtildi.

Normal dağılıma uyan ölçümsel analitlerin gruplar arasındaki farkı tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) ile değerlendirildi ve sonuçlar ortalama \pm standart sapma ($\bar{X} \pm SD$) olarak belirtildi. Normal dağılıma uymayan ölçümsel analitlerin gruplar arasındaki farkı Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirildi ve sonuçlar ortanca olarak belirtildi. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Belirlenen farkın hangi gruplar arasında olduğunu saptamak için parametrik koşulları sağlayan verilere post-hoc testlerden (çoklu karşılaştırma testleri) Tukey testi, karşılamayan verilere de Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi uygulandı. Ölçümsel olmayan değişkenler için Kikare testi kullanıldı.

Değişkenler arasındaki ilişkinin gücünü belirlemek amacıyla korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizinde r (Pearson korelasyon katsayısı) değeri 0,000-0,49 aralığı zayıf ilişki, 0,50-0,69 aralığı orta ilişki, $\geq 0,70$ olanlar güçlü ilişki olarak kabul edildi

BULGULAR

Kalite Kontrol Sonuçları

Çalışmanın yürütüldüğü sürede (Şubat – Mayıs 2010) ALT, AST, ALP, glukoz, insülin, üre, kreatinin, total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, ve HbA_{1c} iç kalite kontrol sonuçları Tablo-11’de gözlenmektedir.

Tablo-11: Biyokimyasal testlerin analitik performansı

Analit	Kontrol düzeyi	Hedef Değer	N	X _{ort}	±SD	%CV
ALT (IU/L)	Düzey 1	28-42	127	32,9	1,86	5,66
	Düzey 2	80-120	125	98,9	4,5	4,5
AST(IU/L)	Düzey 1	28,8-43,2	139	34	6,7	5,2
	Düzey 2	144-216	142	176,4	1,8	3,8
ALP(IU/L)	Düzey 1	92-138	86	118,6	7,5	6,3
	Düzey 2	376-564	81	464,4	13,7	2,95
Glukoz (mg/dL)	Düzey 1	87,5-99,5	110	93,16	1,49	1,6
	Düzey 2	277-317	100	303,9	5,18	1,7
HbA _{1c} (%)	Düzey 1	4,5-5,7	10	5,25	0,2	3,7
	Düzey 2	8,7-11,5	10	10,8	0,5	4,7
HDL-kol. (mg/dL)	Düzey 1	58,8-88,4	132	64,8	6,4	8,1
	Düzey 2	27,4-43,4	123	31,45	1,85	5,9
İnsülin (µIU/mL)	Düzey 1	20-30	35	26,6	2,3	8,5
	Düzey 2	69-105	29	75	6,5	8,7
	Düzey 3	132-198	33	166,3	11,4	6,9
Kreatinin (mg/dL)	Düzey 1	1,94-2,54	126	2,17	0,6	2,8
	Düzey 2	4,77-7,45	126	5,76	0,17	2,94
T.kolesterol (mg/dL)	Düzey 1	232,4-265,6	124	244,6	18,8	7,67
	Düzey 2	90,7-103,5	112	101,2	1,35	1,35
Trigliserit (mg/dL)	Düzey 1	148-222	133	185,8	13	7
	Düzey 2	71,6-107,6	127	90,3	2,44	2,7
Üre (mg/dL)	Düzey 1	28,8-43,2	94	35,2	7	19,9
	Düzey 2	79-123	100	99,1	2,87	2,9

Çalışma Gruplarının Özellikleri

Tablo-12: Diyabetik olmayan, preDM, tip 2 DM hasta gruplarının antropometrik özellikleri

Değişken	Diyabetik olmayan Grup (n=57)	Prediyaetik Grubu (n=29)	Tip2 Diyabetik Hasta Grubu (n=262)
Yaş(yıl)	Erkek(n=21) 53,9±12,8 Kadın(n=36) 52,7±9,8	Erkek(n=9) 57±9,7 Kadın(n=20) 51±9,3	Erkek(n=128) 57,4±0,8 Kadın(n=134) 57,9±0,8
Cinsiyet (n%)	Erkek 21 (36.8) Kadın 36 (63.2)	9 (31) 20 (69)	128 (48.9) 134 (51.1)
VKİ(kg/m ²)	27,6±5,6	35,2±6,1 ^a	28,6±5,2
Bel Çevresi(cm)	98,2±13,4	109±10,4 ^a	102,5±11,3 ^a
SKB(mmHg)	125,4±9,4	132,4±17,5 ^a	130±12 ^a
DKB(mmHg)	75,4±7,9	80,3±11 ^a	78,2±8
DM Süresi(yıl)			6,6±6,7
Metabolik Sendrom, n(%)	13(22,8)	14(48,3)	132(50,4)
Sigara kullanımı, n(%)	5(8,8)	4(13,8)	31(11,8)
Alkol kullanımı, n(%)	3(5,3)	0(0)	8(3,1)
Fiziksel aktivite, n(%)	29(50,9)	12(41,4)	115(43,9)
OAD, n(%)			88(33,6)*
İnsülin, n(%)			87(33,2)
OAD+İnsülin, n(%)			87(33,2)
Antihipertansif, n(%)	10(17,5)	5(17,2)	93(35,5)*
Antihiperlipidemik, n(%)	7(12,3)	3(10,3)	91(34,7)*

VKİ: vücut kütle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı,DKB: diyastolik kan basıncı, DM: diabetes mellitus, OAD: oral antidiyabetik. Dağılımlara göre değerler ortalama ± SD ve ortanca (1. ve 3. çeyrek yüzdelikler) olarak gösterildi.

a: Hasta gruplarıyla kontrol grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar.

*İlaç grubu isimleri: OAD: Sülfonilüre, biguanid. Antihipertansif: ACE inhibitörü, adrenerjik reseptör blokörü, kalsiyum kanal blokörü, aldosteron reseptör antagonisti, diüretik. Antihiperlipidemik: Statin, fibrat.

Tablo-12'de gözlendiği gibi; prediyabetik grubun VKİ değerleri diyabetik olmayan ve tip 2 diyabetik grubun değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.000$). Prediyabetik grupta bir hasta fazla kilolu ($VKİ=29,3 \text{ kg/m}^2$) iken 28 bireyin obez olduğu saptandı.

Prediyabetik grubun bel çevresi değerleri diyabetik olmayan ve tip 2 diyabetik grubun değerlerinden (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.011$) ve tip 2 diyabetik grubun değerleri diyabetik olmayan gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.003$).

Prediyabetik ve tip 2 diyabetik grubun SKB düzeyleri kontrolden anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.034$, $p=0.031$). Prediyabetik grubun değerleri tip 2 diyabetik gruptan yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Prediyabetik ve tip 2 diyabetik grubun DKB düzeyleri kontrolden anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.026$, $p=0.026$). Prediyabetik grubun değerleri tip 2 diyabetik gruptan yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışma gruplarında metabolik sendrom varlığı National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment PANEL III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri'ne göre değerlendirildi (90). Diyabetik olmayan grupta $n=13/57$, prediyabetik grupta $n=14/29$, ve diyabetik grupta $n=132/262$ (110 fazla kilolu+obez, 22 normal kilolu) metabolik sendromlu birey saptandı.

Tablo-13: Diyabetik olmayan, preDM, tip 2 DM hasta gruplarının biyokimyasal ölçüm sonuçları (SI)

Değişken	Diyabetik olmayan Grup (n=57)	Prediyabetik Grubu (n=29)	Tip2 Diyabetik Hasta Grubu (n=262)
A.Glu.(mmol/L)	5,4(5,1-5,7)	5,9(5,5-6,3) ^a	6,6(5,6-8,2) ^{ab}
T. Glu.(mmol/L)	6,8(5,2-8,6)	7,8(6,4-9,7) ^a	9,7(7,5-14,1) ^{ab}
A. İns.(pmol/L)	53,8(38,6-82,4)	84,5(45,7-119,7) ^a	72,3(47-115,9) ^{ab}
HOMAIR	2,0(1,4-2,8)	3,1(1,9-4,7) ^a	3,2(2-5,6) ^a
HbA1c(%)	6(5,6-6,3)	6,2(5,8-6,6)	6,9(6,3-8) ^a
hsCRP(mg/L)	3,2±4,6	5,5±7,8	5,5±15,4
T.Kol.(mmol/L)	5,2±1	5,2±1,3	4,9±1
HDL-Kol.(mmol/L)	1,2±0,3	1,1±0,2	1,2±0,3
LDL-Kol.(mmol/L)	3,2±0,8	3,3±1,2	2,9±0,8 ^a
VLDL Kol.(mmol/L)	0,7±0,3	0,8±0,5	0,8±0,4
Trigliserid (mmol/L)	1,5±0,7	1,7±0,7	1,7±0,9
AST(IU/L)	20,3±8,5	21,7±9,6	20,4±11,9
ALT(IU/L)	22±12,3	26,1±14,9	24,3±17,6
ALP(IU/L)	73,3±26,9	78,5±32,5	72,6±26,9
BUN(mmol/L)	5,1±2,4	4,6±1,5	5,2±2,4
Krea.(µmol/L)	77,9±98,8	89,6±129,5	96,7±240,4
Üre(mmol/L)	10,7±5,1	9,8±3,2	11±5,1
İdrar alb./krea. oran(mg/g krea)	6,3(4-8,6)	8,2(5,6-13,7)	7,5(4,2-16,4)
FABP4(ng/mL)			
Erkek	25,2±29,3	27,6±15,8	29,4±22,4
Kadın	34,9±21,9	49,0±27,8	45,2±26,4
Adiponektin(µg/mL)			
Erkek	8,9(6,1-12,3)	7,6(5,6-27,0)	8,6(5,5-13,5) ^b
Kadın	11,9(8,4-18)	16(10,8-21,0)	10,8(7,6-16,0) ^b
FABP4/Adiponektin oran			
Erkek	2,4(1,0-3,8)	2,8(0,9-4,1)	3,0(1,5-5,1) ^a
Kadın	2,5(0,8-4,0)	2,4(1,7-3,8)	3,6(1,9-5,8) ^a

Dağılımlara göre değerler ortalama ± SD ve ortanca (1. ve 3. çeyrek yüzdeler) olarak gösterildi. A.Glu.:

Açlık glukozu T.Glu: Tokluk glukozu A. İns.: Açlık insülini Kreat.: Kreatinin; a: Hasta gruplarıyla kontrol grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar; b: Tip 2 diyabetik grup ile prediyabetik grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar

Not: İstatistiksel farklılıkların p değerleri Tablo-13'te listelenmektedir; SI birimlerine geleneksel birimlerden çevirme faktörleri: Glukoz (0,0555), T.Kol (0,0259), TG (0,0113), BUN (88,4), Kreat (88,4), Insulin (6,945)

Diyabetik grupta diyabetik olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunan değişkenler açlık ve tokluk glukozu, insülin, HOMA-IR düzeyleri idi (sırasıyla; $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,023$, $p=0,018$) (Tablo-13). HbA1c düzeyi diyabetik grupta diyabetik olmayan gruptan anlamlı ($p=0,013$) yüksek bulunurken, LDL-Kol düzeyi anlamlı ($p=0,001$) derecede düşük bulundu. Diyabetik grubun açlıkve tokluk glukoz düzeyi prediyabetik gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0,018$, $p=0,047$).

FABP4 düzeylerinde kadın ve erkek cinsiyetler arasında farklılık saptandı. Kadınların değerleri erkeklerden anlamlı ($p=0,0001$) yüksek bulundu.

Diyabetik olmayan, prediyabetik ve diyabetik gruplar arasında FABP4 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. (Şekil-12). Normal kilolu grupta diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek değerler bulundu ($p=0,010$) (Tablo-16). ‘Obez + fazla kilolu’ bireylerde diyabetik olmayan, prediyabetik ve diyabetik gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde erkek grupta anlamlı fark yok iken prediyabetik kadınların FABP4 düzeyleri diyabetik olmayan gruptaki kadınlardan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$).

