



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP1 VE TİP2 DİYABETLİ HASTALARDA SERUM FATTY  
ACID BINDING PROTEİN(FABP) SEVİYELERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. SEDA AYDIN**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Esmā GÜLDAL ALTUNOĞLU**

**Eğitim Sorumlusu:**

**Doç. Dr. Esmā GÜLDAL ALTUNOĞLU**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL 2017**





**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP1 VE TİP2 DİYABETLİ HASTALARDA SERUM FATTY  
ACID BINDING PROTEİN(FABP) SEVİYELERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. SEDA AYDIN**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Esmā GÜLDAL ALTUNOĞLU**

**Eğitim Sorumlusu:**

**Doç. Dr. Esmā GÜLDAL ALTUNOĞLU**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL 2017**

## ÖNSÖZ

*Hastanemize ve eğitimimize olan katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Özgür YİĞİT'e;*

*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki 4 yıl boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım; tezimin belirlenmesi, hazırlanması ve değerlendirmesinde de yardımlarını esirgemeyen değerli hocam; 5. Dahiliye Eğitim görevlisi Doç. Dr. Esmâ ALTUNOĞLU'na;*

*Asistanlık eğitimim süresince bilgilerinden yararlandığım 1.Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm.Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU'na, 2.Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm.Dr Hayri POLAT'a, 3. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA'ya, 4. Dahiliye Eğitim görevlisi Doç. Dr. Füsün ERDENEN'e, 6.Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Fettah SAMETOĞLU'na;*

*Tezimin laboratuvar kısmında büyük yardımları olan Doç. Dr. Berrin Berçik İNAL'a;*

*Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, Dr. İlker Nihat ÖKTEN'e, Dr. Engin YILMAZ'a, Dr. Damla YÜCEAKIN'a, Dr. Serhat KARDEŞLER'e, Dr.Hakan TOKER'e, Dr. Günışıl YALÇIN'a, Dr. Özlem ÖZDEMİR'e ;*

*Birlikte çalıştığım tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,*

*Her daim desteğini yanımda hissettiğim hayat arkadaşım Armağan AYDIN'a, her zaman yanımda olan annem Gülistan GÜVEN'e ve babam Yaşar GÜVEN'e daima desteklerini yanımda hissettiğim ablam Ayperi GÜRELİ'ye, yeğenlerim Ece GÜRELİ ve Enes GÜRELİ'ye tüm kalbimle teşekkür ederim.*

*Dr. Seda AYDIN*

*İstanbul 2017*

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	vii
ŞEKİL LİSTESİ .....	viii
ÖZET .....	ix
SUMMARY .....	xi
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. DİABETES MELLİTUS .....	2
2.1.1 Tanım .....	2
2.1.2 Epidemiyoloji .....	2
2.1.3 Semptomlar, Tanı Kriterleri ve Tarama Testleri .....	3
2.1.4 Sınıflandırma .....	6
2.1.4.1 TİP1 DİYABETES MELLİTUS .....	8
2.1.4.2 TİP2 DİYABETES MELLİTUS .....	9
2.1.4.3 GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS .....	10
2.1.4.4 MODY(Maturity Onset Diabetes of Young) .....	11
2.1.5 DİYABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI .....	11
2.1.6 DİYABETES MELLİTUSUN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ .....	17
2.1.6.1 İnsülin Salgılatıcı(sekretagog) İlaçlar .....	17
2.1.6.3 ALFA GLİKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ .....	19
2.1.6.4 İNSÜLİNOMİMETİK İLAÇLAR .....	19
2.1.6.5 SODYUM GLİKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNİBİTÖRLERİ(SGLT-2) .....	20
2.1.6.6 İNSÜLİN .....	20
2.2 FATTY ACID BINDING PROTEİNLER .....	22
2.2.1 FABP YAPISI VE FONKSİYONLARI .....	23
2.2.2 FABP AİLESİ .....	24
2.2.3 FABP4'ÜN TERAPÖTİK OLARAK HEDEFLENMESİ .....	31

3.MATERYAL VE METOD .....	33
3.1 İSTATİSTİK METOD .....	34
3.1.1 Etik Kurul .....	34
4. BULGULAR .....	35
5. TARTIŞMA .....	43
6. SONUÇ .....	49
7. KAYNAKLAR .....	50



## KISALTMALAR

<b>ACE-i</b>	: Angiotensin Converting Enzyme İnhibitörü
<b>ADA</b>	: American Diabetes Association
<b>AF</b>	: Atrial Fibrilasyon
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>APG</b>	: Açlık Plazma Glikozu
<b>ARB</b>	: Angiotensin Reseptör Blokeri
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>BAG</b>	: Bozulmuş Açlık Glikozu
<b>BGT</b>	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
<b>BMI</b>	: Body Mass Index
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>COX-2</b>	: Siklooksijenaz-2
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>DIRECT</b>	: Diabetes Remission Clinical Trial
<b>DKA</b>	: Diyabetik Ketoasidoz
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DPP4-i</b>	: Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörü
<b>EASD</b>	: European Association for the Study of Diabetes
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>FABP</b>	: Fatty Acid Binding Protein
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
<b>GFR</b>	: Glomerül Filtrasyon Hızı
<b>GLP-1</b>	: Glukagon Like Peptide-1
<b>GIP</b>	: Gastrik İnhibitör Peptid
<b>HbA1c</b>	: Glikozile Hemoglobin
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HHD</b>	: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
<b>HL</b>	: Hiperlipidemi

<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>HOMA</b>	: Homeostatic Model Assesment
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IDF</b>	: International Diabetes Federation
<b>IFCC</b>	: International Federation of Clinical Chemistry
<b>IKK</b>	: Inhibitor of Kappa Kinases
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir Nitrikoksit Sentaz
<b>JNK</b>	: C-jun N-terminal Kinases
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KB</b>	: Kan Basıncı
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>KH</b>	: Karbonhidrat
<b>KKB</b>	: Kalsiyum Kanal Blokeri
<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler Hastalık
<b>LA</b>	: Laktik Asidoz
<b>LADA</b>	: Latent Autoimmune Diabetes of Adult
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>MCP</b>	: Monosit Kemoatraktan Protein
<b>MI</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>MODY</b>	: Maturity onset Diabetes of Young
<b>OGTT</b>	: Oral Glikoz Tolerans Testi
<b>PCOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>PURE</b>	: Prospective Urban and Rural Epidemiological Study
<b>PPAR</b>	: Peroxisome proliferator-activated receptor
<b>RAAS</b>	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
<b>SGLT</b>	: Sodyum Glikoz Transport Proteini
<b>SÜ</b>	: Sülfonilüre
<b>SVO</b>	: Serebrovasküler Olay
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TK</b>	: Total Kolesterol



**TKŞ** : Tokluk Kan Şekeri  
**TURDEP** : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik  
Hastalıklar Prevalans Çalışması  
**TZD** : Tiazolidinedion  
**WHO** : Dünya Sağlık Örgütü  
**YRG** : Yüksek Riskli Grup



## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Diabetes Mellitus ve Glikoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri.....	4
Tablo 2: Asemptomatik Bireylerde Diyabet Tarama Kriterleri .....	6
Tablo 3: Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması.....	7
Tablo 4: Tip1 Diyabetin Evreleri .....	8
Tablo 5: Tip2 Diyabetin Klinik Evreleri .....	10
Tablo 6: Hipoglisemi Sınıflaması .....	14
Tablo 7: İnsülinin Metabolik Olaylar Üzerine Etkisi.....	21
Tablo 8: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri .....	22
Tablo 9: Fatty Acid Binding Protein Ailesi .....	25
Tablo 10: Çalışma Verileri.....	35
Tablo 11: Çalışma Verileri.....	36
Tablo 12: Çalışma gruplarının genel özellikleri.....	37
Tablo 13: Çalışma gruplarının laboratuvar verileri.....	39
Tablo 14: Çalışma gruplarındaki ek hastalıklar .....	40
Tablo 15: Çalışma gruplarında ilaç kullanım oranları .....	41
Tablo 16: FABP4'ün çalışma verileriyle kıyaslanması .....	42

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1: FABP'lerin hücre içindeki fonksiyonları.....	24
Şekil 2: FABP4'ün adiposit ve makrofajdaki fonksiyonları .....	29
Şekil 3: Çalışma gruplarında BMI ve bel çevresi düzeyleri .....	37
Şekil 4: Çalışma gruplarında SAB ve DAB düzeyleri .....	38
Şekil 5: Çalışma gruplarında HT ve HL oranları .....	40



## ÖZET

Diabetes Mellitus (DM) günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Diabetes mellitus, insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli olarak azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır. Kilo verilmesi ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişikliği ve ilaçlar ile insülin direncinin düzeltilebildiği bilinmektedir.

Diyabet hem mortalitenin hem de erken disabilitenin önemli bir sebebidir. Neonatal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerindedir. Bununla birlikte bu risklerin birçoğu önlenebilir veya en azından başlangıcı geciktirilebilir. Bu yüzden teşhis ve tedavi zamanlaması hayati önem arz eder.

Diyabetle ilgili çalışmalar tüm dünyada süratle devam etmektedir. Son zamanlarda yağ asidi bağlayıcı proteinler konusu üzerine gidilmiş, bu alanda birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle FABP4 üzerinde en çok çalışılan ve yapısı en iyi anlaşılan biyoformdur. FABP4'ün obezite, insülin direnci, diyabet, ateroskleroz, dislipidemi, yağlı karaciğer gibi pek çok metabolik durumla anlamlı ilişkisi olduğu artık bilinmektedir.

Biz de çalışmamızda tip1 diyabet, tip2 diyabet ve sağlıklı gönüllülerde FABP4 seviyelerini karşılaştırdık ve bunun diyabet yılı, komplikasyonlar, BMI, HOMA, c-peptit, lipid profili, CRP ve HbA1c ile ilişkisini araştırdık.

Tip1 diyabet, tip2 diyabet ve sağlıklı gönüllüler arasında FABP4 seviyelerinde beklenenin aksine anlamlı bir fark bulamadık. Bunun sebebi olarak hasta ve sağlıklı gönüllü sayımızın az olması, hastaların yeni tanı olmamaları ve tedavi altında olmaları gösterilebilir. Çalışmamızdaki sağlıklı gönüllüler takip edilip ilerleyen yıllarda diyabet geliştirip geliştirmeyecekleri gözlenebilir.

Bununla birlikte FABP4'ün yaş, BMI, bel çevresi, sistolik basınç, diastolik basınç, diabet süresi, insülin değeri, HOMA değeri, TG değeri, ALP değeri ve CRP ile beklenen şekilde anlamlı ilişkisi olduğunu bulduk.

FABP4 inhibisyonunun obezite, dislipidemi, diyabet, insülin direnci gibi metabolik konularda tedavi sağlayabileceği düşünülmektedir. Yağ asidi bağlayıcı

proteinler hakkında birçok bilgi edinilmiş olsa da bu konu hala yeni bir alandır ve birçok bilinmeyi barındırmaktadır. Bu yüzden çok daha büyük popülasyonlarda yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.



## SUMMARY

Diabetes Mellitus (DM) has become an epidemic disease today. Diabetes mellitus is a chronic, hyperglycemic and metabolic disease that cause disorders of carbohydrate, protein and fat metabolism as a result of the absolute or relative deficiency of insulin hormone secretion and/or insulin effect. It is known that insulin resistance may be decreased by life style modification through weight loss and physical activity and drugs.

Diabetes is one of the prominent causes of both mortality and early disability. It is one of the primary reasons of neonatal mortality and morbidity. However, most of these risks may be prevented or at least their emergence may be delayed. Therefore, the timing of the diagnosis and treatment is crucial.

Studies on diabetes have conducted rapidly around the world. Recently studies have focused on fatty acid-binding protein and many studies have conducted in this field. Especially FABP4 is the bioform which is the mostly studied subject and whose form is discovered at the most. It is now known that there is a significant relationship between FABP4 and many metabolic disorders such as obesity, insulin resistance, diabetes, atherosclerosis, dyslipidemia and fatty liver.

In this study, we have compared FABP4 levels among patients with type 1 and type 2 diabetes and healthy volunteers and we have analyzed its relationship with the duration of diabetes, complications, BI, HOMA, C-peptide, lipid profile and HbA1c.

Contrary to our expectations, we haven't found a significant difference among patients with type 1 and type 2 diabetes and healthy volunteers in terms of FABP4 levels. Insufficiency of the number of patients and healthy volunteers, patients' not being newly diagnosed and their being under treatment may be regarded as the reasons for this result. Healthy volunteers included in our study may be followed and it may be observed whether they develop diabetes in the coming years.

Besides, we have found that there is a significant relationship between FABP4 and age, BMI, waist circumference, systolic pressure, diastolic pressure, duration of diabetes, insulin value, HOMA value, TG value, ALP value and CRP as expected.

It has been regarded that FABP4 inhibition may cure metabolic disorders such as obesity, dyslipidemia, diabetes, insulin resistance. Although many information has obtained regarding fatty acid-binding proteins, this field is fairly new and reserves a lot of unknown aspects. Therefore, further studies with greater populations are required.



# 1.GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülinin dokular üzerindeki etkisi veya her ikisinin de bozulması sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalığa verilen addır.<sup>(17)</sup> Diyabet tüm dünyada yaygın olarak görülen ve sıklığı her geçen yıl daha da artan kronik bir sağlık sorunudur. Obezitenin artmasıyla birlikte tip2 diyabetin daha hızlı artması beklenmektedir.<sup>(5)</sup> Diyabetteki kronik hiperglisemi özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları gibi bazı organlarda uzun dönemde hasar ve yetmezliğe neden olur.<sup>(3)</sup> Diyabetik hastalarda sıkı glisemik kontrol ve hipoglisemi ve hiperglisemi ataklarındaki dalgalanmaların azlığının diyabetin kronik komplikasyonlarını engellediği ve geciktirdiği birçok çalışma ile gösterilmiştir.<sup>(5)</sup> Diyabet tüm dünyada mortalitenin ve erken morbiditenin önemli bir sebebidir. Bununla birlikte sebep olduğu komplikasyonlar önlenebilir ya da en azından geciktirilebilir. Bu yüzden diyabette erken tanı ve tedavi zamanlaması çok önemlidir.<sup>(2,10)</sup>

Yağ asidi bağlayıcı proteinler(FABP) hücrelerde lipid trafiğini düzenleyen, metabolik ve inflamatuvar yollarla kuvvetli ilişkisi olan bir grup moleküldür.<sup>(49)</sup> Lipidlerin oksidasyonu, lipid aracılı transkripsiyonun regülasyonu, hücre membranlarının sentezi, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, lipid damlacıklarının stoplazmada depolanması, yağ asitlerinin eikozanoidlere dönüştürülmesi, lökotrienlerin stabilizasyonu gibi olaylarda görev alırlar.<sup>(49,51,52)</sup> Bu grup içinde yapısı en iyi anlaşılan biyofarm FABP4'tür. Son zamanlarda yapılan çalışmalar FABP4'ün insülin direnci, diyabet, yağlı karaciğer ve ateroskleroz ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>(103,104)</sup>

Bizim çalışmamızın amacı tip1 diyabet, tip2 diyabet ve sağlıklı gönüllülerde FABP4 seviyelerini karşılaştırmak ve bunun diyabet yılı, komplikasyonlar, BMI, HOMA, c-peptit, lipid profili, CRP, HbA1c ile ilişkisini araştırmaktır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİABETES MELLİTUS

#### 2.1.1 Tanım

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat,yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik bir metabolizma hastalığıdır.<sup>(1)</sup> Diyabetle ilişkili metabolik bozukluklarda primer rol oynayan etken yetersiz insülin etkisi iken hastalıkla ilişkili komplikasyonlarda en önemli rolü olan etken hiperglisemidir.<sup>(2)</sup> Diyabetteki kronik hiperglisemi özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları gibi bazı organlarda uzun dönemde hasar ve yetmezliğe neden olur.<sup>(3)</sup> Kronik hiperglisemi bu hasarı birkaç mekanizma ile yapar: Proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonu ile kan damarlarının fonksiyonlarında değişikliklere yol açarak; hücre içindeki aldoz redüktaz enzimi aracılığıyla glikozun sorbitole dönüşmesi ve hücre fonksiyonlarını bozabilen sorbitolün birikimine yol açarak; koagülabilitate,trombosit fonksiyonları, lipoproteinlerin potansiyel aterojenitesini etkileyerek; hasara yol açan serbest oksijen radikallerinin etkisini artırarak.<sup>(4)</sup> Hastalığın akut komplikasyon riskini azaltmak ve oldukça pahalı tedavileri olan kronik komplikasyonlardan korunmak için sağlık çalışanlarının ve hastaların sürekli eğitimi gerekmektedir.<sup>(1)</sup>

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

DM tüm dünyada yaygın olarak görülen kronik ciddi bir sağlık sorunudur.Tüm dünyada görülmesine rağmen dağılımı coğrafik olarak farklılık gösterir.Etnik grup ve ırk farkları göze alındığında İskandinav ülkelerinde en yüksek insidansa sahipken Japonya'da en düşük insidansa sahiptir.Sadece özel grup olarak Amerika'da yaşayan Kızılderililerde %55 oranla en yüksek prevalans görülmektedir.<sup>(5)</sup>

IDF in son verilerine göre;<sup>(6)</sup>

-Dünyada 415 milyon diyabet hastası vardır (her 11 yetişkinden 1i)

-2040 yılında bu sayının 642 milyon olması beklenmektedir (her 10 yetişkinden 1i)

- Her 7 gebelikten 1i gestasyonel diyabetten etkilenmektedir
- Her 6 saniyede 1 kişi diyabet nedeniyle ölmektedir (5 milyon ölüm)
- Afrika'da diyabetli kişilerin üçte ikisinden fazlası tanı alamamaktadır
- Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da diyabetli 10 erişkinden 4ü tanısızdır
- Tip1 diyabet prevalansının en yüksek olduğu bölge Avrupa'dır
- Güney ve Orta Amerika'da 2040 yılına kadar diyabetli hasta sayısı %65 artacak

Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I(Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması) e göre tip2 diyabet prevalansı %7,2, bozulmuş glikoz toleransı(BGT) prevalansı ise %6,7 olarak bulunmuştur.<sup>(7)</sup>2010 yılında yayınlanan TURDEP-II çalışmasına göre ise tip2 diyabet prevalansı %13,7 bulunmuştur.<sup>(8)</sup> 2014 yılında yayınlanan PURE çalışmasının sonuçlarına göre ise Türkiye'de diyabet prevalansı %15,5 e ulaşmıştır.<sup>(9)</sup> Bu ciddi artış ne kadar önemli bir sorunla karşı karşıya olduğumuzu açıkça göstermektedir.