Metabolik sendromlu grubun FABP4 düzeyleri metabolik sendromsuz gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Normal kilolu grupta metabolik sendromlularda değerler anlamlı derecede yüksekti ($p=0,000$). ‘Obez + fazla kilolu’ gruptaki metabolik sendromlularda değerler farklı saptanmadı ($p=0,365$).

Adiponektin düzeylerinde kadın ve erkek cinsiyetler arasında farklılık saptandı. Kadınların değerleri erkeklerden anlamlı ($p=0,0001$) yüksek bulundu.

Prediyabetik ve diyabetik grupların adiponektin düzeylerinde diyabetik olmayan gruptan anlamlı farklılık saptanmadı. Diyabetik grupta prediyabetik gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,027$). (Şekil-13). Normal kilolu

grupta diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre anlamlı derecede düşük değerler bulundu ($p=0,024$). ‘Obez + fazla kilolu’ grupta prediyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre değerler anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,023$).

Cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde erkek grupta anlamlı fark yok iken diyabetik kadınların adiponektin düzeyleri prediyabetik kadınlardan anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,033$).

Tüm çalışma grubunda adiponektin düzeyleri metabolik sendromlu grupta anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,036$). Normal kilolu grupta metabolik sendromlularda değerlerde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,098$). ‘Obez + fazla kilolu’ grupta metabolik sendromlularda değerlerde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,095$).

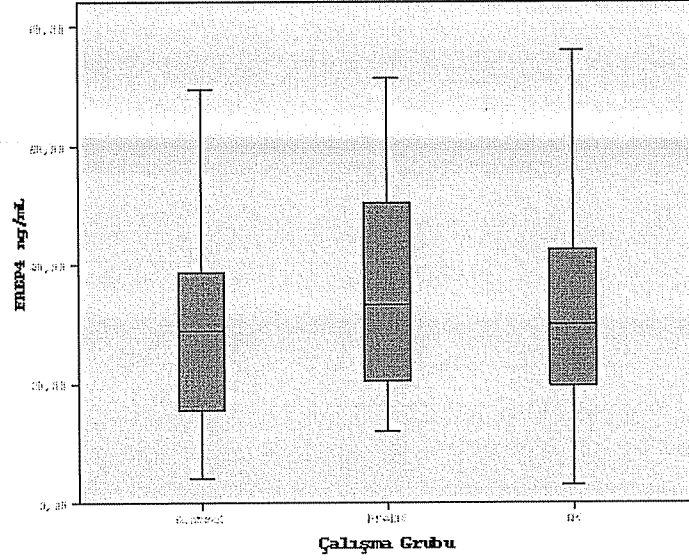
FABP4/Adiponektin oranında kadın ve erkek cinsiyetler arasında farklılık saptanmadı ($p=0,103$).

Prediyabetik ile diyabetik olmayan ve prediyabetik ile diyabetik gruplar arasında FABP4/Adiponektin oranında anlamlı farklılık saptanmadı. Diyabetik grupta diyabetik olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,011$). Normal kilolu grupta diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek değerler bulundu ($p=0,001$). ‘Obez + fazla kilolu’ grupta değerler prediyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek ($p=0,042$), diyabetiklere göre anlamlı şekilde düşük ($p=0,029$) saptandı.

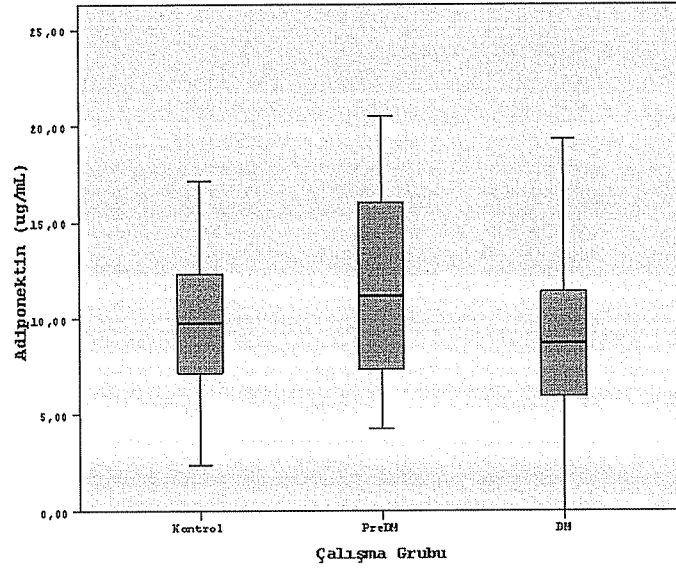
Tüm çalışma grubunda FABP4/Adiponektin oranı metabolik sendromlu grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,000$). Normal kilolu grupta metabolik sendromlularda değerler anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,000$). ‘Obez + fazla kilolu’ grupta metabolik sendromlularda değerler anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,025$).

Tablo-13’te belirtilen diğer risk faktörlerinden inflamasyon durumu (hsCRP), T.kol., HDL-kol., VLDL-kol., trigliserid, karaciğer işlev testleri (AST,

ALT, ALP), böbrek işlev testleri (BUN, üre, kreatinin) ve idrar albümin/kreatinin oranları açısından diyabetik olmayan, prediyabetik, ve diyabetik gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil-12: Tip 2 DM, pre-DM ve diyabetik olmayan gruplarda serum FABP4 düzeyi



Şekil-13: Tip 2 DM, pre-DM ve diyabetik olmayan gruplarda serum adiponektin düzeyi

Tablo-14: Çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar

	DİYABETİK OLMAYAN	Pre-DM	Tip 2 DM
DİYABETİK OLMAYAN		Glukoz(Açlık) p= 0.000 Glukoz(Tokluk) p= 0.049 İnsülin p=0.014 HOMAİR p= 0.003 VKİ p= 0.000 Bel Çevresi p=0.000 Sistolik KB p=0.034 Diastolik KB p=0.026	Glukoz(Açlık) p= 0.000 Glukoz(Tokluk) p= 0.000 İnsülin p=0.002 HOMAİR p= 0.000 HbA1c p= 0.000 Bel Çevresi p=0.003 Sistolik KB p=0.031 Diastolik KB p=0.026 LDL-Kol. p=0.046
Pre-DM	Glukoz(Açlık) p= 0.000 Glukoz(Tokluk) p= 0.049 İnsülin p=0.014 HOMAİR p= 0.003 VKİ p= 0.000 Bel Çevresi p=0.000 Sistolik KB p=0.034 Diastolik KB p=0.026		Glukoz(Açlık) p= 0.007 Glukoz(Tokluk) p= 0.000 HbA1c p= 0.000 VKİ p=0.000 Bel Çevresi p=0.011 Adiponektin p=0.002
Tip 2 DM	Glukoz(Açlık) p= 0.000 Glukoz(Tokluk) p= 0.000 İnsülin p=0.002 HOMAİR p= 0.000 HbA1c p= 0.000 Bel Çevresi p=0.003 Sistolik KB p=0.031 Diastolik KB p=0.026 LDL-Kol. p=0.046	Glukoz(Açlık) p= 0.007 Glukoz(Tokluk) p= 0.000 HbA1c p= 0.000 VKİ p=0.000 Bel Çevresi p=0.011 Adiponektin p=0.002	

Tip 2 DM grubunda FABP4 düzeyi ile; hsCRP, spot idrar albümin:kreatinin oranı ve DM süresi arasında pozitif korelasyonlar (sırasıyla R=0.148, R=0.361 ve R=0.178) saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla p=0.017, p=0.001 ve p=0.004) ilişkiler bulundu. Aynı grupta adiponektin düzeyi ile; HOMAİR arasında pozitif, trigliserit arasında negatif korelasyonlar (sırasıyla R=0.162 ve R=0.176) saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla p=0.009 ve p=0.004) ilişkiler bulundu.

Prediyabetik grupta adiponektin ve FABP4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon (R=0.552) saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı (p=0.002) ilişki bulundu. Prediyabetik grupta adiponektin ve hsCRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon (R=0.591) saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı (p=0.001) ilişki bulundu.

Tablo-15: Diyabetik olmayan alt gruplar, pre-diyabetik grup ve tip 2 diyabetik hasta alt gruplarının antropometrik ve biyokimyasal ölçüm sonuçları (SI)

Değişken	Normal kilolu (n=19)	Diyabetik olmayan		PreDM Obez (n=29)	Normal kilolu (n=85)	Tip 2 DM	
		Fazla kilolu (n=18)	Obez (n=20)			Fazla kilolu (n=89)	Obez (n=88)
Yaş(yıl)	Erkek(n=9) 54,8±10,1	Erkek(n=7) 54,6±13,6	Erkek(n=5) 51,2±18,2	Erkek(n=9) 57±9,7	Erkek(n=52) 57,1±8,5	Erkek(n=41) 59±10	Erkek(n=35) 56±8,7
	Kadın(n=10) 52,4±14,6	Kadın(n=11) 51,5±7,8	Kadın(n=15) 53,7±7,6	Kadın(n=20) 51±9,3	Kadın(n=28) 62±10,7	Kadın(n=53) 58±10	Kadın(n=53) 55,6±7,9
Cinsiyet(n%)	Erkek 9(31)	7(38,9)	5(25)	9(31)	52(65)	41(43,6)	35(39,8)
	Kadın 20(69)	11(61,1)	15(75)	20(69)	28(35)	53(56,4)	53(60,2)
VKİ(kg/m ²)	22,3±2,2	26,7±1,7	33,4±4,5	35,2±6,1	23,2±1,6	27,8±1,7	34,4±3,8
Bel Çevresi(cm)	88,5±9,3	95,7±10,2	109,6±11,0	109±10,4	92,5±8	102,5±7	111,7±9,6
SKB(mmHg)	125,3±10,6	121,9±9,3	128,8±7,2	132,4±17,5	127,3±11,3	130,7±12,4	131,6±12
DKB(mmHg)	72,4±7,3	75±9,5	78,8±5,6	80,3±11	75,8±7,1	78±7,4	80,7±8,7
DM süresi(yıl)	-	-	-	-	6,6±6,7	6,1±7,2	7,2±6,2
A.Glu.(mmol/L)	5,4(5-5,6)	5,3(5-5,5)	5,4(5,2-5,7)	5,9(5,5-6,3)	6,5(5,5-7,5)	6,7(5,8-8,1)	6,6(5,5-9,3)
T.Glu.(mmol/L)	5,2(4,7-7,5)	7,1(5,4-8,5)	7,2(5,9-10,1)	7,8(6,4-9,7)	9,8(7,9-13,1)	9,7(6,5-15,1)	9,6(7,3-14,2)
A.İns.(µg/L)	0,3(0,2-0,4)	0,3(0,2-0,5)	0,5(0,3-0,6)	0,5(0,3-0,7)	8,8(5,8-14)	10(6,5-15,7)	14,5(8,4-28,1)
HOMAİR	1,8(1,1-2,3)	1,6(1,2-2,7)	2,7(1,8-4,4)	3,1(1,9-4,7)	2,6(1,7-4,3)	3,1(2-4,7)	4(2,2-10,4)
HbA1c%	5,8(5,7-6,2)	6,1(5,4-6,3)	6(5,7-6,6)	6,2(5,8-6,4)	6,9(6,3-7,6)	6,8(6,2-7,8)	7(6,4-8,2)
FABP4	Erkek 19,6±11,4	18,3±9,7	25,1±14,1	27,6±15,8	27,5±23,2	28,3±20,0	33,7±23,4
	Kadın 18,4±14,2	34,2±16,5	46,4±23,1	49±27,8	37,3±30,2	43,1±23,0	51,5±26,5
Adiponektin	Erkek 9,4(7,1-13,2)	12,6(8,7-13,4)	5,5(4,5-6,9)	7,6(5,6-27,0)	8,3(5-13,4)	8,3(5,4-12,0)	9,3(6,4-15,4)
	Kadın 13,2(9,5-18,5)	12,2(8,6-21,0)	11,5(7,3-13,7)	16(10,8-21,0)	9,5(6,2-15,0)	12,4(8,2-16,6)	10,8(7,6-15,6)
FABP4/Adiponektin	2,2(0,4-2,8)	2,2(0,8-2,7)	3,9(2,5-5,8)	2,4(1,6-3,8)	3,1(1,6-5,5)	3,2(1,8-5,2)	3,7(2,1-5,7)

Dağılımlara göre değerler ortalama±SD ve ortanca(1. ve 3. çeyrek yüzdellikler) olarak gösterildi.

SI birimlerine geleneksel birimlerden çevirme faktörleri: Glukoz (0,0555), T.Kol (0,0259), TG (0,0113), BUN (88,4), Kreat (88,4), Insulin (6,945)

Her çalışma grubunda VKİ grupları arasındaki farklılıklar değerlendirildi (Tablo-15).

Diyabetik olmayan grupta fazla kilolu grubun FABP4 düzeyi normal kilolu gruptan yüksekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Diyabetik olmayan grupta obez grubun HOMAIR ve FABP4/Adiponektin düzeyi NK gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.0003$, $p=0.004$).

Diyabetik olmayan grupta obez grubun adiponektin düzeyi FK gruptan anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.0025$).

Diyabetik grupta obez grubun HOMAIR ve FABP4 düzeyleri NK gruptan anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.000$, $p=0.0001$). Obez diyabetik grubun HOMAIR değerleri FK diyabetik gruptan anlamlı yüksek bulundu ($p=0.009$). FK diyabetik grubun FABP4 düzeyleri NK diyabetik gruptan anlamlı yüksek bulundu ($p=0.014$).

Tablo-16: Tip 2 diyabetik hasta tedavi gruplarının VKI'lerine göre alt grup antropometrik verileri ve biyokimyasal ölçüm sonuçları (SI)

Değişken	OAD			İnstilin			OAD+İnstilin		
	Normal kilolu (n=28)	Fazla kilolu (n=31)	Obez (n=29)	Normal kilolu (n=29)	Fazla kilolu (n=29)	Obez (n=29)	Normal kilolu (n=28)	Fazla kilolu (n=29)	Obez (n=30)
Yaş(yıl)	Erkek (n=17) 55,1±6,6	Erkek (n=10) 59,8±8	Erkek (n=13) 55,8±9,8	Erkek (n=20) 57,7±10,6	Erkek (n=15) 59,8±10,2	Erkek (n=12) 57,2±6,9	Erkek (n=20) 59,2±8,6	Erkek (n=11) 56,5±12,2	Erkek (n=10) 54,6±9,9
Cinsiyet(n%)	Kadın (n=11) 62,6±13,3	Kadın (n=21) 55,1±11,2	Kadın (n=16) 55,6±8,6	Kadın (n=9) 59,4±10,5	Kadın (n=14) 62,7±10,4	Kadın (n=17) 55,4±7	Kadın (n=8) 63,9±6,7	Kadın (n=18) 57,6±7,9	Kadın (n=20) 55,8±8,6
Erkek	17(60,7) 11(29,3)	10(32,3) 21(67,7)	13(44,8) 16(55,2)	20(69,0) 9(31,0)	15(51,7) 14(48,3)	12(41,4) 17(58,6)	20(71,4) 8(28,6)	11(37,9) 18(62,1)	10(33,3) 20(66,7)
Kadın	23,2±2,1	27,5±1,9	32,6±2	23,2±1,4	27,9±1,4	36±4,9	23,7±1,4	28,6±1,2	34,6±3,2
VKI(kg/m ²)	92,7±7,7	101,8±6,4	107,7±8	91,3±7,9	103,1±8	114,7±9,9	94,5±8,2	103,3±7	112,5±9,6
Bel Çevresi(cm)	129,5±13,1	133,6±13,3	133,3±14,2	124±9,6	129±11	132,6±12,4	128,6±10	130±13,2	129±8,9
SKB(mmHg)	77,5±6,9	79,8±8,6	83,6±11	74,3±6,2	76,7±7,8	79,7±6	75,7±7,7	77,2±5,8	78,8±7,8
A. Glu.(mmol/L)	6(5,5-7,1)	6,5(6,1-7,4)	6,1(5,5-7,5)	7,1(5,6-9,6)	7,9(6-10,7)	7(5,3-10)	6,4(5,5-7,4)	6,2(5,3-7,2)	6,7(5,8-9,6)
T. Glu.(mmol/L)	9,1(7,6-10,4)	8(6,3-11,3)	8,3(7,2-13)	12,8(9,2-14,2)	13,1(8,4-17,4)	10,9(7,6-14,1)	9,7(7,7-11,7)	9,6(5,8-11,9)	10,7(7,2-14,6)
A. İns.(µg/L)	0,4(0,2-0,5)	0,4(0,3-0,5)	0,4(0,3-0,6)	0,3(0,2-0,6)	0,5(0,3-0,7)	0,6(0,4-1,2)	0,5(0,3-0,6)	0,4(0,3-0,8)	0,8(0,5-2,4)
HOMAIR	2,4(1,5-3,2)	2,8(2-4,2)	3(1,7-3,6)	2,4(1,6-5)	3,6(2,4-7,5)	6,4(2,9-11,7)	3,4(1,9-4,5)	3,1(2-5,4)	7,5(2,6-19,5)
HbA1c% FABP4	6,5(6,1-7,2)	6,6(6,1-7)	6,7(6,4-7,9)	7,4(6,5-8,1)	7,6(6,8-9,5)	7,7(6,3-8,7)	6,8(6,3-7,3)	6,8(6,3-7,7)	7,4(6,5-8,9)
Erkek	24±13,3	32,7±27,6	27,1±13,4	29,4±34,2	25,7±15,2	37±27,5	28,6±15,9	27,8±19	38,4±28,4
Kadın	27±12,2	33,1±15,3	49±23,2	58,1±44,4	52,2±21,8	53,1±22,9	28±15,4	47,7±7,6	52,2±32,5
Adiponektin	7,5(3,8-16,7)	7,7(2,3-9,6)	9,3(6,4-15,5)	7,9(4,9-11,4)	6,3(4,7-11,1)	8,5(7,0-10,3)	9,4(5,9-10,9)	10,0(8,5-19,0)	10,1(5,3-19,9)
Erkek	9,2(5,9-19,1)	12,9(9,0-32,5)	13,0(7,6-16,9)	8,6(5,0-10,4)	9,9(8,0-14,1)	9,5(8,3-13,3)	11,0(7,8-17,8)	12,4(6,9-15,4)	12,1(6,6-23,9)
Kadın	2,7(1,5-5,2)	2,4(0,9-4,4)	3,5(1,3-5,2)	3,8(2,0-5,7)	4,1(2,5-5,8)	3,9(2,4-6,1)	2,8(1,3-5,4)	2,8(1,8-5,5)	2,9(2,2-5,8)
FABP4/Adiponektin									

Diyabetik grubun değerleri ilaç kullanma durumuna göre incelendi (Tablo-16).

Açlık glukozu insülin grubunda OAD grubundan ($p=0.016$) ve OAD+İnsülin grubundan ($p=0.048$) anlamlı yüksek bulundu.

Tokluk glukozu insülin grubunda hem OAD ($p=0.0001$) hem OAD+İnsülin grubundan ($p=0.009$) anlamlı yüksek bulundu.

Açlık insülin ve HOMAIR düzeyleri insülin ve OAD+insülin gruplarında OAD grubundan anlamlı yüksek bulundu (sirasıyla, Açlık insülin: $p=0.016$, $p=0.0001$; HOMAIR: $p=0.0001$, $p=0.0001$).

HbA1c düzeyleri insülin grubunda OAD ($p=0.000$) ve OAD+İnsülin ($p=0.019$) grubundan anlamlı yüksek bulundu. OAD+İnsülin grubunda OAD grubundan anlamlı yüksek bulundu ($p=0.036$).

FABP4 düzeyleri insülin grubunda OAD grubundan anlamlı yüksek bulundu ($p=0.049$)

Adiponektin düzeyleri OAD+İnsülin grubunda insülin grubundan anlamlı yüksek bulundu ($p=0.013$).

FABP4/Adiponektin oranı insülin grubu değeri OAD grubundan anlamlı yüksek ($p=0.004$), ve insülin grubu OAD+İnsülin grubundan yüksek ($p=0.043$) bulundu.

Diyabetik OAD grubundaki (Tablo-16) obez alt grup FABP4 düzeyi FK gruptan yüksek ancak anlamlı bulunmadı; NK gruptan anlamlı yüksek bulundu ($p=0.015$). Bu farklılık adiponektin düzeyinde gözlenmedi.

İnsülin grubunda obez grubun FABP4 düzeyi yüksek ancak anlamlı değildi.

OAD+İnsülin grubunun obez alt grup FABP4 düzeyi NK gruptan anlamlı yüksek bulundu ($p=0.012$). Bu farklılık adiponektin düzeyinde gözlenmedi.

Hipertansiyon tanısı konmuş hastalar ($n=101$) ile HT tanısı konmamış hastalar ($n=247$) arasında FABP4 ($p=0.009$), FABP4/Adiponektin oranı ($p=0.046$), insülin düzeyi ($p=0.021$), LDL-kol. ($p=0.009$), üre ($p=0.040$) değerleri açısından anlamlı farklılık gözlemlendi. Anlamlı yükseklik gözlenenler FABP4, FABP4/Adiponektin oranı, insülin, üre; anlamlı düşüklük gözlenen LDL-Kol. İdi.

Diyabetik grupta ise sadece HT'li grubun ($n=90$), FABP4 düzeyleri HT'si olmayan gruptan ($n=170$) anlamlı ($p=0.17$) yüksek bulundu.

HbA1c grupları arasındaki karşılaştırmalarda kötü kontrollü grupta FABP4/Adiponektin oranı ($p=0.010$), idrar albumin/kreatinin oranı ($p=0.006$), TG ($p=0.050$), açlık ve tokluk glukoz düzeyleri anlamlı yüksek bulunur iken HDL-kol. ($p=0.033$) anlamlı düşük bulundu. FABP4 ve adiponektin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

TARTIŞMA

Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) hastalarında FABP4 düzeylerinin obezite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleri (yüksek T.Kol düzeyi, yüksek LDL-Kol düzeyi, düşük HDL-Kol düzeyi) ile ilişkilerinin değerlendirilmesinin amaçlandığı çalışmamızda gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirildiğinde tip 2 DM grubunda FABP4 düzeyi 'diyabetik olmayan' grup değerlerinden yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

FABP4'ün yağ dokusu farklılaşması ve makrofaj aktivasyonu sırasında sentezlenerek kan dolaşımına salınması (5), lipit metabolizması ve inflamasyonla ilişkili kardiyovasküler risk faktörü olan obezite, metabolik sendrom, tip 2 DM gibi çok sayıda bozukluk ve hastalıkta ilişkili olabileceğini göstermektedir (5-10,12-15,18,19). Bu kapsamda tip 2 DM hastalarında FABP4 düzeyleri yaş, cinsiyet, eşlik eden obezite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörlerinin etkisi dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Bu bağlamda çalışma gruplarını; 'diyabetik olmayan', prediyabetik ve diyabetik olarak üç gruba, her grubu da normal kilolu, fazla kilolu ve obez olmak üzere alt gruplara ayırdık. Yağ dokusunda sentezlenen FABP4 ve adiponektinin kan düzeyleri ile diğer kardiyovasküler risk faktörleri olarak bilinen (metabolik sendrom, lipit parametreleri, hipertansiyon, vücut antropometrik ölçümleri ve inflamasyon belirteci hsCRP) bileşenlerle ilişkilerini değerlendirdik. Aynı zamanda diyabetik komplikasyonlarının öngörülmesinde yararlılığı kanıtlanan HbA1c düzeylerine göre iyi ve kötü kontrollü diyabetiklerdeki değerleri inceledik. Bu şekilde ana çalışma grupları arasında saptayamadığımız FABP4 düzeylerinin alt gruplar arasındaki ve diğer risk faktörleri ile ilişkilerini değerlendirdik.