Diyabet hem mortalitenin hem de erken disabilitenin önemli bir sebebidir. Diyabetes mellitus Amerika Birleşik Devletlerinde çalışan yaştaki erişkin nüfusta körlüğün, nontravmatik alt ekstremite amputasyonunun ve son dönem böbrek yetmezliğinin başlıca nedenidir.Kardiyak,serebral ve periferik vasküler hastalık riskini iki ile yedi kat artırır.Neonatal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerindedir. Bununla birlikte bu risklerin birçoğu önlenbilir veya en azından başlangıcı geciktirilebilir.Bu yüzden teşhis ve tedavi zamanlaması hayati önem arz eder.<sup>(2,10)</sup>

### **2.1.3 Semptomlar, Tanı Kriterleri ve Tarama Testleri**

Hastalığın tipik semptomları belirgin hiperglisemiye bağlı poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifaji, görme bozukluğu, büyüme bozukluğu, enfeksiyonlara yatkınlık,yorgunluktur. Özellikle tip1 diyabetli hastaların ilk prezantasyonu diyabetik ketoasidoz tablosu ile olabilir.Hastalar karşımıza diyabetin uzun dönem komplikasyonları ile de gelebilir: Retinopatiye bağlı görme bozukluğu, nefropatiye bağlı renal yetmezlik, nöropatiye bağlı ayak ülserleri, otonom nöropatiye bağlı gastrointestinal-genitoüriner-kardiyovasküler semptomlar, aterosklerotik

kardiyovasküler-periferik vasküler-serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, lipoprotein metabolizması bozuklukları, periodontal hastalık gibi.<sup>(2,3,12)</sup>

Diyabet ve glikoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Diabetes Mellitus ve Glikoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri<sup>(1)</sup>

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+ BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mgr/dl	100-125 mgr/dl	<100 mgr/dl	100-125 mgr/dl	-
OGTT 2.St PG(75gr glikoz)	≥200 mgr/dl	<140 mgr/dl	140-199 mgr/dl	140-199 mgr/dl	-
Rastgele PG	≥200 mgr/dl+diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1C	≥% 6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7- %6.4 (39-46 mmol/mol)

Glisemi venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi ile mg/dl olarak ölçülür. Aşikar DM tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken izole BAG, izole BGT, BAG+BGT tanıları için her iki kriterin de bulunması gerekmektedir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında tanının sonraki bir gün doğrulanması gerekir. Eğer iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuzsa eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı eğer hala diyagnostik sınırlar içerisindeyse diyabet tanısı koyulmalıdır.<sup>(1,13)</sup>

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlikler nedeniyle HbA1C uzun yıllar boyunca tanı için uygun görülmemiştir. Son yıllarda standardizasyonunun artması ve prognostik değerine dair çalışmaların artmasıyla tanı testi olarak kullanılması kabul edilmiştir. IFCC, ADA, EASD ve IDF 'in oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi tarafından HbA1C üst sınırı %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlenmiştir.<sup>(1,16)</sup> Dünya Sağlık Örgütü(WHO) 2011 yılında yayınladığı konsültasyon raporunda güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre standardize edilmesi koşuluyla A1C nin tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir.<sup>(15)</sup>

Tanı için 75gr glikoz ile standart OGTT uygulaması açlık plazma glikozuna göre daha sensitif ve spesifiktir. Diğer yandan bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek olması, uygulanmasının APG'na göre daha zor ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle rutin kullanımı güçtür. Hastalığın aşkar klinik başlangıcı nedeniyle tip1 diyabet tanısı için genellikle OGTT gerekmez.<sup>(1)</sup>

OGTT Endikasyonları:<sup>(3)</sup>

-Ailede diyabetes mellitus hikayesi

-Obezite (BMI>30)

-Tarama testlerinde APG'nun 100mg/dl üzerinde olması

-Başka şekilde izah edilemeyen retinopati, nöropati, nefropati, erken ateroskleroz, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık ve özellikle bu patolojilerin 50 yaşın altında saptanması

-APG normalken glikozüri olması

-Yüksek bir postprandiyal plazma glikozu

-Anamnezde spontan abortus, prematüre doğum, ölü doğum, neonatal ölüm, büyük bebek, hidroamniyos, gebelik toksemisi olan kadında hamilelik

-Gestasyonel diyabetin araştırılması amacıyla

-MODY tipi diyabetli kişi bulunan ailelerde

-Operasyon, stres, travma, infarktüs, steroid kullanımı, gebelik sırasında hiperglisemi veya glikozüri saptanan olgularda

-Reaktif hipoglisemiyi düşündürecek semptomları olanlarda

Türk toplumunda riski olsun ya da olmasın tüm gebeler 24-28. haftalarda 50gr glikozlu ön tarama testi ile gestasyonel diyabet açısından taranmalıdır. Tip 1 diyabet için rutin tarama endikasyonu yoktur. Tip2 diyabet için tarama kriterleri tablo 2 de belirtilmiştir.

**Tablo 2:** Asemptomatik Bireylerde Diyabet Tarama Kriterleri<sup>(1,2,17)</sup>

1-Kilosundan bağımsız olarak 40 yaşından itibaren her 3 yılda bir tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır
2-Yüksek kilolu hastalar (BMI>25) aşağıdaki risk faktörlerinin bulunması durumunda daha genç yaşlardan itibaren daha sık taranmalıdır <ul style="list-style-type: none"><li>-Fiziksel inaktivite</li><li>-Birinci derece akrabalarında diyabet olanlar</li><li>-Yüksek riskli etnik gruplara mensup olanlar</li><li>-Makrozomik bebek doğuran ve gestasyonel diyabet tanısı alanlar</li><li>-Hipertansiyonu olanlar (KB <math>\geq</math>140/90 mmHg)</li><li>-Daha önce BAG ve BGT saptanan bireyler</li><li>-İnsülin rezistansı ile birlikte bulunan klinik durumları olanlar(akantozis nigrikans)</li><li>-Kardiyovasküler hastalık öyküsü</li><li>-PCOS olan kadınlar</li><li>-Dislipidemik bireyler(HDL&lt;35mg/dl ve/veya trigliserid &gt;250mg/dl)</li><li>-Düşük doğum tartılı doğan kişiler</li><li>-Beslenme alışkanlıkları doymuş yağdan zengin, posadan fakir olanlar</li><li>-Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik kullananlar</li><li>-Solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar(özellikle renal)</li></ul>
3-Tip2 diyabet riski yüksek çocuk ve adölesanlarda 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

#### 2.1.4 Sınıflandırma

Amerikan Diyabet Derneği(ADA) ne göre diyabetin sınıflandırılmasında dört klinik tip bulunmaktadır.(Tablo 3) Bunlar tip1 diyabet, tip2 diyabet, gestasyonel diyabet ve spesifik diyabet türleridir.<sup>(2,10,11)</sup>

**Tablo 3:** Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması<sup>(1,11)</sup>

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan B-hücre yıkımı vardır)	
A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
<b>A. <math>\beta</math>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)</li><li>•7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</li><li>•12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)</li><li>•13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li><li>•17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)</li><li>•2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li><li>•2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</li><li>•9. Kromozom, CEL (MODY8)</li><li>•7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</li><li>•11. Kromozom, INS (MODY10)</li><li>•8. Kromozom, BLK (MODY11)</li><li>•Mitokondriyal DNA</li><li>•11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)</li><li>•Diğerleri</li></ul> <b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Leprechaunism</li><li>•Lipoatrofik diyabet</li><li>•Rabson-Mendenhall sendromu</li><li>•Tip A insülin direnci</li><li>•Diğerleri</li></ul> <b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Fibrokalkülöz pankreatopati</li><li>•Hemokromatoz</li><li>•Kistik fibroz</li><li>•Neoplazi</li><li>•Pankreatit</li><li>•Travma/pankreatektomi</li><li>•Diğerleri</li></ul> <b>D. Endokrinopatiler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Akromegali</li><li>•Aldosteronoma</li><li>•Cushing sendromu</li><li>•Feokromositoma</li><li>•Glukagonoma</li><li>•Hipertiroidi</li><li>•Somatostatinoma</li><li>•Diğerleri</li></ul>	<b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Atipik anti-psikotikler</li><li>• Anti-viral ilaçlar</li><li>• b-adrenerjik agonistler</li><li>• Diazoksid</li><li>• Fenitoin</li><li>• Glukokortikoidler</li><li>• a -İnterferon</li><li>• Nikotinik asit</li><li>• Pentamidin</li><li>• Proteaz inhibitörleri</li><li>• Tiyazid grubu diüretikler</li><li>• Tiroid hormonu</li><li>• Vacor</li><li>• Statinler</li><li>• Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)</li></ul> <b>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Anti insülin-reseptör antikorları</li><li>• “Stiff-man” sendromu</li><li>• Diğerleri</li></ul> <b>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Alström sendromu</li><li>•Down sendromu</li><li>•Friedreich tipi ataksi</li><li>•Huntington korea</li><li>•Klinefelter sendromu</li><li>•Laurence-Moon-Biedl sendromu</li><li>•Miyotonik distrofi</li><li>• Porfiria</li><li>•Prader-Willi sendromu</li><li>•Turner sendromu</li><li>•Wolfram (DIDMOAD) sendromu</li><li>•Diğerleri</li></ul> <b>H. Enfeksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Konjenital rubella</li><li>•Sitomegalovirus</li><li>•Koksaki B</li><li>•Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</li></ul>

### 2.1.4.1 TİP1 DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitusun mutlak insülin eksikliği ile karakterize olan formudur. Hastaların %90'ında otoimmün (tip1A), %10'unda ise nonotoimmün (tip1B) beta hücre yıkımı söz konusudur.

Genetik yatkınlığı olan kişilerde (HLA DR3-DR4, IDDM2 gibi) çevresel tetikleyici faktörlerin (rubella, coxsackie, CMV, kabakulak virüsleri; streptozosin, alloxan, vacor gibi toksinler; emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici beta hücre yıkımı başlar.<sup>(1,2,19,20,22)</sup> Beta hücre rezervi %80-90 azaldığında diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip1 diyabetin klinik evreleri tablo 4te özetlenmiştir.

**Tablo 4:** Tip1 Diyabetin Evreleri<sup>(1)</sup>

	<b>Evre 1</b>	<b>Evre 2</b>	<b>Evre 3</b>
<b>Fenotipik Özellikler</b>	-Otoimmünite -Normoglisemi -Presemptomatik	-Otoimmünite -Disglisemi -Presemptomatik	-Yeni başlamış hiperglisemi -Semptomatik
<b>Tanı kriterleri</b>	-Çoklu otoantikorlar -Normal glikoz toleransı	-Çoklu otoantikorlar -Disglisemi (BAG/BGT/YRG)	-Klinik semptomlar -Standart kriterlerle tanı almış diyabet

Tip1 diyabet genellikle 30yaşından önce başlar. Okul öncesi(6yaş civarı), puberte(13yaş civarı) ve geç adölesan dönemde(20yaş civarı) olmak üzere 3 pik görülür. Son 20yıldır daha ileri yaşlarda da görülebilen LADA( latent autoimmune diabetes of adult) formu da tanımlanmaktadır.

Hiperglisemiye ilişkin belirti ve bulgular aniden ortaya çıkar. Diyabetik ketoasidoza yatkındırlar. Hastalar genelde zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber son yıllarda fenotipik olarak insülin direnci hakim tip2 diyabet hastalara benzeyen fazla kilolu kişilerde görülen 'duble diyabet', 'hibrid diyabet', 'dual

diyabet veya ‘tip3 diyabet’ olarak adlandırılan tip1 diyabet formu da tanımlanmıştır.<sup>(1,12,21)</sup>

#### **2.1.4.2 TİP2 DİYABETES MELLİTUS**

Diyabetes mellitusun insülin direnci ile karakterize olan formudur. Hücrede post-reseptör düzeyindeki defekte bağlı olarak glikoz hücre içine alınamaz ve hücre içinde hipoglisemi oluşur. Bunun neticesinde kanda artan glikoz, insülin salgılanmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Periferik dokularda( özellikle kas ve yağ) insülinin etkisi yetersizdir ve bu dokularda glikoz tutulumu azalmıştır.<sup>(1,10,23)</sup>

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde pankreas kan glikoz düzeyine yetecek kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glikoz yapımı artar. Hepatik glikoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve kontr insüliner hormon sistemleri sorumludur. Açlık plazma glikoz düzeyi 80 mg/dl’den 140 mg/dl’ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2,5 kat artmaktadır. Açlık glikoz düzeyi 140 mg/dl’yi geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılamasını daha fazla artıramamakta ve insülin salınımı azalmaktadır. Bu dönemden sonra hepatik glikoz yapımı artmaya başlamaktadır.<sup>(10,23)</sup>

Genellikle insülin direnci hastalığın başlangıcından itibaren uzun yıllar tabloya hakimdir. İnsülin sekresyonunda azalma ise hastalığın ileri dönemlerinde ve araya giren hastalıklar sırasında görülmektedir.

Tip 2 diyabetin klinik dönemleri tablo 5te özetlenmiştir.



**Tablo 5:** Tip2 Diyabetin Klinik Evreleri<sup>(24,25)</sup>

<b>1-Preklinik Diyabet Dönemi</b> (Normoglisemik Hiperinsülinemik Dönem)	-Beta hücre fonksiyonu korunur -Mevcut insülin direnci daha fazla insülin sentezleyek aşılır. -AKŞ, TKŞ, OGTT normaldir
<b>2-Bozulmuş Glikoz Toleransı</b> (Postprandiyal Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem)	-Klinik belirtiler henüz ortaya çıkmamıştır -Gün içinde öglisemik olabilirler -BAG ve BGT söz konusudur
<b>3-Aşikar Diyabet</b> (Hiperglisemik Hipoinsülinemik Dönem)	-Glikoz toksisitesi nedeniyle beta hücrelerinin insülin salınımı baskılanır -Hepatik glikoz yapımı artar -Periferik glikoz kullanımını azalır -AKŞ ve TKŞ yüksektir

Tip2 diyabet genellikle 30 yaş sonrasında ortaya çıkar ancak son yıllarda obezitenin artışıyla çocuk ve adolesan yaşlarda da görülebilmektedir. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha genç yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur.(BMI> 25kg/m<sup>2</sup>) Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Başlangıçta diyabetik ketoasidoza yatkın değildir ancak beta hücre rezervi azaldıkça ilerleyen zamanlarda diyabetik ketoasidoz görülebilir.<sup>(1)</sup>

#### **2.1.4.3 GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS**

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk defa gebelikte ortaya çıkan veya gebelikte saptanan anormal glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır.<sup>(11)</sup> Genetik yatkınlığın bulunduğu, gebeliğe bağlı insülin direncinin neden olduğu diyabet tipidir.<sup>(1)</sup> GDM sıklığı o toplumdaki tip2 diyabet sıklığını yansıttığı için çeşitli etnik gruplar arasında farklıdır.<sup>(27)</sup> Günümüzde GDM sıklığındaki artış toplumdaki obezite ve tip2 diyabet artışını yansıtmaktadır. Son 20 yılda GDM prevalansı %16-127 artmıştır.<sup>(28)</sup>

Genellikle asemptomatiktir. Doğumla birlikte sıklıkla düzelir ancak sonraki gebeliklerde tekrarlar ve tip2 diyabet için risk faktörüdür. Tüm gebeler ilk muayenelerinde GDM risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Tarama testleri ile GDM veya gestasyonel glikoz intoleransı araştırılmalıdır.

#### **2.1.4.4 MODY(Maturity Onset Diabetes of Young)**

MODY gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden(diyabet başlangıç yaşı <25), ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli ) normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan bireylerde görülen bir diyabet tipidir. Bu hastalarda otoantikörler negatiftir. İnsülin tedavisi gerekmez veya düşük dozla regülasyon sağlanır.

MODY vakaları, adolesan çağından sonra başlayan tip 1 diyabet ya da genç yaşta başlayan tip 2 diyabet vakaları ile karışabilir. Genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan, sülfonilüre grubu ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda düşünülmelidir.<sup>(1,26)</sup>

#### **2.1.5 DİYABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI**

##### **A-Akut Komplikasyonlar<sup>(1)</sup>**

A.1-Diyabetik Ketoasidoz(DKA)

A.2-Hiperozmolar Hiperglisemik Durum(HHD)

A.3-Laktik Asidoz(LA)

A.4-Hipoglisemi

##### **B-Kronik Komplikasyonlar<sup>(10)</sup>**

#### **B.1-Mikrovasküler Komplikasyonlar**

B.1.1-Retinopati

B.1.2-Nöropati

B.1.3-Nefropati

## **B.2-Makrovasküler Komplikasyonlar**

B.2.1-Koroner Arter Hastalığı

B.2.2-Periferik Vasküler Hastalık

B.2.3-Serebrovasküler Hastalık

## **B.3-Diğerleri**

B.3.1-Gastrointestinal(gastroparezi, ishal)

B.3.2-Genitoüriner(üropati, seksüel disfonksiyon)

B.3.3-Dermatolojik

B.3.4-Enfeksiyöz

B.3.5-Katarakt

B.3.6-Glokom

## **A.1 Diyabetik Ketoasidoz**

Diyabetik ketoasidoz sıklıkla tip1 diyabette görülmekle birlikte tip2 diyabetli hastalar da akut hastalık durumunda(infeksiyonlar, tedavi ve diyetteki hatalar, serebrovasküler olay, miyokard enfarktüsü, travma, yanık vb) risk altındadır. Hastalarda genellikle halsizlik, iştahsızlık, bulantı kusma, ağız kuruluğu, karın ağrısı, kramplar görülür. Fizik muayenede genellikle taşikardi, dehidratasyon, hipotansiyon, turgorda azalma, takipne, batında hassasiyet, ağızda keton kokusu bulunur.Hastaların bilinç durumu letarjiden komaya kadar geniş bir skalada bulunabilir. Laboratuvarda glikoz >300mg/dl(gebelikte >250mg/dl), idrarda keton pozitif, kan pH'ı  $\leq 7.30$ , serum  $\text{HCO}_3 \leq 15$  mEq/l, anyon açığı artmıştır ve dehidratasyona bağlı olarak hafif orta düzeyde lökositoz vardır.

Diyabetik ketoasidozun tedavisi; sıvı elektrolit dengesinin sağlanmasını, hipergliseminin düzeltilmesini ve eşlik eden hastalıkların tedavisini içerir.