Çalışma gruplarımızın özellikleri değerlendirildiğinde bel çevresi açısından diyabetik ve prediyabetik grubun değerleri diyabetik olmayan gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu. Prediyabetik bireylerin biri fazla kilolu olmak üzere tüm bireyler obez idi. Bu nedenle prediyabetik grup, obez grup olarak değerlendirildi.

Çalışma grupları arasındaki farklılıklar değerlendirildiğinde, prediyabetik grubun VKİ ve bel çevresi 'diyabetik olmayan' ve tip 2 diyabetik grubun değerlerinden, diyabetik grubun bel çevresi ise diyabetik olmayanlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde Tso ve ark. (9) diyabet geliştiren hastaların VKİ ve bel çevresi değerlerini, Cabre ve ark. (8) tip 2 DM hastalarında VKİ değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği kılavuzunda (73) belirtilmekte olduğu gibi tip 2 diyabet hastalarının sıklıkla obez veya fazla kilolu olması bu durumla ilişkilidir.

Diyabetik ve prediyabetik grubun SKB ve DKB 'diyabetik olmayan' gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu. Hipertansiyon tanısı konmuş bireylerin (n=101) gruplara dağılımı diyabetik olmayanda 7, prediyabetikte 3 ve diyabetikte 90 idi. Hipertansiyon tanısı konmuş tüm hastalar antihipertansif tedavisindeydiler. Ölçülen kan basınçları değerlendirildiğinde diyabetik ve prediyabetik grubun SKB ve DKB değerleri diyabetik olmayan gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu. Prediyabetik grubun düzeyleri diyabetik gruptan yüksek ancak anlamlı bulunmadı. Bu değerler bireylerin hipertansiyon açısından tedavi görseler de yeterli olmadığını göstermektedir.

Diyabetik grubun hiperglisemi göstergeleri (açlık ve tokluk glukozu, HbA1c) diyabetik olmayan gruptan anlamlı yüksek bulundu. HbA1c düzeyi %7'den yüksek düzeyli hasta sayısının 112 olarak bulunması ile çalışma grubumuzu oluşturan hastalar arasında kötü kontrollülerin yüksek olduğunu göstermektedir. Diyabetik grubun glisemik indekslerinin diyabetik olmayan gruptan yüksek bulunması onların diyabetik yönetim açısından yeterli olmadığını göstergesidir.

Diyabetik grubun LDL-Kol düzeyleri diyabetik olmayan gruptan anlamlı derecede düşük bulundu. Diyabetik grubun %35'inin antihiperlipidemik ilaç kullanıyor olması LDL-Kol'de bu farkı açıklayabilir. Cabre ve ark. (13) diyabetik grup LDL-Kol düzeylerini diyabetik olmayan gruptan düşük bulurken, Tso ve ark.

(9) yüksek saptadı. Statin tedavisi alan tip 2 DM hastalarında LDL-Kol düzeyleri düşük saptanabilmektedir (107).

Diğer risk faktörlerinden inflamasyon durumu (hsCRP), lipit profili [T.Kol, HDL-Kol, VLDL-Kol., trigliserid (TG)], karaciğer işlev testleri (AST, ALT, ALP), böbrek işlev testleri (BUN, üre, kreatinin) ve idrar albümin/kreatinin oranları açısından diyabetik olmayan, prediyabetik, ve diyabetik gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bulgularınızdan farklı olarak Tso ve ark. (9) diyabetik grupta hsCRP ve trigliserid düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek, HDL-Kol düzeyini düşük saptamıştır. Tip 2 diyabetik hastaların tipik lipit profili yüksek trigliserid, düşük HDL-Kol ve onun öncülük ettiği küçük ve yoğun LDL-Kol ile gelişen aterojenik dislipidemi olarak tanımlanır (102). İnsülin direnci durumunun lipit profilindeki bu değişikliğe yol açtığı düşünülür (102, 103). İnsülin direnci başlayınca, plazmada trigliseritten zengin lipoprotein temizlenmesinde azalma ve yağ dokudan plazmaya yağ asidi dağıtımında bir artış olur. Bu değişiklik hepatositler içerisine daha yüksek bir yağ akışına neden olarak vasküler hastalıkla ilişkili VLDL-Kol aşırı üretimine öncülük eder (104). İnsülin dirençleri değerlendirildiğinde hem prediyabetik hem diyabetik grubun HOMA indeksleri 'diyabetik olmayanlar'dan anlamlı yüksekti. 'Obez diyabetik olmayanlar'ın indeksleri 'normal kilolu diyabetik olmayanlar'dan anlamlı yüksekti (p=0.0003). Diyabetik obezlerin HOMA indeksleri hem fazla kilolu diyabetiklerden (p=0.009) hem normal kilolu diyabetiklerden anlamlı yüksek (p=0.000) bulundu. 'Diyabetik olmayan' ve diyabetik gruplarda obez grubun HOMA indeksi normal kilolu gruptan anlamlı derecede yüksek saptandı. Yağ dokusu metabolizmasında obezitenin öncülük ettiği makrofajların adipozitlerce tutulumu gerçekleştiğinde insülin sinyalini etkisizleştiren inflamatuvar sitokinlerin üretimi uyarılır (72). İnsülin direnci, pankreatik β hücrelerin kompanzasyon amaçlı artmış insülin üretimine ve hiperinsülinemiye yol açar. Obezite ayrıca adipozitler yolu ile üretilen adipokinlerin dengesini değiştirir. Değişen denge glukoz tolerans bozukluğuna ve insülin direncine katkıda bulunur (55). İnsülin direnci gelişimi hiperglisemi ile sonuçlanır (74,75). Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür (73).

Çok sayıda çalışmada (5,9,10,12,13,16) saptanmış olduğu gibi FABP4 düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı yüksek bulundu. Cinsiyetler arasındaki bu farklılığın nedeni bölgesel yağ dağılımındaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Kadınlarda daha yüksek oranda bulunan subkutan yağ dokusunda FABP4'ün omental yağ dokuya göre daha yüksek düzeyde üretiliyor olması (98) bu durumu açıklayabilir.

Kadınlar ve erkekler kendi içlerinde 3 grup arasında karşılaştırıldıklarında FABP4 düzeylerinde erkekler için gruplar arasında fark bulunmadı. Prediyabetik kadınlardaki değerler, 'diyabetik olmayan' kadınlardan anlamlı derecede yüksekti. Çalışmamızdaki prediyabetik grubu oluşturan bireylerin büyük kısmının kadın ve tümünün obez olması bu gruptaki yüksek FABP4 düzeylerine neden olabilir. Tso ve ark. (9) prediyabetik bireylerde saptanan FABP4 düzeylerini normal glukoz toleranslı (NGT) bireylere göre yüksek saptayarak bizimle aynı sonucu bulmuşlardır, ancak Yeung ve ark. (16) prediyabetik bireylerde kontrol grubuna göre yüksek düzeylerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını saptamıştır. Daha çok obezite ile ilişkili insülin direnci sonucunda glukoz tolerans bozukluğu ile birlikte özellikle adipoz dokudan salgılanan adipokinlerin dengesi değişir ve FABP4 dolaşım düzeyleri yükselir. Tip 2 DM hastalarında yapılan çalışmalarda (12,13,17) FABP4 düzeyi kadın diyabetiklerde yüksek bulunurken bizim çalışmamızda farklılık bulunmadı. Cabre ve ark. (13) bizim çalışmamızdan farklı olarak erkeklerde tek başına DM varlığının FABP4 düzeylerinde diyabetik olmayanlara göre ılımlı şekilde artışa öncülük ettiğini saptamışlardır.

FABP4 düzeyleri diyabetik, prediyabetik ve diyabetik olmayan gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. Alt gruplar arasında incelendiğinde farklılıklar saptandı. Ancak normal kilolu diyabetiklerin değerleri normal kilolu diyabetik olmayanlardan anlamlı derecede yüksekti. Bu farklılık fazla kilolu ve obez grup içinde gözlenmedi. Normal kilolu olup da diyabeti varlığında yüksek gözlenmesi diyabette obezite olmadığı durumlarda da serum FABP4 düzeylerinin komplikasyonu öngördürücü bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

FABP4'ün subklinik ve klinik ateroskleroz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarla (7,16,106) desteklenmektedir.

Üç çalışma grubu kendi içlerinde obez ve normal kilolu bireyler karşılaştırıldığında obez bireylerin FABP4 değerleri hem diyabetik olmayan hem de diyabetik grupta normal kilolulardan yüksekti. Bu sonuçlar obezite ve fazla kilonun FABP4 düzeylerini etkilediğini göstermektedir. Fazla kilolu ve obez bireylerdeki FABP4 düzeyleri diyabet varlığına bakılmaksızın yüksek bulunmaktadır (13,16). Adipozit ve makrofaj hücreleri yağla aşırı yüklenmeye başladıklarında FABP4 oluşumu artar (13). Yüksek FABP4 plazma düzeyleri glukoz kullanım bozukluğu ve obezite ile ilişkilidir (13). Obezite ile ilişkili insülin direnci sonucunda glukoz tolerans bozukluğu ile birlikte özellikle adipoz dokudan salgılanan adipokinlerin dengesi değişir ve FABP4 dolaşım düzeyleri yükselir (9,13,20). FABP4 düzeyi yüksekliği ve tip 2 DM hastalarının büyük kısmının sahip olduğu obezite ile birliktelik gösterir (20).

Bu fark diyabetik grupta istatistiksel açıdan anlamlı idi. Bu bulgular Xu ve ark. larının (5) fazla kilolu/obez bireylerin serumlarında FABP4'ün yüksek bulunduğu sonucuna uymaktadır. Diyabetik fazla kilolu bireylerin FABP4 düzeyleri normal kilolulardan da anlamlı yüksek bulundu. Bu bulgu normal kilolularda diyabetin FABP4 düzeyini etkilediğini göstermektedir. Buna göre normal kilolu diyabetik bireylerde FABP4 düzeyinin ateroskleroz öngördürücüsü olabileceğini göstermektedir (16). Çünkü Yeung ve ark. ateroskleroz dolayısı ile de kardiyovasküler hastalıkların FABP4 düzeyleri ile ilişkisini göstermişlerdir. FABP4 düzeyi yüksekliği ve tip 2 DM hastalarının büyük kısmının sahip olduğu obezite ile ilişkili insülin direnci birliktelik gösterir (16). Tip 2 DM gibi organizmada yağ asiti mobilizasyonunun yüksek olduğu durumlarda metabolizma bozukluğunu azaltmak için FABP4 düzeyleri artabilir. Metabolik sendromun ek bileşenlerinin bulunduğu tip 2 DM hastalarında FABP4 düzeyleri trigliseritten zengin lipoproteinler, inflamasyon ve lipit oksidasyonu ile ilişkili olarak yükselebilir. FABP4 rolünü belirlemede ileri çalışmalara ihtiyaç olsa da tip 2 DM hastalarında ek metabolik düzensizlik için erken belirteç olarak FABP4 öne sürülebilir (13). Tiazolinidion grubu oral antidiyabetik tedavisi alan tip 2 DM

hastalarında PPAR γ aktivasyonu nedeni ile FABP4 düzeyleri yüksek saptanabilir. Ek olarak hiperlipidemi nedeni ile statin tedavisi alan tip 2 DM hastalarında pleiotropik mekanizma ile FABP4 düzeyi azalır (105).