Tedaviden sonra hasta ve doktoru diyabetik ketoasidoza yol açan olayları değerlendirmeli ve tekrarını önlemek için önlemler alınmalıdır. Özellikle hastaya

diyabetik ketoasidoz semptomları, predispozan faktörler ve araya giren bir hastalık olduğunda nasıl davranması gerektiği hakkında eğitim verilmelidir. Başka bir hastalık sırasında veya oral alımın etkilendiği durumlarda hasta sık kapiller kan glikozu ölçmeli; dehidratasyonu önlemek için bol sıvı almalı; insüline devam etmeli veya doz artırmalı; dehidratasyon, sürekli kusma veya kontrol edilemeyen hiperglisemi olduğunda tıbbi yardım almalıdır. Bu şekilde diyabetik ketoasidoz erken olarak saptanıp hastane dışında da uygun olarak tedavi edilebilir.<sup>(1,10)</sup>

### **A.2 Hiperosmolar Hiperglisemik Durum(HHD)**

Diyabet nedeniyle hospitalize edilen hastaların %1inde HHD bulunur. HHD vakalarının 1/3 ine asidoz da eşlik eder. Son yıllarda bunun ayrı bir sendrom olmayıp metabolik dekompanseasyonun bir ucu olarak geliştiği düşünülmektedir. Çoğunlukla 50 yaşın üzerindeki hastalarda görülür. Olguların %25-35 i daha önceden tanı almamış tip2 diyabetlilerdir. Diyabetik ketoasidoza göre daha yavaş seyirlidir. Mortalitesi %40a kadar çıkabilmektedir. Sıklıkla zeminde miyokard infarktüsü, inme, pnömoni, sepsis gibi bir durum vardır. Plazma glikozu > 600mg/dl ve serum ozmolaritesi  $\geq 320$  mOsm/kg olması tanıyı koydurur. Tedavi prensipleri ana hatları ile diyabetik ketoasidozdaki gibidir. Hasta hastaneden insülin tedavisi ile taburcu edilmelidir. Daha sonra takiplerde bazı hastalarda oral glikoz düşürücü ajanlara geçiş yapılabilir.<sup>(1,10)</sup>

### **A.3 Laktik Asidoz**

Dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersiz olduğu durumlarda görülen ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Kan laktat düzeyi >5 mmol/l ve ph <7.30 olarak saptanır. Biguanid kullanan diyabetiklerde görülen nadir bir komplikasyondur. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir.<sup>(31)</sup>

### **A.4 Hipoglisemi**

Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrolün önündeki en büyük engel hipoglisemi riskidir. Tanısı için whipple triadının bulunması yeterlidir.(kan glikozu<50mg/dl, semptom pozitifliği ve bu semptomların tedavi ile geçmesi) Bununla birlikte özellikle glisemi kontrolü iyi olmayan bireyler 50mg/dl nin üstündeki değerlerde de hipoglisemi semptomları hissedebilirler. Amerikan Endokrin Cemiyeti 2009 rehberinde hipoglisemi sınırını 70mg/dl olarak kabul etmiştir. Hipoglisemi

kendini adrenerjik(titrete, soğuk terleme, anksiyete, çarpıntı, acıkma) ve nöroglikopenik(başdönmesi, başağrısı, konuşmada güçlük, konsantrasyon güçlüğü, halsizlik, konfüzyon) semptomlarla gösterir.

ADA/EASD uzmanlarından oluşan ‘Uluslararası Hipoglisemi Çalışma Grubu’ hipoglisemileri 3 gruba ayırmaktadır:

**Tablo 6:** Hipoglisemi Sınıflaması

Düzy	Glisemi Kriteri	Tanım
1-Yüksek Hipoglisemi Riski	$\leq 70$ mg/dl	Hızlı KH alımı ve doz ayarlaması gerektiren düşük kan glikoz düzeyi
2-Klinik Önemli Hipoglisemi	$\leq 54$ mg/dl	Ciddi ve klinik olarak önemli düşük kan glikoz düzeyi
3-Ciddi Hipoglisemi	Spesifik eşik yok	Dışardan yardım alınmasını gerektirecek kadar ciddi kognitif bozukluk yaratan düşük kan glikoz düzeyi

Özellikle uzun etkili klasik sülfonilüre kullanımına bağlı gelişen hipoglisemi söz konusuysa hastalar 24-48 saat hastanede yatırılarak izlenmelidir. Tedavide bilinci açık, yutma fonksiyonu olan hastaya oral glikoz replasmanı, bilinci kapalı hastaya parenteral glikoz replasmanı, gerekirse glukagon tedavisi verilmelidir.<sup>(1,32)</sup>

## **B.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar**

### **B.1.1 Retinopati**

Erişkin yaştaki diyabetik hastalarda en önemli körlük nedenidir. Tip1 diyabetli hastalar tanıdan 5yıl sonra başlayarak yılda bir taranmalıdır. Puberteden önce tarama endikasyonu yoktur. Tip2 diyabetli hastalar tanı anında taranmalı; retinopatisi yoksa ya da minimalse yılda bir, ileri evre ise 3-6 ayda bir kontrol

edilmelidir. Gebe olan veya gebelik planlayan diyabetli kadınlar da kapsamlı bir göz muayenesinden geçirilmelidir.

Diyabetik retinopatinin en önemli tedavisi korunmadır. Yoğun glisemik kontrol retinopati gelişimini belirgin olarak geciktirir veya mevcut retinopatinin ilerlemesini yavaşlatır. Diyabete sıklıkla eşlik edebilen hipertansiyon ve hiperlipideminin tedavisi de hızlanmış retinal hasarı yavaşlatmada önemlidir. Fenofibratin retinopati progresyonunu ve üçte bir oranında laser tedavisi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Tip1 diyabetlerde yapılan DIRECT çalışmasında ise kandesartanın diyabetik retinopati insidansını azalttığı sınırdan bir değer saptanmıştır ancak var olan retinopatide progresyonu önlemediği görülmüştür.<sup>(10,33,34)</sup>

Diyabetik retinopatinin tedavisinde laser fotokoagülasyon, vitrektomi, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü(anti-VEGF) kullanılmaktadır. Sekonder ya da primer kardiyovasküler koruma amaçlı aspirin kullanımında ise retinopati açısından sakınca yoktur.<sup>(1)</sup>

### **B.1.2 Nöropati**

Nontravmatik ayak amputasyonlarının en önemli sebebidir. Fokal, distal simetrik, proksimal motor ve otonom nöropati olmak üzere 4 tipi vardır. Tip1 diyabetliler tanıdan 5 yıl sonra tip2 diyabetliler ise tanı anında taranmaya başlanmalıdır. Yılda bir kez taranması önerilir.<sup>(2)</sup>

Diyabetik nöropatinin erken tedavisi sıkı glikoz kontrolü gerektirir. Yoğun tedavinin nöropatinin başlangıcını %70, erken nöropatinin progresyonunu %57 yavaşlattığını gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>(35,36)</sup>

Semptomlara ve patogeneze yönelik tedavilerin yanında ayak bakımı ihmal edilmemelidir.

### **B.1.3 Nefropati**

Erişkin yaşlardaki diyabetik hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Nefropati gelişiminde eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi, hastalığın süresi ve sigara kullanımı da etkilidir. Erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ve eGFR hesaplanması gerekir. Tip1 diyabetliler tanıdan 5 yıl sonra, tip2 diyabetliler ise tanı anında taranmalıdır. Yılda bir kez olacak

şekilde taramaya devam edilmelidir. Nefropatinin en önemli sonucu son dönem böbrek yetmezliğine neden olmasıdır.

Diyabetik nefropatide evreleme:

1.Evre: eGFR  $\geq 90$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> (vücut yüzey alanı için ) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

2.Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

3.Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

4.Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

5.Evre: eGFR  $<15$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Klinik hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Özellikle eşlik eden retinopati yoksa, GFR diyabet süresi ile orantısız olarak düşükse, idrar sedimentten zenginse diyabet dışı kronik böbrek yetmezliği nedenleri araştırılmalıdır.

Tedavide glisemi kontrolü, kan basıncı kontrolü, proteinüri varsa ACE-i/ARB kullanılması, günlük protein alımının 0.8gr/kg/gün olacak şekilde azaltılması, D vitamini eksikliği varsa düzeltilmesi önemlidir.<sup>(37,38,39)</sup>

## **B.2 Makrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabetli hastalarda KVH en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Tip2 diyabetiklerde KVH riski diyabet olmayanlara göre 2-4 kat daha fazladır. Bu hastaların %65-75i makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle kaybedilir. Diyabetik hastalarda ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, daha yaygın ve daha ciddidir. Bu hastalarda kardiyovasküler risklerin kontrolü komplikasyonların önüne geçmede çok önemlidir. Başlıca risk faktörleri; hipertansiyon, dislipidemi, aile öyküsü, sigara kullanımı ve santral obezitedir.

Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetik bireyler KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir:

-Yaş  $\geq 45$  erkek, yaş  $\geq 50$  kadın

-Yaş  $< 45$  erkek, yaş  $< 50$  kadın olup aşağıdaki durumlardan en az birinin olması

.Makrovasküler hastalık (sessiz MI, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, SVO)

.Mikrovasküler hastalık(özellikle retinopati ve nefropati)

.KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörünün olması(ailede erken koroner olay, birinci derece akrabada SVO)

.Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması(LDL $>200$  mg/dl, KB $>180$  mmHg)

.Diyabet süresi uzun( $>15$  yıl) ve 40 yaş üstü diyabetikler

Amerikan Diyabet Derneği asemptomatik bireylerde KAH taramasını önermez ancak Avrupa ekolü diyabetik bireylerde KAH açısından rutin değerlendirme önerir.

Diyabetik bireylerde KAH taraması istirahat EKG si ile yapılmalıdır. Semptomları ya da diğer eşlik eden hastalığı olanlarda stres testi yapılmalıdır. Stres testinde pozitiflik saptanan hastalar kardiyoloğa sevk edilmelidir.

## **2.1.6 DİYABETES MELLİTUSUN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ**

### **2.1.6.1 İnsülin Salgılatıcı(sekretagog) İlaçlar**

Bu grupta beta hücrelerinden insülin salınımını artıran sülfonilüreler ve etki mekanizması benzer ancak etki süresi daha kısa olan glinidler yer alır. Bu ilaçlar diyabet süresi görece kısa olan, endojen insülin üretimi olan tip2 diyabetlerde etkilidir. Sülfonilüreler hakkında klinik deneyim oldukça fazladır. Yan etkileri arasında hipoglisemi, kilo artışı, allerji, hepatotoksisite, hematolojik toksisite bulunur. Tip1 diyabette, sekonder diyabette, gebelikte, hiperglisemik acil durumlarda, ağır enfeksiyon sırasında, dekompanse karaciğer yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliğinde kullanılmazlar.<sup>(1,10,42)</sup>



### 2.1.6.2 İnsülin Duyarlılaştırıcı(sensitizer) ve İnsülin Direncini Azaltmaya Yönelik İlaçlar

Bu grupta biguanidler ve tiazolidinedionlar yer alır. Biguanidler karaciğer düzeyinde insülin duyarlılığını artırarak TZDler ise daha çok yağ dokusu düzeyinde insülin direncini azaltarak etki gösterirler.

**-Biguanidler:** Günümüzde sadece metformin kullanılmaktadır. Karaciğerde artmış olan glikoneogenezi inhibe eder, kaslarda glikoz uptakeini ve yağ asidi oksidasyonunu artırır. Barsaklardan glikoz absorpsiyonunu azaltır, insülin duyarlılığını artırır ve iştahı kısmen baskılar. Geniş bir klinik deneyime sahiptir. Hipoglisemi riski düşüktür ve hafif kilo kaybı etkisi vardır. Makrovasküler komplikasyon riskini belirgin olarak azaltır.

Yan etkileri gastrointestinal irritasyon, kramplar, diyare, ağızda metalik tat, B12 vitamin eksikliği, çok nadir olmakla birlikte laktik asidozdur. GFR<30ml/dk, karaciğer yetersizliği, laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi, kronik alkolizm, akut MI, sınıf III-IV konjestif kalp yetmezliği, KOAH, gebelik ve ileri yaşta kullanılmamalıdır.<sup>(1,42,43)</sup>

**-Tiazolidinedionlar(TZD):** Hücresel düzeyde PPAR- $\gamma$  aktivasyonu yaparak etki eder. Periferik dokularda insülin direncini azaltır. Yağ dokusunda adiposit diferansiasyonunu artırır. HbA1C'yi düşürücü etkisi yüksektir ve uzun süreli etkinliği vardır. Bu gruptan ülkemizde sadece pioglitazon mevcuttur. Hipoglisemi beklenmez, HDL'yi artırıp trigliseridi düşürür, sekonder kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir.<sup>(1,44)</sup>

Yan etkileri arasında ödem, anemi, sıvı retansiyonu, kilo artışı, LDL artışı, transaminazlarda yükselme, postmenapozal kadın ve ileri yaş erkeklerde kırık insidansında artış bulunmaktadır. ALT >2.5 kat olanlarda, sınıf I-IV konjestif kalp yetmezliği olanlarda, kronik ağır böbrek yetersizliğinde, gebelikte, tip1 diyabetiklerde, maküla ödemi riski olanlarda ve çocuklarda kullanılmamalıdır.<sup>(1,10)</sup>

### 2.1.6.3 ALFA GLİKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

Bu grup ilaçlar intestinal alfa glikozidazı inhibe ederek polisakkaritlerin enzimatik degradasyonunu azaltır ve böylece karbonhidratların sindirimini yavaşlatır, absorpsiyonunu geciktirir. Bu gruptan ülkemizde sadece akarboz bulunmaktadır. Tokluk kan glikozunu düşürür, hipoglisemi riski düşüktür, sistemik etkileri yoktur, kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir.<sup>(45)</sup> Tip1 diyabetiklerde kullanılabilen tek oral antidiyabetiktir.

Yan etkileri şişkinlik, hazımsızlık, diyare, karaciğer enzimlerinde reversibl artış, nadiren demir eksikliği anemisidir. İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda, malabsorpsiyon sendromlarında, kronik ülserasyonda, barsak obstrüksiyonunda, sirozda, gebelikte ve 18 yaşaltında kullanılmamalıdır.<sup>(1,10)</sup>

### 2.1.6.4 İNSÜLİNOMİMETİK İLAÇLAR

Bu grupta amilin analogları, inkretinmimetik ilaçlar ve inkretin artırıcı ilaçlar bulunur.

**-Amilin Analogları:**Bir beta hücre hormonu olan amilinin sentetik analogu pramlintid, insülin tedavisine destek amacıyla ABD’de kullanılmaktadır. Glukagon sekresyonunu azaltır, mide boşalmasını yavaşlatır, doyumluk hissini artırır, bir miktar kilo kaybı sağlar. Tokluk glikozuna etkilidir, günde 3 kez s.c enjeksiyonla uygulanır.<sup>(1)</sup>

**-İnkretin Mimetikler(GLP-1 analogları):** Bu grupta eksenatid, eksenatid LAR, liraglutid ve liksisenatid bulunmaktadır. Bu grup ilaçlar GLP-1 reseptörlerini aktive ederek beta hücrelerinin glikoza duyarlılığını artırır, alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, mide boşalmasını geciktirir ve doyumluk hissini artırır. Etkileri glikoza bağlı olduğu için hipoglisemi riski düşüktür. Obez hastalarda bazal insülinle birlikte kullanıldığında hem daha düşük insülin dozlarında glisemi sağlanır hem de insüline bağlı kilo artışını minimize ederler.

Yan etkileri arasında zamanla hafifleyen bulantı, kalp hızında minimal artış vardır. Bu ilaçları kullanan hastalarda akut pankreatit şüphesi olursa ilaçlar kesilmelidir. Gastroparezisi olan, yakın zamanda saptanmış kolelitiaizisi bulunan,

safra yolları hastalığı ya da ileri derecede gastroözofageal reflüsü olan hastalarda kullanılmamalıdır.

**-İnkretin Artırıcı İlaçlar( DPP-4 inhibitörleri; gliptinler):** Bu grupta sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin bulunur. Bu ilaçlar DPP-4 ü inhibe ederek endojen GLP-1 ve GIP'in yıkımını geciktirir, insülin sekresyonunu glikoza bağımlı olarak artırır, glukagon sekresyonunu azaltır. En önemli avantajları kilo açısından nötr olmaları ve hipoglisemi yapmamalarıdır. FDA'nın uyarıları doğrultusunda akut pankreatit vakalarında dikkatli olunmalıdır ve kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

#### **2.1.6.5 SODYUM GLİKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ(SGLT-2)**

Bu grupta dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin bulunur. Renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonu yaparak böbrekten glikoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glikoz ekskresyonunu artırır. Etkileri insülin bağımsız olduğundan diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler. Başlıca avantajları; kilo kaybı sağlaması, hipoglisemi riskinin düşük olması, kan basıncını- serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi azaltmasıdır. Dezavantajları ise genitoüriner enfeksiyonlara yol açması, poliüri, hipotansiyon, sıvı kaybı, baş dönmesi, serum LDL ve kreatinin düzeyini bir miktar yükseltmesidir. Ayrıca FDA tarafından sıvı kaybına bağlı atipik DKA(öglisemik veya hafif-orta derecede hiperglisemik) gelişebileceği yönünden uyarıda bulunulmuştur.

#### **2.1.6.6 İNSÜLİN**

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarında bulunan beta hücreleri tarafından sentezlenen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında vücudun tüm doku ve organlarını direkt ya da dolaylı yoldan etkileyen anabolik bir hormondur. Dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. Başlıca karaciğer, çizgili kaslar ve böbrek olmak üzere hedef dokularda katabolize edilir. İnsülin pankreastan c-peptit ile birlikte salınır. Normal bir yetişkinde günlük 40-50 IU insülin salgılanır. Bunun %50si bazal kalanı ise yemeğe yanıt olarak salgılanır. Yemekten yaklaşık 10 dakika sonra insülin seviyesi artmaya başlar. 30-45 dakika sonra en yüksek seviyeye ulaşır. Bunu izleyen postprandial plazma glikozunda hızlı düşme ile glikoz düzeyi 90-120

dakika içinde bazal seviyeye iner. İnsülin salınımının en güçlü uyararı glikozdur. Bazal insülin ise dışardan bir uyararı olmadan açlık durumunda salınan insülini tarif eder ve 10 U/ml civarındadır.<sup>(46,47)</sup>

**Tablo 7:** İnsülinin Metabolik Olaylar Üzerine Etkisi<sup>(48)</sup>

Metabolik olay	Etki	Metabolik olay	Etki
<b><u>Glukoz metabolizması</u></b>		<b><u>Protein metabolizması</u></b>	
Glikojenez	↑	Protein sentezi	↑
Glukoz oksidasyonu	↑	Glukoneojenez	↓
Glukojenoliz	↓	Proteoliz	↓
Ketojeniz	↓	Ürojenez	↓
<b><u>Yağ metabolizması</u></b>		<b><u>Diğer maddelerin metabolizması</u></b>	
Lipoliz	↓	ATP oluşumu	↑
Lipogenez	↑	DNA ve RNA oluşumu	↑

#### İnsülin tedavisinin endikasyonları:

- Klasik tip1 diyabet ve LADA olguları
- Hiperglisemik aciller(DKA, HHD)
- Bazı durumlarda tip2 diyabet
- Diyetle kontrol altına alınamayan gestasyonel diyabet

Dünyada global olarak U-100( 1ml de 100 IU) insülinler kullanılmaktadır. ABD ve bazı Avrupa ülkelerinde insülin gereksinimi çok yüksek olan hastalar için U-200, U-300, U-500 insülinler de bulunmaktadır. Kullanılmakta olan insülin preparatları ve etki profilleri tablo-8 de açıklanmıştır.

**Tablo 8: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri<sup>(1)</sup>**

	<b>İnsülin tipi</b>	<b>Jenerik adı</b>	<b>Etki başlangıcı</b>	<b>Pik etki</b>	<b>Etki süresi</b>
<b>Prandial(bolus) insülinler</b>	Kısa etkili (Human reguler)	Kristalize insan insülin	30-60 dk	2-4st	5-8st
	Hızlı etkili (Prandial analog)	Glulisin insülin	15	30-90dk	3-5st
		Lispro insülin			
		Aspart insülin			
<b>Bazal insülinler</b>	Orta etkili (Bazal human NPH)	NPH insan insülin	1-3st	8 st	12-16st
	Uzun etkili (Bazal analog)	Glargin insülin	1st	piksiz	20-26st
		Detemir insülin			
	Ultra uzun etkili (Bazal analog)	Decludec insülin	2 st	piksiz	40st
<b>Hazır karışım (bifazik) insülinler</b>	Hazır karışım human (Reguler +NPH)	%30 kristalize +%70 NPH insan insülin	30-60dk	değişken	10-16st
	Hazır karışım analog (Lispro+NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin	10-15dk	değişken	10-16st
		%50insülin lispro + %50 insülin lispro protamin			
	Hazır karışım analog (Aspart+ NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	10-15dk	değişken	10-16st
	Hazır karışım analog (Aspart+ decludec)	%30 insülin aspart + %70 insülin decludec	10-15dk	değişken	40st

İnsülin tedavisinde amaç; tip1 diyabette vücudun normal bazal bolus insülin sekresyonunu taklit etmek, tip2 diyabette ise zamanla gelişen insülin replasman ihtiyacını gidermektir.

## 2.2 FATTY ACID BINDING PROTEİNLER

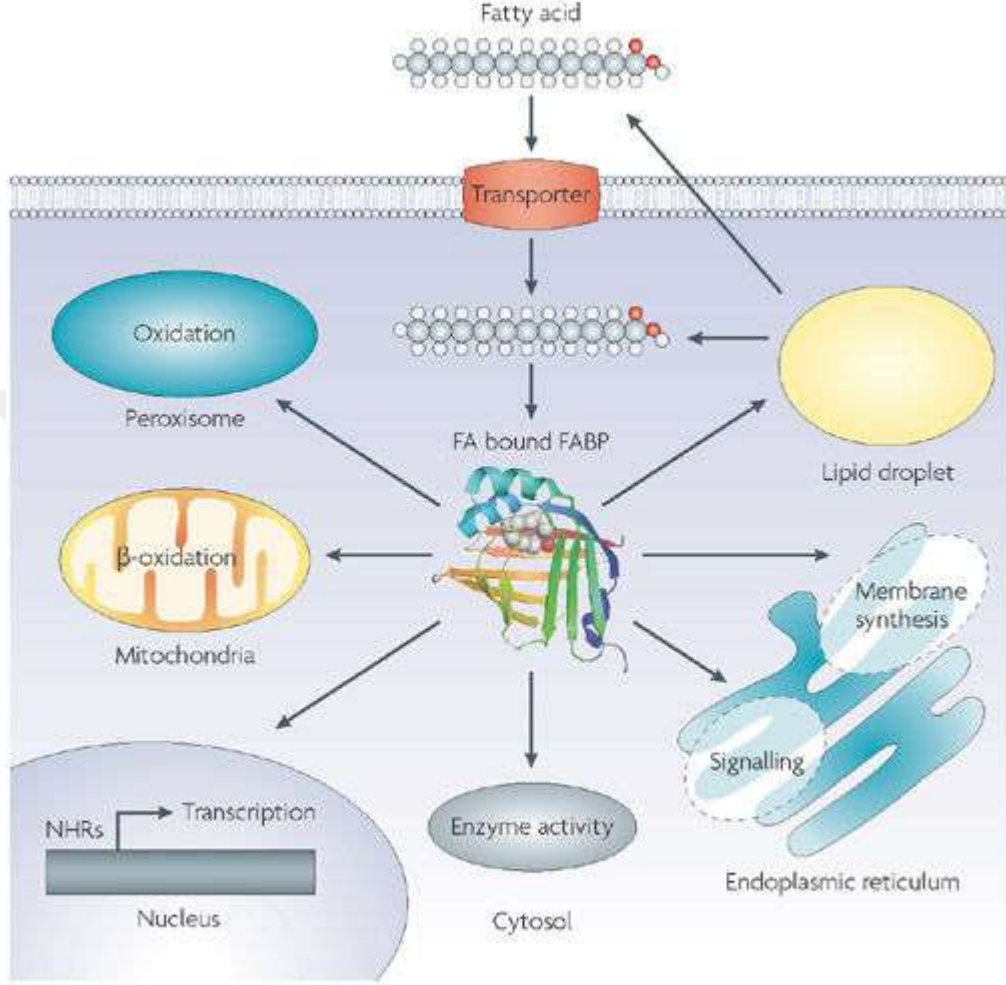
Yağ asidi bağlayıcı proteinler olarak bilinen lipid şaperonları; hücrelerde lipid trafiğini düzenleyen, metabolik ve inflamatuvar yollarla kuvvetli ilişkisi olan bir

grup moleküldür.<sup>(49)</sup> Hemen hemen tüm memeli hücrelerince sentez edilirler. Yaklaşık 15 kilodalton molekül ağırlığında sitoplazmik proteinlerdir.<sup>(50)</sup> Lipidlerin oksidasyonu, lipid aracılı transkripsiyonun regülasyonu, hücre membranlarının sentezi, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, lipid damlacıklarının stoplazmada depolanması, yağ asitlerinin eikozanoidlere dönüştürülmesi, lökotrienlerin stabilizasyonu gibi olaylarda görev alırlar.<sup>(49,51,52)</sup> FABP'ler doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitlerine, eikozanoidlere ve diğer lipidler gibi hidrofobik ligandlara reversibl bağlanabilmektedir.<sup>(54,55)</sup> Yüksek hızda yağ metabolizmasına sahip olan barsak, karaciğer, yağ ve kas dokusu gibi dokular yağ asidi alınımına ve kullanımına paralel olarak yüksek FABP düzeylerine sahiptirler.<sup>(50,53)</sup> Membranlar ve FABP'ler arasındaki yağ asidi hareketinin kinetiğini doğrudan monitörize edebilen Floresan Rezonans Enerji Transfer (FRET) tekniğinin kullanıldığı çalışmalarda, farklı FABP'lerin, değişik ligand-transfer mekanizmaları kullanarak yağ asitlerini farklı hızlarda transfer ettikleri gösterilmiştir. Karaciğer izoformu hariç FABP'lerin çoğu ligandlarını membrandan direkt temas yoluyla alırlar.<sup>(50)</sup> FABP'den yoksun fare modelleri üretilerek yapılan çalışmalarda özellikle FABP-4 metabolik hastalıklarda tedavi hedefi olarak yeni imkanlar açmıştır.<sup>(49)</sup>

### 2.2.1 FABP YAPISI VE FONKSİYONLARI

Stoplazmik yağ asidi bağlayıcı proteinler hidrofobik ligandlara yüksek afinite ile bağlanan multigenik bir protein ailesinin üyesidir.<sup>(56)</sup> Hücrede endoplazmik retikulum, çekirdek, peroksizom, mitokondri gibi spesifik kompartmanlara lipid transportunda rol oynarlar. (FABP'lerin hücre içindeki fonksiyonları şekil 1'de özetlenmiştir.) FABP'ler geniş bir sekans çeşitliliğine sahiptir. Farklı üyeler arasında %15-70 benzerlik bulunur. Bununla birlikte bilinen tüm FABP'ler hemen hemen aynı üç boyutlu yapıyı paylaşır.<sup>(49,57)</sup> FABP'ler izoformlar arasındaki küçük yapısal farklılıklar nedeniyle yağ asitlerini farklı bağlanma afinitesi ve mekanizması ile bağlarlar. Genel olarak ligand ne kadar hidrofobikse bağlanma afinitesi o kadar sıkı olur. Bu genelleme doymamış yağ asitlerinde geçerli değildir. Beyin izoformu çok uzun zincirli yağ asitlerini(dokosaheksaenoik asit gibi) selektif olarak bağlarken karaciğer izoformunun lisofosfolipidlerden heme kadar geniş bir ligand kapasitesi vardır.<sup>(54)</sup> Karaciğer izoformu iki yağ asidi ve büyük hidrofobik molekülleri bağlama özelliğine sahip tek FABP'dir.<sup>(50)</sup> Apo- ve halo- FABP'lar arasında çok az yapısal

farklılık vardır. Ligand bağlanmamış proteinlerin portal bölgelerinde daha fazla düzensizlik görülmüştür. Bu da ligand giriş çıkışı sırasında konformasyonel değişiklik olduğunu düşündürür.<sup>(53,58)</sup>



Nature Reviews | Drug Discovery

**Şekil 1:** FABP'lerin hücre içindeki fonksiyonları<sup>(49)</sup>

### 2.2.2 FABP AİLESİ

FABP ailesi ilk olarak 1972'de tanımlanmıştır. O zamandan beri 9 tipi tanımlanmıştır.<sup>(59)</sup>

**Tablo 9:** Fatty Acid Binding Protein Ailesi

Gen	Ortak İsim	Alternatif İsim	Üretildiği Yer	Kromozom Lokasyonu
FABP 1	Karaciğer FABP	L-FABP	Karaciğer, bağırsak, pankreas, böbrek, akciğer, mide	2p11
FABP 2	Bağırsak FABP	I-FABP	Bağırsak, karaciğer	4q28-q31
FABP 3	Kalp FABP	H-FABP/MDG1	Kalp, çizgili kas, beyin, böbrek, akciğer, mide, Testis, aort, adrenal gland, plasenta, over, kahverengi yağ dokusu, meme glandı	1p32-p33
FABP 4	Adiposit FABP	A-FABP/aP2	Adiposit, makrofaj, dendritik hücre	8q21
FABP 5	Epidermal FABP	E-FABP/PA-FABP/mal1	Deri, dil, adiposit, dendritik hücre, meme glandı, beyin, bağırsak, böbrek, karaciğer, akciğer, kalp, çizgili kas, testis, retina, lens, dalak	8q21.13
FABP 6	İleal FABP	I1-FABP/I-BABP/gastrotropin	İleum, over, adrenal gland, mide	5q33.3-q34
FABP 7	Beyin FABP	B-FABP/MRG	Beyin, glia hücresi, retina, meme glandı	6q22-q23
FABP 8	Miyelin FABP	M-FABP/PMP2	Periferik sinir sistemi, schwann hücreleri	8q21.3-q22.1
FABP 9	Testis FABP	T-FABP	Testis, tükürük bezi, meme glandı	8q21.13

**Karaciğer FABP:** En yoğun şekilde karaciğerde bulunur ancak bağırsak, pankreas, böbrek, akciğer ve mide de eksprese edilir. Karaciğer hücrelerindeki sitozolik proteinlerin %5 ini oluşturur. L-FABP geninin promotör bölgesi peroksizom proliferatör cevap elementi içerir ve mRNA düzeyleri yağ asitleri,



dikarboksilik asitler ve retinoik asit tarafından artırılır. Diğer FABP'lerden farklı olarak ligandlarını difüzyon aracılı transfer mekanizmasıyla alır. İkinci farkı düşük ve yüksek afiniteli iki bağlanma bölgesiyle aynı anda iki ligand bağlayabilmesidir. Peroksizom proliferatörleri L-FABP'e her zaman düşük afinite ile bağlanır. Yağ asitlerinin bağlanma gücü ise bağlanma bölgesinin afinitesine göre değişir. L-FABP oleik asit gibi yağ asitleri, acil koenzim A, eikozanoidler, karsinojenler, hem grupları ve warfarin gibi antikoagülan ilaçları taşıyabilir. Bu da onu ligand repertuarı en geniş olan şaperon yapar.<sup>(49,50,58,60)</sup>

**Bağırsak FABP:** I-FABP incebağırsak epitel hücrelerinde eksprese edilir. L-FABP daha çok proksimal bölümden sentezlenirken I-FABP VE II-FABP(FABP-6) distal bölümden sentezlenir. I-FABP uzun zincirli yağ asitlerini bağlayan bir proteindir. Bu proteinlerin lipid emilimine bireysel katkısını değerlendirmek ve buldukları bölgelerdeki mekanizmalarını belirlemek zordur. Bu konuda daha fazla çalışma gerekmektedir. Obezite ve tip2 diyabet prevalansı oldukça yüksek olan Pima Kızılderililerinde I-FABP 54. kodonda alanin-treonin yer değiştirmesi olan bir polimorfizm bulunmuştur. Bu allelin insülin direnci ve düşük lipid oksidasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu durum diğer popülasyonlar için tartışmalıdır.<sup>(61,62,63,64)</sup>

**Kalp FABP:** H-FABP kalp, çizgili kaslar, beyin, renal korteks, akciğer, testis, aort, adrenal gland, meme glandı, plasenta, over, kahverengi yağ dokusu olmak üzere birçok organdan izole edilmiştir.<sup>(62,65)</sup> H-FABP düzeyleri egzersiz, PPAR-alfa agonistleri, testosteron ve sirkadiyen ritm değişikliklerinden etkilenir.<sup>(54,66,67)</sup> Kas hücrelerinde H-FABP yağ asitlerinin hücre içine alımıyla ve mitokondrial beta oksidasyon sistemine taşınmasıyla ilgilidir. Yapılan çalışmalarda in vivo ve in vitro artmış yağ asidi maruziyeti, H-FABP ekspresyonunun artmasıyla sonuçlanmıştır.<sup>(65,68)</sup> H-FABP eksikliği olan farelerde yapılan çalışmalar yağ asidi alımının kalp ve iskelet kaslarında ciddi şekilde engellendiğini buna karşın serbest yağ asitlerinin plazma konsantrasyonunun arttığını göstermiştir.<sup>(69)</sup> Kalp kası ve iskelet kası metabolizmasının yeteri kadar yağ asidi elde edilemediğinde yağ asidi oksidasyonundan glikoz oksidasyonuna geçtiği bildirilmektedir.<sup>(70,71)</sup> Sonuç olarak H-FABP eksikliği olan farelerin egzersizle hızla yorgun düşüp tükendiği, fiziksel

aktiviteye karşı azalmış bir tolerans gösterdiği izlenmiştir. Ayrıca daha yaşlı hayvanlarda lokalize kardiyak hipertrofi gelişmiştir.<sup>(69)</sup>

Meme glandı laktasyon sırasında belirgin olarak H-FABP eksprese eder.<sup>(72)</sup> Meme bezinde önceden mammary-derived growth inhibitör(MDGI) olarak tanımlanan büyüme regülatörünün H-FABP ve A-FABP karışımından oluştuğu saptanmıştır. MDGI aminoasit dizisi %95 oranında H-FABP ile benzerlik gösterir.<sup>(73,74)</sup> H-FABP'nin insan meme kanseri hücrelerinin büyümesini engellediği gösterildi.<sup>(75)</sup> Öte yandan H-FABP'nin aşırı ekspresyonu ve ablasyonunu içeren çalışmalar H-FABP'nin meme bezinin gelişimini ve fonksiyonunu düzenleyen bir rol oynamadığını gösterdi.<sup>(76,77)</sup> Dolayısıyla meme bezinde H-FABP'nin biyolojik fonksiyonu belirsiz ve tartışmalı bir halde kaldı.

H-FABP miyositlerde bol miktarda bulunur ve hücre hasarında hızlıca dolaşıma salınır. Kalp yetmezliği olan hastalarda myokardial hasarın değerlendirilmesinde sensitiftir. Akut myokardial hasarın erken belirteci olarak önerilmektedir. Ancak konsantrasyonu renal klirensten önemli ölçüde etkilenir bu yüzden böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım kısıtlılığı vardır.<sup>(49,58,78)</sup>

**Epidermal FABP:** FABP5, E-FABP, PA-FABP(psoriasis associated) olarak da bilinen epidermal FABP en çok cildin epidermal hücrelerinde sentezlenir. Dil, yağ dokusu, dendritik hücre, meme bezi, beyin, böbrek, karaciğer, akciğer ve testis dahil olmak üzere birçok organda bulunur. Bütün bu dokular FABP ailesinin diğer üyelerini de sentezledikleri için E-FABP'nin kesin işlevini aydınlatmak zordur.<sup>(49,50,79)</sup>

A-FABP ve E-FABP'leri eksik olan farelerde yapılan çalışmalarda E-FABP'nin sistemik glikoz ve lipid metabolizmasında rolü olduğu gösterilmiştir. A-FABP gen ablasyonu olduğunda adipoz dokuda E-FABP ekspresyonu artar. Ancak makrofajlarda A-FABP gen delesyonu E-FABP artışına yol açmaz. Bu iki proteinin dokularda bağımsız fonksiyonları olduğu ileri sürülmektedir.<sup>(53,58)</sup>

Karaciğerdeki E-FABP'nin tamamen veya kısmen olmadığı bir çalışmada bu durum, H-FABP'nin aşırı ekspresyonuyla telafi edilmiştir. Ayrıca E-FABP -/- olan farelerin karaciğerlerinde morfolojik ya da histolojik değişiklik görülmemiştir. Epidermisteki E-FABP kaybı ise epidermal membranın yağ asidi kompozisyonunu

değiştirmemiştir. Ancak bu farelerde transepidermal su kaybında küçük bir azalma olmuştur.<sup>(80)</sup>

Yapılan başka bir çalışmada ise benign, non-metastatik sıçan meme epitel hücre serisinde E-FABP'nin aşırı ekspresyonunun metastazı indükleyebileceği gösterilmiştir. Bu durum H-FABP ve B-FABP için bildirilen tümör büyümesini engelleyen etkilere ters yönde görünmektedir. Ayrıca E-FABP'nin retinoik asidin aktivasyonu ile sağkalım yollarını etkilediği de bildirilmiştir.<sup>(81)</sup> Hepsi birlikte ele alındığında FABP işlevinin tam olarak keşfedilmemiş olan tümörögenезis ile bağlantılı olduğu ilginç olasılıklar vardır.<sup>(49)</sup>