Toplam 348 bireyden 159 bireyde metabolik sendrom saptandı. Gruplar arasındaki dağılım incelendiğinde diyabetik grupta 132 ile en fazla sayıda idi. 110'u beklendiği gibi fazla kilolu ve obez grupta idi. Bu bulgu gruplarımızda metabolik sendrom saptanan diyabetik, obez ve fazla kilolu bireylerin fazla sayıda olduğunu gösterdi.

Metabolik sendromlulardaki FABP4 düzeyleri metabolik sendromu olmayanların değerlerine göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$). Normal kilolu grupta metabolik sendromlularda değerler anlamlı derecede yüksekti ($p=0.000$). 'Obez+fazla kilolu' gruptaki metabolik sendromlularda değerler farklı saptanmadı ($p=0.365$). Bu bulgular FABP4 düzeyinin adipozite ve metabolik sendrom belirteci olabileceğini kanıtlayan çalışmalarla uyumludur (5,10,12-15). Adipozitlerin yanı sıra makrofajlar lipid birikimi sırasında FABP4 salgılar (4,100). Obezite, adipoz doku içine makrofaj infiltrasyonu ve birikimi ile karakterizedir (101). Obezite, metabolik sendrom ve tip 2 DM gibi yağ asiti mobilizasyonunun yüksek olduğu durumlarda FABP4 düzeyleri metabolizmada göreceli bir kusuru düzeltme amaçlı olarak artar. Tip 2 diyabetiklerde metabolik sendrom varlığında FABP4 adipoz doku ve plazmada artarak DM ile ilişkili ek metabolik değişiklikler ortaya çıkmasına neden olur. Bu sonuçlar FABP4 'ün metabolik sendrom patogeneğinde yer aldığını, ve bu klinik durumda ek metabolik bozuklukların erken bir belirteci olabileceğini desteklemektedir.

Adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan anlamlı derecede düşük bulundu. Erkeklerdeki düşük adiponektin düzeyi testosteronun adiponektin salgılanmasını baskılayıcı etkisinden kaynaklanmaktadır (99). Prediyabetik ve diyabetik grubun adiponektin düzeyi diyabetik olmayan gruptan farklı değildi. Ancak diyabetik grupta prediyabetik gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu (Şekil-13). Üç çalışma grubu VKİ'lerine göre değerlendirildiğinde normal kilolu diyabetiklerin adiponektin düzeyleri 'diyabetik olmayanlar'dan anlamlı derecede

düşük bulunurken, obez prediyabetiklerin düzeyleri 'diyabetik olmayan' fazla kilolu ve obez bireylerden anlamlı derecede yüksek saptandı. Tso ve ark. (9) diyabetik ve prediyabetik gruplarda kontrol gruplarına göre daha düşük adiponektin düzeyleri saptamıştır. Bu bulgumuz diğer çalışma bulgularıyla uyuşmamaktadır. Diyabetik olmayan bir kişide glukoz tolerans bozukluğu veya diyabet gelişince adiponektin düzeylerinde azalma olur. Bu nedenle adiponektin düzeyindeki azalma DM gelişimini öngördürür (64). Adiponektin düzeyi obezite ve DM varlığında azalır (59). Plazma adiponektin düzeyleri tanı sonrası diyabet süresi uzadıkça kanda artmaktadır (64,65). Prediyabetik grubumuzun obez olmasına karşın adiponektin düzeylerinin yüksek çıkması, bu grubun ağırlıklı olarak kadın bireylerden oluşmasına bağlanabilir.

Üç gruptaki erkeklerin adiponektin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmazken diyabetik kadınların adiponektin düzeyleri prediyabetik kadınlardan anlamlı düşük bulundu.

Metabolik sendromlu bireylerin adiponektin düzeyleri metabolik sendromlu olmayanlardan anlamlı düşük bulundu. Adiponektin düzeyi obezite ve metabolik sendromun tüm komponentleri varlığında azalmaktadır (59).

'Diyabetik olmayan' grupta obez grubun adiponektin düzeyi 'diyabetik olmayan' fazla kilolu gruptan anlamlı derecede düşük bulundu. Adipoz dokudan salgılanan adipokinlerden bir tanesi olan adiponektin, dokuların insüline olan duyarlılığını arttırarak obezite ile ilişkili gelişen insülin direncine zıt yönde etki etmektedir (60-62). Adiponektin düzeyi obezite geliştiğinde azalmaktadır (59).

FABP4/Adiponektin oranı diyabetik grupta diyabetik olmayan gruptan anlamlı yüksek saptandı. Normal kilolu diyabetiklerin oranları normal kilolu 'diyabetik olmayanlar'dan anlamlı yüksek bulundu. Tüm bireylerin obez olduğu prediyabetik gruptaki FABP4/Adiponektin oranı obez ve fazla kilolu 'diyabetik olmayanlar'dan anlamlı yüksek ($p=0.042$) bulunurken fazla kilolu ve obez diyabetiklerde prediyabetiklerden anlamlı yüksek ($p=0.029$) bulundu. Bu bulgu diyabette bu oranın analitlerin tek başlarına ölçümlerine göre daha yararlı bilgi

sağlayabileceğini göstermektedir. Cabre ve ark. (7) diyabetik bireylerde FABP4 düzeyleri ölçümü ile birlikte gerçekleştirilen adiponektin düzeyleri ölçümünün sonuçları birlikte yorumlamada güçlüklerle yol açıcı etken olmasını dikkate alarak, yapılan bu ölçümlerin yanında lipit metabolizmasına etkilerini ileri inceleme amaçlı FABP4/Adiponektin oranlarını hesaplamış ve FABP4 ile gözlenen korelasyonların FABP4/Adiponektin oranı ile daha güçlü bir şekilde devam ettiğini saptamıştır. Ayrıca, bu oran kullanılarak obez olmayan ve lipit-düşürücü ilaç tedavisi almayan diyabetik bireylerde de aterosjenik dislipidemi ile korelasyonlar bulunmuştur.

FABP4/adiponektin oranı metabolik sendromlu grupta metabolik sendromu bulunmayan gruptan anlamlı yüksek bulundu ($p=0.000$). Çalışma bulgularımıza göre vücut kütle indeksinin etkisinden bağımsız olarak metabolik sendromlu diyabetiklerde anlamlı derecede yüksek FABP4/adiponektin oranı değerleri, yapılan önceki çalışmalarda metabolik sendromlu ve diyabetik hastalarda ayrı ayrı incelenen FABP4 değerlerinin yüksek, adiponektin değerlerinin düşük bulunması ile ilişkili görünmektedir. Sağlıklı bireylerde FABP4 düzeylerinin obezite gelişimi ile artarken (17) adiponektin düzeylerinin obezite gelişimi ile azaldığı (59) dikkate alındığında FABP4/adiponektin oranının da arttığı gözlenmektedir.

Diyabetik hastaların düzeyleri terapötik tedavilerine göre değerlendirildiğinde insülin kullananların açlık, tokluk glukozu, HbA1c, açlık insülin, HOMA indeksi, OAD grubu ve her iki tedaviyi birlikte alan gruptan yüksek bulundu. İnsülin grubuyla “OAD+insülin” grubu karşılaştırıldığında insülin grubunda açlık, tokluk glukoz, HbA1c, açlık insülin ve HOMA indeks düzeyleri yüksek; adiponektin düzeyleri anlamlı düşük bulundu. FABP4 düzeyleri ve FABP4/Adiponektin oranları insülin tedavi grubunda OAD grubundan yüksek bulundu. İnsülin grubu adiponektin düzeyi ise her iki tedaviyi birlikte alan gruptan düşük bulundu. İnsülin tedavisi alan diyabetik grupta adiponektin düzeylerinin düşük gözlenmesi, bu grupta insülin tedavisine bağlı olarak insülin duyarlılaştırıcı etkinin azalarak insülin direncinde artış yönüne doğru dengenin değişmesinden kaynaklanabilmektedir. Tiazolinidion türü ilaçların kullanımı serum adiponektin

düzeyini artırırken, metforminin etkisi yoktur. İnsülin infüzyonu ise bazı çalışmalarda artırmış, bazı çalışmalarda ise azaltmıştır. İnsanlarda insülin infüzyonunun adiponektin üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir (65).

Sadece “OAD” ve “OAD+insülin” kullanan obez diyabetiklerin FABP4 düzeyleri normal kilolu diyabetiklerden anlamlı yüksek bulundu. Bu sonuç, insülin ve OAD tedavisi alan diyabetiklerde FABP4 düzeyleri üzerinde obezitenin tedavi grubundan bağımsız etkisinin gözlemlendiğini ve alınan tedavinin FABP4 düzeylerine obezitenin etkisini değiştirmedikini ortaya çıkarmaktadır.

HbA1c düzeylerine göre yapılan gruplandırmada (<7 ve ≥ 7), kötü kontrollü bireylerin FABP4/adiponektin, idrar Albumin/kreatinin oranları ve TG değerleri yüksek bulunurken, HDL-Kol değerleri düşük bulundu. Bu sonuç FABP4/adiponektin oranının, FABP4 ve adiponektin düzeylerine göre diyabet izleminde daha yararlı olabileceğini göstermektedir.

FABP4 düzeyleri diyabetik olmayan grupta VKİ, hsCRP; prediyabetik grupta VKİ (güçlü), adiponektin; diyabetik grupta yaş, VKİ, diyabet süresi, adiponektin, HDL-Kol, hsCRP, idrar albumin/kreatinin oranı; üç grupta VKİ, diyabet süresi, adiponektin, HDL-Kol, HOMA indeksi, hsCRP, idrar albumin/kreatinin oranı, TG ile pozitif anlamda ilişki gösterdi. Xu ve ark. (8) sağlıklı bireylerde FABP4 düzeyleri ile bel çevresi, VKİ, TG, LDL-Kol, açlık insülini, tokluk glukozu ve HOMA indeksi arasında pozitif ilişki saptarken HDL-Kol ve adiponektin düzeyleri arasında negatif ilişki saptamıştır. VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra FABP4 ile TG, tokluk glukozu ve açlık insülini arasındaki ilişkilerin devam etmesi FABP4'ün insanlarda hipertrigliseridemi ve glukoz intoleransına bağımsız bir şekilde katkıda bulunabileceğine işaret etmektedir (5). Stejskal ve ark. (15) diyabetik olmayan bireylerde FABP4 ile VKİ, bel çevresi, açlık glukozu, açlık insülini ve TG arasında pozitif; HDL-Kol ve Quicki insülin duyarlılık indeksi arasında negatif ilişki saptamıştır. Xu ve ark. (12) diyabetik olmayan bireylerde FABP4 ile VKİ, bel çevresi, açlık glukozu, TG, T.Kol, LDL-Kol, HOMA indeksi ve CRP düzeyi arasında pozitif; HDL-Kol ve adiponektin düzeyi arasında negatif ilişki saptamıştır. Mohling ve ark. (18)

diyabetik olmayan polikistik over sendromlu bireylerde FABP4 ile VKİ, hsCRP ve HOMA indeksi arasında pozitif ilişki saptamıştır. Yeung ve ark. (16) sağlıklı ve tip 2 diyabetikleri içeren bireylerde FABP4 ile yaş, açlık insülini, HOMA indeksi, TG ve hsCRP düzeyleri arasında pozitif; HDL-Kol ve adiponektin düzeyleri arasında negatif ilişki saptamıştır. Cabre ve ark. (13) tip 2 diyabetiklerde FABP4 ile yaş, VKİ, adiponektin, TG, hsCRP, diyabet süresi arasında pozitif anlamda ilişki saptarken açlık glukozu, açlık insülini, HOMA indeksi ve ateroskleroz ile ilişki saptamamıştır. Cabre ve ark. (7) tip 2 diyabetlilerde FABP4 ile TG, VLDL-Kol ile pozitif; HDL-Kol ile negatif ilişkiler saptamıştır. Koh ve ark. tip 2 diyabetiklerde FABP4 ile VKİ, bel çevresi, açlık insülini, HOMA indeksi, TG ve CRP arasında pozitif; HDL-Kol arasında negatif ilişki saptamıştır. Tso ve ark. (9) prediyabetik ve tip 2 diyabetikleri içeren bireylerde FABP4 ile yaş, BMI, bel çevresi, açlık ve tokluk glukozu, açlık insülini, HOMA indeksi, LDL-Kol, TG ve hsCRP arasında pozitif; HDL-Kol arasında negatif ilişki saptamıştır.