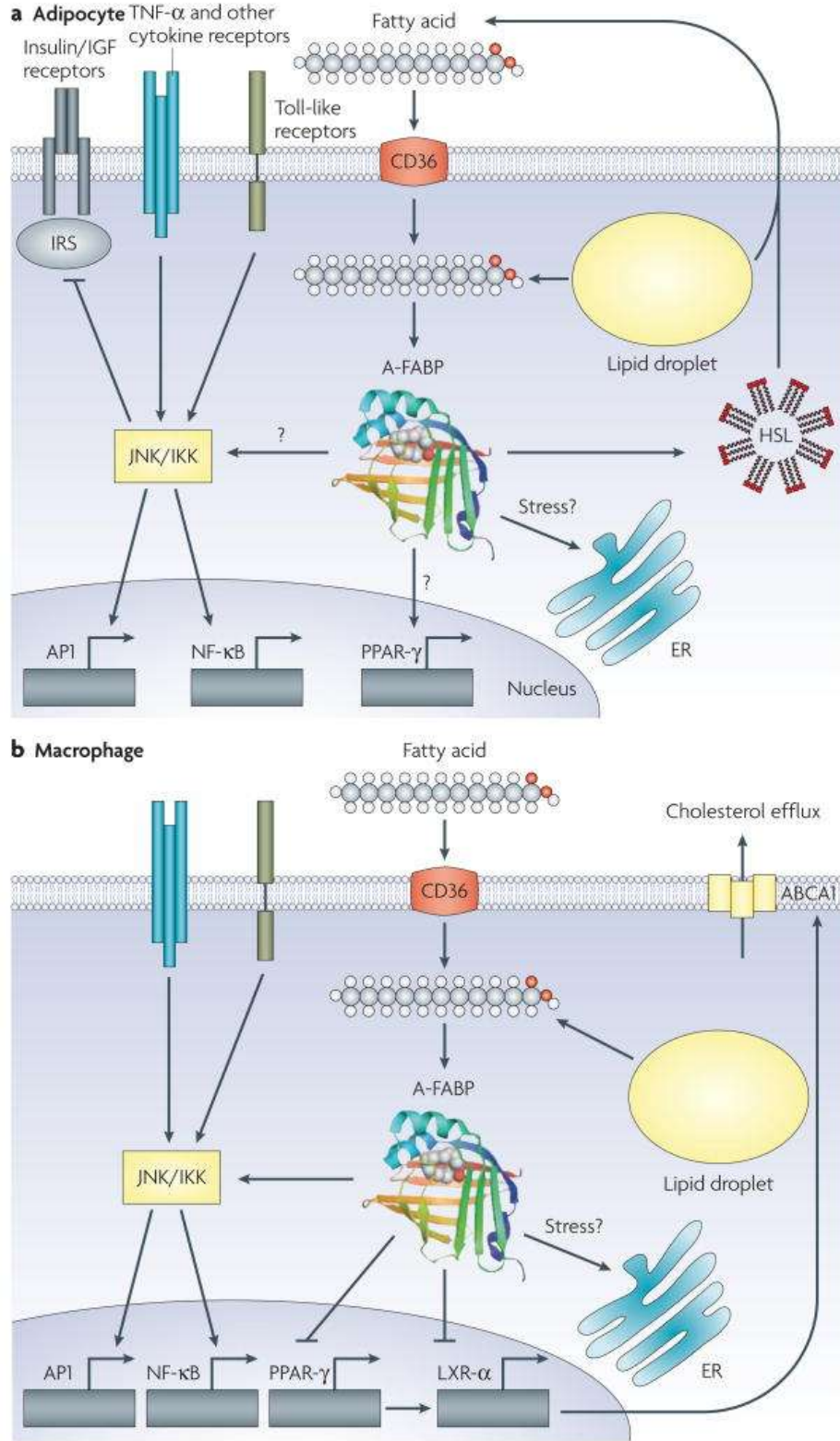
**Beyin FABP:** FABP-7 veya B-FABP fetal beyinde erişkin beyninden daha çok bulunur. Ekspresyonu nöronal ve glial hücre farklılaşması ile ilişkilidir. Embriyonik dönemde fare beyninin çeşitli bölgelerinde eksprese edilir. Farklılaşmanın ilerleyen dönemlerinde ise ekspresyonu azalır. Özellikle preperinatal evrede beyin radial glia hücrelerinde güçlü bir şekilde eksprese edilirken beyaz cevherin matür gliasında zayıf olarak eksprese edilir.<sup>(49,53,78)</sup> B-FABP çoklu doymamış yağ asitleri(özellikle dokosaheksaenoik asit) için kuvvetli afinitesiyle diğer FABP'lerden ayırt edilir. Bu çok uzun zincirli yağ asidi sinir sistemi için önemli bir besleyici olduğundan B-FABP için doğal ligand olarak kabul edilir.<sup>(82)</sup>

Down sendromu ve şizofreni hastalarında B-FABP'nin patolojik olarak aşırı eksprese edildiği gösterildi.<sup>(83,84)</sup> Ancak ilginç bir şekilde B-FABP eksikliği olan farelerde şizofreninin tipik bir davranışı olan azalmış duygusal tepkiler görüldü.<sup>(84,85)</sup>

B-FABP'nin meme bezinde belirgin şekilde eksprese edildiği ve bu aşırı ekspresyonun bir fare meme kanseri modelinde tümör progresyonunu engellediği gösterildi.<sup>(86,87)</sup>

**Adiposit FABP:** A-FABP ve FABP4 adıyla bilinen bu proteine, periferik myelin protein2(M-FABP) ile olan yüksek gen dizilimi benzerliği(%67) nedeniyle aP2 de denilmektedir.<sup>(88)</sup> Özellikle yağdokusunda, monosit ve makrofajlarda yüksek oranda eksprese edilen küçük lipid bağlayıcı bir proteindir. Tüm FABP ailesi içinde FABP4 en iyi karakterize edilen ve en çok dikkat çeken biyolojiye sahip izoformdur.(şekil-2) Adipositlerde makrofajlardan 10000 kat daha fazla eksprese edilir. FABP4'ün ekspresyonu büyük ölçüde adipositlerin farklılaşması sırasında

düzenlenir. mRNA'sı transkripsiyonel olarak insülin, yağ asitleri ve PPAR- $\gamma$ (peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$ ) tarafından kontrol edilir.<sup>(58,61,89)</sup>



**Şekil 2:** FABP4'ün adiposit ve makrofajdaki fonksiyonları<sup>(49)</sup>

FABP4'ün adipositlerde PPAR-  $\gamma$  aktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir.<sup>(90,91)</sup> Ayrıca hormon duyarlı lipaz ile etkileşerek katalitik aktivitesini modüle eder. Ayrıca JNK(c-Jun N-terminal kinases) / IKK(inhibitör of kappa kinase) ve adipositteki insülin aktivitesi yoluyla enflamatuar yanıtları inhibe eden bir çok sinyal yolağına entegre olur. Yağ asidi girişini düzenlemenin yanında FABP4 uzak hedef dokularda etki eden adiposit lipid hormon üretiminin kontrolünde de önemli rol oynar.<sup>(49,58)</sup> Yapılan çalışmalarda FABP4 eksikliği olan obez farelerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin azaldığı görülmüş ama zayıf farelerde FABP4'ün insülin duyarlılığına etkisi gözlenmemiştir.<sup>(92,93)</sup> Bu farklılığın sebebi obezlerde yağ dokuda makrofaj infiltrasyonunun artması olabilir. Adipositlerdeki FABP4 kaybı ise normal adipositlerde sadece çok küçük miktarda bulunan E-FABP'nin aşırı sentezlenmesi ile telafi edilmiştir. Bu durum makrofajlarda görülmemektedir. FABP4 eksikliği olan bu farelerden elde edilen adipositler, in vivo ve in vitro lipolizin verimliliğini düşürmüştür.<sup>(94,95)</sup> Bunun sebebi olarak FABP4'ün hormon duyarlı lipazı bağlama ve aktive etme yeteneği düşünülmüştür ancak henüz kanıtlanmamıştır. FABP4 eksikliğinde bu mekanizmanın lipolizi nasıl değiştirdiği de bilinmemektedir.<sup>(94)</sup>

Makrofajlarda ise FABP4 enflamatuar etkisinin yanında PPAR-  $\gamma$  inhibisyonuna neden olur. FABP4 yokluğunda fare makrofajlarında birçok proenflamatuar sitokin((TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, MCP-1 gibi) ve enzimin((iNOS, COX2 gibi) üretim ve fonksiyonunun azaldığı saptanmıştır. Buna rağmen insanlardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir.<sup>(58,96)</sup>

FABP4 makrofajlarda kolesterol akışını PPAR-  $\gamma$ / LXR- $\alpha$ (liver x receptor- alfa)/ ABCA1 (ATP binding cassette transporter A1)yolağının inhibisyonu ile düzenler. Ayrıca makrofajlarda köpük hücre oluşumuna katılır. FABP4 eksikliği olan farelerde makrofajlardan kolesterol çıkışının arttığı gösterilmiştir.<sup>(97)</sup>

Hem makrofajlarda hem adipositlerde lipid sinyallerini organellere entegre etme konusunda FABP4'ün rolü önemlidir. Hayvan çalışmalarında FABP4'ün metabolik ve inflammatuar yolakları düzenleme aracılığıyla metabolik sendrom, kronik inflamasyon ve obeziteyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>(98)</sup>

FABP4 major olarak adipositlerden salınır. Dolaşımında bol miktarda bulunur ancak biyolojik olarak aktif olup olmadığı henüz net değildir. FABP4'ün yüksek serum seviyelerinin obezite, meme kanseri gelişimi ve prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>(58,99)</sup> Mesane tümörlerinde ise FABP4 ekspresyonunun azalması tümörün evresi ve grade ile ilişkili bulunmuştur.<sup>(100)</sup>

FABP4'ün ekspresyonu in vitro olarak kolesterolü azaltan statinlerle suprese olmuştur. Makrofajlarda total FABP4 eksikliği, apolipoprotein E eksikliği olan farelerde ateroskleroza karşı dramatik bir koruma sağlamıştır. Yüksek kolesterol içeren diyetlerin verilip verilmemesi bu durumu değiştirmemiştir. FABP4 eksikliğinin ateroprotektif etkisinin predominant olarak makrofaj içindeki fonksiyonlarından kaynaklandığı kemik iliği transplantasyon çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu çalışmalar FABP4'ün metabolik ve enflamatuar yanıtları entegre etme yeteneği ve makrofajlarda ve adipositlerdeki farklı aktiviteleri sayesinde metabolik sendromun komponentlerinin gelişmesinde merkezi bir rol oynadığını göstermiştir.<sup>(49,58)</sup>

Yapılan bir araştırmada FABP'ün insan bronşial epitel hücrelerinde spesifik koşullarda eksprese edildiği gösterilmiştir. FABP4'ün indüksiyonu astım gelişiminde önemli rolü olan T helper 2(Th2), IL4 ve IL13'e cevap vermektedir. FABP4 eksikliği olan farelerde havayolu inflamasyonundan dramatik bir koruma tespit edildi. Bu da astıma karşı olası koruma olabileceğini gösterdi.<sup>(101)</sup> Buna ek olarak lipoblastom ve liposarkomda FABP4 ekspresyonu saptandı ancak diğer benign yağ doku tümörleri ve malign bağdoku tümörlerinde bu durum saptanmadı.<sup>(102)</sup>

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada FABP4'ün adipositlerden salındığı ve serumda bol miktarda bulunduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak FABP4 konsantrasyonunun obezite, tip2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>(103,104,105)</sup> 2016'da yapılan bir çalışmada FABP4'ün gestasyonel diyabetes mellitus için prediktif değeri olduğu gösterilmiştir.<sup>(106)</sup>

### **2.2.3 FABP4'ÜN TERAPÖTİK OLARAK HEDEFLENMESİ**

FABP4 metabolik ve enflamatuar yollarla ilişkilidir. Obezite, insülin direnci, tip2 diyabetes mellitus, hepatosteatoz, ateroskleroz ve astım üzerinde dramatik etkileri vardır. FABP fonksiyonunu modifiye eden farmakolojik ajanların

geliştirilmesi lipid sinyal yollarının, enflamatuar cevapların ve metabolik regülasyonun spesifik kontrolünü sağlar ve bu sayede çoklu endikasyonu olan yeni ilaç sınıfları oluşturur.<sup>(58)</sup> Yapılan bir çalışmada, izoform spesifik ve biyolojik olarak aktif olan sentetik FABP4 inhibitörü rapor edilmiş ve deneysel modellerde FABP4'ün kimyasal inhibisyonunun insülin direnci, diyabet, yağlı karaciğer ve ateroskleroza karşı potansiyel terapötik strateji oluşturabileceği gösterilmiştir.<sup>(107)</sup> Oral olarak aktif olan BMS309403, FABP4'ün potent ve selektif inhibitörüdür. FABP4'ün iç kısmında yer alan yağ asidi bağlayan cep ile etkileşerek yağ asitlerinin bağlanmasını engeller.<sup>(108)</sup> FABP4'ün inhibisyonu obezite ve diyabeti olan fare modellerinde glikoz metabolizmasını iyileştirir ve insülin duyarlılığını artırır. Ayrıca insülin direnci ve obezitesi olan fare modellerinde obezite ve yağlı karaciğer infiltrasyonu ile ilişkili enflamatuar mediatörlerin ekspresyonunun supresyonunu sağlar.<sup>(49)</sup>

2011 yılında yapılan bir çalışmada FABP4 konsantrasyonları bel çevresi, kan basıncı, dislipidemi, açlık insülini ve insülin direnci ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu durum FABP4'ün sistemik insülin duyarlılığının merkezi regülatörü olduğunu düşündürebilir.<sup>(111)</sup>

İnsan FABP4 geninin promoter bölgesinde genetik bir varyasyon belirlenmiştir. Bu varyasyon koaktivatörün bağlanmasını etkiler ve FABP4 transkripsiyonunu anlamlı ölçüde azaltır. Bunun sonucunda bu alleli taşıyan kişilerde yağ dokusunda FABP4 ekspresyonu azalır. Büyük bir popülasyon örneğinde FABP4 varyantına sahip olan bireylerin daha düşük trigliserid düzeyine, azalmış kardiyovasküler risklere sahip oldukları ve obezite ile ilişkili tip 2 diyabetten korundukları gösterilmiştir.<sup>(109)</sup> Yağ asidi bağlayıcı proteinleri bloke etme kavramı yeni bir yaklaşımdır ancak FABP4 inhibitörlerini hastaların tedavisinde kullanmaya başlamadan önce olası yan etkileri hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.<sup>(110)</sup> Eğer başarılı olursa FABP4'ün inhibe edilmesi obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, yağlı karaciğer gibi birçok metabolik hastalık ile ateroskleroz ve astım üzerine etkili değişik bir terapötik ilaç sınıfı oluşturabilir.<sup>(58)</sup>

### 3.MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniğine ve genel dahiliye polikliniğine başvuran 20 tip1 diyabetik hasta, 46 tip2 diyabetik hasta ve 23 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden 5cc kan alınıp süratle oda ısısında 3000 devirde santrifüj edildi. Serum örnekleri çalışılincaya kadar -80 derecede muhafaza edildi. Serum örnekleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında elisa yöntemi ile çalışıldı. Hastaların bilgileri ise poliklinik takip dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden incelendi.

Çalışmaya alınma kriterleri hasta grubu için 18-75 yaş arası tip1 ve tip2 diyabetli olmak, sağlıklı gönüllüler içinse OGTT'de diyabet saptanmamış olmak, ailede diyabet öyküsü olmaması ve hasta grubu ile benzer yaş ve cinste olmak olarak belirlendi. Sekonder diyabet, spesifik diyabet(MODY, LADA), son dönem kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, yakın zamanda geçirilmiş MI ve inme, alkolizm, malignite, gebelik ve laktasyon durumunda olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Poliklinik takip dosyasında veya biyokimyasal parametrelerinde eksik veri bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların son başvuru anındaki kayıtlarından ve alınan anamnezden yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi, ek hastalıklar, kan basıncı, diyabet yaşı, kullanılan ilaçlar, c-peptit, insülin, kreatinin, microalbumin, lipid profili, albümin, AST, ALT, ALP, CRP, HbA1c verileri edinildi. Vücut kütle indexi  $BMI = \frac{\text{ağırlık(kg)}}{\text{boy}^2(\text{m})}$  formülü ile hesaplandı.  $HOMA = \frac{\text{açlık glikozu(mg/dl)} * \text{açlık insülini(IU/ml)}}{405}$  formülü ile hesaplandı. Diyabet yaşı hasta ve yakınının verdiği anamnez doğrultusunda değerlendirildi. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında yapılmış kan sonuçları veri olarak değerlendirmeye alındı. Biyokimya sonuçları en az 8 saatlik gece açlığından sonra sabah alınan kan örnekleriydi.

FABP4 seviyelerinin HbA1c, HOMA, c-peptit, diyabet tipi, diyabet yılı, BMI, lipid profili ve komplikasyonlarla ilişkisi araştırıldı.



### **3.1 İSTATİSTİK METOD**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA ( Tukey test ), Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

#### **3.1.1 Etik Kurul**

Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı Fatih Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.06.2017 tarihinde 1020 sayılı karar ile onay almıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniğine ve genel dahiliye polikliniğine başvuran 20 tip1 diyabetik hasta, 46 tip2 diyabetik hasta ve 23 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Hastaların verdiği anamnezden ve hastane otomasyon sisteminden yaş, cins, boy, kilo, bel çevresi, kan basıncı, diyabet yaşı, ek hastalıkları, c-peptit, insülin, kreatinin, microalbumin, lipid profili, albümin, AST, ALT, ALP, CRP, HbA1c, kullanılan ilaçlar bilgileri edinildi. FABP4 içinse 5cc kan alınarak hastanemiz biyokimya laboratuvarında ayrıca çalıştırıldı.

Çalışmamızda incelenen tüm veriler tablo10 ve tablo11 de gösterilmiştir.

**Tablo 10:** Çalışma Verileri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	23.0 - 75.0	52.0	51.5 ± 13.8
Cinsiyet	Erkek		34 38.2%
	Kadın		55 61.8%
Boy	149.0 - 193.0	161.0	163.0 ± 9.4
Kilo	49.0 - 130.0	76.0	77.0 ± 14.4
BMI	20.1 - 47.6	27.5	29.1 ± 5.7
Bel Çevresi	68.0 - 132.0	87.0	87.5 ± 12.2
SAB	100.0 - 180.0	120.0	122.1 ± 14.4
DAB	70.0 - 100.0	80.0	78.5 ± 6.2
DM Yılı	1.0 - 30.0	9.0	10.3 ± 7.0
AKŞ	80.0 - 432.0	144.0	163.7 ± 74.7
İnsülin	2.2 - 63.0	10.8	14.9 ± 12.4
Homa	0.6 - 30.4	3.7	6.5 ± 6.5
Hba1c	5.0 - 14.6	7.3	7.7 ± 2.1
C-Peptid	0.0 - 9.0	1.6	1.7 ± 1.3
Kreatin	0.4 - 1.6	0.7	0.8 ± 0.2
Microalbumin	0.1 - 2019.0	8.3	78.6 ± 281.1
TK	124.0 - 462.0	201.0	211.3 ± 57.1
LDL	58.0 - 241.0	123.0	128.3 ± 40.3
HDL	27.0 - 84.0	50.0	51.1 ± 11.4
TG	40.0 - 1951.0	128.0	167.4 ± 205.6
ALB	2.8 - 5.2	4.2	4.2 ± 0.3
AST	8.0 - 37.0	19.0	20.0 ± 5.7
ALT	6.0 - 55.0	19.0	20.8 ± 9.6
ALP	25.0 - 170.0	69.0	73.2 ± 24.1
CRP	0.0 - 9.0	0.2	0.6 ± 1.4
FABP4 (x10 <sup>3</sup> )	8.4 - 149.6	37.6	44.6 ± 27.2

**Tablo 11: Çalışma Verileri**

	n	%
HT	36	40.4%
HL	35	39.3%
KAH	7	7.9%
SVH	0	0.0%
KKY	1	1.1%
AF	1	1.1%
KBY	8	9.0%
ACE	15	16.9%
ARB	21	23.6%
B Bloker	16	18.0%
Tiazid	21	23.6%
KKB	12	13.5%
A Bloker	2	2.2%
İnsülin	46	51.7%
Metformin	29	32.6%
DDP4	27	30.3%
Glitazon	4	4.5%
SÜ	11	12.4%
Statin	25	28.1%
Fibrat	4	4.5%

Tip 2 diyabet grubunda hastaların yaşları tip 1 ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Kontrol grubunda hastaların yaşları tip 1 diyabet grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Tablo 12) Tip 2 diyabet grubunda yaş ortalaması  $60.3 \pm 9.1$  olan 21 erkek 25 kadın, tip 1 diyabet grubunda yaş ortalaması  $36.5 \pm 7.2$  olan 10 erkek 10 kadın, kontrol grubunda ise yaş ortalaması  $47.0 \pm 12.6$  olan 3 erkek 20 kadın bulunmakta idi.

Tip 1 ve tip 2 diyabet grubunda kadın hasta oranı kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. Tip 1 ve tip 2 diyabet grupları arasında cinsiyet dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

Tip 1, tip 2 diyabet ve kontrol grubunda hastaların boyları anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

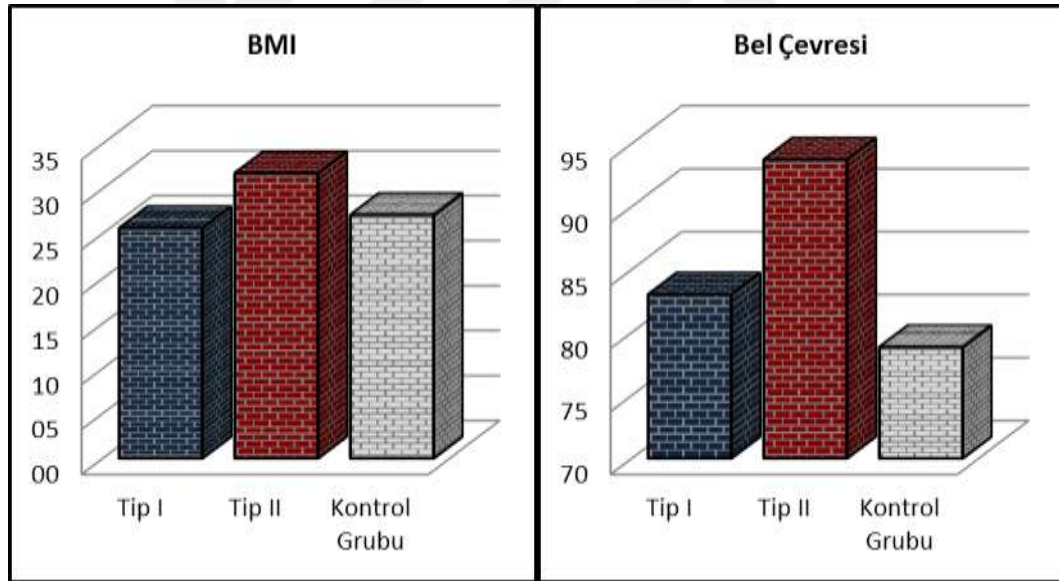
Tip 2 diyabet grubunda ağırlık, BMI değeri, bel çevresi, sistolik basınç, diastolik basınç tip 1 ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Tip 1 diyabet ve kontrol grupları arasında ağırlık, BMI değeri, bel çevresi, sistolik basınç, diastolik basınç anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

Tip 1 ve tip 2 diyabet grupları arasında diabet süresi anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

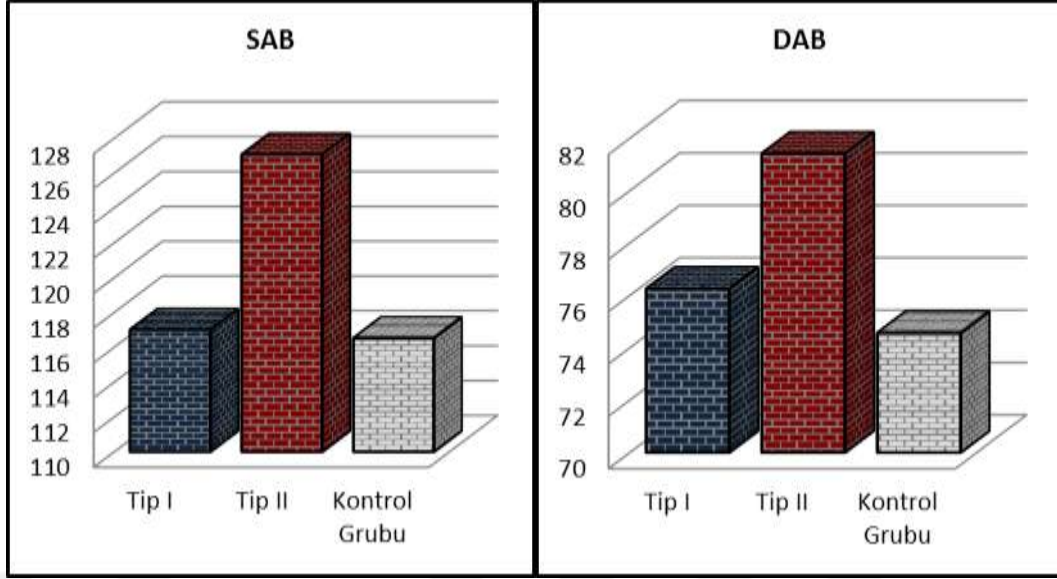
**Tablo 12:** Çalışma gruplarının genel özellikleri

		Tip I		Tip II		Kontrol Grubu		p
		Ort.±s.s.	Med	Ort.±s.s.	Med	Ort.±s.s.	Med	
Yaş		36.5 ± 7.2	35.0	60.3 ± 9.1	61.5	47.0 ± 12.6	44.0	<b>0.000</b> <sup>A</sup>
Cinsiyet	Erkek	10	50.0%	21	45.7%	3	13.0%	<b>0.015</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Kadın	10	50.0%	25	54.3%	20	87.0%	
Boy		165.1 ± 7.9	162	163.0 ± 10.9	161	161.1 ± 7.0	160	0.341 <sup>K</sup>
Kilo		69.5 ± 9.5	68.0	83.7 ± 15.0	82.0	70.3 ± 10.3	68.0	<b>0.000</b> <sup>K</sup>
BMI		25.6 ± 3.9	24.7	31.7 ± 6.0	30.1	27.0 ± 3.4	26.1	<b>0.000</b> <sup>K</sup>
Bel Çevresi		83.0 ± 6.1	84.0	93.7 ± 12.3	91.0	78.8 ± 8.8	78.0	<b>0.000</b> <sup>K</sup>
SAB		117.0 ± 10.8	115	127.1 ± 17.0	120	116.5 ± 5.7	120	<b>0.006</b> <sup>K</sup>
DAB		76.3 ± 5.3	80.0	81.4 ± 5.8	80.0	74.6 ± 4.7	75.0	<b>0.000</b> <sup>K</sup>
DM Yılı		11.3 ± 8.0	11.0	9.8 ± 6.5	8.5			0.567 <sup>m</sup>

<sup>A</sup> ANOVA (Tukey test) / <sup>K</sup> Kruskal-wallis (<sup>m</sup> Mann-whitney u test) / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test (Fischer test)



**Şekil 3:** Çalışma gruplarında BMI ve bel çevresi düzeyleri



**Şekil 4:** Çalışma gruplarında SAB ve DAB düzeyleri

Tip 1 ve tip 2 diyabet grubunda AKŞ değeri, insülin değeri, HOMA değeri, HbA1c değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Tip 1 ve tip 2 diyabet grupları arasında AKŞ değeri, insülin değeri, HOMA değeri, HbA1c değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 13)

Tip 1 ve tip 2 diyabet grubunda C-peptid değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. Tip 1 diyabet grubunda C-peptid değeri tip 2 diyabet grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. (Tablo 13)

Tip 1, tip 2 diyabet ve kontrol grubunda kreatin değeri, mikroalbumin değeri, TK değeri, LDL değeri, TG değeri, albumin değeri, AST değeri, ALT değeri, FABP4 değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 13)

Tip 2 diyabet grubunda HDL değeri tip 1 ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. Tip 2 diyabet grubunda ALP değeri tip 1 ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Tip 1 diyabet ve kontrol grupları arasında HDL değeri, ALP değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 13)

**Tablo 13:** Çalışma gruplarının laboratuvar verileri

	Tip I		Tip II		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.	Med	Ort.±s.s.	Med	Ort.±s.s.	Med	
AKŞ	190.8 ± 75.2	169	187.7 ± 70.7	168	92.3 ± 5.5	92	<b>0.000</b> <sup>K</sup>
İnsülin	18.8 ± 16.3	15.2	16.8 ± 12.2	13.7	7.5 ± 2.3	7.5	<b>0.000</b> <sup>K</sup>
Homa	8.8 ± 7.4	7.9	7.8 ± 6.6	6.5	1.7 ± 0.6	1.8	<b>0.000</b> <sup>K</sup>
Hba1c	8.6 ± 1.5	8.9	8.5 ± 2.0	8.0	5.4 ± 0.3	5.4	<b>0.000</b> <sup>K</sup>
C-Peptid	0.3 ± 0.4	0.1	1.8 ± 1.4	1.6	2.5 ± 0.5	2.4	<b>0.000</b> <sup>K</sup>
Kreatin	0.8 ± 0.2	0.8	0.8 ± 0.3	0.8	0.7 ± 0.1	0.7	0.542 <sup>K</sup>
Microalbumin	157.9 ± 493.2	4.7	78.0 ± 215.8	11.3	10.8 ± 10.7	7.5	0.052 <sup>K</sup>
TK	200.1 ± 47.5	193	213.7 ± 60.7	211	216.3 ± 58.5	203	0.542 <sup>K</sup>
LDL	120.3 ± 39.3	114	128.9 ± 35.9	127	133.9 ± 49.4	124	0.540 <sup>A</sup>
HDL	54.2 ± 11.0	52	47.2 ± 9.0	47	56.3 ± 13.3	55	<b>0.002</b> <sup>A</sup>
TG	125.2 ± 48.2	115	200.2 ± 273.6	150	138.3 ± 96.0	111	0.054 <sup>K</sup>
ALB	4.3 ± 0.5	4.3	4.2 ± 0.3	4.2	4.2 ± 0.3	4.2	0.113 <sup>K</sup>
AST	19.7 ± 5.2	20.0	20.1 ± 6.2	19.0	19.9 ± 5.4	18.0	0.941 <sup>K</sup>
ALT	22.0 ± 6.2	22.0	21.2 ± 11.6	18.0	19.1 ± 7.5	18.0	0.258 <sup>K</sup>
ALP	59.4 ± 13.4	60.5	83.2 ± 26.4	76.5	65.2 ± 17.4	63.0	<b>0.000</b> <sup>K</sup>
CRP	0.2 ± 0.2	0.2	1.0 ± 1.9	0.4	0.3 ± 0.3	0.2	0.052 <sup>K</sup>
FABP4 (x10 <sup>3</sup> )	41.6 ± 24.6	36.0	50.2 ± 31.2	39.4	36.1 ± 17.1	34.3	0.175 <sup>K</sup>

<sup>A</sup> ANOVA (Tukey test) / <sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test )

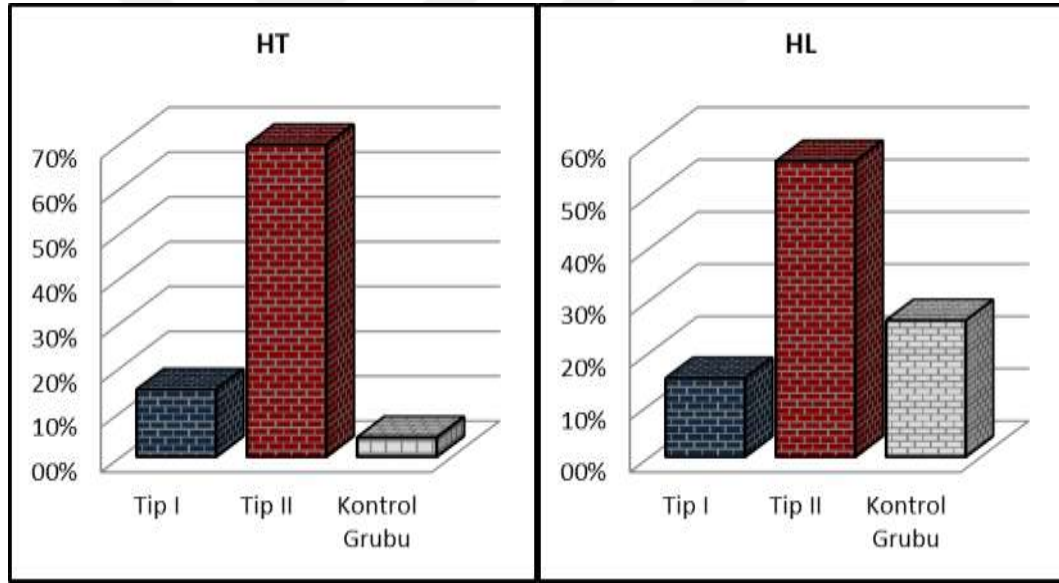
Tip 2 diyabet grubunda HT oranı, HL oranı tip 1 ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Tip 1 diyabet ve kontrol grupları arasında HT oranı, HL oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

Tip 1, tip 2 diyabet ve kontrol grubunda KAH oranı, SVH oranı, KKY oranı, AF oranı, KBY oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

**Tablo 14:** Çalışma gruplarındaki ek hastalıklar

		Tip I		Tip II		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	n	%	
HT	(-)	17	85.0%	14	30.4%	22	95.7%	<b>0.000</b> <sup>x²</sup>
	(+)	3	15.0%	32	69.6%	1	4.3%	
HL	(-)	17	85.0%	20	43.5%	17	73.9%	<b>0.002</b> <sup>x²</sup>
	(+)	3	15.0%	26	56.5%	6	26.1%	
KAH	(-)	18	90.0%	41	89.1%	23	100.0%	p > 0.05 <sup>x²</sup>
	(+)	2	10.0%	5	10.9%	0	0.0%	
SVH	(-)	20	100.0%	46	100.0%	23	100.0%	_ <sup>x²</sup>
	(+)	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
KKY	(-)	20	100.0%	45	97.8%	23	100.0%	p > 0.05 <sup>x²</sup>
	(+)	0	0.0%	1	2.2%	0	0.0%	
AF	(-)	20	100.0%	45	97.8%	23	100.0%	p > 0.05 <sup>x²</sup>
	(+)	0	0.0%	1	2.2%	0	0.0%	
KBY	(-)	19	95.0%	39	84.8%	23	100.0%	p > 0.05 <sup>x²</sup>
	(+)	1	5.0%	7	15.2%	0	0.0%	

<sup>x²</sup> Ki-kare test (Fischer test)



**Şekil 5:** Çalışma gruplarında HT ve HL oranları

Tip 1 ve tip 2 diyabet grubunda ACE kullanım oranı kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Tip 1 ve tip 2 diyabet grupları arasında ACE kullanım oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

Tip 2 diyabet grubunda ARB, tiazid, metformin, DDP4-i, sülfonilüre, statin kullanım oranı tip 1 ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti.