Adiponektin düzeyleri diyabetik olmayan grupta HDL-Kol ile pozitif; açlık glukoz, açlık insülin ve HOMA indeksi ile negatif; prediyabetik grupta VKİ, FABP4, ile pozitif; açlık glukozu ile negatif; diyabetik grupta yaş, FABP4, HDL-Kol, idrar albumin/kreatinin oranı ile pozitif; HOMA indeksi ve TG ile negatif; üç grupta yaş, FABP4, HDL-Kol ile pozitif; açlık glukoz, açlık insülin, HOMA indeksi ve TG ile negatif anlamlı ilişki gözlemlendi. Koh ve ark. (113) visseral yağ alanı yaşla artmasına rağmen 40 yaş üstü kadınlarda adiponektin düzeylerinin 40 yaş altı kadınlara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Adamczak ve ark. erkeklerde adiponektin düzeylerinin yaşla arttığını saptamıştır (114). Isobe ve ark. ile Jurimae ve ark. adiponektin düzeylerinin yaşla artış gösterdiğini ve böbrekte adiponektin klirensindeki bir azalmanın adiponektin düzeylerinde bir artışa neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (115,116). Gavrilla ve ark. postmenapozal kadınlarda adiponektin düzeylerinin premenapozal kadınlardan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (117). Bunun nedeninin yaşla birlikte kadınlarda östron ve östradiol düzeylerindeki değişikliğe paralel seyrettiği düşünülmektedir. Park ve ark (110) adiponektin düzeyi ile yaş, HDL-Kol arası pozitif; VKİ, bel çevresi, açlık glukozu, TG arası negatif ilişki saptamıştır. Lara-Castro ve ark.(108) ile

Matasuba ve ark (109) diyabetik olmayan bireylerde adiponektin düzeyi ile HDL-kol arası pozitif; TG ve LDL-Kol arası negatif ilişki saptamıştır. Adiponektin yağ asiti oksidasyonunu, iskelet kasında AMP tarafından aktive edilen protein kinaz yolu aracılığıyla ve iskelet kası ile karaciğerde proliferatör ile aktive edilen reseptör α (PPAR- α) ligand aktivitesi aracılığıyla uyararak HDL-Kol sentezinde artışa neden olur (120). Adiponektin aynı zamanda lipoprotein lipaz aktivitesini uyardığı ve apo C-III ekspresyonunu azalttığı için, dolaşımdaki düzeylerindeki bir azalma hipertrigliseridemi oluşumuna katkıda bulunuyor olabilir (119).Behre ve ark (111) ile Shetty ve ark. (112) adiponektin ile inflamasyon belirteci CRP arasında negatif ilişki saptamıştır. FABP4 ile adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde Xu ve ark (8) diyabetik olmayanlarda negatif ilişki saptamıştır. Bu bulgu çalışmamızda elde edilen veriyle uyumaktadır. Cabre ve ark (11) ise tip 2 diyabetiklerde pozitif ilişki saptamıştır. Adiponektin klinik ilişkilerinin adipozite derecesine bağlı olduğu (107) ve populasyonlar arası adipozite farklılıklarının kısmen bu uyumsuzluğu açıklayabileceği ileri sürülmektedir.

FABP4/adiponektin oranları diyabetik olmayan grupta VKİ, açlık glukoz, açlık insülin ve HOMA indeksi ile pozitif; prediyabetik grupta TG ile pozitif; diyabetik grupta açlık insülin, HOMA indeksi, hsCRP, TG; üç grupta VKİ, açlık glukozu, tokluk glukozu, HbA1c, HOMA indeksi, hsCRP, TG ile pozitif; HDL-Kol ile negatif ve anlamlı ilişki saptandı. Cabre ve ark. (7) tip 2 diyabetiklerde FABP4/adiponektin oranı ile TG düzeyi arasında pozitif; HDL-Kol düzeyi arasında negatif ilişki saptamıştır. Bu bulgular çalışmamızdaki verileri desteklemektedir.

SONUÇLAR

- Serum FABP4 düzeyleri normal kilolu diyabetik grupta normal kilolu 'diyabetik olmayan' gruptan anlamlı yüksektir.
- Serum FABP4 düzeyleri fazla kilolu ve obez diyabetik grupta fazla kilolu ve obez 'diyabetik olmayan' gruptan farklı bulunmadı.
- Diyabetik grupta fazla kilolu ve obez grubun FABP4 düzeyleri normal kilolu diyabetiklerden anlamlı yüksek bulundu.
- Fazla kilo ve obezite yüksek FABP4 düzeyleriyle ilişkili bulunurken fazla kilo ve obezite yokluğunda diyabetin de yüksek FABP4 düzeyleri ile ilişkili olabileceği öne sürülebilir.
- FABP4 düzeyleri kadınlarda erkeklerden anlamlı yüksek bulundu.
- FABP4 düzeyi cinsiyetlere göre ayrı değerlendirilmelidir.
- FABP4 düzeyi metabolik sendromlularda metabolik sendromu olmayanlardan anlamlı derecede yüksek bulundu.
- FABP4 düzeyi normal kilolu metabolik sendromlularda normal kilolu metabolik sendromu olmayanlardan anlamlı derecede yüksek bulundu.
- Diyabet, kilo faktöründen bağımsız olarak düşük adiponektin düzeyleriyle ilişkilidir.
- Adiponektin düzeyleri metabolik sendromlularda metabolik sendromlu olmayanlardan anlamlı derecede düşüktür.
- Adiponektin düzeyleri 'diyabetik olmayan' obezlerde 'diyabetik olmayan' fazla kilolulardan anlamlı düşüktür. Obezite, düşük adiponektin düzeyleriyle ilişkilidir.

- FABP4 ve adiponektin düzeyleri normal kilolu, fazla kilolu, obez bireylerde diyabetik ve ‘diyabetik olmayan’ gruplar arasında farklılık göstermedi.
- FABP4/adiponektin oranları diyabetik grupta ‘diyabetik olmayan’ gruptan anlamlı yüksektir.
- FABP4/adiponektin oranı kötü kontrollü diyabetiklerde iyi kontrollü diyabetiklerden anlamlı yüksektir. FABP4/adiponektin oranı diyabetik komplikasyonları öngördürücü olabilir.
- FABP4/adiponektin oranı metabolik sendromlularda metabolik sendromu olmayanlardan anlamlı yüksektir.
- FABP4/adiponektin oranı izlem parametresi tek test ölçümleri daha yararlı görülmektedir.
- FABP4/adiponektin oranları, HOMA indeksi, açlık ve tokluk glukoz düzeyi ve HbA1c düzeyleri insülin tedavi grubunda diğer tedavi gruplarına (OAD ve OAD+insülin) göre anlamlı yüksek bulundu.
- FABP4/adiponektin oranı tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde de yararlı olabilir.

ÖZET

TİP 2 DM'Lİ HASTALARDA SERUM YAĞ ASİTİ BAĞLAYICI PROTEİN 4 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. KORAY KORKMAZCAN

Tip 2 DM 'deki sınırlı sayıda çalışmalarda ve kardiyovasküler risk faktörü olan obezite, metabolik sendrom gibi bir dizi metabolik anormallikteki çalışmalarda FABP4'ün biyobelirteç olarak kullanımı üzerinde durulmuş ve insülin direncine katkısı dikkate alındığında metabolik bozukluklarla ilişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bağımsız ve daha geniş örnek grupları içeren çalışmalara duyulan ihtiyaç gündeme getirilmiştir (12,28). Ayrıca FABP4 düzeylerinin uygulanan tedaviye ve vücut kütle indeksine göre sınıflandırılmış farklı hasta örnekleri üzerindeki etkisi detaylı ve karşılaştırmalı bir biçimde incelenmemiştir.

FABP4 düzeyinin obezite, dislipidemi, Tip 2 Diabetes Mellitus (DM), metabolik sendrom, ateroskleroz, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini inceleyen araştırmalar bulunmaktadır.

Bu bilgilerle birlikte çalışmamızda tip 2 DM hastalarında FABP4 düzeylerinin glisemik kontrol, obezite, metabolik sendrom parametreleri, kardiyovasküler risk faktörleri (yüksek total kolesterol düzeyi, yüksek LDL-kolesterol düzeyi, düşük HDL-kolesterol düzeyi) ve yağ dokusunda üretilen adiponektin ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya 57 kontrol, 29 pre-diyabetik, 262 tip 2 diyabetik hasta olmak üzere toplam 348 birey alındı. Tüm gruplar VKİ'ne göre alt gruplara ayrıldı [VKİ<25 (normal kilolu), VKİ>25 (fazla kilolu) ve VKİ>30 (obez)]. Hasta grubu

tedavi gruplarına göre sadece oral antidiyabetik kullanan tip 2 diyabetli bireyler, sadece insülin kullanan tip 2 diyabetli bireyler ve hem oral antidiyabetik hem de insülin kullanan tip 2 diyabetik bireylere göre de değerlendirildi.

Tüm bireylerden elde edilen serum örneklerinde FABP4, adiponektin; glukoz (açlık, tokluk), açlık insülin, HbA1c, lipit profili (TG, total kolesterol, HDL-Kol., LDL-Kol., VLDL-Kol.), AST, ALT, ALP, BUN, üre, kreatinin, hsCRP düzeyleri saptandı. Spot idrar örneklerinde albümin/kreatinin oranları hesaplandı.

Gruplar arasında FABP4 ve adiponektin düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi. Ancak normal kilolu diyabetiklerin FABP4 düzeyleri normal kilolu 'diyabetik olmayan'lardan anlamlı yüksek, adiponektin düzeyleri anlamlı düşük bulundu.

FABP4/adiponektin oranı diyabetik grupta 'diyabetik olmayan' gruptan; 'kötü kontrollü' diyabetiklerde 'iyi kontrollü' diyabetiklerden; metabolik sendromlu olanlarda metabolik sendromlu olmayanlardan; insülin tedavi grubunda diğer tedavi gruplarından (OAD ve OAD+insülin) anlamlı derecede yüksek bulundu.

Obezite ve metabolik sendrom bileşenleri FABP4 düzeylerinde anlamlı yükseklikle ilişkili olsa da, normal kilolularda FABP4'ün anlamlı yüksekliği diyabetle ilişkilidir. Komplikasyon riski öngördürücüsü ve izlem parametresi olarak FABP4/adiponektin oranı daha yararlı bir gösterge olabilir.

SUMMARY

EVALUATING FATTY ACID BINDING PROTEIN 4 LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Dr. KORAY KORKMAZCAN

FABP4 is researched as a biomarker in the limited studies about type 2 diabetes mellitus and in the studies about a series of metabolic abnormalities like obesity, metabolic syndrome which are accepted as cardiovascular risk factors. Results related with metabolic deficiencies are obtained when the contribution of FABP4 to insulin resistance is taken into consideration. But, independent studies which include more large sampling groups are needed (12,28). Also, the effect of FABP4 levels classified according to BMI and patient therapeutic groups are not researched detailed and comparatively on patient sampling groups.

There are many researches which investigate the relation between FABP4 levels and obesity, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis, insulin resistance and cardiovascular diseases.

In our study, it is aimed that evaluating FABP4 levels associations with glycemic control, obesity, metabolic syndrome parameters, cardiovascular risk factors (high levels of T.Chol, high levels of LDL-Chol, low levels of HDL-Chol) and adiponectin produced in adipose tissue.