Tip 1 diyabet ve kontrol grupları ARB, tiazid, metformin, DDP4-i, sülfonilüre, statin kullanım oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

Tip2 diyabet grubunda beta bloker oranı, KKB oranı kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Tip 1 diyabet grubunda beta bloker oranı, KKB oranı tip 2 diyabet ve kontrol grubundan anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

Tip 1 ve tip 2 diyabet grubunda insülin kullanım oranı kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Tip 1 diyabet grubunda insülin kullanım oranı tip 2 diyabet grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Tablo 15)

Tip 1, tip 2 diyabet ve kontrol grubunda alfa bloker, pioglitazon, fenofibrat kullanım oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

**Tablo 15:** Çalışma gruplarında ilaç kullanım oranları

		Tip I		Tip II		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	n	%	
ACE	(-)	15	75.0%	36	78.3%	23	100.0%	<b>0.041</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	5	25.0%	10	21.7%	0	0.0%	
ARB	(-)	19	95.0%	27	58.7%	22	95.7%	<b>0.000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	1	5.0%	19	41.3%	1	4.3%	
B Bloker	(-)	18	90.0%	33	71.7%	22	95.7%	<b>0.029</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	2	10.0%	13	28.3%	1	4.3%	
Tiazid	(-)	19	95.0%	27	58.7%	22	95.7%	<b>0.000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	1	5.0%	19	41.3%	1	4.3%	
KKB	(-)	19	95.0%	35	76.1%	23	100.0%	<b>0.011</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	1	5.0%	11	23.9%	0	0.0%	
A Bloker	(-)	20	100.0%	44	95.7%	23	100.0%	p > 0.05 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	0	0.0%	2	4.3%	0	0.0%	
İnsülin	(-)	0	0.0%	20	43.5%	23	100.0%	<b>0.000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	20	100.0%	26	56.5%	0	0.0%	
Metformin	(-)	20	100.0%	17	37.0%	23	100.0%	<b>0.000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	0	0.0%	29	63.0%	0	0.0%	
DDP4	(-)	20	100.0%	19	41.3%	23	100.0%	<b>0.000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	0	0.0%	27	58.7%	0	0.0%	
Glitazon	(-)	20	100.0%	42	91.3%	23	100.0%	p > 0.05 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	0	0.0%	4	8.7%	0	0.0%	
SÜ	(-)	20	100.0%	35	76.1%	23	100.0%	<b>0.003</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	0	0.0%	11	23.9%	0	0.0%	
Statin	(-)	17	85.0%	24	52.2%	23	100.0%	<b>0.000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	3	15.0%	22	47.8%	0	0.0%	
Fibrat	(-)	19	95.0%	44	95.7%	22	95.7%	p > 0.05 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	1	5.0%	2	4.3%	1	4.3%	

<sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test (Fischer test)



FABP4 değeri ile yaş, BMI, bel çevresi, sistolik basınç, diastolik basınç, diabet süresi, insülin değeri, HOMA değeri, TG değeri, ALP değeri, CRP değeri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) pozitif korelasyon mevcuttu. FABP4 değeri ile albumin değeri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) negatif korelasyon mevcuttu. FABP4 değeri ile AKŞ değeri, HbA1c değeri, C-peptid değeri, kreatin değeri, mikroalbumin değeri, TK değeri, LDL değeri, HDL değeri, AST değeri, ALT değeri arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon yoktu. (Tablo 16)

**Tablo 16:** FABP4'ün çalışma verileriyle kıyaslanması

		Yaş	BMI	Bel Ç.	SAB	DAB	DM Yıl
FABP4	r	0.366	0.503	0.416	0.362	0.237	0.313
	p	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.025</b>	<b>0.010</b>
		AKŞ	İnsülin	HOMA	HbA1C	C-Peptid	Kreatin
FABP4	r	0.126	0.268	0.252	0.152	0.068	0.118
	p	0.240	<b>0.011</b>	<b>0.017</b>	0.156	0.525	0.272
		Microalbumin	TK	LDL	HDL	TG	ALB
FABP4	r	0.179	0.061	0.019	-0.113	0.293	-0.330
	p	0.093	0.572	0.863	0.291	<b>0.005</b>	<b>0.002</b>
		AST	ALT	ALP	CRP		
FABP4	r	0.041	0.086	0.321	0.385		
	p	0.701	0.423	<b>0.002</b>	<b>0.000</b>		

Spearman Korelasyon

## 5. TARTIŞMA

Evrimsel seleksiyon FABP'lerin fonksiyonunu omurgasızlardan insanlara kadar korumuştur. Metabolik veya enflamatuvar cevaplar arasındaki yakın ilişki bu korumanın altını çiziyor olabilir<sup>(49)</sup>. FABP'ler hücrenin ekstrasükleer kompartmanları içinde yer alırlar. Organel zarlarıyla ve spesifik proteinlerle ilişkiler sayesinde ligandlarının sitoplazmadaki trafiklerini düzenlerler. FABP ailesinin birçok üyesi ligand bağımlı translokasyon yoluyla nükleer transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde direkt rol oynar.<sup>(58)</sup>

Bizim çalışmamızda hastanemiz diyabet ve genel dahiliye polikliniğine başvuran 46 tip2 diyabet, 20 tip1 diyabet, 23 sağlıklı gönüllü mevcuttu.

Tip 2 diyabet grubunda hastaların yaşları tip 1 ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Tip1 diyabetin genelde 30 yaşından önce, tip2 diyabetin ise genelde 30 yaşından sonra görülmesi bu durumla uyumludur.<sup>(1)</sup>

Tip 1 ve tip 2 diyabet grubunda kadın hasta oranı kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. Tip 1 ve tip 2 diyabet grupları arasında cinsiyet dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Literatürde tip2 diyabetli erişkinlerde cinsiyete bağlı diyet davranışlarında farklılıklar saptanan çalışmalar olsa da diyabetin cinsiyetle ilişkisini gösteren bir kanıt bulunmamaktadır.<sup>(112)</sup> Bizim çalışmamızda kontrol grubu genel dahiliye polikliniğine check up amacıyla başvuran bilinen hastalığı olmayan kişilerden toplanmıştır. Çalışmanın yapıldığı dönemde check up amacıyla daha çok kadınlar başvurmuş gibi görünmektedir.

Tip 2 diyabet grubunda ağırlık, BMI değeri, bel çevresi, sistolik basınç, diastolik basınç tip 1 ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Tip 1 diyabet ve kontrol grupları arasında ağırlık, BMI değeri, bel çevresi, sistolik basınç, diastolik basınç anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Tip2 diyabette hastaların sıklıkla obez veya kilolu oldukları bilinmektedir.<sup>(1)</sup> Tip2 diyabetik hastalarda çeşitli mekanizmalara bağlı hipertansiyon görülebilmektedir; bunlar arasında metabolik sendromun bir komponenti olarak, diyabetik nefropatiye bağlı ve renin anjiotensin aldosteron sisteminin aktivasyonuna bağlı mekanizmalar sayılabilir.<sup>(4,10)</sup> Ayrıca glisemik kontrol ile renin arasında doğrudan pozitif bir ilişki

olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>(113)</sup> Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da bu bilgilerle uyumludur. Tip1 diyabetin seyrinde de uzun dönemde hipertansiyon gelişebilir.<sup>(4)</sup> Tip1 diyabet grubunun hipertansiyon konusunda kontrol grubundan farklı çıkmaması hastaların yaş gruplarının kontrol grubundan daha düşük olması ile açıklanabilir. Tip1 diyabetik hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kiloluydular.<sup>(1)</sup>

Tip 1 ve tip 2 diyabet grupları arasında diabet süresi anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Tip1 diyabetin çok daha erken yaşlarda başladığı bilinmesine rağmen diyabet süreleri arasında anlamlı farklılık çıkmaması tip1 diyabet grubundaki hastaların yaşlarının anlamlı olarak daha düşük olması ile açıklanabilir.

Tip 1 ve tip 2 diyabet grubunda AKŞ değeri, insülin değeri, HOMA değeri, HbA1c değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Tip 1 ve tip 2 diyabet grupları arasında AKŞ değeri, insülin değeri, HOMA değeri, HbA1c değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Bu değerlerin tip1 ve tip2 diyabet kolunda farklı olmaması benzer glisemik regülasyonda olduklarını gösterir.

Tip 1 ve tip 2 diyabet grubunda C-peptid değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. Tip 1 diyabet grubunda C-peptid değeri tip 2 diyabet grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. İnsülinin öncü molekülü preproinsülin, mikrozomal enzimlerle proinsüline parçalanır. Proinsülinin yapısında B zincirinin karboksil ucu, A zincirinin amino ucu ile bir ara protein olan C-peptid aracılığı ile bağlanmış durumdadır. Golgi cisimciğinde proinsülin, insülin ve C-peptide ayrılır. C-peptid hücrelerden insülin ile aynı miktarda salınır.<sup>(46)</sup> Bu durumda mutlak insülin yokluğu ile karakterize bir hastalık olan tip1 diyabette c-peptidin yüksek olması beklenemez. Tip2 diyabette ise zamanla birlikte uzun süre yüksek plazma glukoz ve lipid düzeylerine maruz kalan pankreas  $\beta$  hücrelerinde glukotoksisite ve lipotoksisite olarak adlandırılan iki durum gelişir ve insülin sekresyonu bu fenomenlere bağlı olarak azalır.<sup>(114)</sup> Bununla birlikte c-peptidin de zamanla azalması beklenir.

Tip 1, tip 2 diyabet ve kontrol grubunda kreatin değeri, mikroalbumin değeri, TK değeri, LDL değeri, TG değeri, albumin değeri, AST değeri, ALT değeri, FABP4 değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Tip 2 diyabet grubunda HDL değeri tip 1 ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü.

Kreatinin değerlerinin farklı olmaması son dönem böbrek yetmezliği tanısı olan hastaların çalışma dışı bırakılmasından kaynaklanıyor olabilir. Tip1 diyabetli hastaların %35'inde tip2 diyabetli hastaların %5-15'inde diyabetik nefropati gelişmektedir. Bu durumun en erken belirtilerinden biri olan mikroalbuminüri, idrarla atılan albümin miktarının günde 30-300 mg düzeyinde olması demektir. 5 yıldan uzun süreli diyabeti olan hastaların %4-15'inde mikroalbuminüri görölmektedir.<sup>(115)</sup> Bizim alışmamızda tip1 diyabet grubunun ortalama diyabet yaşı 11.3±8.0 , tip2 diyabet grubunun ortalama diyabet yaşı 9.8±6.5 idi. Ortalama diyabet yaşları arasında anlamlı fark olmaması iki grup arasında mikroalbuminüri farkının olmamasını açıklayabilir. Mikroalbuminüriyi durdurmada en önemli etkenlerden biri hastayı normotansif hale getirmektir. Beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri kan basıncı düşüşüne sekonder mikroalbuminüriyi bir miktar engelleyebilir. Ancak ACE inhibitörleri ve ARB'ler hem proteinüriyi hem de glomerul filtrasyon hızını azaltarak mikroalbuminüriyi önlemede en önemli tedavi şeklini oluştururlar. Bu nedenle bu ilaçlar diyabetik hastalarda oldukça tercih edilmektedir.<sup>(38,39)</sup> Bizim alışmamızda da tip2 diyabetiklerin %21.7'si ACE-i, %41.3'ü ARB olmak üzere yoğun antihipertansif kullanımı mevcuttu. Bu durum mikroalbuminüri açısından kontrol grubundan farklı çıkmamasını açıklayabilir. Diyabette genellikle anormal lipid profiline yol açan multipl lipoprotein metabolizma bozuklukları mevcuttur. Dolaşımdaki lipoprotein seviyeleri, serum glikoz seviyeleri ve insülin etkinliğine oldukça bağımlıdır. Tip1 diyabette orta düzeyde bir glisemik kontrol bozukluğu LDL kolesterol ve trigliserid(TG) düzeyinde hafif bir artışa yol açarken, HDL kolesterol düzeyleri hemen hemen hiç etkilenmemektedir. Tip2 diyabet hastalarında ise insülin direnci sendromunun bir özelliği olarak diyabetik dislipidemi görölmektedir. Bunun tipik özelliği yüksek serum TG düzeyleri, düşük HDL kolesterol ve artmış LDL kolesteroldür.<sup>(116)</sup> Bizim alışmamızda ise literatürün aksine üç grup arasında TG ve LDL düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun sebebi tip2 diyabetiklerde %47.8, tip1 diyabetiklerde %15 olan statin kullanımı olabilir. Statinlerin HDL kolesterol üzerine etkisinin %10'u geçmemesi de çalışmamızdaki anlamlı HDL kolesterol farkını destekler. Literatürde karaciğer enzimlerinden ALT'nin insülin direnci, obezite ve inflamatuvar belirteçlerle anlamlı korelasyonu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>(117,118)</sup> Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında AST ve

ALT değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun sebebi olarak çalışmaya dahil edilen diyabetiklerin yeni tanı olmaması, hepsinin tedavi altında olması kabul edilebilir.

Büyük bir insan popülasyonunda 2012 yılında yapılan bir çalışmada FABP4'ün diyabet riskiyle pozitif ilişkisi olduğu gösterildi.<sup>(119)</sup> Ayrıca küçük bir Çinli popülasyonda yapılan 10 yıllık takip sonucunda FABP4'ün daha yüksek konsantrasyonlarında iki kat artmış diyabet riski olduğu görüldü.<sup>(104)</sup> Bizim çalışmamızda ise üç grup arasında FABP4 değerleri anlamlı farklılık göstermedi. 2015 yılında sitagliptin ile yapılan bir çalışmada DPP4 inhibitörlerinin serum FABP4 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir.<sup>(120)</sup> Çalışmamızdaki tip2 diyabetiklerin %58.7'sinin DPP4 inhibitörü kullanması bu durumla ilişkilendirilebilir. Belki kontrol grubundaki kişilerin bir kısmı da ilerleyen yaşlarında diyabet geliştireceklerdir. Bu konuda daha büyük popülasyonlarda yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tip 2 diyabet grubunda ALP değeri tip 1 ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Tip 1 diyabet ve kontrol grupları arasında ALP değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Literatürde glikoz metabolizmasının serum ALP düzeyleriyle ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. ALP'nin diyabette vasküler kalsifikasyona aracılık yaptığı düşünülmektedir.<sup>(121)</sup> Bizim çalışmamız da bu konuyu destekler niteliktedir. AST/ALT değerlerinin anlamlı fark göstermemesi de diyabette görülebilen nonalkolik steatohepatite bağlı olabilecek ALP yüksekliği ihtimalini dışlar. Ancak vasküler kalsifikasyonun iki ana risk faktörü olan diyabet ve metabolik sendrom ile ALP arasındaki ilişki henüz net olarak bilinmemektedir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tip 2 diyabet grubunda HT oranı, HL oranı tip 1 ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Tip 1 diyabet ve kontrol grupları arasında HT oranı, HL oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Diyabetlilerde hipertansiyon iki kat daha sık görülmektedir. Tip1 diyabetlilerde prevalans %10-30 arasında değişmekte iken tip2 diyabetlilerde tanı esnasında bu oran %40-50'dir. Ayrıca tip2 diyabette hipertansiyon metabolik sendrom komponentleri ile beraberken tip1 diyabette genellikle nefropatinin göstergesidir. Hiperlipidemi de tip2 diyabette

yine metabolik sendromun komponenti olarak görülmektedir.<sup>(1)</sup> Çalışmamızda çıkan sonuçlar da mevcut literatür bilgileri ile uyumludur.

Tip 1, tip 2 diyabet ve kontrol grubunda KAH oranı, SVH oranı, KKY oranı, AF oranı, KBY oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü, yeni geçirilmiş inme, son dönem böbrek yetmezliği ve ileri konjestif kalp yetmezliği olan hastaları çalışma dışı bıraktığımız için sonuçlar beklenen şekildedir.

FABP4 değeri ile yaş, BMI, bel çevresi, sistolik basınç, diastolik basınç, diyabet süresi, insülin değeri, HOMA değeri, TG değeri, ALP değeri, CRP değeri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) pozitif korelasyon mevcuttu. Obez ve diyabeti olan fare modellerinde yapılan bir çalışmada FABP4'ün inhibisyonunun glikoz metabolizmasını iyileştirdiği ve insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir. Yine FABP4'ün inhibisyonu obezite ve yağlı karaciğer infiltrasyonu ile ilişkili enflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunun supresyonunu sağlamıştır.<sup>(49)</sup> Dolaşımdaki FABP4 seviyelerinin yükselmesinin obezite, insülin direnci, diyabet, hipertansiyon, kardiyak disfonksiyon, ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>(122)</sup> Bizim çalışmamızda FABP4'ün CRP ile pozitif, albümin ile negatif korelasyonunun saptanması; CRP'nin pozitif, albüminin negatif akut faz reaktanı olması ile açıklanabilir. Bu sonuç FABP4'ün inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. ALP değerinin tip2 diyabet kolunda yüksek saptanması ve ALP'nin vasküler kalsifikasyonla ilişkilendirilmesi; FABP4 ve ALP arasındaki anlamlı korelasyonu desteklemektedir. Artmış plazma FABP4 konsantrasyonlarının özellikle kadınlarda aterojenik dislipidemi gelişimini öngörebilecek potansiyel bir metabolik bozukluk belirteci olabileceği düşünülmektedir.<sup>(123)</sup> FABP4'ün obez hastalarda HbA1c, BMI, HOMA, bel-kalça oranı, CRP, trigliserid düzeyleriyle anlamlı korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışma henüz tedavi almayan yeni tanı tip2 diyabetlilerde yapılmıştır.<sup>(124)</sup> Bizim çalışmamızda tip2 diyabet kolunda diyabet yaşı ortalama  $9.8 \pm 6.5$  idi. FABP4 ile HbA1c arasında anlamlı ilişki çıkmaması hastaların tedavi altında olmaları ile açıklanabilir. FABP4'ün renal fonksiyon ve erken diyabetik nefropati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>(125)</sup> Ancak bizim çalışmamızda FABP'ün mikroalbuminüri ile

ilişkisi bulunamamıştır. Bunun sebebi olarak tip1 grubunda %30, tip2 grubunda %73 olan RAAS blokeri kullanımını gösterilebilir.

FABP4'ün insülin direnci, diyabet, yağlı karaciğer ve ateroskleroz gibi metabolik sendrom komponentleri ile ilişkili olduğu göstermiştir.<sup>(103,104)</sup> Bizim çalışmamız da literatürü destekler niteliktedir.



## 6. SONUÇ

Diyabet bütün dünyayı ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. IDF'in son verilerine göre dünyada 415 milyon diyabet hastası vardır. Bu sayı her geçen yıl katlanarak artmaktadır. Ülkemizde ise 2013 PURE çalışmasına göre %15.2 diyabet prevalansı bulunmaktadır. Giderek artan büyük bir hasta kitlesi ile karşı karşıyayız. Diyabet neden olduğu mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla mortalite ve morbiditeyi etkilemekte ve ülkelerin sağlık harcamalarında artışa neden olmaktadır. Bu durum yeni tedavi arayışlarına yol açmaktadır. Diyabet alanında yapılan çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Yağ asidi bağlayıcı proteinler(FABP) hücrelerde lipid trafiğini düzenleyen, metabolik ve inflamatuvar yollarla kuvvetli ilişkisi olan bir grup moleküldür.<sup>(49)</sup> Özellikle FABP4 biyoformu en iyi anlaşılan ve üzerine en çok çalışılan formdur. FABP4'ün obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci, yağlı karaciğer gibi metabolik sendromla ilişkilendirilebilecek durumlarla anlamlı korelasyonu bulunduğu artık bilinmektedir. Biz de çalışmamızda FABP4'ün yaş, BMI, bel çevresi, sistolik basınç, diastolik basınç, diabet süresi, insülin değeri, HOMA değeri, TG değeri, ALP değeri, CRP ile anlamlı ilişkisi olduğunu bulduk. FABP4'ün insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi metabolik durumlar için bir gösterge olarak kullanılabilmesi kanaatindeyiz. Yağ asidi bağlayıcı proteinlerin daha iyi anlaşılması ile çağımızın hastalığı denilen metabolik sendromla mücadelede yeni bir kapı aralanmıştır. Oral olarak aktif olan BMS309403, FABP4'ün potent ve selektif inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Yağ asidi bağlayıcı proteinleri bloke etme kavramı yeni bir yaklaşımdır ancak FABP4 inhibitörlerini hastaların tedavisinde kullanmaya başlamadan önce olası yan etkileri hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.<sup>(110)</sup> Eğer başarılı olursa FABP4'ün inhibe edilmesi obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, yağlı karaciğer gibi birçok metabolik hastalık ile ateroskleroz üzerine etkili değişik bir terapötik ilaç sınıfı oluşturabilir.<sup>(58)</sup> Daha büyük popülasyonlarda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır ve yağ asidi bağlayıcı proteinler metabolik hastalıklar konusunda ümit vaat etmektedir.



## 7. KAYNAKLAR

1. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2017
2. Lee Goldman, Andrew I. Schafer; Goldman's Cecil Medicine Güneş Tıp Kitabevleri 24.baskı 2015: 1475-1504
3. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitabevleri 3.baskı 2012: 2078-2151
4. Stoller J, Michota F, Mandell B Cleveland Klinik İç Hastalıkları Endokrinoloji/ Nefroloji ve Hipertansiyon/ Kardiyoloji İstanbul Tıp Kitabevi 5.baskı 2014: 28-43
5. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL :Diabetes and its management 5 th ed. Blackwell Co. P:3 1996
6. International Diabetes Federation (IDF), Diabetes Atlas 7th Edition, 2015 <http://www.diabetesatlas.org/>
7. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the turkish Diyabetes epidemiology study (TURDEP). Diyabetes Care. 2002 Sep;25 (9):1551-6
8. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013; 28 (2): 169-180
9. Lear SA, Teo K, Gasevic D, Zhang X, Poirier PP, Rangarajan S et al. The association between ownership of common household devices and obesity and diabetes in high, middle and low income countries. CMAJ. 2014 Mar 4;186(4):258-66

10. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo Harrison's Principles of Internal Medicine Nobel Tıp Kitabevleri 2013 ; 2275-2310
11. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 29(suppl1): s43-48, 2006
12. Papadakis M. , Mcphee S Current Medical Diagnosis & Treatment Mc Graw Hill Education 2014 s:1150-1201
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2016; 39 (Supplement 1): S13-22.
14. 38. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi , İnsülin Direnci Çalıştayı Ön Raporu- 2016
15. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation Part 1, WHO, Genova
16. The International Expert Committee. Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32 s:1327-34
17. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2010;33 s:34
18. Schranz DB, Lernmak A. Immunology in diabetes: An update. Diabetes 2004;53:267-275.
19. Paronen J, Eisenbarth GS. Immunopathogenesis type 1 diabetes in Western society. In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet H(eds) International Textbook of Diabetes Mellitus. Vol 1, Ch 27. John Wiley&Sons, Ltd 2004; 495-514.
20. Rossini AA. Autoimmune diabetes and the circle of tolerance. Diabetes 2004; 53;267-275

21. Baker DJ., Drash AL., and Escobar O. Diabetic Ketoacidosis. In: Fima Lifshitz (ed). Pediatric Endocrinology. Fourth Edition. New York: Marcel Deccer Inc.; 2003. pp 669-82.)
22. Gedik VT, Çetinkalp Ş, Kabalak T, Yılmaz MT, İmamoğlu Ş, Çorakçı A, Tüzün M, Yeşil S. Diabetes Mellitus. Erol Ç. İç Hastalıkları 1.baskı, Ankara: Nobel Tıp, 2008;3797-3822
23. Scott M. Grundy, MD, PhD, Chair; James I. Cleeman, MD, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. Circulation. 2005;112:2735-2752
24. Efendic S, Ostenson CG. Hormonal responses and future treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). J Intern Med 1993 Aug; 243(2):127-38
25. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Albert KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabet Med 2002 Sep;19(9):708-23
26. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. Jan 2005; 28: 37-42
27. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women childbearing age. Diabetes care 1998;21 supp:1 2 B:9-13
28. Thorpe LE, Berger D, Ellis JA et al. Trends and racial/ethnic disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990-2001. Am J Public Health. 2005;95:1536-1539
29. Yenigun M. Her Yonuyle Diabetes Mellitus. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 2001 (2. Baskı); 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-243
30. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017 Guidelines

31. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9
32. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36.
33. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687-1697
34. Chatuervedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention(DIRECT-Prevent 1) and progression(DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*.2008;372:1394-1401
35. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies:update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatment. *Diabetes Care*.2010;33:2285-2293. Consensus review of peripheral neuropathies and autonomic neuropathy
36. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications(DCTT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-2653
37. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin III reseptör antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4: CD006257
38. Dronovalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2008;4:444-452. Excellent summary of our current understanding of the etiology of diabetic kidney disease

39. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9
40. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-85.
41. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
42. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.
43. Özata M, Yöner A. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Tedavisi. Özata M, Yöner A. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*, 1.baskı, İstanbul medikal yayıncılık, 2006;307-321
44. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. PROactive study . *Lancet* 2005;366 1279-1289
45. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. *Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 1998 21(10); 1720-1725
46. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*. 7th ed, New York, Mc Graw Hill, 2004: 660-666.
47. Henquin JC, Kahn CR, Weir GC, King GL, et al. *Cell Biology of Insulin Secretion*. *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 83-102.

48. Kayaalp O S. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (Hacettepe-TAŞ 9. Baskı 2000) Cilt 2;S:1252-64.
49. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: Role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 489503.
50. Storch J CB. The emerging functions and mechanisms of mammalian fatty acid-binding proteins. *Annu Rev Nutr* 2008; 28: 73-95.
51. Ek BA, Cistola DP, Hamilton JA, Kaduce TL & Spector AA 1997 Fatty acid binding proteins reduce 15-lipoxygenase-induced oxygenation of linoleic acid and arachidonic acid. *Biochimica et Biophysica Acta* 1346 75–85. (doi:10.1016/S0005-2760(97)00021-0)
52. Zimmer JS, Dyckes DF, Bernlohr DA & Murphy RC 2004 Fatty acid binding proteins stabilize leukotriene A4: competition with arachidonic acid but not other lipoxygenase products. *Journal of Lipid Research* 45 2138–2144. (doi:10.1194/jlr.M400240-JLR200)
53. Storch J, McDermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. *J Lipid Res* 2009; 50 Suppl: S126-31.
54. Coe NR & Bernlohr DA 1998 Physiological properties and functions of intracellular fatty acid-binding proteins. *Biochimica et Biophysica Acta* 1391 287–306.
55. Zimmerman AW & Veerkamp JH 2002 New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cellular and Molecular Life Sciences* 59 1096–1116.
56. Simon I, Escote X, Vilarrasa N, Gomez J, Fernandez-Real JM, Megia A, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a determinant of insulin sensitivity in morbid-obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 1124-8.

57. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet.* 2006;47:39–48. [PubMed]
58. Tuğlu B, Uysal S Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler Derleme . *Türk Klinik Biokimya Dergisi* 2011;9(1) : 31-38
59. Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WK. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science.* 1972;177:56–58. [PubMed]
60. Rolf B, et al. Analysis of the ligand binding properties of recombinant bovine liver-type fatty acid binding protein. *Biochim Biophys Acta.* 1995;1259:245–253. [PubMed]
61. Haunerland NH, Spener F. Fatty acid-binding proteins — insights from genetic manipulations. *Prog Lipid Res.* 2004;43:328–349. [PubMed]
62. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet.* 2006;47:39–48. [PubMed]
63. Bar LJ, et al. An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95:1281–1287. [PMC free article] [PubMed]
64. Corsico B, Franchini GR, Hsu KT, Storch J. Fatty acid transfer from intestinal fatty acid binding protein to membranes: Electrostatic and hydrophobic interactions. *J Lipid Res* 2005; 46: 1765-72.
65. Zanotti G. Muscle fatty acid-binding protein. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1441:94–105

66. Motojima K. Differential effects of PPAR $\alpha$  activators on induction of ectopic expression of tissue-specific fatty acid binding protein genes in the mouse liver. *Int J Biochem Cell Biol.* 2000;32:1085–1092.
67. Furuhashi M, et al. Fenofibrate improves insulin sensitivity in connection with intramuscular lipid content, muscle fatty acid-binding protein, and  $\beta$ -oxidation in skeletal muscle. *J Endocrinol.* 2002;174:321–329.
68. Veerkamp JH, van Moerkerk HT. Fatty acid-binding protein and its relation to fatty acid oxidation. *Mol Cell Biochem.* 1993;123:101–106. [PubMed]
69. Binas B, Danneberg H, McWhir J, Mullins L, Clark AJ. Requirement for the heart-type fatty acid binding protein in cardiac fatty acid utilization. *FASEB J.* 1999;13:805–812. [PubMed]
70. Schaap FG, Binas B, Danneberg H, van der Vusse GJ, Glatz JF. Impaired long-chain fatty acid utilization by cardiac myocytes isolated from mice lacking the heart-type fatty acid binding protein gene. *Circ Res.* 1999;85:329–337. [PubMed]
71. Binas B, et al. A null mutation in H-FABP only partially inhibits skeletal muscle fatty acid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:E481–E489. [PubMed]
72. Binas B, et al. Hormonal induction of functional differentiation and mammary-derived growth inhibitor expression in cultured mouse mammary gland explants. *In Vitro Cell Dev Biol.* 1992;28A:625–634.[PubMed]
73. Bohmer FD, et al. Identification of a polypeptide growth inhibitor from bovine mammary gland. Sequence homology to fatty acid- and retinoid-binding proteins. *J Biol Chem.* 1987;262:15137–15143.[PubMed]
74. Specht B, et al. Mammary derived growth inhibitor is not a distinct protein but a mix of heart-type and adipocyte-type fatty acid-binding protein. *J Biol Chem.* 1996;271:19943–19949.



75. 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. In this study, the authors identified a biochemical entity, which turned out to be an FABP, as a regulator of growth. This paper is critical, despite many disagreements, in raising the possibility that FABPs could exit the cells and regulate other cells, an idea that has not been sufficiently appreciated. [PubMed]
76. Clark AJ, Neil C, Gusterson B, McWhir J, Binas B. Deletion of the gene encoding H-FABP/MDGI has no overt effects in the mammary gland. *Transgenic Res.* 2000;9:439–444. [PubMed]
77. Binas B, Gusterson B, Wallace R, Clark AJ. Epithelial proliferation and differentiation in the mammary gland do not correlate with *cFABP* gene expression during early pregnancy. *Dev Genet.* 1995;17:167–175.
78. Owada Y. Fatty acid binding protein: Localization and functional significance in the brain. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214: 213-20.
79. Rolph MS, et al. Regulation of dendritic cell function and T cell priming by the fatty acid-binding protein AP2. *J Immunol.* 2006;177:7794–7801.
80. Owada Y, Suzuki I, Noda T, Kondo H. Analysis on the phenotype of E-*FABP*-gene knockout mice. *Mol Cell Biochem.* 2002;239:83–86. [PubMed]
81. Jing C, et al. Human cutaneous fatty acid-binding protein induces metastasis by up-regulating the expression of vascular endothelial growth factor gene in rat Rama 37 model cells. *Cancer Res.* 2001;61:4357–4364. [PubMed]
82. Xu LZ, Sanchez R, Sali A, Heintz N. Ligand specificity of brain lipid-binding protein. *J Biol Chem.* 1996;271:24711–24719. [PubMed]
83. Sanchez-Font MF, Bosch-Comas A, Gonzalez-Duarte R, Marfany G. Overexpression of FABP7 in Down syndrome fetal brains is associated with PKNOX1 gene-dosage imbalance. *Nucleic Acids Res.* 2003;31:2769–2777.

84. Watanabe A, et al. Fabp7 maps to a quantitative trait locus for a schizophrenia endophenotype. *PLoS Biol.* 2007;5:2469–2483.
85. Owada Y, et al. Altered emotional behavioral responses in mice lacking brain-type fatty acid-binding protein gene. *Eur J Neurosci.* 2006;24:175–187. [PubMed]
86. Shi YE, et al. Antitumor activity of the novel human breast cancer growth inhibitor, mammary-derived growth inhibitor-related gene, MRG. *Cancer Res.* 1997;57:3084–3091. [PubMed]
87. Hohoff C, Spener F. Correspondence re: Y. E. Shi *et al.*, Antitumor activity of the novel human breast cancer growth inhibitor, mammary-derived growth inhibitor-related gene, MRG. *Cancer Res* 57, 3084–3091, 1997. *Cancer Res.* 1998;58:4015–4017. [PubMed]
88. Hunt CR, Ro JH, Dobson DE, Min HY, Spiegelman BM. Adipocyte P2 gene: developmental expression and homology of 5'-flanking sequences among fat cell-specific genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:3786–3790. [PMC free article] [PubMed]
89. Makowski L, Hotamisligil GS. The role of fatty acid binding proteins in metabolic syndrome and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16:543–548. [PMC free article] [PubMed]
90. Prieur X, Roszer T, Ricote M. Lipotoxicity in macrophages: Evidence from diseases associated with the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 327-37.
91. Sell H, Eckel J. Chemotactic cytokines, obesity and type 2 diabetes: In vivo and in vitro evidence for a possible causal correlation? *Proc Nutr Soc* 2009; 68: 378-84.
92. Hotamisligil GS, et al. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science.* 1996;274:1377–1379. This is a crucial paper describing the first loss-of-

function model of any FABP family members, and demonstrating a role for A-FABP in metabolic homeostasis.

93. Uysal KT, Scheja L, Wiesbrock SM, Bonner-Weir S, Hotamisligil GS. Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2. *Endocrinology*. 2000;141:3388–3396.
94. Shen WJ, Sridhar K, Bernlohr DA, Kraemer FB. Interaction of rat hormone-sensitive lipase with adipocyte lipid-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:5528–5532. In this study, the authors demonstrate an interaction between HSL and A-FABP and suggest that this interaction might serve to deliver a lipid ligand to a catalytic site and regulate the enzymatic activity.
95. Coe NR, Simpson MA, Bernlohr DA. Targeted disruption of the adipocyte lipid-binding protein (aP2 protein) gene impairs fat cell lipolysis and increases cellular fatty acid levels. *J Lipid Res*. 1999;40:967–972. [PubMed]
96. Bourlier V, Bouloumie A. Role of macrophage tissue infiltration in obesity and insulin resistance. *Diabetes Metab* 2009; 35: 251-60.
97. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, Hotamisligil GS. The fatty acid-binding protein, ap2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. Macrophage expression of ap2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor gamma and ikappab kinase activities. *J Biol Chem* 2005; 280: 12888-95.
98. Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL. Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss. *Metabolism* 2007; 56: 1735-41.
99. Hancke K, Grubeck D, Hauser N, Kreienberg R, Weiss JM. Adipocyte fatty acid-binding protein as a novel prognostic factor in obese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 119: 367-7.
100. Boiteux G, Lascombe I, Roche E, Plissonnier ML, Clairotte A, Bittard H, Fauconnet S. A-fabp, a candidate progression marker of human transitional cell

carcinoma of the bladder, is differentially regulated by ppar in urothelial cancer cells. *Int J Cancer* 2009; 124: 1820-8.

101. Shum BO, et al. The adipocyte fatty acid-binding protein aP2 is required in allergic airway inflammation. *J Clin Invest.* 2006;116:2183–2192. [PMC free article] [PubMed]
102. Bennett JH, Shousha S, Puddle B, Athanasou NA. Immunohistochemical identification of tumours of adipocytic differentiation using an antibody to aP2 protein. *J Clin Pathol.* 1995;48:950–954. [PMC free article] [PubMed]
103. Xu A, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem.* 2006;52:405–413.
104. Tso AW, et al. 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;30:2667–2272. [PubMed]
105. Yeung DC, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1796–1802.
106. Ning, H., Tao, H., Weng, Z. et al Plasma fatty acid-binding protein 4 (FABP4) as a novel biomarker to predict gestational diabetes mellitus *Acta Diabetol* (2016) 53: 891. doi:10.1007/s00592-016-0867-8
107. Furuhashi M, Tuncman G, Gorgun CZ, Makowski L, Atsumi G, Vaillancourt E, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acidbinding protein ap2. *Nature* 2007; 447: 959-65.
108. Sulsky R, Magnin DR, Huang Y, Simpkins L, Taunk P, Patel M, et al. Potent and selective biphenyl azole inhibitors of adipocyte fatty acid binding protein (afabp). *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17: 3511-5.

109. 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: 6970-5.
110. Roden M. Blocking fatty acids' mystery tour: A therapy for metabolic syndrome? *Cell Metab* 2007; 6: 89-91
111. Smathers R., Petersen D. The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions *Hum Genomics*. 2011; 5(3): 170–191.
112. Avedzi HM, Mathe N et al Examining sex differences in glycemic index knowledge and intake among individuals with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes* 2017 Aug 16. pii: S1751-9918(17)30117-1
113. Griffin TP, Wall D et al ANNALS EXPRESS: Associations between glycaemic control and activation of the Renin Angiotensin Aldosterone System in participants with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Ann Clin Biochem*. 2017 Jan 1:4563217728964. doi: 10.1177/0004563217728964.
114. Leibowitz G, Yuli M, Donath MY et al. Beta-cell glucotoxicity in the *Psammomys obesus* model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2001;50:113-117.
115. Türk Diyabet Vakfı [www.turkdiab.org/haber2.aspx](http://www.turkdiab.org/haber2.aspx)
116. TEMD Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu- 2017
117. Loureiro C. Martinez A. et al Hepatic Steatosis as diabetes type 2 predictor. *Nutr Hosp*. 2014 Feb 1;29(2):350-8.
118. Chen-Yu Yueh, Yao-Hsu Yang et al Abdominal obesity validates the association between elevated alanine aminotransferase and newly diagnosed diabetes mellitus *Endocrine Journal* 2014, 61 (2), 177-183
119. Luc Djoussé J. Michael Gaziano Plasma levels of FABP4, but not FABP3, are associated with increased risk of diabetes *Lipids*. 2012 Aug; 47(8): 757–762.

120. Furuhashi M., Hiramitsu S et al Reduction of serum FABP4 level by sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus *J Lipid Res.* 2015 Dec; 56(12): 2372–2380
121. Cheung CL, Tan KC et al The relationship between glucose metabolism, metabolic syndrome, and bone-specific alkaline phosphatase: a structural equation modeling approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep;98(9):3856-63.
122. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015 Feb 2;8(Suppl 3):23-33.
123. Cabré A<sup>1</sup>, Babio N, Lázaro I, Bulló M, Garcia-Arellano A, Masana L, Salas-Salvadó J. FABP4 predicts atherogenic dyslipidemia development. The PREDIMED study. *Atherosclerosis.* 2012 May;222(1):229-34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.003. Epub 2012 Feb 24.
124. Niu G<sup>1</sup>, Li J<sup>1</sup>, Wang H<sup>2</sup>, Ren Y<sup>1</sup>, Bai J<sup>1</sup> Associations of A-FABP with Anthropometric and Metabolic Indices and Inflammatory Cytokines in Obese Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9382092. Epub 2016 Oct 13.
125. Toruner F<sup>1</sup>, Altinova AE, Akturk M, Kaya M, Arslan E, Bukan N, Kan E, Yetkin I, Arslan M The relationship between adipocyte fatty acid binding protein-4, retinol binding protein-4 levels and early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Feb;91(2):203-7. doi: 10.1016/j.diabres.2010.11.011. Epub 2010 Dec 19.