Our study included 348 participants of which 57 were non-diabetic, 29 were pre-diabetic and 262 were type 2 diabetic patients. All the groups were divided into three subgroups according to BMI values [BMI<25 (normal weight), BMI between 25-30 (overweight) and BMI>30 (obese)]. Patient groups were evaluated according to three subgroups related with therapeutic medication for type 2 diabetes mellitus. The diabetic medication subgroups were the patients that

use only oral antidiabetics, the patients that use only insulin therapy and the patients that use both of oral antidiabetics and insulin therapy.

FABP4, adiponectin, fasting and fed glucose, fasting insulin, HbA1c, total lipid profile (TG, T. Chol, HDL-Chol, LDL-Chol, VLDL-Chol), AST, ALT, ALP, BUN, urea, creatinin, and hsCRP levels were detected in serum samples obtained from all the participants. Albumin/creatinin ratio was calculated in random urine samples.

Obesity and metabolic syndrome components are related with significant elevation in FABP4 levels. But, significant elevation of FABP4 in normal weights is related with diabetes. FABP4/adiponectin ratio may be a useful indicator as predictor of complication risk and monitoring parameter in diabetics.

No significant difference was observed between groups in FABP4 and adiponectin levels. But, FABP4 levels in normal weight diabetics were significantly higher than normal weight 'non-diabetics' and adiponectin levels were lower.

FABP4/adiponectin ratio was significantly higher in diabetic group than 'non-diabetic' group; in 'poor-controlled' diabetics than 'good-controlled' diabetics; in participants who have metabolic syndrome than non-metabolic syndrome; in insulin therapy group than the other therapeutic groups (OAD and OAD+insulin therapy groups).

KAYNAKLAR

1. Chmurzynska J. The multigene family of fatty-acid binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *Appl Genet* 2006; 47:1: 39–48.
2. NCBI Genetic Association Database. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=600434> (Erişim tarihi: 15.07.2009).
3. Makowski L, Hotamisligil GS. Fatty Acid Binding Proteins—The Evolutionary Crossroads of Inflammatory and Metabolic Responses. *J Nutr* 2004; 134(9):2464-8.
4. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, Hotamisligil GS. The Fatty Acid Binding Protein, aP2, Coordinates Macrophage Cholesterol Trafficking and Inflammatory Activity. *J Biol Chem* 2005; 280(13):12888-95.
5. Xu A, Wang Y, Xu Y, Stejskal D, Tam S, Zhang J, Wat N, KeungWong W, Lam K. Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Is a Plasma Biomarker Closely Associated with Obesity and Metabolic Syndrome. *Clin Chem* 2006; 52:3: 405-13.
6. Haider DG, Schindler K, Bohdjalian A, Prager G, Luger A, Wolzt M, Ludvik B. Plasma adipocyte and epidermal fatty acid binding protein is reduced after weight loss in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(5):761-3.
7. Cabré A, Lázaro I, Girona J, Manzanares JM, Marimón F, Plana AN. Plasma fatty acid binding protein 4 is associated with atherogenic dyslipidemia in diabetes. *J Lipid Res* 2008; 49(8):1746-51.

8. Cabre A, Lazaro I, Girona J, Manzanares JM, Marimon F, Plana N, Heras M, Masana L. Plasma Fatty Acid-Binding Protein 4 Increases with Renal Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients without Microalbuminuria. *Clin. Chem.* 2008; 54:1: 181–187.
9. Tso A, Xu A, Phd1, Sham P, Wat N, Wang Y, Fong C, Cheung B, Janus E, Lam K. Serum Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein as a New Biomarker Predicting the Development of Type 2 Diabetes A 10-year prospective study in a Chinese cohort *Diabetes Care* 2007; 30:2667–72.
10. Koh H, Shin YG, Nam SM, Lee MY, Chung CH, Shin JY. Serum Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Levels Are Associated with Non-Alc.oholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2009; 32(1):147-52.
11. Lehmann F, Haile S, Axen E, Medina C, Uppenberg J, Svensson S, Lundbäck T, Rondahl L, Barf T. Discovery of inhibitors of human adipocyte fatty acid-binding protein, a potential type 2 diabetes target. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004; 14(17):4445-8.
12. Xu A, Tso A, Cheung B, Wang Y, Wat N, Fong C, Yeung D, Janus E, Sham P, Lam K. Circulating Adipocyte-Fatty Acid Binding Protein Levels Predict the Development of the Metabolic Syndrome: A 5-Year Prospective Study. *Circ* 2007; 115: 1537-43.
13. Cabr'e A, L'azaro I, Girona J, Manzanares JM, Marim'on F, Plana N, Heras M, Masana L. Fatty acid binding protein 4 is increased in metabolic syndrome and with thiazolidinedione treatment in diabetic patients. *Atherosclerosis* 2007; 195:150-8.

14. Engl J, Ciardi C, Tatarczyk T, Kaser S, Laimer M, Laimer E, Weiss H, Aigner F, Molnar C, Tilg H, Patsch J, Ebenbichler C. A-FABP A Biomarker Associated With the Metabolic Syndrome and/or an Indicator of Weight Change? *Obesity* 2008; 16: 1838–42.
15. Stejskal D, Karpisek M. Adipocyte fatty acid binding protein in a Caucasian population: a new marker of metabolic syndrome? *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 621-5.
16. Yeung DC, Xu A, Cheung CW, Wat NM, Yau MH, Fong CH, Chau MT, Lam KS. Serum Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Levels Were Independently Associated With Carotid Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1796-802.
17. Boord JB, Maeda K, Makowski L, Babaev VR, Fazio S, Linton MF, Hotamisligil GS. Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein, aP2, Alters Late Atherosclerotic Lesion Formation in Severe Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(10): 1686-91.
18. Mohling M, Weickert MO, Ghadamgadai E, Machlitt A, Pfuller B, Arafat A M, Pfeiffer AFH, Schofl C. Adipocyte fatty acid-binding protein is associated with markers of obesity, but is an unlikely link between obesity, insulin resistance, and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome women. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 195–200.
19. Tuncman G, Erbay E, Hom X, De Vivo I, Campos H, Rimm EB, Hotamisligil GS. A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103-18: 6970-5.

20. Krusinova E, Pelika'nova T. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: A promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 82S:127-34.
21. Wild S, Roglic G, Green A. Global prevalence of diabetes. estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27: 1047-1053.
22. Satman İ, Sargın M, Yılmaz T, Dinççağ N, Şengül A, Karşıdağ K et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in turkey results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25: 1551–1556.
23. Marshall S, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ* 2006;333: 475-480.
24. Fisher M. Macrovascular disease in diabetes. *Medicine* 2006;34:101-103.
25. Yuan S, Liu Y and Zhu L. Vascular complications of diabetes mellitus. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1999;26: 977-978.
26. Kikkawa R. Chronic complications in diabetes mellitus. *Br J Nutr* 2000;84: 183-185.
27. United Kingdom (UK) Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in

- patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
28. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, Hamalainen H, Harkonen P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Vale TT, Uusitupa M, Tuomilehto J, Finnish Diabetes Prevention Study Group: Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 2006; 368:1673–1679.
 29. Furuhashi M, Hotamisligil G S, Fatty acid-binding proteins; role in metabolic diseases and potential as drug targets, *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7(6): 489.
 30. Glatz JFC, van der Vusse GJ, Cellular fatty acid binding proteins: their function and physiological significance. *Prog Lipid Res*, 1996; 35: 243–282.
 31. Bernlohr DA, Simpson MA, Hertzell AV, Banaszak LV, Intracellular lipid-binding proteins and their genes, *Annu. Rev. Nutr*, 1997; 17: 277-303.
 32. Bernlohr D A, Simpson M A, Vance D E, Vance J, Adipose tissue and lipid metabolism, *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*, 1996; 257-281.
 33. Banaszak L, Winter N, Xu Z, Bernlohr DA, Cowan S, Jones TA, Lipid-binding proteins: a family of fatty acid and retinoid transport proteins, *Adv. Protein Chem*, 1994; 45: 89-151.
 34. Clamp M, Clamp, JalView at <http://circinus.ebi.ac.uk:6543/jalview>, European Bioinformatics Institute, 1998.

35. Evans SV, SETOR: hardware-lighted three-dimensional solid model representations of macro-molecules, *J. Mol. Graph.*, 1993; 11: 134-138.
36. Veerkamp JH, Maatman RG, Cytoplasmic fatty acid binding proteins: their structure and genes, *Prog. Lipid Res*, 1995; 34: 17-52.
37. Veerkamp J H, Fatty acid transport and fatty acid-binding proteins, *Proc. Nutr. Soc*, 1995; 54: 23-37.
38. Hamilton JA, Fatty acid transport: difficult or easy? *J Lipid Res*, 1998; 39: 467-481.
39. Schaffer JE, Fatty acid transport: the roads taken. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002; 282: 239-246.
40. Clarke DC, Miskovic D, Han XX, Calles-Escandon J, Glatz JFC, Luiken JJFP, et al, Overexpression associated fatty acid binding protein in vivo increases fatty acid sarcolemmal transport and metabolism., *Physiol Genomics*, 2004; 17: 31-37.
41. Vork MM, Glatz JF, van der Vusse GJ, On the mechanism of long chain fatty acid transport in cardiomyocytes as facilitated by cytoplasmic fatty acid-binding protein. *J Theor Biol*, 1993; 160: 207-222.
42. Hsu KT, Storch J, Fatty acid transfer from liver and intestinal fatty acid-binding proteins to membranes occurs by different mechanisms. *J Biol Chem*, 1996; 271: 13317-13323.

43. McArthur MJ, Atshaves BP, Frolov A, Foxworth WD, Kier AB, Schroeder F, Cellular uptake and intracellular trafficking of long chain fatty acids. *J Lipid Res*, 1999; 40: 1371–1383.
44. Storch J, Thumser AE, The fatty acid transport function of fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta*, 2000; 1486: 28–44.
45. Khan SH, Sorof S, Liver fatty acid-binding protein: specific mediator of the mitogenesis induced by two classes of carcinogenic peroxisome proliferators. *Proc Natl Acad Sci*, 1994; 91: 848–852.
46. Tang MK, Kindler PM, Cai DQ, Chow PH, Li M, Lee KK, Heart-type fatty acid binding proteins are upregulated during terminal differentiation of mouse cardiomyocytes, as revealed by proteomic analysis. *Cell Tissue Res*, 2004; 316: 339–347.
47. Burton PB, Hogben CE, Joannou CL, Clark AG, Hsuan JJ, Totty NF, et al, Heart fatty acid binding protein is a novel regulator of cardiac myocyte hypertrophy, *Biochem Biophys Res Commun*, 1994; 205: 1822–1828.
48. Yang Y, Spitzer E, Kenney N, Zschiesche W, Li M, Kromminga A, et al, Members of the fatty acid binding protein family are differentiation factors for the mammary gland. *J Cell Biol*, 1994; 127:1097–1109.
49. Huynh HT, Larsson C, Narod S, Pollak M, Tumor suppressor activity of the gene encoding mammary-derived growth inhibitor. *Cancer Res*, 1995; 55: 2225–2231.
50. Reese-Wagoner A., Thompson J., Banaszak L., Structural properties of the adipocyte lipid binding protein, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1999; 1441: 106-116.

51. Albright A L, Stern J S, Adipose Tissue. In: Encyclopedia of Sports Medicine and Science, Editor: Fahey T D, Internet Society for Sports Science: <http://sports.org/encyc/adipose/adipose.html>, USA, 1998.
52. King M W, Ph. IU School of Medicine [miking at iupui.edu](http://iupui.edu), 2010).
53. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal F J, Burrell M A,. The adipocyte: a model for integration of endocrine regulation and metabolic signaling in energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001; 280: 827-847.
54. Sethi J K, Vidal-Puig A J, Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation, *Journal of Lipid Research*, 2007; 48: 1253-62.
55. Attie A D, Scherer P E, Adipocyte metabolism and obesity, *Journal of Lipid Research*, 2009; 50: 395-99.
56. Stephens T W, Caro J F, To be lean or not to be lean. Is leptin the answer? *Exp. Clin Endocrinol Diabetes*. 1998; 106(1): 1-15.
57. Kershaw E E, Flier J S, Adipose tissue as an endocrine organ. *The journal of endocrinology and metabolism*, 2004; 89(6): 2548-56.
58. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 911-919.
59. Stefan, N., Stumvoll, M., et al. Adiponectin: its role in metabolism and beyond. *Hormone-Metabolic Research*. 2002; 34(9): 469-474.

60. Garaulet, M., Viguierie, N., Porubsky, S., et al. Adiponectin gene expression and plasma values in obese woman during very-low-calorie diet. Relationship with cardiovascular risk factors and insulin resistance. *J Clin End Metabolism*. 89(2):756-760, 2004.
61. Pellme, F.L., Jansson, P.A., Funabashi, T., et al. Circulating adiponectin levels are reduced in non-obese insulin resistant first-degree of type 2 diabetic patients and related to cardiovascular risk factors. *Diabetologia*, 2002;. 45 (Supplement 2):A224.
62. Vettor, R., Millan, G., Rossaro, M., Federspil, G., adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol*. 2005; 4: 23-28.
63. Chandran, M., Ciaraldi, T., Henry, R.R., Phillips, S.A. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003; 26(8): 2442-50.
64. Rajala M.W., Scherer, P.E., Minirewiev: The adiposite at crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. 2005; 2: 96-101.
65. Yu J G., Javorschi S., Henever A.L., et al. The effect of thiazolinediones on plasma adiponectin levels in normal obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 2002; 51: 2968-2974.
66. World Health Organisation Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
67. National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute North American Associations for The Study of Obesity, The Practical Guide Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, 2000.

68. Hipertansiyon, Obezite ve Lipit Metabolizması Hekim için Tanı ve Tedavi Rehberi, Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2009.
69. Clinical Obesity. Eds. Kopelman PG, Stock MJ. 1998.
70. Killen JD, Killen JD, Telch MJ, Robinson TN, et al. Cardiovascular disease risk reduction for tenth graders. A multiple-factor school-based approach. JAMA 1998; 260:1728-1733.
71. Burtis CA, Ashwood ER, Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Editör: Aslan D. Ankara, Palme Yayıncılık 2005: Bölüm IV, Konu 23, 430-432.
72. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, Hypertension, dislipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991;14: 173-94.
73. Metabolik Sendrom Hekim için Tanı ve Tedavi Rehberi, Türk Endokrinoloji ve Metb. Derneği (TEMED), 2009.
74. Richelsen B, Pedersen SB. Associations between different antropometric measurements of fatness and metabolic risk parameters in nonobese, healthy, middle-aged men. Int J Obes Relat Metab Disord 1995;19:169-74.
75. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37: 1595-607.
76. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Diabetes Care. 2006; 29: 43-48.

77. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33: 55-60.
78. Expert Committee. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26: 5-20.
79. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), 2009.
80. Kilpatrick ES. Haemoglobin A1c in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. *J Clin Pathol* 2008;61: 977-982.
81. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group The Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 977-986.
82. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of Hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J Gen Intern Med* 2004;19: 1175-1180.
83. Rahman S, Rahman T, Ismail AA-S and Rashid ARA. Diabetes-associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis. *Diabetes Obes Metab* 2007;9: 767-780.
84. Yenigün M. Diyabetik mikroanjiyopati ve diyabetik makroanjiyopati. Editörler: Yenigün M, Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001: 315-399.

85. Nathan DM, Davidson MB, De Fronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B: Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance :implications for care. Diabetes Care 30:753–759,2007.
86. Grundy S M. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 399-404.
87. Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. Curr Diab Rep 2004; 4: 63-8.
88. Rinker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107: 363-9.
89. World Health Organization (WHO), Diagnosis Criterion of Metabolic Syndrome, 1999.
90. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), Diagnosis Criterion of Metabolic Syndrome, 2001.
91. International Diabetes Foundation (IDF), Diagnosis Criterion of Metabolic Syndrome, 2005.
92. Onat A, Sansoy V: Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 8-15.
93. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığından Korunma ve Teadviye ilişkin Ulusal Kılavuz, 2002.

94. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou VE, Spiegelman BM: Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science*. 1996; 274: 1377–1379.
95. Uysal KT, Scheja L, Wiesbrock SM, Bonner-Weir S, Hotamisligil GS: Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2. *Endocrinology*. 2000; 141: 3388–96.
96. Coll B, Cabre A, Alonso-Villaverde C, Lazaro I, Aragonés G, Para S, et al., The fatty acid binding protein-4 (FABP4) is a strong biomarker of metabolic syndrome and lipodystrophy in HIV-infected patients, *Atherosclerosis*, 2008; 199: 147-153.
97. Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth C L, Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss, *Metabolism*, 2007; 56: 1735–1741.
98. Fisher RM, Eriksson P, Hoffstedt J, Hotamisligil GS, Thorne A, Ryde ´n M, Hamsten A, Arner P Fatty acid binding protein expression in different adipose tissue depots from lean and obese individuals. *Diabetologia*. 2001;44:1268–1273.
99. Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, Chen B, Lam MC, Tse C, Cooper GJ, Lam KSL. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem*. 2005;280:18073–18080.
100. Fu Y, Luo N, Lopes-Virella MF, Garvey WT. The adipocyte lipid binding protein (ALBP/aP2) gene facilitates foam cell formation in human THP-1 macrophages. *Atherosclerosis*. 2002;165:259–269.
101. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KSL, Cooper GJS The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in mice. *J Clin Invest*. 2003;112:91–100.

102. Taskinen, M. R. 2003. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 46: 733–749
103. McTernan, P. G., A. L. Harte, L. A. Anderson, A. Green, S. A. Smith, J. Holder, A. H. Barnett, M. C. Eggo, and S. Kumar. 2002. Insulin and rosiglitazone regulation of lipolysis and lipogenesis in human adipose tissue in vitro. *Diabetes*. 51: 1493–1498.
104. Adiels, M., M. R. Taskinen, C. Packard, M. J. Caslake, A. Soro-Paavonen, J. Westerbacka, S. Vehkavaara, A. Hakkinen, S. O. Olofsson, H. Yki-Jarvinen, et al. 2006. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia*. 49: 755–765.
105. Karpieski M, Stejskal D, Kotolova H, Kollar P, Janoutova G, Ochmanova R, Cizek L, Horakova D, Ben Yahia R, Lichnovska R, Janout V. Treatment with atorvastatin reduces serum adipocyte-fatty acid binding protein value in patients with hyperlipidemia. 2007; 37: 637-642.
106. Aragonés G, Ferré R, Lázaro I, Cabré A, Plana N, Merino J, Heras M, Girona J, Masana L. Fatty-acid binding protein 4 is associated with endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. 2010; 213: 329-331.
107. Kantartzis K, Rittig K, Balletshofer B, et al. The relationships of plasma adiponectin with a favorable lipid profile, decreased inflammation, and less ectopic fat accumulation depend on adiposity. *Clin Chem* 2006;52:1934–42.
108. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:263–70.

109. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2764–9.
110. Park S.H, Kim J.Y, Lee J.H, Park H.Y. Association between plasma adiponectin and high-density lipoprotein cholesterol in postmenopausal women. *Clinical Biochemistry* 43 (2010) 1069–1073.
111. Behre CJ, Fagerberg B, Hulthen LM, Hulthe J. The reciprocal association of adipocytokines with insulin resistance and C-reactive protein in clinically healthy men. *Metabolism* 2005;54:439–44.
112. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diab Care* 2004;27:2450–7.
113. Koh SJ, Hyun YJ, Choi SY, Chae JS, Kim JY, Park S, et al. Influence of age and visceral fat area on plasma adiponectin concentrations in women with normal glucose tolerance. *Clin Chim Acta* 2008;389:45–50.
114. Adamczak M, Rzepka E, Chudek J, Wiecek A. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:114–8.
115. Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N, et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *Eur J Endocrinol* 2005;153:91–8.
116. Jurimae J, Jurimae T. Plasma adiponectin concentration in healthy pre- and postmenopausal women: relationship with body composition,

bone mineral, and metabolic variables. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E42–7.

117. Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller LC, Orlova C, et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4823–31.
118. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:137–42.
119. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:137–42.
120. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941–6.

EK 1**HASTA BİLGİ TOPLAMA FORMU**

FORMDAKİ BİLGİLER KESİNLİKLE GİZLİ TUTULACAKTIR VE KAN ÖRNEĞİNİZDEN ELDE EDİLEN SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN KULLANILACAKTIR.

ADI-SOYADI: YAŞ: CİNSİYET: Erkek Kadın

DOSYA-NO: ÖRNEK NO: ALINMA TARİHİ:

YAŞADIĞI YER: TELEFON NO:

BOY/KİLO: BEL ÇEVRESİ: TA:

Ailenizde diyabeti (şeker hastalığı) olan kişi var mı? Evet Hayır

Evet ise size yakınlık derecesi nedir?

Daha önce hiç kan şekerinize baktırdınız mı? Evet Hayır

Evet ise diyabet (şeker hastalığı) tanısı aldınız mı? Evet Hayır

Reçete edilmiş ilaç kullanıyor musunuz?

Evet ise kullandığınız ilaçların isimleri neler, Süresi?

Sigara kullanıyor musunuz? Evet Hayır

Kullanıyorsanız? Günde kaç adet/paket: Kaç yıldır:

Alkol kullanıyor musunuz? Evet Hayır

Kullanıyorsanız: Ne sıklıkta? Her gün Arasına Nadir Kaç yıldır?

Düzenli egzersiz yapıyor mısınız? Evet Hayır
(Tempolu yürüyüş, koşu, yüzme ve benzeri)

Ailenizde geçirilmiş ciddi bir hastalık var mı? Evet Hayır

Evet ise ne olduğunu kısaca açıklayınız:

Sürekli takip edilen bir rahatsızlığınız var mı? Evet Hayır

Evet ise kısaca hastalığı açıklayınız: (özellikle kalp, beyin, böbrek, göz ile ilgili ise)

Son 6 ay içinde kan tahlili yaptırdınız mı?

EK 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Konusu:

Bu çalışmada, Tip 2 diyabetli bireylerde, hastalığın seyri ve komplikasyonların gelişiminin erken dönemde ortaya konma durumu değerlendirilecektir. Bunun için kan ve idrar örnekleriniz toplanarak diyabet hastalığı ile ilişkili testler (Yağ asidi bağlayıcı protein 4, Adiponektin, ALT, ALP, AST, FABP4, glukoz (açlık ve tokluk), HbA1c, hsCRP, HDL kolesterol, insülin, kreatinin, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol, üre düzeyleri ve spot idrarda albumin ve kreatinin, vb.) yapılacaktır. Bu şekilde, hem sizin genel durumunuz değerlendirilecek; hem sizin hem de toplum için katma değer sağlayacaktır.

Tüm katılımcılar için soru-cevap şeklinde anket formu doldurulacak, çalışma sonrasında bu bilgiler yorumlanacaktır.

Çalışmada yer alacak olan bireylerden 3 tüp kan ve 1 tüp idrar örnekleri toplanacaktır.

Sonuçlar sizin izniniz olmadan başka hiçbir amaçla kullanılmayacaktır. Bu işlemler için hiçbir bedel ödemeyeceksiniz. Alınan sonuçlar istediğiniz takdirde size bildirilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Araştırmanın Yürütücüleri:

- a) Sorumlu Yürütücü: Prof. Dr. Diler ASLAN
- b) Diğer araştırmacılar: Arş.Gör. Dr. Koray KORKMAZCAN
Doç.Dr. Fulya AKIN

Gönüllünün

Adı soyadı:

Yaşı:

İmzası :

Adresi:

Tel:

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı soyadı:

İmzası: