

# Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi

## Turkish Journal of Diabetes and Obesity

Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayın Organıdır



Diyabetik El / Diabetic Hand

- Genç Erişkinlikte Başlayan Obezitenin Metabolik Parametrelere Etkisi  
*The Effect of Obesity Which Started at Young Adulthood on Metabolic Parameters*
- Dispeptik Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Olgularda Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi ve Gastrik Histopatoloji Bulguları ile *Helicobacter Pylori* İnfeksiyonunun Metabolik Parametrelerle İlişkisi  
*Relationship Between Metabolic Parameters and Helicobacter Pylori Infections With Upper Gastrointestinal System Endoscopy and Gastric Histopathology Results in Patients With Dyspeptic Type 2 Diabetes Mellitus*
- pHis 317 Pro Mutasyonu Saptanmış Bir Mody Tip 2 Olgusu  
*A Mody Type 2 Case With pHis 317 Pro Mutation*



<http://turkjod.beun.edu.tr>



## Derleme / Review

Glukagon Benzeri Peptid-1'in Sinir Sistemi ve İştah Kontrolü Üzerine Etkileri

*The Effects of Glucagon Like Peptid-1 on Nervous System and Appetite*

Hale SAYAN ÖZAÇMAK, Taner BAYRAKTAROĞLU

Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü

*The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetes Mellitus*

Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU

11beta - Hidroksisteroid Dehidrogenaz Enzimi ve Obezite

*The 11beta - Hydroxysteroid Dehydrogenase Enzyme and Obesity*

Sevil UYGUN İLİKHAN, Taner BAYRAKTAROĞLU

## Araştırma / Research

Genç Erişkinlikte Başlayan Obezitenin Metabolik Parametrelere Etkisi

*The Effect of Obesity Which Started at Young Adulthood on Metabolic Parameters*

Pınar KELEŞ, Şule TEMİZKAN, Ayşenur ÖZDERYA, Sevil İLİKHAN, Ekrem ORBAY

Dispeptik Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Olgularda Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi ve Gastrik Histopatoloji

Bulguları ile Helicobacter Pylori İnfeksiyonunun Metabolik Parametrelerle İlişkisi

*Relationship Between Metabolic Parameters and Helicobacter Pylori Infections With Upper Gastrointestinal System*

*Endoscopy and Gastric Histopathology Results in Patients With Dyspeptic Type 2 Diabetes Mellitus*

Taner BAYRAKTAROĞLU, Can DAVUTOĞLU

## Olgu Sunumu / Case Report

pHis 317 Pro Mutasyonu Saptanmış Bir Mody Tip 2 Olgusu

*A Mody Type 2 Case With pHis 317 Pro Mutation*

Doğan Nasır BİNİCİ, Özge TİMUR, Aykut TURHAN, Abdülhalim ŞENYİĞİT, Murat FİLİZ, Tuğba KİPER

## Kısa Rapor / Brief Report

Bülent Ecevit Üniversitesine Ait Obezite ve Diabetes Mellitus Konulu Yayınlar

*Bulent Ecevit University Publications on Obesity and Diabetes Mellitus*

Taner BAYRAKTAROĞLU

# Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi

Turkish Journal of  
Diabetes and Obesity



Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayın Organıdır

## Bülent Ecevit Üniversitesi adına Sahibi

*Owner on behalf of Bülent Ecevit University*

Mahmut ÖZER, *Bülent Ecevit Üniversitesi Rektörü*

## Editör / Editor

Taner BAYRAKTAROĞLU

*Bülent Ecevit University*

baytaner@beun.edu.tr  
baytaner@yahoo.com

## Yardımcı Editörler / Associate Editors

Başak DELİKANLI ÇORAK

*Bülent Ecevit Üniversitesi*

Ender BÜYÜKGÜZEL

*Bülent Ecevit Üniversitesi*

Mustafa GÜMÜŞ

*Bülent Ecevit Üniversitesi*

Orhan AYAR

*Bülent Ecevit Üniversitesi*

Yasin HAZER

*Bülent Ecevit Üniversitesi*

Zehra SAFİ ÖZ

*Bülent Ecevit Üniversitesi*

## Yayın Kurulu / Editorial Board

Ali BORAZAN

*Bülent Ecevit Üniversitesi*

Banu DOĞAN GÜN

*Bülent Ecevit Üniversitesi*

Berrin ÇETİNASLAN

*Kocaeli Üniversitesi*

Candeğer YILMAZ

*Ege Üniversitesi*

Erdal ZORBA

*Gazi Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi*

Erkut TUTKUN

*Uludağ Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi*

Fahrettin KELEŞTEMUR

*Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanı*

Faruk KUTLUTÜRK

*Gaziosmanpaşa Üniversitesi*

Ferman KONUKMAN

*Qatar University*

Fredrik KARPE

*University of Oxford, Radcliffe Department of Medicine*

Gül KIZILTAN

*Başkent Üniversitesi Fizyoterapi*

Hayri ERTAN

*Anadolu Üniversitesi Spor Bilimleri*

İlhan SATMAN

*İstanbul Üniversitesi*

İlhan TARKUN

*Kocaeli Üniversitesi*

Kemal TAMER

*Gazi Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi*

Kubilay KARŞIDAĞ

*İstanbul Üniversitesi*

Mehmet Temel YILMAZ

*İstanbul Üniversitesi*

Meral BOŞNAK GÜÇLÜ

*Gazi Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü*

Mine Gülden POLAT

*Marmara Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü*

Murat BAŞ

*Acıbadem Üniversitesi Fizyoterapi*

Nevin DİNÇÇAĞ

*İstanbul Üniversitesi*

Refik TANAKOL

*İstanbul Üniversitesi*

Rıfat EMRAL

*Ankara Üniversitesi*

Selçuk KESER

*Bülent Ecevit Üniversitesi*

Serpil SALMAN

*Liv Hospital, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları*

Varım NUMANOĞLU

*Bülent Ecevit Üniversitesi*

Yüksel ALTUNTAŞ

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

Zeynep CANTÜRK

*Kocaeli Üniversitesi*

# Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi

Turkish Journal of  
Diabetes and Obesity



Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayın Organıdır

Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi (Türk Diyab Obez)  
*Turkish Journal of Diabetes and Obesity (Turk J Diab Obes)*

Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayın Organıdır  
*Official Journal of Bulent Ecevit University Obesity and Diabetes Research and Application Center*

Yılda üç kez yayımlanır (Nisan, Ağustos, Aralık).  
*Published three times per year (April, August, December).*

Yayın türü: Uluslararası süreli yayın  
*Publication type: International periodical*

Bu sayı 500 adet basılmıştır / *This issue is published as: 500 copies*  
Basım tarihi / *Printing date* : 28.04.2017  
Kapak resmi / *Cover picture* : Diyabetik El / *Diabetic Hand*,  
Prof.Dr. Taner Bayraktaroğlu arşivinden.  
Asitsiz kağıda basılmıştır / *Printed on acid-free paper*

#### Yayın Hizmetleri / *Publishing Services*

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic.  
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara, Tel: 0312 222 44 06  
www.bulustasarim.com.tr

#### Baskı / *Printed at*

Sonsöz Gazetecilik ve Matbaacılık Tic. Ltd. Şti.  
Matbaacılar Sanayi Sitesi 35. Cadde, No: 56 İvedik, Ankara, Tel: 0312 394 57 71

Bu dergideki yazıların yayım standartlarına uygunluğu, dizimi, Türkçe ve İngilizce özetlerin ve kaynakların kontrolü ile derginin yayıma hazır hale getirilmesi, Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi sorumluluğunda gerçekleştirilmiştir.  
*Review of the articles' conformity to publishing standards in this journal, typesetting, review of English and Turkish abstracts and references, and publishing process are under the responsibility of Bülent Ecevit University Obesity and Diabetes Research and Applications Center.*

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına ("Requirements for Permanence") uygundur.  
*The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence).*



#### ÇEVRE BİLGİSİ / *ENVIRONMENTAL INFORMATION*

Bu dergide kullanılan kağıdın üreticisi olan şirket ISO 14001 çevre yönetim sertifikasına sahiptir. Üretici şirket tüm odun elyafını sürdürülebilir şekilde temin etmektedir. Şirketin ormanları ve plantasyonları sertifikalıdır. Üretimde kullanılan su arıtılarak dönüşümlü kullanılmaktadır. Bu derginin basımında ağır metaller ve film kullanılmamaktadır. Alüminyum basım kalıplarının banyo edilmesinde kullanılan sıvılar arıtılmaktadır. Kalıplar geri dönüştürülmektedir. Basımda kullanılan mürekkepler zehirli ağır metaller içermemektedir.

**Bu dergi geri dönüştürülebilir, imha etmek istediğinizde lütfen geri dönüşüm kutularına atınız.**

*The company that manufactures the paper used in this journal has an ISO 14001 environmental management certificate. The company obtains all wood fiber in a sustainable manner. The forests and plantations of the company are certified. The water used in production is purified and used after recovery. Heavy metals or film are not used for the publication of this journal. The fluids used for developing the aluminum printing templates are purified. The templates are recycled. The inks used for printing do not contain toxic heavy metals.*

**This journal can be recycled. Please dispose of it in recycling containers.**

## YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

### AMAÇ VE KAPSAM

“Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi” (Türk Diyab Obez) Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin bilimsel yayım organıdır. İlgili alanlardaki ulusal ve uluslararası tüm kurum ve kişilere basılı ve elektronik olarak ücretsiz ulaşmayı hedefleyen hakemli bir dergidir. Dergi yılda üç kez olmak üzere Nisan, Ağustos, Aralık aylarında yayımlanır. Derginin yayım dili Türkçe ve İngilizcedir. Dergi açık erişim sağlama politikasını benimsemiştir.

Derginin amacı Türkiye’de ve yurtdışında obezite ve diyabet hastalıkları alanında yapılan nitelikli araştırma çalışmalarını ulusal ve uluslararası bilim ortamına sunarak duyurmak, paylaşmak ve sürekli bir eğitim platformu oluşturarak bilimsel ve sosyal iletişimin gelişmesine katkıda bulunmaktır.

Dergide bu amaçlar doğrultusunda özgün araştırmalar, olgu sunumları, derlemeler, kısa bilgi makalesi, editöre mektup, biyografi yazıları ve makale biçimine getirilen toplantı bildirimleri yayımlanır. Kongre, sempozyum, elektronik ortamda sunulmuş bildiriler veya ön çalışmalar, bu durumun belirtilmesi koşuluyla yayımlanabilir.

Bu dergiye gönderilen yazılar, daha önce herhangi bir yerde yayımlanmamış ve yayımlanmak üzere başka bir dergiye gönderilmemiş olması şartı ile kabul edilir.

Tüm yazılar önce editör ve yardımcı editörler tarafından ön değerlendirilmeye alınır. Daha sonra değerlendirilmesi için derginin bilimsel danışma kurulu üyelerine gönderilir. Yayımlanmak üzere dergiye iletilen tüm makalelerde hakem değerlendirmesine başvurulur. Gerekli durumlarda düzeltmeler yapılabilir. Yazarlardan bazı soruların yanıtlanması ve eksiklerin tamamlanması istenebilir. Dergide yayımlanmasına karar verilen yazılar sayfa düzenlenmesi sürecine alınır. Bu aşamada yazılar tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir. Yazılar yayım öncesi son şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

### BİLİMSEL SORUMLULUK

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Gönderilen makalede belirtilen yazarların çalışmaya belirli bir oranda katkısının olması gereklidir. Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Yazarlar, yazar sıralamasını yayım hakkı devir formunda imzalı olarak belirtmek zorundadır. Yazarların tümünün ismi, yazının başlığının altındaki bölümde yer almalıdır. Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler “Teşekkür” kısmında sıralanabilir.

### ETİK SORUMLULUK

- Etik kurallara uyulmamasından doğacak her türlü sorumluluk yazar(lar)a aittir.
- “İnsan” ögesini içeren tüm çalışmalarda Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygunluk (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesi kabul edilir. Dolayısıyla yayımlanmak üzere gönderilen tüm makalelerde yukarıda belirtilen kurulum etik standartlarına uyulduğu belirtilmelidir. Bu çalışmalarda yazarların, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde çalışmanın yukarıdaki prensiplere uygun olarak yapıldığını, etik kuruldan onay ve çalışmaya katılmış bireylerden/ebeveynlerinden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını bildirmeleri gereklidir. Yerel veya uluslararası etik kurullardan alınan gerekli tüm onay belgeleri de makale ile birlikte gönderilmelidir.

- “Hayvan” ögesi ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda ise yazarların, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını ve çalışmanın yapıldığı kurumdaki hayvan deneyleri etik kuruldan onay aldıklarını bildirmeleri gereklidir.
- Çalışma etik kurul onayı alınmasını gerektiriyor ise, alınan onay belgesi makale ile birlikte dergi yayım kuruluna gönderilmelidir.
- Eğer makalede daha önce yayımlanmış alıntı yazı, tablo, resim vs. var ise yazarlar; yayım hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.
- Eğer makalede doğrudan ya da dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destekte bulunan kurum varsa yazarlar; kaynak sayfasında, kullanılan ticari ürün, ilaç, ilaç firması vb. ile ticari hiçbir ilişkinin olmadığını ya da varsa nasıl bir ilişki olduğunu bildirmek zorundadır.
- Editörler ve yayımcı, reklam amacıyla dergide yayınlanan ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda sorumluluk kabul etmemektedir.

### Hastalar ve çalışmaya katılanların gizlilik ve mahremiyeti:

- Özellikle hastanın adı, adının kısaltılması, hasta protokol numaraları ve kayıt numarası kullanılmamalıdır.
- Hasta onayı ve/veya gözle ilişkin özel bir bulgu olmadıkça fotoğraflarda gözler maskelenmeli ve hastanın tanınmayacağı şekle getirilmelidir.
- Tanımlayıcı bilgiler, bilimsel amaçlar açısından çok gerekli olmadıkça ve hasta (ya da anne-baba, ya da vasisi) yazılı ‘Bilgilendirilmiş Onam’ vermedikçe basılmazlar. ‘Bilgilendirilmiş Onam’ alındığı makalede belirtilmelidir.

### EDİTÖRLER, YAZARLAR VE HAKEMLER İLE İLİŞKİLER

Dergiye gönderilen yazıların, dergi yazım kurallarına göre hazırlanmış ve eksiksiz olarak sayfa düzenlemesine hazır duruma getirilmiş olması gerekir. Yayım kurulu, yazım kurallarına uymayan yazıları iade etmek, düzeltilmek üzere yazara göndermek ya da şekil açısından yeniden düzeltmek yetkisine sahiptir. Yayım kurulu tarafından düzeltme istenen makalelere, yazar tarafından hakemlere verilen yanıtları içeren ayrı bir yazı eklenmelidir.

Editör ve dil editörleri, yazım dili, imla düzeltmeleri ve kaynakların yazım kurallarına uygunluğunun denetimi ve ilgili diğer konularda değişiklik ve düzeltmelerin yapılmasında tam yetkilidir.

Makalede daha önce yayımlanmış alıntı yazı, tablo, fotoğraf vb. var ise, makalenin sorumlu yazarı ilgili yayım hakkı sahibinden ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.

Dergiye gönderilen yazılar, körleme danışmanlık (peer-review) sistemine göre yazarların isimleri metinden çıkartılarak editörler kurulu tarafından hakemlere gönderilir. Yazarlara da, yazımın hangi hakemlere gönderildiği ile ilgili bilgi verilmez. Editör, makalelerle ilgili bilgileri (makalenin alınması, içeriği gözden geçirme süreci, hakemlerin eleştirileri ya da varılan sonuçlar) yazarlar ya da hakemler dışında kimseye paylaşmaz. Hakemler ve yayım kurulu üyeleri topluma açık bir şekilde makaleleri tartışamazlar. Yazarlar altı hafta içinde makalelerinin yayımlanması konusunda bilgilendirilir.

Hakemler yazıları inceledikten sonra, değerlendirmelerini editöre gönderir. Yazarın ve editörün izni olmadan hakemlerin değerlendirmeleri

basılamaz ve açıklanamaz. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleyi yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek, hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

#### BİLİMSEL MAKALE ÇEŞİTLERİ

**Özgün Araştırma:** Klinik, laboratuvar, epidemiyolojik ve her türlü deneysel çalışmalar yayımlanabilir. Özgün araştırma makaleleri aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır; Özet (Türkçe ve İngilizce), giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, teşekkür, kaynaklar. Tartışma bölümünü takiben teşekkür bölümünde “çıkar çatışması” olup olmadığına dair bilgi verilmelidir.

**Derleme:** Diyabet ve Obezite hastalıkları alanındaki güncel konulardan oluşan derlemeler, doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından yazılabilir. Derleme makaleleri aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır;

Özet (Türkçe ve İngilizce), metin, kaynaklar.

**Olgu Sunumu:** Diyabet ve Obezite hastalıkları alanında nadir görülen, tanı ve tedavisinde yenilik ve farklılıklar gösteren, tedavisi tamamlanmış ve takibi yapılmış olgulara yer verilir. Olgu sunumları aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır;

Özet (Türkçe ve İngilizce), giriş, olgu, tartışma, kaynaklar.

#### YAZIM KURALLARI

Yazılar çift aralıklı, 12 punto ve sola hizalanmış olarak, “Times New Roman” karakteri veya “Arial” yazı karakterlerinde kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesine yerleştirilmelidir. Kapak sayfasına numara yazılmamalıdır. Makaleler “Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu” tarafından belirlenen: Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar’a (<http://www.icmje.org>) uygun olmalıdır. Özgün araştırma yazıları ve derlemeler çift aralıklı olarak en fazla 15 sayfa, olgu sunumları ise 5 sayfayı (özet, kaynaklar, tablo ve şekiller hariç) geçmemelidir. Yazılar “doc” veya “docx” formatında gönderilmelidir. Yazıda aşağıdaki bölümler bulunmalıdır:

#### BAŞLIK SAYFASI

Yazının başlığını (Türkçe-İngilizce), yazarların isimlerini, çalıştıkları kurumları, yazışmaların yapılacağı yazarın adını, açık adresini, telefon ve faks numaralarını, e-posta adresini, ayrıca 40 karakteri geçmeyen bir kısa başlığı içermelidir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek yazılmalıdır.

#### ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER

Makalelerde Türkçe ve İngilizce öz (abstract) olmalıdır. Özet, 250 sözcüğü aşmamalı, makaleyi yansıtabilecek nitelikte olmalı, önemli sonuçlar vermeli ve bunların çok kısa yorumu yapılmalıdır. Özette açıklanmayan kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemelidir. Özgün araştırma makalelerinde Türkçe ve İngilizce özetler bölümlü olmalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır;

Amaç, gereç ve yöntemler, bulgular, sonuç(lar).

Olgu sunumlarında ise; amaç, olgu(lar), sonuç(lar) bölümlerini içeren yapılandırılmış öz bulunmalıdır.

Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler “Index Medicus: Medical Subject Headings” (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) ile uyumlu olmalı ve en az üç en fazla beş adet olmalıdır. Anahtar sözcüklerin belgeye erişimde en önemli öge olduğu gözönünde bulundurulmalıdır.

#### GİRİŞ

Bu bölümde, araştırmanın neden yapıldığı sorularına yanıt verilmeli, konu ile ilgili geçmiş literatür değerlendirilmelidir.

#### GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada kullanılan gereç tanımlanmalı ve uygulanan yöntem ayrıntılı biçimde anlatılmalıdır. Kısaltmalar metinde, tablolarda, resim ve şekillerde ilk geçtiği yerde açıklanmalıdır. Eğer bir marka belirtiliyorsa üretici firmanın adı (şehir, ülke) verilmelidir.

#### BULGULAR

Elde edilen bulgular açık ve kısa bir şekilde sunulmalıdır. Bu amaçla tablo, grafik ve fotoğraflar kullanılabilir.

#### TARTIŞMA

Giriş bölümünün tekrarı yapılmadan, bulguların önemi belirtilmelidir. Bu bölümde çalışmanın sonuçları verilmelidir.

#### TEŞEKKÜR YAZISI

Makalenin sonunda ve kaynaklardan önce, varsa araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunanlara “teşekkür” yazılabilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve gereç yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

**Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.**

#### KAYNAKLAR

Kaynaklar makalede geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda parantez içinde belirtilmelidir ve metin içerisinde aldığı numaraya göre kaynak listesinde gösterilmelidir. Kaynak listesi ayrı bir sayfada olmalıdır. Metin içinde kaynak verirken, yazar sayısı iki veya daha az ise tüm yazarlar yazılmalı, ikiden fazla ise ilk yazar adı yazılarak “ve ark.” (et al.) kısaltması kullanılmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Kaynak bildirme “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (<http://www.icmje.org>) adlı kılavuzun en son güncellenmiş şekline (Şubat 2006) uymalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus’a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilir. Dergi isimlerinin kısaltmaları için Index Medicus’da dizinlenen dergiler listesine veya <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> adresine bakınız. Index’e girmeyen dergi isimlerinde kısaltma yapılmaz. Sadece yayımlanmış veya yayımlanmak üzere “baskıda” olan makaleler, kaynaklarda gösterilebilir.

#### KAYNAKLARIN YAZIMI İÇİN ÖRNEKLER

##### Dergiler:

Yazar ad(lar)ı, makale adı, dergi adı (“IndexMedicus” ta verilen listeye göre kısaltılmalıdır), yılı, cilt numarası, ilk ve son sayfa numarası.

Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetes Care. 1996;19:257–267.

##### Çevrim-içi makaleler:

El-Hage J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists: preclinical and clinical cardiac safety considerations. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research, 2006. (Accessed May 18, 2007, at [http://www.fda.gov/cder/present/DIA2006/El-Hage\\_CardiacSafety.ppt](http://www.fda.gov/cder/present/DIA2006/El-Hage_CardiacSafety.ppt))

**Kitaplar:**

Bölümün yazarlarının ad(lar)ı, kitabın adı, kaçınıcı baskı olduğu, yayımlandığı yer, yayınevi, yıl.

Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology, 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Science, 2003.

**Kitap bölümü:**

İlgili bölüm yazar ad(lar)ı, ilgili bölüm adı, editör(ler), kitabın adı, yayımlandığı yer, yayınevi, yıl, ilk ve son sayfa numarası.

Klein S, Romijn JA. Obesity. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology, 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Science, 2003, p.1642-1706.

**TABLolar**

Tablolar ana metin içinde kaynaklardan sonra gelmeli, her tablo ayrı bir sayfada olacak şekilde ve çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Makale içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve kısa-öz bir başlık taşınmalıdır. Metin içerisinde de yerleri belirtilmelidir. Tablo başlığı tablonun üstünde, tablo açıklamaları ve kısaltmalar altta yer almalıdır. Tablolar metin içindeki bilgileri tekrarlamaktan ziyade kendini açıklayıcı nitelikte olmalıdır. Daha önce yayımlanmış olan bilgi veya tabloların kaynağı, ilgili tablonun altına iliştilen bir dip not ile belirtilmelidir.

**KISALTMALAR**

Sözcüğün ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca aynı kısaltma kullanılır.

**FOTOĞRAF VE ŞEKİLER, ALTYAZILARI**

Resim, şekiller, elektronik fotoğraflar, radyograflar, görüntüleri ve taranmış görüntüler “.jpeg” ya da “.tiff” formatında, piksel boyutu en az 800x600 ve 1000 dpi çözünürlükte kaydedilmeli ve çevrimiçi olarak gönderilmelidir. Histolojik kesit ve sitoloji fotoğraflarında büyütme ve boyama tekniği belirtilmelidir. Resim ve şekiller metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Metin içerisinde de yerleri belirtilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları makalenin sonunda ayrı bir sayfada verilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları kısa ve açıklayıcı olmalı, metni tekrar etmemelidir. Resim veya şekillerde kullanılan sayı, sembol ve harflerin anlamı açık bir şekilde belirtilmelidir. Zorunlu olmadıkça resim üzerinde yazı yazılmasından kaçınılmalıdır.

**BAŞVURU VE YAYIN HAKKI DEVİR YAZISI**

Yazılar yalnızca derginin çevrimiçi makale değerlendirme sistemi üzerinden kabul edilmektedir (<http://turkjod.beun.edu.tr>) Yazı ile birlikte, tüm yazarların imzalı onayını içeren yayın hakkı devir formu dergiye kaydedilmelidir. Yazının tüm yazarlar tarafından okunduğu, onaylandığı ve orijinal bir çalışma ürünü olduğu ifade edilmeli ve yazar isimlerinin yanında imzaları bulunmalıdır. Herhangi bir yazar, kurum ya da kuruluş ile çıkar çatışması olmadığı belirtilmeli ve bunun için “International College of Medical Journal Editors Form for the Disclosure of Conflict of Interest”e göre hazırlanmış olan “Çıkar Çatışması Formu” doldurulmalı ve gönderilmelidir.

Kabul edilen makalenin yayın hakları “Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi”Yayın Kuruluna devredilmelidir. Yayın hakkı makalenin basım, çoğaltım ve dağıtım haklarını içermektedir. Yazarlar, “Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi”Yayın Kurulunun yayın hakkı sahibi olduğunu ve yayının kaynağını belirtmek koşuluyla bu makaleyi ücretsiz olarak internet ortamına açabilir. Bu durumda dergideki orijinal makaleye internet sitesinde çevrimiçi bir bağlantı yaratılmalı ve bağlantı noktasında şu ifade yer almalıdır: “Orijinal makale [turkjod.beun.edu.tr](http://turkjod.beun.edu.tr) adresinde yer

almaktadır.” Dergide basılan tüm makaleler yayın hakkı ile korunmaktadır. Basılmış olan hiç bir materyal “Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi” Yayın Kurulunun yazılı izni olmadan, herhangi bir şekilde başka bir yerde yayımlanamaz. “Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi” Yayın Kurulu bu dergide yayınlanan bilgilerden oluşabilecek yanlışlık, eksiklik ve hak iddiaları ile ilgili olarak yasal sorumluluk kabul etmez. Dergide yayımlanan makaleler için yazarlara ve hakemlere herhangi bir ücret ödenmemektedir.

**YAZARLAR İÇİN SON KONTROL LİSTESİ:**

Makalenizi “Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi”ne göndermeden önce lütfen bu bölümdeki maddelerle karşılaştırarak eksik olmadığından emin olunuz.

- Editöre başvuru mektubu
- Çıkar çatışması formu
- Kapak sayfası, makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı, kısa başlık
- Makalenin metni
- Özet (Türkçe)
- Abstract (İngilizce)
- Kaynaklar (Ayrı sayfada)
- Tablolar ve grafikler
- Resimler ve şekiller

**İLETİŞİM BİLGİLERİ**

Bülent Ecevit Üniversitesi,  
Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi  
67100, Zonguldak, Türkiye  
Tel: +90(372) 291 24 44  
E-posta: [turkjod@beun.edu.tr](mailto:turkjod@beun.edu.tr), [baytaner@beun.edu.tr](mailto:baytaner@beun.edu.tr)  
Web adresi: <http://turkjod.beun.edu.tr>

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

### AIM AND SCOPE

Turkish Journal of Diabetes and Obesity (Turk J Diab Obes) is a scientific publication of Bulent Ecevit University Obesity and Diabetes Research and Application Center. This is a refereed journal, which aims at achieving free knowledge to the national and international organizations and individuals related to obesity and diabetes mellitus in published and electronic forms. This journal is published three annually in April, August and December. The publication language of the journal is Turkish and English.

The aim of the journal is to announce quality researches in obesity and diabetes mellitus and respective subjects to the national and international scientific environment, sharing and creating a continuous training platform to contribute to the provision of scientific and social communication in Turkey and abroad.

In pursuit of these objectives in the journal original research, case reports, reviews, letters to the editor, biography, writings and conference proceedings brought to articles format are published. The papers presented at the symposium, congress, electronic media or preliminary studies can be published provided that this is stated.

The manuscripts will be reviewed for possible publication with the understanding that they are being submitted to one journal at a time and have not been published, simultaneously submitted or already accepted for publication elsewhere.

Editor and assistant editors review all submitted manuscripts initially. Then the manuscript is sent to the scientific advisory board member for evaluation. All the articles submitted to the journal for publication are referred to peer review. Corrections can be made in appropriate cases. Authors may answer some questions and may be asked to revise their article. Articles decided to be published in the journal would be taken in the process of page arrangement. At this stage, all the articles are checked for the accuracy of the information they give. Articles brought to the control of the authors are completed and submitted for approval prior to publication.

### SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All manuscripts' scientific responsibility belongs to the authors. Authors specified in the article must be at a certain rate of contribution. The order of authorship should be a joint decision. Authors must indicate in the form of a signed transfer copyright of the author rankings. All of the author's name should be placed in the paper section at the bottom of the title. Contributions that need acknowledging but do not justify authorship can be listed in the section 'Acknowledgements'.

### ETHICAL RESPONSIBILITY

- For any liability arising from non-compliance with the Code of Ethics belong(s) author(s).

The "human" element in all studies involving compliance with the Principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) principle is accepted. Therefore, all articles submitted for publication must be stated that compliance with the ethical standards of the above committee. In these studies, the author of the article had been made in accordance with the above principles in the MATERIALS AND METHODS section of the study, approval from the ethics committee and the individuals involved in the work / of the parents' "Informed Consent" and acknowledgment is required. Any necessary approval from local and international ethics documents must also be sent along with the article.

- For experimental studies related "Animals" elements, author of the article are required to report in MATERIALS AND METHODS section that they received approval from the ethics committee in the institution where the study was conducted, in order to protect animal rights in accordance with the principles of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)).
- Certificates for the studies requiring the ethic committee approval must be submitted to the board of the journal with the article.
- If there are quoted article which were previously published, tables, images, etc in the article authors must obtain written permission from the copyright holder and also this must be mentioned in the article.
- If directly or indirectly trade links or financial support institution for the study; at the source page, used commercial products, pharmaceuticals, pharmaceutical companies etc. If there is no trade or be obliged the association that kind of a relationship, it must be mentioned in the article.
- Editors and the publisher do not accept responsibility for the purpose of advertising commercial product specifications and descriptions published in the journal.

### Confidentiality and Privacy of the Patients and the Study Participants:

- Especially patient's name, the shortening of the name, patient protocol number and registration number should not be used.
- Unless patient consent and / or there is specific evidence regarding eyes, eyes in the photo will be masked in order the patient not to be recognized.
- If descriptive information is absolutely necessary for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) in writing 'Informed Consent' give permission, cannot be published. 'Informed Consent' must be stated in the article is taken.

### RELATIONS WITH EDITORS, AUTHORS AND REFEREES

Manuscripts submitted to the journal, must be prepared according to journal writing rules and brought to ready to complete the page edition. Extension board has the authority to ask the author revise the article and has also the authority to return writings which do not obey the spelling rules. An article containing answers to the referees should be added by the author with the desired corrections.

Editors and language editors are fully authorized in amendments and corrections for writing, language, spelling, spelling correction of compliance with the rules and control of references in other related topics.

Excerpts have been published previously in the article text, tables, and there are photographs, the author of the article is responsible for publication and has the right to obtain written permission from the author and must also be noted in this article.

Articles submitted to the journal will be sent to the referee by the editorial board according to blinding consultation system (peer-review) by removing author names from the text. Also, the authors do not be provided information about the referees. Editor does not share any information regarding articles (article receipt, review the contents of the review process, criticism of the referees or final results) with anyone except from the authors and referees. The referees and editorial board members cannot discuss articles publicly. The authors of the article are about to be released within six weeks.



After reviewing the article, referees send evaluation to editor. Referee's evaluation cannot be printed or disclosed without author and editor's permission. Attention is paid to the anonymity of the referees. In some cases, the decision of the editor's interpretation of the relevant article is informed to other referees to review the referee sent the same article for clarifying the process.

#### TYPES OF SCIENTIFIC PAPERS

**Original Article:** Clinical, laboratory, epidemiological and all kinds of experimental studies are submitted. Original articles should consist of the following sections; Abstract (Turkish And English), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgments, References.

**Review:** Assemblies consisting of current topics in obesity and diabetes mellitus, or can be written directly by invited authors. Review articles should consist of the following sections; Abstract (Turkish and English), Text, References.

**Case Report:** Very rare cases in the field of obesity and diabetes mellitus science, innovation and showing differences in diagnosis and treatment, completed treatment and follow-up are given. A case report should consist of the following sections;

Abstract (Turkish and English), Introduction, Case, Discussion, References.

#### WRITING RULES

Articles should be written in double-spaced, 12-point and aligned right-left, "Times New Roman" or "Arial" as font. 2.5 cm space should be left in the margins and page numbers should be placed in the lower right corner of each page. Number should not be written on the cover page. Articles should be appropriate to "International Committee of Medical Journal Editors," defined by: Uniform Standards Required for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (from <http://www.icmje.org>). The original research papers and review articles should not exceed 15 pages with double-spaced, and case reports up to 5 pages (extract resources, excluding tables and figures). Writings should be sent in "doc" or "txt" format. The article should contain the following sections:

#### TITLE PAGE

Title of the paper (Turkish-English), authors' names, institutions they work, correspondence author's name, full address, telephone and fax numbers, e-mail address should also include a short title not exceeding 40 characters. If the article was presented at a scientific meeting name, date and place specified to be written.

#### ABSTRACT AND KEYWORDS

Each article should have abstracts both in Turkish and in English. The abstract should not exceed 250 words, should be capable of reflecting the article, it should give significant results and author's interpretation should be made very short. Undisclosed abbreviations should not be used in the abstract, the references should not be shown.

Original research articles should have Turkish and English abstracts segment and configured as follows:

Objective, materials and methods, results, conclusion(s).

In a case report; objective case (s), result(s) must be configured containing partitions that essence.

Turkish and English keywords should be compatible with "Index Medicus: Medical Subject Headings" (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/mbrowser>).

html) and should be at least three to ten. The key words should be considered as the most important element in accessing documents.

#### INTRODUCTION

This section should answer the question why the research performed and it should be considered as the historical literature on the subject.

#### MATERIALS AND METHODS

Means must be defined and applied methods used in the study should be discussed in detail. Abbreviations in the text, tables, images and figures should be disclosed in its first occurrence. If a brand name is cited in the manufacturer's name and address (city, country) should be given.

#### RESULTS

The findings should be presented in a clear and concise manner. For this purpose, tables, graphs and photos could be used.

#### DISCUSSION

Without repetition of introduction, the importance of the findings should be noted.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

Before the end of the article and references, contributing to the preparation of research or article appreciation can be written. In this section, personal, technical and acknowledgments will be included for some reasons such as aid supplies.

#### REFERENCES

References should be numbered consecutively in an order. The article number should be mentioned in parentheses at the end of the sentence within the text. The reference list should be based on numbers that appear paranthetical documentation Reference list must be on a separate page. While sources in the text, number of authors, all authors should be written in less than two or more than two first author's name is written "et al." abbreviations should be used. Authors are responsible for the accuracy of the references. Reference inform must comply the updated form of "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org>) (February 2006). The names of journals abbreviated in the form according to Index Medicus is given. To see the names or abbreviations of journal list see. <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> journals indexed in Index Medicus. No abbreviations are made if the journal names are not in the index. Only published or to be published "in press" articles, in references.

#### EXAMPLES FOR THE WRITING OF REFERENCES

##### Journals:

Author names, article title, journal name (shortened according to the "Indexmedicus" list) year, volume number, first and last page number.

Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996;19:257-267.

##### On-Line Articles:

El-Hage J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists: preclinical and clinical cardiac safety considerations. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research, 2006. (Accessed May 18, 2007, at [http://www.fda.gov/cder/present/DIA2006/El-Hage\\_CardiacSafety.ppt](http://www.fda.gov/cder/present/DIA2006/El-Hage_CardiacSafety.ppt)).

**Books:**

Authors' name of the parts, the book's name, the number of the edition, place of publication, publisher, year.

Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology, 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Science, 2003.

**Book section:**

Related section, the author name (s), section names, editor (s), book title, place of publication, publisher, year, first and last page number.

Klein S, Romijn JA. Obesity. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology, 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Science, 2003, p.1642-1706.

**TABLES**

Tables should come after the references in the main text, each table should be typed double-spaced and will be on a separate page. According to the order mentioned in the article should be numbered with Roman numerals and short extracts should carry a title. It should be noted also within the text. Table header should be on the table; included descriptions and abbreviations should be below the table. Tables should have a self-explanatory nature rather than repeating the information in the text. References of the information or statements that are published recently should be indicated in a footnote attached to the corresponding table below.

**ABBREVIATIONS**

Word's abbreviation is given in parenthesis where it first time passes and used the same abbreviation all through the text.

**PHOTO AND FIGURES, SUBTITLES**

Images, shapes, electronic photographs, radiographs, CT scans, and scanned images in .jpeg or .tiff format, 500 x 400 pixel size and 300 dpi resolution should be recorded and submitted online. In histological sections enlargement of the photo and staining technique should be stated. The figures should be numbered according to their sequence in the text. It should also be noted in the text areas. The pictures and illustrations' subtitles should be given on a separate sheet at the end of the article. Pictures and captions should be short and should be in descriptive manner, the text must not have repetition. Pictures or numbers used in the figures, the meaning of symbols and letters should be stated clearly. Writing text on the drawing should be avoided unless it is necessary.

**APPLICATION AND COPYRIGHT TRANSFER PAGE**

Entries are accepted only online via the journal's article assessment system (<http://turkjod.beun.edu.tr/submit>). Along with the text, including the right to broadcast all of the authors of the signed approval of the transfer form must be submitted. Manuscripts read by all authors, approved and should be expressed as the product of an original work and must have the signature next to the author's name. Any author should be noted that there is no conflict of interest with the institution or organization and the International College of Medical Journal Editors form for the Disclosure of Conflict of Interest which is prepared in accordance with Interest "Conflict of Interest Form" should be completed and submitted.

Accepted articles broadcasting rights should be transferred to the Editorial Board of Turkish Journal of Diabetes and Obesity. The copyright of the printed article comprising the reproduction and distribution rights. Authors may open the article free at web providing that Editorial Board of the Turkish Journal of Diabetes and Obesity is the owner of the copyright and the publication of this article. In this case the following statement

must contain "original article is located in the <http://turkjod.beun.edu.tr> address" and the port connection must be created. All the articles published in this journal are protected by copyright. Any printed material can not be published else where in any way without the written permission of the Editorial Board Turkish Journal of Diabetes and Obesity. Turkish Journal of Diabetes and Obesity Editorial Board does not accept any legal responsibility for the lacking information, rights claims and mistake to occur via publication in this journal. Authors and referees for articles published in this journal are not paid any fees.

**CHECKLIST FOR AUTHORS**

Before submitting your article to Turkish Journal of Diabetes and Obesity, please make sure that you have no missing files.

- Application Letter to the Editor
- Conflict of interest form
- Cover page
- Article text
- Abstract (Turkish)
- (English)
- References (Separate page).
- Tables and graphs
- Pictures and figures

**CONTACT INFORMATION**

Turkish Journal of Diabetes and Obesity  
Bulent Ecevit University,  
Obesity and Diabetes Research and Application Center,  
Zonguldak / Turkey  
Tel: +90(372) 291 24 44  
E-mail: [turkjod@beun.edu.tr](mailto:turkjod@beun.edu.tr), [baytaner@beun.edu.tr](mailto:baytaner@beun.edu.tr)  
Web address: <http://turkjod.beun.edu.tr>

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

### Derleme / Review

- 1** Glukagon Benzeri Peptid-1'in Sinir Sistemi ve İştah Kontrolü Üzerine Etkileri  
The Effects of Glucagon Like Peptid-1 on Nervous System and Appetite  
Hale SAYAN ÖZAÇMAK, Taner BAYRAKTAROĞLU
- 7** Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü  
The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetes Mellitus  
Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU
- 14** 11beta - Hidroksisteroid Dehidrogenaz Enzimi ve Obezite  
The 11beta - Hydroxysteroid Dehydrogenase Enzyme and Obesity  
Sevil UYGUN İLİKHAN, Taner BAYRAKTAROĞLU

### Araştırma / Research

- 20** Genç Erişkinlikte Başlayan Obezitenin Metabolik Parametrelere Etkisi  
The Effect of Obesity Which Started at Young Adulthood on Metabolic Parameters  
Pınar KELEŞ, Şule TEMİZKAN, Ayşenur ÖZDERYA, Sevil İLİKHAN, Ekrem ORBAY
- 26** Dispeptik Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Olgularda Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi ve Gastrik Histopatoloji Bulguları ile Helicobacter Pylori İnfeksiyonunun Metabolik Parametrelerle İlişkisi  
Relationship Between Metabolic Parameters and Helicobacter Pylori Infections With Upper Gastrointestinal System Endoscopy and Gastric Histopathology Results in Patients With Dyspeptic Type 2 Diabetes Mellitus  
Taner BAYRAKTAROĞLU, Can DAVUTOĞLU

### Olgu Sunumu / Case Report

- 39** pHis 317 Pro Mutasyonu Saptanmış Bir Mody Tip 2 Olgusu  
A Mody Type 2 Case With pHis 317 Pro Mutation  
Doğan Nasır BİNİCİ, Özge TİMUR, Aykut TURHAN, Abdülhalim ŞENYİĞİT, Murat FİLİZ, Tuğba KİPER

### Kısa Rapor / Brief Report

- 42** Bülent Ecevit Üniversitesine Ait Obezite ve Diabetes Mellitus Konulu Yayınlar  
Bulent Ecevit University Publications on Obesity and Diabetes Mellitus  
Taner BAYRAKTAROĞLU

## Editorial

Dear Colleagues and Our Readers,

We have reached to you with the name of “Turkish Journal of Diabetes and Obesity”.

As an important investment of Bulent Ecevit University to the public, the Obesity and Diabetes Research and Application Center has been established and its activities are continuing rapidly.

In addition to educational, research and population based activities at the regional and national level, this center is having a journal that will contribute to the world of science. “Turkish Journal of Diabetes and Obesity” is a publication of Bulent Ecevit University Obesity and Diabetes Applications and Research Center.

Our University and our Center are constantly experiencing their daily activities with quality and regional leadership. We would like to express our gratitude to Rector Prof. Mahmut ÖZER on behalf of our Foundation for the important contributions and support of our Center and our journal.

The articles which were accepted in the process, which are suitable for publication were evaluated according to the publication principles after the submission.

The acceptance procedures of the manuscripts have been completed by acting in line with the suggestions after the appointments of the reviewers.

This journal will find a quality and international reputation in publishing life with contributors and authors who will contribute. In this way, there will be a unique and continuing journal in its field.

I would like to thank our esteemed readers, authors, reviewers, all our colleagues, and all those who have contributed to obesity and diabetes.

We wish to meet you in the next issue!

Our Best Regards

**Prof. Taner BAYRAKTAROĞLU**

Editor

## Editörden

Değerli Meslektaşlarım ve Değerli Okuyucularımız,

“Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi” adıyla sizlere ulaşmış bulunmaktayız.

Bülent Ecevit Üniversitesi'nin kamuya bağlı önemli bir yatırımı olarak Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi kuruldu ve faaliyetlerine hızla devam ediyor. Bölgesel ve ulusal boyutta eğitim, araştırma ve topluma hizmet faaliyetlerine ilave olarak bilim dünyasına katkıda bulunacak bir dergiyi hayata geçirmektedir. “Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi”, Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin bir yayın organıdır.

Üniversitemiz ve Merkezimiz her geçen gün kaliteli ve bölgesel lider özelliğinde faaliyetlerini hayata geçirmektedir. Merkezimizin ve dergimizin faaliyete geçmesinde önemli katkıları ve destekleri nedeniyle Rektörümüz Prof.Dr. Mahmut ÖZER'e Dergi Editörü olarak Kurulumuz adına, şükranlarımızı sunarım.

Değerli okuyucular,

İlk sayımız ile geçirdiğimiz doğum sancıları sürecinde kabul edilen ve yayınlanmaya uygun yazılar dergiye kayıtlarından sonra yayın ilkelerine uygun değerlendirilmiştir. Hakem atamaları sonrası gelen öneriler doğrultusunda hareket edilerek yazıların kabul süreçleri tamamlanmıştır.

Yeni araştırma yazıları, olgu sunumları ve derlemeleri ile emeği geçen yazarlara ve hakemlere teşekkür ederim. Dergimiz, katkı yapan ve yapacak yazarlarla yayın hayatında kaliteli ve uluslararası boyutta saygın bir kimlik bulacaktır. Bu şekilde alanında özgün ve sürekliliği bulunan bir dergi olacaktır.

Değerli okuyucularımıza, yazarlarımıza, hakemlerimize, tüm meslektaşlarımıza ve obezite/diyabete emek veren herkese şahsım ve yayın kurulumuz adına teşekkür ederim.

Sonraki sayılarda buluşmak dileğiyle...

Saygılarımla

**Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU**

Editör





## Glukagon Benzeri Peptid-1'in Sinir Sistemi ve İştah Kontrolü Üzerine Etkileri

Hale SAYAN ÖZAÇMAK<sup>1</sup>, Taner BAYRAKTAROĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

<sup>2</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak

### ÖZET

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gıda alımına bağlı olarak ince bağırsaklarda bulunan L hücrelerinden salgılanır ve glukoz bağımlı insülin sekresyonuna neden olur. GLP-1 ayrıca beyin sapındaki nukleus tractus solitariusda bulunan küçük bir nöron topluluğunda nörotransmitter olarak sentezlenmektedir. Şu anda eksendin-4, liraglutid ve liksisenatid gibi GLP-1 reseptör agonistlerinin Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tedavisinde kullanılmaları onaylanmıştır. Beyinde dağılımı nedeniyle GLP-1 reseptörlerinin nöronal aktivitenin kontrolünde santral rol oynadığı ve beyin dokusunda koruyucu etkili olabileceğini öne sürülmüştür. Çeşitli çalışmalarda GLP-1 analoglarının deneysel Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve inme modellerinde tedavi edici etkili olduğu bildirilmiştir. GLP-1 beyinde bir büyüme faktörü olarak etki eder ve nörit büyümesini sağlar, oksidatif stres ve apoptozisi azaltıcı etki göstermektedir. GLP-1 reseptör agonistleri kan beyin bariyerini geçebilir ve vagal afferent uyarıdan bağımsız olarak beyin fonksiyonlarını etkiler. Santral GLP-1 sisteminin gıda alımının kontrolünde rol oynadığı açıktır. İnsan ve deney hayvanlarında periferik ve santral GLP-1 uygulamasının gıda alımını azalttığı artan kanıtlarla desteklenmektedir. Üstelik GLP-1 ile iştahın azaltılması ve uzun süreli bu peptid uygulamasının vücut ağırlığında azalmaya neden olması nedeniyle GLP-1 türevi ilaçların obezite tedavisinde kullanılmaları da onaylanmıştır. Bu derlemede GLP-1'in sinir sistemi üzerindeki koruyucu etkileri ve iştah üzerine olan santral etkileri tartışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** GLP-1, Sinir sistemi, İştah, Nörokoruma

## The Effects of Glucagon Like Peptid-1 on Nervous System and Appetite

### ABSTRACT

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a gut hormone secreted from L cells of the small intestine in response to food ingestion, and facilitates glucose-dependent insulin secretion. GLP-1 is also a neurotransmitter synthesized by a small population of neurons in the nucleus of the solitary tract in the caudal brainstem. Currently, the GLP-1 receptor agonists exendin-4, liraglutide and lixisenatide are approved for treatment of Type 2 diabetes mellitus (T2DM). The distribution of GLP-1 receptors in the brain suggests they play a central role in the regulation of neuronal activity and protect the brain tissue. Several studies have demonstrated the therapeutic effect of GLP-1 analog on animal models of Alzheimer disease, Parkinson disease and stroke. GLP-1 acts as a growth factor in the brain, and has been shown to induce neurite outgrowth and to protect against oxidative stress and reduces apoptosis. GLP-1 receptor agonists that cross the blood-brain barrier can directly impact brain function independent of vagal afferent stimulation. It is clear that the central GLP-1 system plays a role in the regulation of food intake. Increasing evidence shows that central or peripheral GLP-1 administration reduces food intake in rodents and man. Furthermore, because of the suppression of appetite also induced by GLP-1 and the subsequent bodyweight loss in response to the prolonged administration of the peptide, GLP-1-derivative drugs have also been approved for the treatment of obesity. In this review, the neuroprotective effects of GLP-1 in the nervous system and central effects on appetite were discussed.

**Key Words:** GLP-1, Nervous system, Appetite, Neuroprotection

## GİRİŞ

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), 30 aminoasit içeren inkretin ailesine ait bir peptid hormondur. GLP-1 esas olarak ince bağırsaklardaki enteroendokrin L hücrelerinden, az miktarda pankreas alfa hücrelerinden ve nöronal preproglukagon olarak salgılanmaktadır. Proglukagon farklı organlarda, en son ürün olarak bağırsaklarda GLP-1, GLP-2, glisentin ve oksintomoduline dönüşür. Beyinde preproglukagon nükleus traktus solitarius (NTS)'da yapılmaktadır. Bu alandaki nöronal hücreler GLP-1 sentezleyebilmektedirler ve hipotalamus, bazı talamik ve kortikal alanlara uzanmaktadır. GLP-1 gıda alımı sonrasında glukozu cevap olarak insülin salınımını uyarır ve glukagon salınımını inhibe eder. GLP-1 reseptörleri sadece pankreatik hücrelerde bulunmaz aynı zamanda miyokardial hücreler, vasküler endotel ve santral sinir sisteminde bulunmaktadır. Gastrointestinal sistemde doyumluk ve gıda alınımını kontrol eder, pankreas beta hücre proliferasyonu ve yaşamasını sağlarken glukagon salınımını inhibe eder (1, 2). 1992 yılında ilk defa GLP-1 infüzyonunun Tip 2 diyabet mellitus (T2DM) hastalarında yemek sonrası kan glukozunu düşürdüğü gösterilmiştir (3).

İnsanlarda gıda alınımına cevap olarak GLP-1 salgılanması erken (30-45 dk sonra) ve geç (60-90 dk sonra) olmak üzere bifaziktir. Erken fazda salınım L hücrelerinden gıdalara cevap olarak vagusun uyarılması sonrasında muskarinik reseptörler aracılığı ile gerçekleşir. Geç dönem ise ince bağırsaklarda bulunan glukoz, aminoasit, uzun zincirli ve kısa zincirli yağ asitlerinin direk olarak uyarılması ile gerçekleşmektedir (4).

GLP-1'in dolaşımdaki yarılanma ömrü 1-2 dk'dır. Dolaşımda GLP-1 dipeptidil peptidaz IV(DPP-IV) enzimi aracılığı ile inaktive olmaktadır ve oluşan metabolit GLP-1 reseptörü ile etkileşmemektedir. Bununla birlikte, Güneybatı ABD ve Meksika'ya özgü zehirli bir kertenkele olan Gila canavarının (Heloderma suspectum) tükürüğünde eksendin-4 olarak adlandırılan, DPP-IV yıkımına dirençli doğal olarak bulunan bir GLP-1 agonistinin keşfedilmesi, araştırmacıların bu engeli aşmalarına izin vermiştir. Sonuç olarak exendin-4'ün sentetik türevleri ve diğer GLP-1 analogları (eksenatid, liraglutid, liksisenatid ve dulaglutid) insülinotropik etkileri ile diyabette kullanımı onaylanmıştır. GLP-1 analogları kısa etkili (eksenatid ve liksisenatid) ve uzun etkili (albiglutid, dulaglutid, eksenatid uzun etkili salınan ve liraglutid) olmak üzere kategorize edilebilirler. Aminoasit dizilimi açısından eksenatid endojen GLP-1 ile %53 homologdur. Liraglutid ise %97 homolog özellikler gösterir. Kısa etkili olanlar gastrik boşalmayı inhibe ederek yemek sonrası kan glukoz düzeyi yükselmesini inhibe ederler. Uzun etkili olanlar ise açlık glukoz seviyesi üzerinde insülinotropik ve glukagonostatik güçlü etkilere sahiptirler

(5). GLP-1 analogları (dulaglutid dışındakiler) deneysel modellerde kan beyin bariyerini kolaylıkla geçerek etkilerini göstermektedirler (6). Kısa etkili eksenatidin kullanımı için 2005 yılında Amerikan İlaç ve Gıda Kurumu ("Federal Drug and Administration", FDA) tarafından, 2006 yılında Avrupa İlaç Ajansı ("European Medical Association", EMA) tarafından, uzun etkili olanların kullanımı için ise 2012 yılında izin verilmiştir. Liraglutid 2009 yılında EMA, 2010 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. 2013 yılında ise Liksisenatid onaylanarak kullanıma başlanmıştır (5).

GLP-1 reseptör agonistleri kan glukoz düzeyini düşürmenin yanı sıra vücut ağırlığının azaltılmasında da etkilidirler. 21 klinik deneme sonrasında plasebo, insülin ve GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı vücut ağırlığı açısından karşılaştırıldığında vücut ağırlığının azaltılmasında GLP-1 reseptör agonistlerinin diyabetik ve diyabetik olmayan-obez bireylerde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Prediyabetik ve diyabetiklerde gıda ile oluşan GLP-1 sekresyonu bozulmaktadır ve pankreatik beta hücreleri de endojen fizyolojik seviyelerdeki GLP-1'e dirençlidir. Ancak yüksek seviyelerdeki GLP-1 bu direncin üstesinden gelerek insülin sekresyonuna neden olmaktadır. Deney hayvanlarında hipergliseminin beta hücre GLP-1 reseptör yapımını azalttığı ve sonuçta GLP-1 direncine neden olduğu bildirilmektedir. Çoğu T2DM hastasında GLP-1 sekresyonu normaldir. Ancak insülin sekresyonu bozukluğu ile GLP-1'e direnç gözlenmektedir (1).

GLP-1 reseptörü G proteini ile eşleniktir ve reseptöre bağlanması sonrasında adenil siklaz aktivasyonu ile hücre içi cAMP düzeyi artar ve protein kinaz A aktivasyonu ile sonuçlanır. Daha sonra Ca<sup>++</sup> kanallarının açılması ve hücre içinde artan Ca<sup>++</sup> ile nörotransmitter salınımı artar. Ayrıca fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yollarının aktivasyonu ile hücre büyüme, tamir ve farklılaşma ile ilgili genlerin yapımı etkilenir (1).

Beyinde GLP-1 NTS içindeki nöronlardan salgılanmaktadır ve bu nöronlar paraventricüler nükleusa uzanarak reseptörleri ile etkileşmeleri sonucunda doyumluk ve anoreksiye neden olmaktadır. Bu nöronlar ayrıca arkuat nükleusa da uzanarak pankreasa olan vagal motor bilgiyi etkilemektedir. Böylece insülin salınımı artmakta ve glukagon salınımının azalması ile kan glukozu düşürülmektedir. GLP-1'in intravenöz uygulaması obez ve normal insanlarda doza bağımlı olarak gıda alınımını azalttığı ve mide boşalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (7). GLP-1'in iştahı azaltması nedeniyle GLP-1 türevi ilaçlar obezite tedavisinde kullanılmasına izin verilmiştir (4).

Son zamanlarda GLP-1'in beyin metabolizması ve fonksiyonları üzerine olan etkilerine odaklanmıştır. Kontrol edilmeyen Tip 2 ve Tip 1 diyabetik hastalarda sıklıkla periferik



nöropati gelişmektedir. Ayrıca somatosensoriel algılama ile ilgili beyin alanlarında gri cevher azalması gözlenmektedir. T2DM hastalarında çeşitli kortikal ve subkortikal beyin alanlarında atrofiler gözlenmektedir. HBA1c ve kognitif fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişki ortaya konmuştur. T2D hastalarında Alzheimer hastalığı (AD) ve Parkinson hastalığı (PD) gibi nörodejeneratif hastalıkların görülme oranı artmaktadır. Ayrıca endotel harabiyeti, ventriküler disfonksiyon, ateroskleroz gibi kardiovasküler değişiklikler de kognitif fonksiyonların bozulmasında etkili olmaktadır. GLP-1 reseptörleri santral ve periferel sinir sisteminde tespit edilmiştir (1).

### GLP-1'in Santral Sinir Sistemindeki Etkileri

GLP-1 reseptörleri insan beyninde ilk defa 1995 yılında gösterilmiştir. Serebral korteks, hipotalamusta (ventromedial hipotalamus, arkuat nukleus, paraventriküler nukleus), hipokampus, talamus, amigdala ve bazal ganglionlar GLP-1 reseptörlerinin bulunduğu alanlardandır. GLP-1 reseptörleri ayrıca NTS, lateral genikulat nukleus, dorsal vagal kompleks ve area postrema da bulunmaktadır (2). Bu kadar yaygın serebral reseptör dağılımı olan GLP-1'in glukoz metabolizmasını düzenleyici etkisinin yanı sıra nörolojik ve kognitif fonksiyonları etkilediği düşünülmektedir.

Kronik hiperglisemi kognitif bozukluklara neden olmaktadır. Kognitif bozukluk için ortaya konan mekanizmalar: serebral insülin sinyalinde bozukluk, amiloid metabolizmasında değişim, ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi ve oksidatif stresdir (1). T2DM mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarından dolayı morbitide ve mortalite ile global bir sağlık problemi haline gelmiştir. Epidemik çalışmalar T2DM'ün obezite ile yani dokulardaki yağ birikimi ve lipotoksisite ile paralel olduğunu ortaya koymuştur. Santral sinir sistemi komplikasyonları ve kognitif fonksiyon bozuklukları özellikle yaşlı T2DM hastalarında diyabetik olmayanlara göre daha fazla gözlenmektedir (1,2). Epidemiyolojik ve patofizyolojik çalışmalarla AD ve diyabet arasında bir ilişki olduğunu ve insülin direncinin nöronal fonksiyonları bozduğu hatta AD Tip 3 diabetes mellitus olarak tanımlanmaktadır (1). GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı glukoz homeostazisinden bağımsız olarak çeşitli ekstrapankreatik etkiler göstermektedir. GLP-1 kolaylıkla kan-beyin bariyerinden geçmekte santral sinir sisteminde nöroinflamasyon, mitokondrial fonksiyon ve hücre proliferasyon gibi çeşitli hücresel yolları etkilemektedir (6). GLP-1 reseptörleri hipokampus ve neokorteksdeki piramidal nöron dendrit ve hücre gövdesinde bulunmaktadır ve bu reseptörlerin nöronal aktivite ve sinaptik iletide önemli rol oynadığı bildirilmektedir (8). Glial hücrelerde GLP-1 reseptörleri glial hücre aktivasyonu sonrasında gözlenmektedir. Deneysel AD fare modellerinde

GLP-1 analoglarının sinaptik aktiviteyi artırdığı,  $\beta$ -amiloid yapımını, nöroinflamasyonu ve santral insülin direncini azalttığı gösterilirken, GLP-1 yapımını arttırıldığı fare modellerinde ise öğrenme ve hafızanın korunduğu ve nörit büyümesinin arttığı gösterilmiştir (9). GLP-1'in amiloid protein oluşturmasını azaltıcı etkisi AD ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda gözlenen nöroinflamasyonu azaltıcı etkisinden kaynaklandığı vurgulanmaktadır. Kronik inflamasyonu amiloid protein oluşumunu artırdığı bildirilmektedir. Aktive olan mikroglialar GLP-1 reseptörlerini sahiptir ve bu reseptörler amiloid proteinin ortadan kaldırılmasında etkili bir rol oynamaktadır (10). GLP-1 analoglarının mikroglial fonksiyonları etkileme mekanizması hala tartışmalıdır ancak mikroglial hücrelerde proinflamatuvar cevabın ve bununla ilgili genlerin yapımını kontrol eden GLP-1R/PI3K/AKT yolunun hedefi olan bir transkripsiyon faktörü olan nuklear faktor (NF)- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) önemlidir. Bu transkripsiyon faktörü çeşitli nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır. Parkinson hastalarında ve deneysel modellerinde substantia nigra dopaminerjik nöronlarda, mikroglia ve astrositlerde NF- $\kappa$ B aktivitesinde artış gözlenmiştir. GLP-1 analoglarının PD, renal hasar ve obezite deneysel modellerinde NF- $\kappa$ B inhibisyonu ile inflamatuvar cevabı azalttığı gösterilmiştir (6).

GLP-1'in antiinflamatuvar etkileri arasında aktive olan astrositler ve mikroglialarda proinflamatuvar sitokin yapımını azalttığı yer almaktadır (11). GLP-1'in nörokoruyucu etkisinin gözlendiği diğer bir nörolojik hastalık modeli serebral iskemidir. Serebral iske mi sonrasında GLP-1 analoglarının kullanımının inflamatuvar cevabı, apoptoz, mikroglial aktivasyonu, nöronal hipereksitabiliteyi, infarkt alanını ve oksidatif stresi azalttığı tespit edilmiştir (12, 13). Ayrıca GLP- reseptör aktivasyonunun arttığı ve GLP-1 reseptörlerinin astrositlerde ve GABAerjik internöronlarda belirgin olarak gözlendiği de saptanmıştır (14). T2DM AD için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Her iki hastalık özellikle santral ve periferel insülin etkilerindeki yetersizliklerle beraber metabolik bozuklukların ortak biyokimyasal özelliklerine sahiptir. T2DM inme gibi çeşitli kardiyovasküler olaylar için majör risk faktörüdür. Ayrıca T2DM hastalarında şiddetli inme için riski 2-6 kat artırmakta ve diyabeti olmayan hastalardan prognozu daha kötüdür (12).

Deneysel Alzheimer modellerinde GLP-1 analoglarının kullanımının kognitif fonksiyonları iyileştirdiği, amiloid plak birikimi ve tau hiperfosforilasyonu azalttığı gösterilmiştir. Özellikle hipokampüste GLP-1 reseptörlerinin yapımının arttırıldığı farelerde öğrenme ve hafıza performansı ile uzun dönem potensiyasyon oluşumunun arttığı gözlenmiştir. GLP-1 analogları ile ortaya çıkan bu etkide özellikle hücre içinde AKT sinyal sisteminin aktivasyonu ile tau fosforilasyonunda rol oynayan glikojen sentaz kinaz-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ )'ın

inhibisyonu ile gerçekleştiği çıktığı ortaya konmuştur (15). Ayrıca GLP-1 analogları fare beyinde nöronal progenitor hücrelerin proliferasyonunu sağladığı bildirilmektedir. Hücre proliferasyonu üzerindeki bu etkisiyle GLP-1 analogları kortikal alanlarda nöronal bağlantıları tamirini artırabileceği düşünülmektedir. Bu etkilerinden dolayı GLP-1 analoglarının AD hastalarında klinik test denemeleri başlatılmıştır (16). Deneysel serebral iskemi modelinde ayrıca GLP-1 agonistlerinin nörit büyümesini sağladığı ve sinaptik plastisiteyi koruduğu gösterilmiştir (17, 18). GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı iskemi ile oluşan oksidatif stres, nöronal hasar, apoptoz, serebral infarkt alanı ve nörolojik hasarı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (19, 20). Ayrıca diğer çalışmalarda da orta serebral arter oklüzyonu sonrasında kan dolaşımını antioksidant etkisiyle artırdığı gösterilmiştir. Bu yararlı etkiler serbest oksijen radikallerinin azaltılması ve PI3K/Akt ve MAPK yolu ile ortaya çıktığı bildirilmektedir (21). Ob/ob, db/db farelerde ve yüksek yağ ile beslenen farelerde dentat girusdaki projentör hücre çoğalmasını artırarak nörogenezisi sağladığı gösterilmiştir (22).

Parkinson hastalığının deneysel modellerinde ise eksendin-4 uygulamasının nörogenezisi, substantia nigradaki dopaminerjik nöron miktarını artırdığı gösterilmiştir (23). Bu koruyucu etkilerden dolayı ekstendin-4'ün PD'da kullanımı ile klinik çalışmalar başlamıştır.

GLP-1 reseptör aktivasyonu ile oluşturulan koruyucu etki periferik sinir sisteminde ve kranial sinirlerde de gösterilmiştir. Optik sinir harabiyeti sonrasında retinal hücre yaşayabilirliğini GLP-1 reseptör agonistleriyle artırılmıştır (24). Ayrıca deneysel diyabet modelinde diyabet nedeniyle oluşan periferik sinir dejenerasyonunu önlediği bildirilmektedir (25).

Periferik nöropati ile ilgili diğer bir çalışmada aşırı vitamin B6 ile nöropati oluşturulan sıçanlarda aksonal dejenerasyonun GLP-1 uygulaması ile engellendiği gösterilmiştir (26). Periferik nöropati diyabetin önemli komplikasyonlarından biridir. Streptozotosin ile diyabet oluşturulan farelerde GLP-1 analoglarının sinir azalmış sinir ileti hızı ve hipoaljeziyi azaltılırken ve nörit büyümesinin arttığı gözlenmiştir (27). Periferik sinir harabiyeti sonrasında medulla spinalisde GLP-1 reseptör sayısının arttığı da saptanmıştır (28).

### GLP-1 ve GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Serebral Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Çoğu GLP-1 reseptör agonistlerinin (eksenatid, liraglutid, liksisenatid) kan beyin bariyerini geçtiği ve böylece beyin fonksiyonlarını vagal affarent uyarı olmadan etkilediği bildirilmektedir. İnsanlarda GLP-1'in intravenöz infüzyonu sonrasında beyinin çeşitli alanlarında glukoz alım miktarını azalttığı gösterilmiştir. GLP-1 infüzyonu yapılan benzer bir

çalışmada da GLP-1'in periferik glukoz klirensini artırarak serebral glukoz artışını ve hiperglisemi koşullarında beyin aşırı glukoz alımını engellediği saptanmıştır. Eksenatid'nin uygulaması sonrasında beyinde gıda alımı, iştah, gıda ödüllendirilmesi, glukoz homeostazisi ile ilgili alanlarda glukoz metabolizmasının arttığı gösterilmiştir. Ancak bu etkileri doğrudan mı yoksa dolaylı mı gerçekleştiği bilinmemektedir (2).

### GLP-1 ve GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Gıda Alımı ve İştah Kontrolündeki Rolü

Beyinde NTS'da GLP-1 sentezleyen nöronlar paraventriküler nükleus nöronlarına uzanırlar ve bu alanda GLP-1 reseptör aktivasyonu ile doyumluk ve anoreksiye neden olurlar. NTS'daki nöronlar aynı zamanda arkuat nükleusa uzanarak pankreasa vagal affarent liflerin etkisini kontrol etmektedir. İntravenöz olarak uygulanan GLP-1 analogları doza bağımlı olarak obez ve normal insanlarda gıda alımını ve mide boşalmasını azaltmaktadır. Bu etkilerin vagal ve beyin sapı yolları ile iştah ve doyumluk ile ilgili nöronların GLP-1 aracılığı ile uyarılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (7, 29). İntraserebroventriküler GLP-1 uygulamasının gıda alımını azalttığı, hatta GLP-1 etkisinin beyinde engellenmesinin ağırlık artışına neden olduğunu gösterilmiştir (2). Bu deneysel çalışmalar sonucunda GLP-1'in bu etkilerini beyin sapı ve hipotalamik döngüler aracılığı ile gerçekleştiği ve beyinde lokal olarak oluşan GLP-1 aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (30).

GLP-1 intestinal L hücrelerinden salgılandıktan sonra lamina propriyaya difüze olarak lenf veya kapillere girmektedir. Kapillere girdikten sonra GLP-1 kapiller endotelinde bulunan DPP-IV ile hızlıca yıkılmaktadır. Absorbe edilen GLP-1'in %25 kadarı portal ven aracılığı karaciğere ulaşmaktadır. GLP-1 kapillere girmeden önce lamina propriadaki vagal affarentlerde veya enterik sinir sisteminde reseptörü aracılığı etki etmektedir. GLP-1'in iştah üzerindeki etkisi ile bir mekanizma gastrointestinal fonksiyonu değiştirmesi ile ilgilidir. GLP-1 gastrik boşalma ve intestinal motiliteyi azaltır. Bu inhibitör etki gıdaların sindirimi ve absorpsiyonu için uygun zamanı sağlar. GLP-1'in gastrointestinal motor fonksiyonları azaltıcı etkisi hem periferik hem de santral sinir sistemi aracılığı ile gerçekleşmektedir. Vagus ile oluşan yol gastrik boşalma ve intestinal motilite azalmasında etkili olduğu insan çalışmalarında da gösterilmiştir (31).

GLP-1'in periferik etki ile gıda alımını azaltmasını destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin santral olarak uygulanan GLP-1 reseptör antagonisti periferik olarak uygulanan GLP-1'i gıda alımını azaltıcı etkisini engellemezken, santral olarak uygulanan GLP-1'in gıda alımını azaltıcı etkisini engellememiştir. Bu bilgiler gastrointestinal kanalda oluşan GLP-1 periferik reseptörleri

aracılığı ile doyumluk etkisi yarattığını desteklemektedir (32). GLP-1 ile ortaya çıkan anoreksijenik etkinin vagus veya enterik sinirler aracılığı ile iştah kontrolünde rol oynayan hipotalamik alanlara ulaşması ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. GLP-1 pozitif hücreler aynı zamanda serebral korteks ve hipokampüsde de bulunmaktadır ve bu hücreler ob/ob obez farelerde azaldığı gösterilmiştir. İlginç olarak mikroglialar santral sinir sistemindeki GLP-1 kaynağından birisidir. İnflamasyon ve insülin direncinin olduğu koşullarda mikroglialardan GLP-1 salınımı azalmaktadır (2).

Gerek endojen GLP-1 gerekse GLP-1 reseptör agonistleri ile beyin sapındaki GLP-1 reseptörlerinin aktivasyonu gıda alımı ve vücut ağırlığını azaltmakta da etkili olduğu bildirilmektedir. Eksentin-4 uygulaması sonrasında NTS nöronlarında nöronal aktivasyonu gösteren c-fos yapımının arttığı gösterilmiştir (32).

GLP-1'in santral etkilerini hipotalamik arkuat nükleusda göstermektedir. GLP-1 reseptörleri oroksijenik nöropeptid Y/agouti ile ilişkili peptid ve anoreksijenik proopiomelanokortin (POMC) nöronlarında bulunmaktadır. NTS'un GLP-1 uzantılarının arkuat nükleusda hem oroksijenik hem de anoreksijenik sinyalleri etkileyerek doyumluğa neden olduğu bildirilmektedir. Arkuat nükleusdaki POMC içeren hücreler paraventriküler nükleusdaki melanokortin reseptörleri içeren hücrelere uzanmaktadır. GLP-1'in buradaki etkisiyle gıda alımı azaltılabilmektedir. GLP-1 içeren nöronların bu bağlantıları nedeniyle doyumluk yaratıcı etkisinin hipotalamik arkuat ve paraventriküler nükleuslar aracılığı ile gerçekleştiğini desteklemektedir (31).

NTS içindeki GLP-1 nöronları direkt olarak kortikal gıda ödül merkezi olan ventral tegmental alana(VTA) ve nükleus akkumbense(NA) de uzanmaktadır. Eksentin-4'ün veya GLP-1'in VTA veya NA'a infüzyonu gıda alımını azaltmaktadır (2, 31).

## SONUÇ

GLP-1 reseptör agonistleri HbA1C düzeylerini ve glukagon sekresyonunu azaltması, insülin sekresyonunu uyarması ve kilo kaybını etkilemesi nedeniyle T2DM hastalarında bir tedavi seçeneğidir. Son zamanlarda kardiovasküler sistemde yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. GLP-1 agonistlerinin AD, PD ve inme gibi nörodejeneratif hastalıklarda nörokoruyucu etkilerinin gösterildiği deneysel çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Daha da ötesinde GLP-1 reseptör agonistlerinin klinikte diyabet ile ilişkili serebrovasküler olayları azaltmada ve korunmada etkili oldukları bildirilmektedir. Nörolojik hastalıkların tedavisinde GLP-1 reseptör agonistlerinin etkinliğinin değerlendirildiği büyük klinik denemelere ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Calsolaro V, Edison P. Novel GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Analogues and Insulin in the Treatment for Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *CNS Drugs* 2015; 29(12):1023-39.
2. Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldelli A, Holst JJ. Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28(2):88-103.
3. Cho YM, Wideman RD, Kieffer TJ. Clinical application of glucagon-like Peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013; 28(4):262-74.
4. Brubaker PL, Gil-Lozano M. Glucagon-like peptide-1: The missing link in the metabolic clock? *J Diabetes Investig* 2016; Suppl 1:70-5.
5. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 2012; 8:728-742.
6. Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov Today* 2016; 21(5):802-18.
7. Sobrino Crespo C, Perianes Cachero A, Puebla Jiménez L, Barrios V, Arilla Ferreiro E. Peptides and food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5:1-13.
8. Hölscher C. Potential role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in neuroprotection. *CNS Drugs* 2012; 26(10):871-82.
9. During MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, Bland RJ, Klugmann M, Banks WA, Drucker DJ, Haile CN. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med* 2003; 9(9): 1173-9.
10. McClean PL, Hölscher C. Lixisenatide, a drug developed to treat type 2 diabetes, shows neuroprotective effects in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2014; 86:241-58.
11. Iwai T, Ito S, Tanimitsu K, Udagawa S, Oka J. Glucagon-like peptide-1 inhibits LPS-induced IL-1beta production in cultured rat astrocytes. *Neurosci Res* 2006; 55(4): 352-60.
12. Teramoto S, Miyamoto N, Yatomi K, Tanaka Y, Oishi H, Arai H, Hattori N, Urabe T. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, provides neuroprotection in mice transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31(8): 1696-1705.
13. Briyal S, Shah S, Gulati A. Neuroprotective and anti-apoptotic effects of liraglutide in the rat brain following focal cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2014; 281:269-81.
14. Lee CH, Yan B, Yoo KY, Choi JH, Kwon SH, Her S, Sohn Y, Hwang IK, Cho JH, Kim YM, Won MH. Ischemia-induced changes in glucagon-like peptide-1 receptor and neuroprotective effect of its agonist, exendin-4, in experimental transient cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2011; 89(7): 1103-13.

15. Hansen HH, Fabricius K, Barkholt P, Niehoff ML, Morley JE, Jelsing J, Pyke C, Knudsen LB, Farr SA, Vrang N. The GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Improves Memory Function and Increases Hippocampal CA1 Neuronal Numbers in a Senescence-Accelerated Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2015; 46(4):877-88.
16. Qi L, Ke L, Liu X, Liao L, Ke S, Liu X, Wang Y, Lin X, Zhou Y, Wu L, Chen Z, Liu L. Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates learning and memory impairment by modulating tau hyperphosphorylation via the glycogen synthase kinase-3 $\beta$  pathway in an amyloid  $\beta$  protein induced alzheimer disease mouse model. *Eur J Pharmacol* 2016; 783:23-32.
17. Darsalia V, Larsson M, Nathanson D, Klein T, Nyström T, Patrone C. Glucagon-like receptor 1 agonists and DPP-4 inhibitors: potential therapies for the treatment of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(5):718-23.
18. Dong W, Miao Y, Chen A, Cheng M, Ye X, Song F, Zheng G. Delayed administration of the GLP-1 receptor agonist liraglutide improves metabolic and functional recovery after cerebral ischemia in rats. *Neurosci Lett* 2017; 641:1-7.
19. Teramoto S, Miyamoto N, Yatomi K, Tanaka Y, Oishi H, Arai H, Hattori N, Urabe T. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, provides neuroprotection in mice transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31(8):1696-705.
20. Han L, Hölscher C, Xue GF, Li G, Li D. A novel dual-glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor agonist is neuroprotective in transient focal cerebral ischemia in the rat. *Neuroreport* 2016; 27(1):23-32.
21. Zhu H, Zhang Y, Shi Z, Lu D, Li T, Ding Y, Ruan Y, Xu A. The neuroprotection of liraglutide against ischaemia-induced apoptosis through the activation of the PI3K/ AKT and MAPK pathways. *Sci Rep* 2016; 6:1-11.
22. Hamilton A, Patterson S, Porter D, Gault VA, Holscher C. Novel GLP-1 mimetics developed to treat type 2 diabetes promote progenitor cell proliferation in the brain. *J Neurosci Res* 2011; 89: 481-489.
23. Bertilsson G, Patrone C, Zachrisson O, Andersson A, Dannaeus K, Heidrich J, Kortessmaa J, Mercer A, Nielsen E, Rönnholm H, Wikström L. Peptide hormone exendin-4 stimulates subventricular zone neurogenesis in the adult rodent brain and induces recovery in an animal model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2008; 86(2): 326-38
24. Zhang R, Zhang H, Xu L, Ma K, Wallrapp C, Jonas JB. Neuroprotective effect of intravitreal cell-based glucagon-like peptide-1 production in the optic nerve crush model. *Acta Ophthalmol* 2011; 89:e320-e326.
25. Liu WJ, Jin HY, Lee KA, Xie SH, Baek HS, Park TS. Neuroprotective effect of the glucagon-like peptide-1 receptor. Agonist, synthetic exendin-4, in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Pharmacol* 2011;164:1410-1420.
26. Perry T, Holloway HW, Weerasuriya A, Mouton PR, Duffy K, Mattison JA, Greig NH. Evidence of GLP-1-mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy. *Exp Neurol* 2007; 203(2): 293-301.
27. Himeno T, Kamiya H, Naruse K, Harada N, Ozaki N, Seino Y, Shibata T, Kondo M, Kato J, Okawa T, Fukami A, Hamada Y, Inagaki N, Seino Y, Drucker DJ, Oiso Y, Nakamura J. Beneficial effects of exendin-4 on experimental polyneuropathy in diabetic mice. *Diabetes* 2011; 60(9): 2397-2406.
28. Gong N, Xiao Q, Zhu B, Zhang CY, Wang YC, Fan H, Ma AN, Wang YX. Activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors specifically suppresses pain hypersensitivity. *J Neurosci* 2014; 34:5322-5334.
29. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359: 824-830.
30. Van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol* 2014; 221(1):T1-16.
31. Dailey MJ, Moran T. Glucagon-like peptide 1 and appetite. *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24(2):85-91.
32. Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Evidence that intestinal glucagon-like peptide-1 plays a physiological role in satiety. *Endocrinology* 2009; 150:1680-1687.



## Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü

Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU

Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Zonguldak

### ÖZET

Diyabete bağlı komplikasyonlarının oluşmasında oksidatif stres önemli role sahiptir. Diyabetli hastalarda mevcut hiperglisemi serbest radikal oluşumunu artırır; endojen antioksidanlar toksik reaktif oksijen türlerini dengelemek için yeterli olmaz ve buna bağlı olarak oksidatif strese artış meydana gelir. Antioksidan savunma mekanizmaları hem enzimatik hem de enzimatik olmayan yollar içerir. Başlıca antioksidanlar A, C ve E vitaminleri, glutatyon ve enzimatik olarak da süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktazdır. Burada diyabette oksidatif stresin yanısıra antioksidan savunma mekanizmalarının öneminden ve *in vivo* olarak olası terapötik etkilerinden söz edilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Oksidatif stres, Antioksidanlar, Diabetes mellitus, Reaktif oksijen türleri, Serbest radikaller

## The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetes Mellitus

### ABSTRACT

Oxidative stress has a crucial role in the development of diabetic complications. Hyperglycemia in diabetic patients enhances free radical formation. This causes an insufficient amount of endogenous antioxidants to balance toxic reactive species which then results high amount of oxidative stress. Antioxidant defense mechanisms may have both enzymatic and non enzymatic pathways. Non-enzymatic antioxidants are Vitamin A, C, E and glutathione and the enzymatic antioxidants are superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase. This review will discuss the oxidative stress as well as the importance of antioxidants in diabetes mellitus.

**Key Words:** Oxidative stress, Antioxidants, Diabetes mellitus, Reactive oxygen species, Free radicals

### GİRİŞ

Diyabet dünyada en fazla hasar ve ölüme neden olan hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre 2014 te 20-79 yaş arasındaki yetişkinlerin % 8,2'si (387 milyon kişi) diyabet hastasıdır ve bu sayının 2035 te 592 milyonu geçmesi beklenmektedir (1). Açlık kan şekerinin yükselmesi (>126 mg/dl, HbA1c>% 6,5 mg) diyabet varlığını gösterir. İnsülin üretimi ya da fonksiyonlarında hasar oluşması sonucunda karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması fonksiyonlarının yetersiz kalması ile uzun süreli sağlık sorunlarının ortaya çıkması sonucunda diabetes mellitus oluşur (2). Diyabet hastalarında hipergliseminin kontrol edilememesi sonucunda gözlerde diyabetik retinopati, böbreklerde diyabetik nefropati, sinirlerde diyabetik

nöropati, kalpte miyokardiyal enfarktüs ve damarlarda ateroskleroz oluşabilmektedir (3).

### Reaktif Oksijen Türleri

Yaşamın sürdürülmesi için moleküler oksijen gereklidir. Vücut tarafından tüketilen oksijenin % 1-3 ü ROT (Reaktif Oksijen Türleri) ne dönüşür. ROT oluşumu toksik olabilir (4). İnsanlar pek çok karsinogene maruz kalsa da en belirgin olanları oksijen ve nitrojen kaynaklı ROT ve RNT (Reaktif Nitrojen Türleri) olarak bilinen reaktif türlerdir. İnsan vücudunda ROT ve RNT oluşumu çeşitli makromoleküllerde özellikle de plazma membranında oksidatif hasar oluşturur. Bunun sonucunda da kanser, koroner vasküler hastalık, diyabet gibi oksidatif stres aracılı fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar (5).

DOI: 10.25048/tjdo.2017.2

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU

Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye  
Tel: 0(372) 261 34 14 • E-posta: ceylan\_h@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 28.03.2017

Revizyon tarihi / Revision : 31.03.2017

Kabul tarihi / Accepted : 05.04.2017

http://turkjod.beun.edu.tr

ROT fizyolojik şartlar altında oluşur. Fagositozda, nötrofil fonksiyonlarında, makrofajlar ve immun sistemin diğer hücrelerinde sinyal molekülleri ve savunma mekanizması olarak görev yaparlar (6). ROT, doğal bağışıklık cevabı sırasında olgun myeloid hücreler tarafından oluşan heterojen moleküllerdir ve normal hücrelerarası sinyalleşmede etkilidirler. Fagositler aktive olduklarında bakterileri öldürecek kadar yüksek oranda ROT üretirler (7). Diğer taraftan, fazladan ROT üretimi oksidatif strese, hücre fonksiyon kaybına ve sonuç olarak da apoptoz veya nekroza neden olur (6). ROT bir kez oluştuktan sonra, maruz kalan hücre ve dokuların oksidatif hasara daha duyarlı olan kısımlarıyla (hücre membranlarındaki lipidler, DNA daki nükleotidler, proteinlerdeki sülfidril grupları ve ribonükleoproteinlerdeki çapraz bağlama kısımlarıyla) reaksiyona girerek hücre yapı ve fonksiyonlarında değişime yol açarlar.

Normal ve sağlıklı hücrelerde ROT düzeyleri enzimatik ve nonenzimatik antioksidanların koruyucu etkileri tarafından sıkı kontrol altındadır. Ancak, diyabette, ROT nin artan hücresel düzeyleri diyabetin başlıca komplikasyonu olan hiperglisemi oluşumuyla indüklenir (8). Diyabet veya insülin resistansı durumunda yüksek oksidatif glukoz metabolizması süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ) nin mitokondride üretimini artırır ve daha sonra hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) e dönüşmesine neden olur (9). Glukozun yanısıra serbest yağ asitlerinin mitokondri üzerindeki etkisi ROT oluşumunu artırır (10). Ayrıca diyabette mitokondri iç membranını bozan proteinlerin salınım ve aktivitesindeki artış, süperoksit oluşumunun artmasına neden olur (11). Serbest radikallerden süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ), nitrik oksit radikali ( $NO^{\cdot}$ ) en fazla çalışılan türler olup, diyabetik kardiyovasküler komplikasyonlarda önemli role sahiptirler (8).

Diyabette ROT oluşumunda başlıca kaynak NADPH oksidazdır. NADPH oksidaz çeşitli renal hücre tiplerinin, vasküler düz kas hücrelerinin, endotel hücrelerin, fibroblastların plazma membranlarında yer alır. NADPH oksidaz bağımlı ROT nin fazla üretimi hiperglisemi aracılı oksidatif stresi artırır. Bunun da ratlarda diyabetik nefropatiye neden olduğu görülmüştür (7).

### Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Antioksidan savunma mekanizmaları enzimatik veya nonenzimatik olabilir. Sıklıkla görülen non-enzimatik antioksidanlar A, C ve E vitaminleri, glutatyon, alfa lipoik asit, karışık karotenoidler, koenzim Q10, çeşitli biyoflavonoidler, antioksidan mineraller (bakır, çinko, mangan ve selenyum) ve folik asit, ürik asit, albümin, B1, B2, B6 ve B12 vitaminleri gibi kofaktörlerdir. Enzimatik antioksidanlar ise süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-PX) ve glutatyon

redüktaz (GSH-RD) tan oluşur. Normal fizyolojik şartlarda antioksidanlar sinyal iletimini, bağışıklık cevabını ve proliferasyonun düzenlenmesini etkilerler. ROT nin yol açtığı kanser, diyabetik komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalıkların tedavi ve önlenmesinde antioksidanlar olası bir tedavi şekli olabilir (12).

### Oksidatif Stres Aracılı Hücre Hasarı ve Diyabetle İlişkisi

ROT nin verdiği hasar biyomoleküllerin majör gruplarını hedef alır:

#### A. Proteinler

ROT çeşitli aminoasit rezidüleriyle invitro olarak reaksiyona girebilir ve böylelikle modifiye olmuş daha az aktif enzimleri denatüre, fonksiyonel olmayan proteinlere dönüştürür. Peptid zincirinin parçalanması ve çapraz bağlı reaksiyon ürünlerinin agregasyonu elektrik yüklerinin değişmesine ve proteolize olan hassasiyetlerinin artmasına neden olur. Bir peptid içerisindeki aminoasitler gelen saldırıya duyarlılıklarına göre, aktif oksijenin çeşitli şekilleri de potansiyel reaktivitelerine göre farklılık gösterirler. Primer, sekonder ve tersiyer protein yapıları belli aminoasitlerin relatif duyarlılıklarını değiştirirler (13). Deneysel çalışmalar sonucunda diyabetli rat serumlarında total protein konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bunun nedenleri şunlar olabilir: 1) azalan aminoasit alımı 2) çeşitli esansiyel aminoasitlerin konsantrasyonlarının büyük oranda düşmesi 3) glikojenik aminoasitlerin  $CO_2$  ve  $H_2O$  ya dönüşüm hızının artması 4) mRNA nın mevcudiyetinin ve miktarının azalmasına bağlı olarak proteinlerin sentez hızında yavaşlama (14).

#### B. Lipidler

Son zamanlarda diyabette oksidatif stresin rolü üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır. Diyabetle birlikte gelişen glikasyonun yanı sıra lipid oksidasyonu sırasında da ROT nin ortaya çıktığı bilinmektedir (15, 16). Çeşitli uzun zincirli doymamış yağ asiti öncül moleküllerinden birtakım reaksiyonlar aracılığıyla oluşan lipid hidroperoksitleri, oksijen ve metal katyonlar içerirler. Peşpeşe reaksiyonlar sonucunda yüksek oranda reaktif lipid radikalleri oluşur (17). Diyabette kişiye ait lipid profilleri bozulur, lipid peroksidasyonuna olan hassasiyet artar ve bu da ateroskleroz insidansında artışa neden olur (18-21). Lipid peroksidasyonu serbest radikal aracılı oksidatif stresin bir belirtisi olup, ROT ile yapılan araştırmaların büyük bölümünü oluşturmaktadır. Ayrıca pek çok hastalıkta da önemli bir patolojik indikatördür. Sonuç olarak, lipid hidroperoksitlerinin oluşum mekanizmaları ve oluşan aktif metabolitleri diyabetle ilgili çalışmalarda önem kazanmaktadır.

Çok sayıda çifte bağlarından dolayı çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), serbest radikaller tarafından her an saldırıya açıktırlar (22). Hidroksil radikalleri serbest radikal

zincir reaksiyonunu başlatır. PUFA lipoproteinlerin karbon atomlarının birinden hidrojen atomunu uzaklaştırır. Bu da serbest radikal ataklarıyla membran proteinlerinde hasara yol açan lipid peroksidasyonuna neden olur (23). Bunun oluşma nedenlerinden biri okside LDL nin diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarına katkıda bulunduğu hipotezidir. LDL plazmada başlıca kolesterol taşıyıcısı olduğundan dolaşımında miktarının artması ateroskleroz riskinin artması ile ilişkilidir; hipertansiyonu olan erkeklerde okside LDL düzeyinin arttığı bulunmuştur (24).

Yapılan pek çok çalışmada diyabet hastalarında LDL oksidasyonunun arttığı bulunmuştur (25, 26). Okside lipidler hücre membranında birikerek, plazma zarının kaçak yapmasına neden olurlar ve membrana bağlı reseptörlerin fonksiyonlarını etkilerler (27). Buna ilaveten doymamış aldehytler ve diğer metabolitler gibi lipid peroksidasyonunun yan ürünleri de sitotoksik ve mutajenik özelliklere sahiptirler.

Okside LDL aterosklerozun patogeneğinde spesifik role sahiptir. Damar duvarında yer alan okside LDL nin etkisi sitokin ve büyüme faktörü üretimini stimüle ederek, endotel hücre vazodilatör fonksiyonlarını durdurmak ve bunun sonucunda endotel bozukluğa ve dolayısıyla ateroskleroza neden olmaktadır (28). Lipid peroksidasyonu aracılı membran hasarları tiyol grubu membran proteinlerinin reaktivitelerinin azalmasında da etkilidir (29). Sonuç olarak, membranların PUFA ile zenginleştirilmesi oksidatif membran hasarını telafi ederek azalan membran akışı ve fonksiyonlarını normalize eder. Antioksidan amaçla verilen besinsel takviyeler PUFA kaybını telafi ederek, transmembran enzimlerinin, membran gömülü reseptörlerin ve membran transport sistemlerinin aktiviteğini artırır (10).

### Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü

Serbest radikal oluşumuyla atılımı arasındaki denge önemlidir. Fazladan radikal oluşumu organizmaya zarar verir. Hücrede serbest radikal oluşumunda belli bir artış veya atılımında belli bir azalma varsa oksidatif stres oluşur (30, 31). Pek çok deneysel ve klinik çalışma sonucunda her iki tip diyabette de reaktif oksijen türleri (ROT) nde artış saptanmıştır (8, 32, 33).

Oksidatif stres, ROT ve/veya RNT nin artması sonucu oluşur (34). Diyabette oksidatif stresin olası kaynakları glukozun otooksidasyonu, redoks dengelerindeki kaymalar, redükte glutasyon ve E vitamini gibi düşük moleküler ağırlıklı antioksidanların doku konsantrasyonlarının azalması ve SOD ve CAT gibi antioksidan savunma enzimlerinin yetersiz aktivite göstermesinden kaynaklanır (35, 36). Serbest radikaller ve oksidatif stres retinopati (37), nefropati (38), nöropati ve artan koroner arter hastalıkları (39) gibi diyabet komplikasyonlarının oluşumu ve patogeneğinde

rol oynamaktadırlar. Ancak, oksidatif stresin diyabetik komplikasyonlara yol açma mekanizması tam olarak bilinmemektedir (40). Pek çok çalışmada hücre içi ve hücre dışı glukoz konsantrasyonlarının artmasının oksidatif strese yol açtığı anlaşılmıştır (41, 42). Oksidatif stresin kaynağı mitokondriden sızan ROT nin uyarılmasıdır. Bu olay pankreatik beta hücrelerinin apoptozu ile Tip 1 diyabetin (T1DM) ve insülin rezistansı ile Tip 2 diyabetin (T2DM) başlaması ile ilişkilidir. Diyabet başlangıcının altında yatan mekanizma çok komplekstir. Çünkü oksidatif stres hiperglisemiye neden olabildiği gibi, hiperglisemi de oksidatif strese neden olabilir (42).

Diyabette oksidatif stresin etiolojisi pek çok değişik mekanizmadan kaynaklanır. Örneğin glukozun otooksidasyonu ile glikozillenmiş proteinler ve antioksidan enzimler oksijen radikallerini detoksifiye edemediklerinden oksijen radikal üretimi artar (16, 41). Bu mekanizmalara ilaveten diyabette oksijen radikallerinin üretiminden sorumlu iki mekanizma daha bulunmaktadır. Birincisi, glukoz metabolizması sonucu artan NADPH düzeyi aracılığıyla yüksek glukoz düzeylerinin sitokrom P<sub>450</sub> benzeri aktiviteyi stimüle etmesidir (43). Diğeri ise, T1DM un ayırıcı özelliği olan ketozisin diyabetik hastalarda oksijen radikal üretimini artırmasıdır (44).

Yapılan pek çok çalışmada diyabette görülen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda oksidatif stres araştırılmıştır. Hiperglisemi, hiperinsülinemi ve dislipidemi oksidatif stresi indükleyip, endotel disfonksiyon ve ateroskleroza yol açmaktadır (41). Pek çok çalışmada da oksidatif stresin beta ve endotel hücrelerin fonksiyon bozukluğuna yol açan patojenik bir faktör olduğu ileri sürülmüştür. Beta hücrelerindeki fonksiyon bozuklukları yüksek miktarda glukozu uzun süre maruziyet, artan serbest yağ asidi düzeyleri veya bu faktörlerin her ikisinin birlikte etkisiyle meydana gelebilmektedir (45). Beta hücreleri katalaz, glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimleri az miktarda içerdiklerinden ROT ne daha duyarlıdırlar (46). Bu nedenle, oksidatif stresin mitokondride hasar yapması ve insülin salınımını belirgin olarak azaltması şartıdır değildir (47). Başka çalışmalarda da değişik tipte vasküler hücrelerin hiperglisemik şartlarda ROT ürettiği deneysel yöntemlerle gösterilmiştir. Diyabette nefropati oluşumu sırasında oksidatif stresin rolü deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmaların ortaya koydukları sonuçlara göre; 1) albüminüri diyabetik ratların böbreklerinde lipid peroksit ve 8-hidroksideoksiguanozin düzeylerinin artması oksidatif doku hasarını gösterir, 2) artan glukoz glomerüler mezanjiyal hücrelerde ve diyabetik nefropatinin hedef hücrelerinde oksidatif stresi doğrudan artırır, 3) oksidatif stres diyabetik glomerüler hasarda yer alan genlerden TGFβ1 ve fibronektinden mRNA salınımını indükler, 4) oksidatif stresin inhibisyonu diyabetik nefropatiyle ilişkili tüm klinik tabloyu iyileştirir (48).

T1DM hastalarında renal ve kardiyovasküler patolojinin oluşumu ve gelişimiyle endotel hasar arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür (49). Endotel bozukluk ve aterosklerotik olaylar renal ve kardiyak patolojinin ani gelişimine neden olur çünkü zaten T1DM un başlangıç evresinde endotel bozukluk mevcuttur (50).

### Deneysel Çalışmalar

Pek çok farklı çalışmada çeşitli antioksidanların koruyucu etkisi hayvanlar üzerinde denenmiştir. Deneysel diyabet modellerinde antioksidan kullanımı üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Antioksidanların oksidatif stres üzerine etkisinin araştırılmasında bazı belirteçler mevcuttur. Bunlar içinde CAT, SOD, GSH-PX ve GSH-RD in enzimatik aktivitelerinin araştırılmasının yanısıra tiyobarbitürik asit (TBA) düzeylerinin saptanması da diyabette arttığı bilenen serbest radikallerin dolaylı olarak ölçülmesini ve dolayısıyla mevcut oksidatif stresin saptanmasını sağlayan yöntemlerdir (8).

Tabei ve ark. diyabetik ratlardan bir gruba A, C ve E vitaminleri diğer gruba da  $\omega$ -3 yağ asidi verdiklerinde 4 hafta sonunda kontrol diyabetiklerde kalpteki SOD enziminin yanısıra kalp ve karaciğerdeki CAT enzimlerinin anlamlı olarak azaldığını ( $p<0.001$ ) buna karşılık A, C ve E vitamini verilenlerde kalp CAT enziminin anlamlı olarak arttığını ( $p=0.05$ ) ve  $\omega$ -3 yağ asidi verilen diyabetik ratlarda ise enzim düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir (51). Bir başka çalışmada alloksan ile Tip 1 diyabet yapılmış ratlarda C vitaminiyle birlikte probiyotik verilmesinin hem glukoz düzeyini hem de oksidatif stresi düşürdüğü buna karşılık antioksidan düzeyini artırdığı görülmüştür (52). Diyabetik ratlara 200mg/kg dozda E vitamini takviyesi yapıldığında plazma glukoz düzeyinin azalmadığı ancak MDA düzeyinin azaldığı ve antioksidan enzimlerle (CAT, GSH-PX, GSH-RD) antioksidan (E vitamini, C vitamini, ürik asit, eritrosit glutatyon düzeylerinin) normal seviyede olduğu tespit edilmiştir (53). Bir başka çalışmada diyabetik ratlara C vitamini verildiğinde eritrosit deformasyonunun düzeldiği görülmüştür (54). Melatoninle birlikte C ve E vitamini verilen diyabetik ratlarda plazma glukoz ve MDA düzeyleri azalmış, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle antioksidan düzeylerinin normale döndüğü görülmüştür (55). Fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada da streptozotosinle diyabet oluşturulduktan sonra C, E ve D vitamini verildiğinde oksidatif stres ve enflamasyona karşı koruyucu etki görülmüştür (56). Kısa süreli deneysel bir çalışmada da yüksek dozda C vitamininin diyabetteki endotel bozuklukları iyileştirebileceği gösterilmiştir (57). Chang ve arkadaşları C vitamini, E vitamini, SOD, N-asetil sistein veya glutatyonun etil esteri kullanılarak rat veya fare embriyolarında diyabetik embriyopatının önlenildiğini

göstermişlerdir (58). Bir başka çalışmada Otero ve ark diyabetik farelere E vitamini takviyesinin etkilerini araştırmışlar, E vitamininin diyabet ile artan koroner aterosklerozu azalttığı ve bunu da plazma glukoz ya da kolesterolündeki azalmaya sekonder olarak değil de oksidatif streste azalmaya bağlı olarak yaptıkları anlaşılmıştır. Çünkü E vitamini takviyesi alan diyabetik farelerde plazma glukoz veya kolesterol konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (59). Buna ilaveten, diğer deneysel çalışmalarda da Tip 1 diyabetik kardiyomiyopatide görülen kalp yetmezliğine karşı E vitamininin profilaktik etkisi araştırılmıştır. Streptozotosinle diyabet yapılmış ratlara 8 hafta boyunca kg başına 2000 IU E vitamini verildiğinde T1DM ile indüklenen kardiyak bozukluklarda belirgin bir koruma sağladığı anlaşılmıştır (60). E vitamini takviyesi T1DM un erken safhalarında kardiyomiyopati ve ardından kalp yetmezliği oluşumuna karşı koruyucudur.

Özkan ve arkadaşları da üçlü antioksidan (E vitamini, C vitamini, alfa lipoik asit) takviyesinin diyabetik ratların beyinlerinde total lipid, kolesterol düzeyleriyle yağ asidi bileşimi üzerine etkisini incelemişlerdir. C vitamini (50 mg/kg) sularına katılmış, E vitamini ve alfa lipoik asit ise karın içine enjeksiyon yoluyla (50 mg/kg) verilmiştir. Bunun sonucunda üçlü antioksidan kullanımının diyabetik ve non-diyabetik ratların beyinlerinde araşidonik asit düzeyini koruduğu anlaşılmıştır. Buna ilaveten tüm antioksidanlar ve insülin tedavisi D-6 desaturaz sistemi üzerinde ve doymamış yağ asidi düzeyleri üzerinde yararlı etkilere sahiptirler. Antioksidanların doymamış yağ asitleri üzerinde de koruyucu etkileri vardır; oksidatif stresi azaltarak, LDL oksidasyonuna gitmesini, hücre membranında lipid peroksidasyonunu ve endonöral kan akımının azalmasını engellerler. Bu şekilde periferik sinir ve vasküler bozuklukları azaltırlar (61).

### Klinik Çalışmalar

E vitaminiyle ilgili yapılan ilk çalışmalarda Kanadalı doktor Evan Shute bütün koroner kalp hastalarına E vitaminini önermiş ve E vitamini kullanımı sonucunda bu hastalarda göğüs ağrısı semptomlarının belirgin bir şekilde azaldığını saptamıştır (62). Paolisso ve ark 4 ay boyunca Tip 2 diyabetli hastalara E vitamini takviyesi yapmışlar (900 mg/gün) ve bunun azalan insülin rezistansını düşürerek glukoz alımını iyileştirdiğini göstermişlerdir (63). Ayrıca Tip 2 diyabetli hastalarda E vitamini takviyesinin oksidatif stresi azalttığı sonucuna da varmışlardır. Bu sonuçlar da daha önce Ceriello ve ark tarafından yapılan bir başka çalışmayı doğrulamaktadır. Diyabet hastalarına 2 ay süreyle günde 600 veya 1200 mg E vitamini verildiğinde glikozillenmiş hemoglobin ve diğer proteinlerin belirgin bir şekilde azaldığı görülmüştür (64). Bursell ve arkadaşları da 36 adet Tip 1 diyabet hastası üzerinde yaptıkları çalışmada günde 1800



IU E vitamini alanların renal fonksiyonlarında iyileşme kaydetmişlerdir. Bunun sonucunda E vitamini takviyesinin diyabetik retinopati ve nefropati oluşumu riskini azaltabileceği düşünülmektedir (65). Diyabet hastalarına C vitamini takviyesinin ise eritrositlerde sorbitol birikimini azalttığı öne sürülmüştür. Bu çalışmalar Cunningham ve arkadaşlarının yaptığı klinik bir çalışmayla doğrulanmıştır. Tip 1 diyabetli hastalarda 58 gün boyunca farklı dozlarda (100 mg ve 600 mg) C vitamini etkileri araştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda diyabetlilerde 30 gün içerisinde C vitamini takviyesi sorbitol düzeylerini normalize etmiştir. C vitamini ayrıca diyabette görülen komplikasyonların oluşumuna neden olan kapiler kırılabilirliği de azaltır. Pek çok çalışmada da uzun süreli C vitamini kullanımının Tip 2 diyabetli hastalarda glukoz ve lipid metabolizması üzerinde yararlı etkileri olduğu anlaşılmıştır (66, 67).

Coleman ve ark. diyabet hastalarında üçlü antioksidan tedavisinin (E vitamini, lipoik asit ve C vitamini) in vitro şartlarda methemoglobin oluşumu sırasında deneysel oksidatif stresi artırdığını ve in vivo olarak da hemoglobin glikasyonunu azalttığını ileri sürmüşlerdir (68). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında E ve C vitaminlerinin tek başına ya da başka antioksidanlarla birlikte alınmasının diyabette insülin rezistansını iyileştirmediği görülmüştür (69). Bir başka çalışmada hipertansif ve/veya diyabetik obez hastalara günde 2 kez 500 mg C vitamini verildiğinde hs-CRP, IL-6 ve tokluk kan şekerinin azaldığı saptanmış ve C vitamininin güçlü anti-inflamatuar etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (70).

Pek çok çalışma dışarıdan antioksidan takviyesinin koroner vasküler hastalıkları ve diyabetik komplikasyonları azalttığını ileri sürse de yapılan klinik çalışmalarda antioksidan takviyesinin aterosklerotik olaylara katkıda bulunmadığı görülmüştür. Kardiyovasküler olayların önlenmesinde de antioksidan (C Vitamini, E vitamini,  $\beta$  karoten) takviyesi kardiyovasküler olayların önlenmesinde anlamlı bir fayda sağlamamıştır (71). Ayrıca C vitamini, E vitamini ve/veya  $\beta$  karoten takviyesinin mortalite riskini artırdığı da klinik çalışmalar sonucunda bulunmuştur (72).

## SONUÇ

Sonuç olarak, diyabetik komplikasyonların başlangıcında oksidatif stresin indüklenmesinin anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir. Ancak diyabette oluşan komplikasyonları oksidatif stresin hangi mekanizmayla hızlandırdığı tam olarak bilinmemektedir. Antioksidanların koruyucu etkileri deneysel, klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla sunulmuş ve antioksidanların diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Ancak bazı klinik çalışmalarda antioksidan takviyesinin (C vitamini, E vitamini ve  $\beta$  karoten) kardiyovasküler olayların önlenmesinde önemli bir yarar sağlamadığı hatta mortaliteye neden olabileceği de ileri sürülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. da Rocha Fernandes J, Ogurtsova K, Linnenkamp U, Guariguata L, Seuring T, Zhang P, Cavan D, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 117: 48-54.
2. Gezgin-Oktayoglu S, Basaraner H, Yanardag R, Bolkent S. The effects of combined treatment of antioxidants on the liver injury in STZ diabetic rats. *Dig Dis Sci.* 2009; 54(3): 538-546.
3. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med.* 2004; 21(7): 657-665.
4. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem.* 2007; 18(9): 567-579.
5. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997; 82(2): 291-295.
6. Halliwell B, Cross CE, Gutteridge JMC. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr.* 1996; 16: 33-50.
7. Hole PS, Darley RL, Tonks A. Do reactive oxygen species play a role in myeloid leukemia? *Blood.* 2011; 117(22): 5816-5826.
8. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol.* 2005; 4:5.
9. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000; 404 (6779): 787-790.
10. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002; 23(5): 599-622.
11. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006; 212(2): 167-178.
12. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol.* 2003; 17(1): 24-38.
13. Butterfield DA, Koppal T, Howard B, Subramaniam R, Hall N, Hensley K, Yatin S, Allen K, Aksenov M, Aksenova M, Carney J. Structural and functional changes in proteins induced by free radical-mediated oxidative stress and protective action of the antioxidants N-tert-butyl-alpha-phenylnitron and vitamin E. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 854: 448-462.
14. Peavy DE, Taylor JM, Jefferson LS. Time course of changes in albumin synthesis and mRNA in diabetic and insulin treated diabetic rats. *Am J Physiol.* 1985; 248(6 Pt 1): E656-663.
15. Rosen P, Du XL, Tschope D. Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: prevention by alpha-tocopherol? *Mol Cell Biochem.* 1998; 188(1-2): 103-111.
16. Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull.* 1993; 49(3): 642-652.

17. Nishigaki I, Hagishara M, Tsumakawa H, Maseki M, Yagi K. Lipid peroxide levels of serum lipoprotein fractions of diabetic patients. *Biochem Med.* 1981; 25(3): 373–378.
18. Steiner G. Atherosclerosis, the major complication of diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 1985;189:277-297.
19. Lyons TJ. Oxidized low density lipoproteins: a role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes? *Diabet Med.* 1991; 8(5): 411–419.
20. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care.* 1996; 19: 257–267.
21. Ylä-Herttuala S. Oxidized LDL and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 874: 134–137.
22. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med.* 1991; 11(1): 81–128.
23. Halliwell B. Oxidation of low-density lipoproteins: questions of initiation, propagation, and the effect of antioxidants. *J Clin Nutr.* 1995; 61 (3 Suppl): 670S–677S.
24. Frostegard J, Wu R, Lemne C, Thulin T, Witztum JL, Faire U. Circulating oxidized low-density lipoprotein is increased in hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105(5): 615–620.
25. Mowri HO, Frei B, Keaney JF Jr. Glucose enhancement of LDL oxidation is strictly metal ion dependent. *Free Radic Biol Med.* 2000; 29(9): 814-824.
26. Julius U, Pietzsch J. Glucose-induced enhancement of hemin-catalyzed LDL oxidation in vitro and in vivo. *Antioxid Redox Signal.* 2005; 7(11-12): 1507-1512.
27. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000; 87(10): 840–844.
28. Papageorgiou N, Tousoulis D. Oxidized-LDL immunization for the treatment of atherosclerosis: how far are we? *Int J Cardiol.* 2016; 222: 93-94.
29. Ohyashiki T, Sakata N, Matsui K. Changes in SH reactivity of the protein in porcine intestinal brush-border membranes associated with lipid peroxidation. *J Biochem.* 1994; 115(2): 224–229.
30. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002; 82(1): 47-95.
31. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(1): 44–84.
32. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2012; 12(1): 5-18.
33. de M Bandeira S, da Fonseca LJ, da S Guedes G, Rabelo LA, Goulart MO, Vasconcelos SM. Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(2): 3265-3284.
34. Mandal LK, Choudhuri S, Dutta D, Mitra B, Kundu S, Chowdhury IH, Sen A, Chatterjee M, Bhattacharya B. Oxidative stress-associated neuroretinal dysfunction and nitrosative stress in diabetic retinopathy. *Can J Diabetes.* 2013; 37(6): 401-407.
35. Seghieri G, Di Simplicio P, Anichini R, Alviggi L, De Bellis A, Bennardini F, Franconi F. Platelet antioxidant enzymes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Chim Acta.* 2001; 309(1): 19-23.
36. Haskins K, Bradley B, Powers K, Fadok V, Flores S, Ling X, Pugazhenth S, Reusch J, Kench J. Oxidative stress in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 1005: 43–54.
37. Khan A, Petropoulos IN, Ponirakis G, Malik RA. Visual complications in diabetes mellitus: beyond retinopathy. *Diabet Med.* 2017; 34(4): 478-484.
38. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud.* 2015 Spring-Summer;12(1-2):110-118.
39. Davoudi S, Sobrin L. Novel Genetic Actors of Diabetes-Associated Microvascular Complications: Retinopathy, Kidney Disease and Neuropathy. *Rev Diabet Stud.* 2015; 12(3-4): 243-259.
40. Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res.* 2007; 2007: 43603-43615.
41. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular diseases: which role for oxidative stress? *Metabolism.* 1995; 44: 363–368.
42. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med.* 2000; 17(3): 17171–17180.
43. Jain SK. Hyperglycemia can cause membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in human red blood cells. *J Biol Chem.* 1989; 264 (35): 21340–21345.
44. Jain SK, Kannan K, Lim G. Ketosis (acetoacetate) can generate oxygen radicals and cause increased lipid peroxidation and growth inhibition in human endothelial cells. *Free Radic Biol Med.* 1998; 25(9): 1083–1088.
45. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress activated signaling pathways mediators of insulin resistance and cell dysfunction? *Diabetes.* 2003; 52(1): 1–8.
46. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin producing cells. *Diabetes.* 1997; 46(11): 1733–1742.
47. Drews G, Krippeit-Drews P, Düfer M. Oxidative stress and beta-cell dysfunction. *Eur J Physiol.* 2010; 460(4): 703–718. *Pflugers Arch.* 2010; 460(4): 703-718.
48. Ha H, Kim KH. Pathogenesis of diabetic nephropathy: the role of oxidative stress and protein kinase C. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999; 45(2-3): 147–151.

49. Shestakova MV, Jarek-Martynowa IR, Ivanishina NS, Kuharenko SS, Yadrinhinskaya MN, Aleksandrov AA, Dedov II. Role of endothelial dysfunction in the development of cardiorenal syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 68 Suppl1: S65–72.
50. Rossing P, Huggard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow-up study. *BMJ.* 1996; 313(7060): 779–784.
51. Tabei SM, Fakher S, Djalali M, Javanbakht MH, Zarei M, Derakhshanian H, Sadeghi MR, Mostafavi E, Kargar F. Effect of vitamins A, E, C and omega-3 fatty acids supplementation on the level of catalase and superoxide dismutase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bratisl Lek Listy.* 2015; 116(2): 115-8.
52. Aluwong T, Ayo JO, Kpukple A, Oladipo OO. Amelioration of hyperglycaemia, oxidative stress and dyslipidaemia in alloxan-induced diabetic Wistar rats treated with probiotic and vitamin C. *Nutrients* 2016; 8(5): 151.
53. Garg MC, Chaudhary DP, Bansal DD. Effect of vitamin E supplementation on diabetes induced oxidative stress in experimental diabetes in rats. *Indian J Exp Biol.* 2005; 43(2): 177-180.
54. Comu FM, Ozturk L, Alkan M, Pampal K, Arslan M, Isik B, Atac MS, Yilmaz D. Investigation of the effects of propofol and vitamin C administration on erythrocyte deformability in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy.* 2014; 115(7): 400-404.
55. Allagui MS, Feriani A, Bouoni Z, Alimi H, Murat JC, El Feki A. Protective effects of vitamins (C and E) and melatonin co-administration on hematological and hepatic functions and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *J Physiol Biochem* 2014; 70(3): 713-723.
56. Greń A. Effects of vitamin E, C and D supplementation on inflammation and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic mice. *Int J Vitam Nutr Res.* 2013; 83(3): 168-175.
57. Mohora M, Greabu M, Muscurel C, Duță C, Totan A. The sources and the targets of oxidative stress in the etiology of diabetic complications. *Romanian J Biophys.* 2007; 17(2): 63–84.
58. Chang TI, Horal M, Jain SK, Wang F, Patel R, Loeken MR. Oxidant regulation of gene expression and neural tube development: Insights gained from diabetic pregnancy on molecular causes of neural tube defects. *Diabetologia.* 2003; 46(4): 538–545.
59. Otero P, Bonet B, Herrera E, Rabano A. Development of atherosclerosis in the diabetic BALB/c mice. Prevention with Vitamin E administration. *Atherosclerosis.* 2005; 182(2): 259–265.
60. Hamblin M, Smith HM, Hill MF. Dietary supplementation with vitamin E ameliorates cardiac failure in type 1 diabetic cardiomyopathy by suppressing myocardial generation of 8-isoprostaglandin F2 alpha and oxidized glutathione. *J Card Fail.* 2007; 13(10): 884–892.
61. Özkan Y, Yilmaz O, Ozturk AI, Erşan Y. Effects of triple antioxidant combination (vitamin E, vitamin C and alpha-lipoic acid) with insulin on lipid and cholesterol levels and fatty acid composition of brain tissue in experimental diabetic and non-diabetic rats. *Cell Biol Int.* 2005; 29(9): 754–760.
62. Shute EV. Proposed study of vitamin E therapy. *CMAJ.* 1972; 106: 1057.
63. Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, Ceriello A, Varricchio M, D'Onofrio F. Pharmacologic doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57(5): 650-656.
64. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Dello Russo P, Lefebvre PJ. Metabolic control may influence the increased superoxide generation in diabetic serum. *Diabet Med.* 1991; 8(6): 540–542.
65. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, Laffel L, King GL. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22(8): 1245-1251.
66. Cunningham JJ, Mearkle PL, Brown RG. Vitamin C: an aldose reductase inhibitor that normalizes erythrocyte sorbitol in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr.* 1994; 13(4): 344-350.
67. Eriksson J, Kohvakka A. Magnesium and ascorbic acid supplementation in diabetes mellitus. *Ann Nutr Metab.* 1995; 39(4): 217–223.
68. Coleman MD, Fernandes S, Khanderia L. A preliminary evaluation of a novel method to monitor a triple antioxidant combination (vitamins E, C and  $\alpha$ -lipoic acid) in diabetic volunteers using in vitro methaemoglobin formation. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2003; 14(1-2): 69-75.
69. Khodaeian M, Tabatabaei-Malazy O, Qorbani M, Farzadfar F, Amini P, Larijani B. Effect of vitamins C and E on insulin resistance in diabetes: a meta-analysis study. *Eur J Clin Invest.* 2015; 45(11): 1161-1174.
70. Ellulu MS, Rahmat A, Patimah I, Khaza'ai H, Abed Y. Effect of vitamin C on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 3405-3412.
71. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2003; 361(9374): 2017–2023.
72. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 297(8): 842–857.



## 11beta - Hidroksisteroid Dehidrogenaz Enzimi ve Obezite

Sevil UYGUN İLİKHAN, Taner BAYRAKTAROĞLU

Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak

### ÖZET

Kortizol adipoz doku üzerine etkisiyle metabolik sendrom ve tip 2 diyabet oluşturduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Obezitede 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz (11β HSD1) enziminin “up”-regülasyonunun bel çevresi, VKİ ve insulin direnci ile korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Cushing sendromunda 11β HSD1 “down”regüledir. Plazma seviyelerinden bağımsız olarak lokal kortizol düzeyleriyle ayarlandığına işaret etmektedir. Metabolik sendrom ve enerji paylaşımında 11β HSD1’nin kompleks patofizyolojik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Selektif 11β HSD1 inhibitörlerinin etkinliğine yönelik klinik çalışmalar planlanmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz, 11β HSD, Steroid, Yağ dokusu, Obezite

## The 11beta - Hydroxysteroid Dehydrogenase Enzyme and Obesity

### ABSTRACT

There is increasing evidence that cortisol produces adverse metabolic syndrome and type 2 diabetes on adipose tissue. In obesity, 11 β HSD1 upregulation has been shown to correlate with waist circumference, body mass index (BMI), and insulin resistance. 11 β HSD1 is downregulated in Cushing’s syndrome. It is indicated that it is adjusted with local cortisol levels independently of plasma levels. It is thought that 11b β HSD1 plays a complex pathophysiological role in metabolic syndrome and obesity. Clinical trials are planned for the efficacy of selective 11 β HSD1 inhibitors.

**Key Words:** 11β-hydroxysteroid dehydrogenase, 11β HSD, Steroid, Adipose tissue, Obesity

### GİRİŞ

Obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski açısından yağ dağılımı ve sistemik yağ metabolizmasını kontrol eden çok önemli mekanizmalar vardır. Steroid hormonların prototipi glukokortikoidlerin pleiotropik olarak adipoz doku üzerinde metabolik, endokrin, immun ve inflamatuvar etkileri vardır. Bunların özellikle santral obezite, insulin direnci ve dislipidemi ile ilişkisi bulunmaktadır. Glukokortikoidlerin adipogenez sürecinde birçok basamakta rol oynamaktadır. Sistemik veya lokal hiperkortizolemi, periferik subkutan yağ depolarını azaltarak merkezi –visseral yağ birikimine neden olmaktadır. Yağ depolanmasında insulin ile sinerjistik etki ile birçok gende ekspresyonu arttırmaktadır. Adipoz doku, ihtiyaçlar doğrultusunda trigliserid ve serbest yağ asitlerini depolar veya salınımını yaparken çeşitli peptid hormon ve biyoaktif moleküller salgılamaktadır. Özellikle

glukokortikoidlerin oluşturduğu Cushingoid yan etkileri visseral yağlanma, myopati, hipertansiyon, insulin direnci, tip 2 diabetes mellitus, osteoporoz ve hepatik steatozdur (1,2). Bu süreçlerde glukokortikoidlere ait metabolik komplikasyonlara 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz (11 β HSD) enzimi aracılık etmektedir(3-7).

### 11B-HİDROKSİSTEROİD DEHİDROGENAZ ENZİMİ

Fizyolojik olarak 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz (11 β HSD) enziminin aktif kortizol’ü inaktif kortizon formuna çevirdiği 1980 li yıllarda tanımlanmıştır. Bu reaksiyon özellikle böbrekte gerçekleşir ve kortizolün mineralokortikoid reseptör üzerine seçici olmayan etkisini engeller. Kongenital 11 β HSD eksikliği “aşikar mineralokortikoid salınımı” apparent mineralocorticoid excess “sendromu (hipertansiyon, hipokalemi, düşük plazma

DOI: 10.25048/tjdo.2017.3

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Sevil Uygun İLİKHAN

Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 67600 Kozlu, Zonguldak, Türkiye  
Tel: 0(372) 261 20 10 • E-posta: s.ilikhan@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 27.03.2017

Revizyon tarihi / Revision : 06.04.2017

Kabul tarihi / Accepted : 12.04.2017

<http://turkjod.beun.edu.tr>

renin aktivitesi, kan ve idrarda blinen mineralokortikoid düzeylerinin normallığı) nedenidir. Benzer şekilde “licorice” aşırı alımı ile içerisindeki “glycirrhyzinic asid” 11  $\beta$  HSD enzimini inhibe eder ve aldosteron yüksekliğine benzer şekilde böbrek tubullerinde mineralokortikoid etkiyi artırır(8).

Enzimin kortizolü kortizona, kortizonu da kortizole dönüştüren iki yönlü fonksiyonu var:

1. 11  $\beta$  HSD tip 1 (11  $\beta$  HSD1) düşük affiniteli NADP(H)-dependent dehidrogenaz/oxoredüktaz özelliğinde kortizolü kortizona çeviren ve özellikle karaciğerde tanımlanmış formudur. Ayrıca yağ dokusu, gonadlar ve santral sinir sisteminde de yüksek oranda eksprese olur.
2. 11  $\beta$  HSD tip 2 (11  $\beta$  HSD2), yüksek affiniteli NAD-dependent dehidrogenazdır. Böbrekler, kolon, tükürük bezlerinde kortizol fazlalığında seçici olmadan mineralokortikoid reseptörünü korur(9,10).

Dokuya özgül kortizol metabolizmasındaki bozukluklar metabolik sendromun kompleks fizyopatolojisi ile ilişkilendirilmektedir. Enzimin 11  $\beta$  HSD1 formu preadiposit ve adiposit hücrelerin her ikisinde de eksprese olmaktadır (6). Bu glukokortikoidlerin “in vitro” adiposit farklılaşmasına neden olduğunun kanıtıdır. Adipositlerde otokrin etki ile inaktif kortizondan aktif kortizol üretiminin santral/visseral obeziteye yol açtığına işaret etmektedir. Bu hipotezi destekleyen transgenik 11  $\beta$  HSD1’in yağ dokusunda aşırı eksprese olduğu sıçan çalışmalarında obeziteyle birlikte metabolik sendromun tüm özelliklerinin görüldüğü tespit edilmiştir (11). Buna karşın bazı çalışmalarda insan obezitesinde 11  $\beta$  HSD1 mRNA ve aktivitesinin “upregule” olduğu bildirilmektedir.

Glukokortikoidler, PPAR $\gamma$  agonistleri, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF $\alpha$ ), interlökin-1 (IL1) gibi proinflamatuvar sitokinler ile leptin kültür ortamında adipositlerden 11  $\beta$  HSD1 ekspresyonunu arttırlar. Büyüme hormonu ve thiazolidinedionlar ise ekspresyonu engellerler (12). Ancak insanlarda roziglitazonerken dönemde subkutan yağ dokusunda 11  $\beta$  HSD1 mRNA ekspresyonunu ve aktivitesini değiştirmedeği bildirilmektedir (13).

Sağlıklı insanlarda 11  $\beta$  HSD1 regulasyonunun beslenme durumu ile etkilendiği düşünülmektedir(14). Karışık yemeğin 11  $\beta$  HSD1 aracılığıyla vücutta kortizol rejenerasyon oranını arttırdığı (15) ve buna hiperinsulineminin aracılık ettiği bildirilmektedir (16)

### GLUKOKORTİKÖİD FAZLALIĞI VE YAĞ DOKUSU

Kortizolün aşırı üretimi ile ortaya çıkan Cushing sendromunda %90’dan fazla hipertansiyon, %80 santral obezite ve %50 osteoporoz ve diğer tipik semptom ve bulguları saptanmaktadır. (17,18). Glukokortikoidler yağ

dokusu metabolizması ve dağılımında majör rol oynayan hormonlardan biridir. Endojen veya eksojen Cushing sendromlularında santral obezite nedenidir. Glukokortikoidin kaldırılması veya tedavi ile santral obezite geri dönüşümlü olmaktadır. Kortizol doğrudan ya da dolaylı olarak total yağ dokusu kütesinin periferden santrale doğru depolanmayı sağlar(19). Cushing Sendromunda görülen abdominal geniş yağ hücresi gibi yağ dokusunda yağ hücre boyutları ve birçok süreci kontrol etmektedir(20). Yağ hücre sayısını artırarak, preadipositlerin matür adipositlere dönüşümünü sağlamaktadır (21). Ayrıca lipolizi aktifleştirerek dolaşıma serbest yağ asitlerinin salınımını gerçekleştirir. Cushing sendromundaki gibi uzun süreli kortizol fazlalığında düşük lipolitik kapasitedeki lipoprotein lipaz aktivitesi 2-3 kat artmaktadır (20).

Glukokortikoidlerin etkisinin bir bölümü reseptör öncesi seviyede 11  $\beta$  HSD1 tarafından kontrol edilmektedir. Bu enzim adiposit dokusu ve karaciğer gibi birçok hücrede glukokortikoid reseptörleriyle birlikte. Glukokortikoid etkinin belirginleşmesini sağlar. Kortizolle kültüre edilmiş omental adipozal stromal hücrelerde 11  $\beta$  HSD1 aktivitesinde artış gösterilmiştir (6). Bu bulgu Cushing sendromlularında visseral dokuda 11  $\beta$  HSD1’in “up”regule olduğu spekülasyonuna neden olmaktadır. 11  $\beta$  HSD1 enerjinin kontrolündeki etkisine karşın metabolik sendromun zayıf bir nedeni olduğu ileri sürülmektedir (14). 11  $\beta$  HSD1 mRNA ekspresyonunun Cushing sendromu ve normal kilolular arasında bir fark olmadığını bildiren çalışmaya (22) karşın 11  $\beta$  HSD1 mRNA obezlerde 13 kat fazla saptandığı rapor edilmiştir (5)

### YAĞ DOKUSUNDA KORTİZOL KONSANTRASYONLARINDA ARTIŞ: OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM

Hipotalamus-pituiter-adrenal aks (HPA) bozuklukları, Cushing sendromu ve metabolik sendromun (Syndrome X, Gerald Reaven 1988) (23) klinik özelliklerinin (visseral obezite, hipertansiyon, dislipidemi) benzerliği nedeniyle glukokortikoidlerin fazlalığıyla obezite ilişkilendirilmektedir. Abdominal yağ ve HPA aks hiperaktivitesi arasındaki korelasyon karışık görünse de tanımlanmıştır. İleri sürülen değişiklikler şunlardır;

- Düşük doz oral deksametazon veya intravenöz glukokortikoid baskılanma yanıtının bozulmuş (negatif geri beslemeye direnç) olması (24-26),
- Diurnal ACTH seviyelerinde artış ve pulsatil ACTH sekresyon dinamiğinin değişmesi (27),
- Kortikotrop salgılatıcı hormon ve vazopressin gibi farklı peptidlere cevapta artışın olması (28)
- Stabil izotop oranı aracılığıyla ölçülen kortizol üretim oranında artışın saptanması (29)

Obezlerde HPA aksın hiperaktivitesinin kortizol üretimini arttırdığı, üriner serbest kortizol ve metabolitlerinin artışı ile kanda normal veya düşük seviyelerde olsa da periferik klirensinde artış olduğu gösterilmiştir. İnsan obezitesinde doku spesifik kortizol metabolizmasında 11  $\beta$  HSD1 aktivitesinin adipoz dokuda “up”regule ve karaciğerde “under”regule olduğu, bunun sonucunda plazma kortizolünde düşüklüğün ACTH seviyelerinde ve kortizol üretiminde kompensasyonel artışa neden olduğu gösterilmiştir (28-30).

## **OBEZİTE VE METABOLİK SENDROMDA 11 B HSD1 ENZİMİ**

### **Hayvan Modeli ve İn Vitro Çalışmalar**

Kortizol ve insülinin ortamda varlığında omental adipoz stromal hücrelerde 11  $\beta$  HSD1 reduktaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. İnaktif kortizondan aktif kortizol üretiminin “omentumun Cushing hastalığına bağlı obeziteye işaret etmektedir (6). Bu stromal hücrelerin farklılaşmasının erken dönemlerinde kortizolün kortizona inaktifleştirilen dehidrogenaz aktivitesi reduktaz aktivitesiyle yer değiştirir. Kortizolün otokrin oluşumuyla adiposit farklılaşması gerçekleşir (21). Bu yüzden enzim adiposit farklılaşmasında adipoz doku depotlarını kontrol etmede anahtar rol oynamaktadır.

Obezite hayvan modeli çalışmalarında adipoz dokuda 11  $\beta$  HSD1 mRNA ekspresyonunun ve aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Transgenik sıçanların adipoz dokusunda 11  $\beta$  HSD1aşırı eksprese olduğu ve obezite ile metabolik sendromun diğer komponentlerinin ortaya çıktığı saptanmıştır. Adipoz içi glukokortikoid konsantrasyonu ve glukokortikoid reseptör alfa (GR $\alpha$ ) ekspresyonunun arttığı da gösterilmiştir (3,31).

Ayrıca 11  $\beta$  HSD1-knockout sıçanlar obezite ve metabolik komplikasyonlarından korunmaktadır (32).

Karaciğerde 11  $\beta$  HSD1 fazla ekspresyonu obezite ve hiperglisemiye indüklemeyen serum lipidleri, insülin duyarlılığı ve kan basıncı değişikliklerine neden olmaktadır (33).

Makrobesinlerin alınmasına homeostatik uyumda 11  $\beta$  HSD1 enzimi etkilenmektedir. Yüksek yağlı beslenen sıçanlarda adipoz dokuda enzim “downregule” durumuna geçmektedir (34). Diyabetik sıçanlarda farmakolojik 11  $\beta$  HSD1 inhibisyonu hepatik insülin duyarlılığını arttırmakta ve kan basıncını düşürmektedir(35). Obez farelerde ise ağırlık kaybını arttırmaktadır (36).

### **İnsan Çalışmaları**

Obezlerde subkutan ve visseral yağ dokusunda 11  $\beta$  HSD1 aktivitesinde ve ekspresyonunda artış olduğu kanıtları mevcuttur. Obezlerde zayıflardan daha çok 11  $\beta$  HSD1 mRNA

ekspresyonu yüksekliği gösterilmiştir. (37-40). Doğrudan invivo mikrodializ yöntemiyle subkutan yağ dokusunda kortizondan kortizole dönüşün arttığı saptanmıştır (41). 11  $\beta$  HSD1 mRNA ekspresyonu obezite, vücut kitle indeksi, bel çevresi, vücut kompozisyonları, insülin direnci (38-40), rezistin ve diğer sitokinler (TNF $\alpha$ , IL-6) ve Leptin(42) ile pozitif bir korelasyon göstermektedir.

Obezitede kortizol ve kortizon metabolizmasına katkıda bulunan birçok enzimin kontrolünde bozukluk bulunmaktadır. 11  $\beta$  HSD1 aktivitesi için yapılan ilk çalışmalarda kortizolden kortizone dönüşüm metabolitlerinin idrarda ölçümüne dayandırılmıştır (30,43). Hepatik 11  $\beta$  HSD1 aktivite azlığı ağızdan verilen kortizonun kortizole dönüşmesiyle yapılan ölçümlerle tespit edilmektedir (30,44). Obezitede 11  $\beta$  HSD1 enziminin “up”regule olması generalize bir süreç gibi görünmemektedir. Tüm vücutta ve splanknik dolaşımda kortizol regenerasyon oranı (<sup>2</sup>H4-kortizol yöntemi) obez ve zayıflarda farklılık göstermemektedir. Yağ dokusunda “up”regulasyona karşı karaciğerde “down”regulasyon ile balans sağlanmaktadır (45). Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastaları, hipotalamik pitüiter adrenal ekseninin hafifçe kronik olarak aktivasyonuna sahip gibi görünmektedir. Bu durum bir subklinik hiperkortizolizm durumuna yol açmaktadır (46).

Obezitede yağ dokusunda 11  $\beta$  HSD1 aktivitesinde artışa neden olacak 11  $\beta$  HSD1 geninde polimorfizm tanımlanmıştır. İki popülasyonda polimorfizm diyabet ve hipertansiyon riskinde bir artışa neden olurken obeziteyle ilişkilendirilememiştir (47,48). Düşük 11  $\beta$  HSD1 ekspresyonuna neden bir polimorfizmin diyabeti engellediği bildirilmiştir(49).

Aktif olmayan kortizondan yeni kortizol üretimini sağlayan 11  $\beta$  HSD1 enzimi ve kortizol klirensini arttıran 5 $\alpha$  / 5 $\beta$ -reduktaz gibi GC regülatörleri lokal glukokortikoidleri arttırarak alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gelişiminde rol oynadığı bildirilmektedir (46).

Tip 2 diyabetik kilo fazlalığı olan ya da obez bireylerde abdominal ciltaltı yağ depolarında 11  $\beta$  HSD1 enzim aracılığıyla kortizonun kortizole dönüştüğü, bu gözlemlerle tip 2 diyabetiklerde dokuya özgül enzim inhibitörlerinin geliştirilme çalışmaları devam etmektedir (50,51).

### **TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

Metabolik sendrom ve diyabet için 11  $\beta$  HSD1 inhibisyonu bir tedavi hedefi oluşturmaktadır. Glukokortikoidlere etkisi, dolaşımdaki kortizol seviyeleri ve strese yanıtı bozmadan bir tedavi imkanı sağlar. Adipoz ve karaciğer gibi metabolik aktif dokularda glukokortikoidlerin etkisini HPA aksı bozmadan selektif olarak azaltması istenir. 11  $\beta$  HSD1 beyinde HPA aks üzerinde glukokortikoid etki için

önemlidir (52). Hipotalamik etkisinin olmaması için 11  $\beta$  HSD1 inhibitörleri kan-beyin bariyerini geçmemelidir (53).

Antiülser ilacı olarak kullanılan karbenoksolon ile 11  $\beta$  HSD1'nin farmakolojik inhibisyonu sağlıklı bireylerde (54) ve tip 2 diyabetiklerde (55) insulin duyarlılığını arttırmaktadır. Ancak karbenoksolon'un adipoz dokuda selektif ve potent bir 11  $\beta$  HSD1 inhibisyonu yoktur.

Aril sulfonamidotiazoller ilk selektif 11  $\beta$  HSD1 inhibitörleridir. Diyabetik sıçanlarda karaciğerde insulin etkisini artırarak kan glukoz düzeylerini düşürmektedir (56). Preklinik 80 den fazla 11  $\beta$  HSD1 inhibitörü araştırılmaktadır (14, 57 -60).

Tip 2 diyabetik obezlerde enzimin hücrede "down"-regulasyonu insulin duyarlılığını azaltırken glukozla uyarılmış insulin sekresyonunu bozmaktadır. Enzimin inhibisyonu insulin duyarlılığını artıracak şekilde glukokortikoidlerin etkisini baskımlarken sitokin profilinde düzelme ve beta hücre fonksiyonlarını da iyileştirmektedir (61).

## SONUÇ

Obezite, tip 2 diabetes mellitus gelişimine katkıda bulunan en önemli faktörlerden biridir. 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enzimi tarafından düzenlenen dokuya spesifik glukokortikoidler, santral obezite ve obezite ile ilişkili komorbiditelere neden olmaktadır. Enzimdeki "down"-regulasyon insulin duyarsızlığını arttırırken glukozla uyarılmış insulin sekresyonunu da bozabilir. 11 $\beta$ -HSD1 inhibisyonunun faydalı etkileri, insülin sinyal mekanizmalarıyla ilgili dokuya özgü glukokortikoid etkinin inaktivasyonu, anormal sitokin profilinin hafifletilmesi ve  $\beta$ -hücre fonksiyonunun iyileştirmesidir. Bu etkileriyle obezite ve tip 2 diyabet tedavisinde umut vadetmektedir.

## KAYNAKLAR

- Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Genereau T, Toledano C, Lebbe C & Cabane J. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *British Journal of Dermatology* 2007; 157: 142-148.
- Fardet L, Petersen I & Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ* 2012; 345: e4928
- Morgan SA, McCabe EL, Gathercole LL, Hassan-Smith ZK, Larner DP, Bujalska IJ, Stewart PM, Tomlinson JW & Lavery GG. 11beta-HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess. *PNAS* 2014; 111:2482-2491
- Morgan AS, Hassan-Smith ZK, Lavery GG. Tissue-specific activation of cortisol in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2016; 175:81-87
- Espindola-Antunes D, Kater CE. Adipose Tissue Expression of 11  $\beta$  -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Cushing's Syndrome and in Obesity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(8):1397-1403
- Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet*. 1997; 349:1210-1213.
- Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissuebiology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta*. 2014 March ; 1842(3): 473-481.
- New MI, Levine LS, Biglieri EG, Pareira J, Ulick S. Evidence for an unidentified steroid in a child with apparent mineralocorticoid hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:924-33.
- Ulick S, Levine LS, Gunczler P, Zanconato G, Ramires LC, Raul W, et al. A syndrome of apparent mineralocorticoidexcess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:757-64.
- Lakshmi V, Monder C. Purification and characterization of the 11 $\beta$ -dehydrogenase component of the rat liver 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase complex. *Endocrinology* 1988;123:2390-8.
- Morton NM, Paterson JM, Masuzaki H, Holmes MC, Staels B, Fievet C, et al. Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 deficient mice. *Diabetes* 2004;53:931-8.
- Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, Draper N, Lavery GG, Cooper MS, et al. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* 2004;25:831-66.
- Wake DJ, Stimson RH, Tam GD, Homer NZM, Andrew R, Carpe F, et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  and  $\gamma$  agonists in 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in subcutaneous adipose tissue in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1848-56
- Walker BR. Extra-adrenal regeneration of glucocorticoids by 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: physiological regulator and pharmacological target for energy petitioning. *Proc Nutr Soc* 2007;66:1-8.
- Basu R, Singh R, Basu A, Johnson CM, Rizza RA. Effect of nutrient ingestion on total-body and splanic cortisol production inhumans. *Diabetes* 2006;55:667-74.
- Wake DJ, Homer NZD, Andrew R, Walker BR. Acute in vivo regulation of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 by insulin and intralipid infusions in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4682-8.
- Stewart PM. Tissue-specific Cushing's syndrome, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and the redefinition of corticosteroid hormone action. *Eur J Endocrinol* 2003;149:163-8.
- Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Foster DW, Wilson JD. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia:Saunders, 2003. pp. 491-539.

19. Lönn L, Kvist H, Ernest I, Sjöström L. Changes in body composition and adipose tissue distribution after treatment of women with Cushing's syndrome. *Metabolism* 1994;43:1517-22.
20. Rebuffe-Scrive M, Krotkiewski M, Elfverson J, Bjorntorp P. Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1122-8.
21. Bujalska IJ, Kumar S, Hewison M, Stewart PM. A switch in the dehydrogenase to reductase activity of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 upon differentiation of human omental adipose stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1205-10.
22. Mariniello B, Ronconi V, Rilli S, Bernante P, Boscoro M, Mantero F, et al. Adipose tissue 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in obesity and Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006;155:435-41.
23. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
24. Ljung T, Andersson B, Bengtson BA, Bjorntorp P, Marin P. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution: a dose response study. *Obes Res* 1996;4:277-82.
25. Jessop DF, Dallman MF, Flaming D, Lightman SL. Resistance to glucocorticoid feedback in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4109-14.
26. Pasquali R, Ambrosi B, Armanini D, Cavagnine F, Uberti ED, Del Rio G, et al. Cortisol and ACTH response to oral dexamethasone in obesity and effects of sex, body fat distribution, and dexamethasone concentrations: a dose-response study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:166-75.
27. Ljung T, Holm G, Friberg P, Bjorn A, Bengtsson B-A, Svensson J, et al. The activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis and the sympathetic nervous system in relation to waist-hip circumference in men. *Obes Res* 2000;8:487-95.
28. Pasquali R, Cantobelli S, Casimirri F, Capelli M, Bortoluzzi L, Flaminia R, et al. The hypothalamic pituitary adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:341-6.
29. Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM, Loriaux DL, Samuels MH. Association of 24h-cortisol production rates, cortisol binding globulin, and plasma free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:281-7.
30. Rask E, Olsson T, Soderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1418-21.
31. Masuzaki H, Paterson JM, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001;294:2166-70.
32. Fievet C, et al. Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 deficient mice. *Diabetes* 2004;53:931-8.
33. Paterson JM, Morton NM, Fievet C, Kenyon CJ, Holmes MC, Staels B, et al. Metabolic syndrome without obesity: hepatic overexpression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 2004; 101:7088-93.
34. Morton NM, Ramage L, Seckl JR. Down-regulation of adipose tissue 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 by high fat feeding in mice: a potential adaptive mechanism counteracting metabolic disease. *Endocrinology* 2004;145:2707-12.
35. Alberts P, Engblom L, Eddling N, Forsgren M, Klingström G, Larsson C, et al. Selective inhibition of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 decreased blood glucose concentrations in hyperglycaemic mice. *Diabetologia* 2002;45:1528-32.
36. Hermanowski-Vosatka A, Blakovec JM, Cheng K, Chen HY, Hernandez, Koo GC, et al. 11 $\beta$ -HSD1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice. *J Exp Med* 2005;202:517-27.
37. Paulmyer-Lacroix O, Boullu S, Oliver C, Alessi MC, Grino M. Expression of the mRNA coding for 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue from obese patients: an in situ hybridization study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;87:2701-5.
38. Wake DJ, Rask E, Livingstone, Sodeberg S, Olsson T, Walker BR. Local and systemic impact of transcriptional up-regulation of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3983-8.
39. Lindsay RS, Wake JW, Saraswathy N, Bunt J, Livingstone DEW, Permana PA, et al. Subcutaneous adipose 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and Messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2738-44.
40. Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, Gorzelniak K, Heintze U, Janke J, et al. Regulation of 11 $\beta$ -HSD genes in human adipose tissue: influence of central obesity and weight loss. *Obes Res* 2004;12:9-17.
41. Sandeep TC, Andrew R, Homer NZM, Andrews RC, Smith K, Walker BR. Increased in vivo generation of cortisol in adipose tissue in human obesity and the effects of the 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor carbenoxolone. *Diabetes* 2005;54:872-9.
42. Tomlinson JW, Moore J, Cooper MS, Bujalska I, Shahmanesh M, Burt C, et al. Regulation of the expression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue-specific induction by cytokines. *Endocrinology* 2001;142:1982-9.
43. Andrew R, Philips DIW, Walker BR. Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1806-9.
44. Kumar S, Clark PMS, Shackleton CHL. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone to cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1022-7.



45. Walker BR. Extra-adrenal regeneration of glucocorticoids by 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: physiological regulatör and pharmacological target for energy petitioning. *Proc Nutr Soc* 2007;66:1-8.
46. Papanastasiou L, Fountoulakis S, Vatalas IA. Adrenal disorders and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017;42(2):151-163.
47. Franks PW, Knowler WC, Nair S, Koska J, Lee Y-H, Lindsay RS, et al. Interaction between an 11 $\beta$ -HSD1 gene variant and birth era modifies the risk of hypertension in Pima Indians. *Hypertension* 2004;44:681-8.
48. Nair S, Lee YH, Lindsay RS, Walker BR, Tataranni PA, Bogardus C, et al. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: Genetic polymorphisms are associated with type 2 diabetes in Pima Indians independently of obesity and expression in adipocyte and muscle. *Diabetologia* 2004;47:1088-95
49. Draper N, Echwald SM, Lavery GG, Walker EA, Fraser R, Davies E, et al. Association studies between microsatellite markers within the gene encoding for human 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and body mass index, waist to hip ratio, and glucocorticoid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4984-90.
50. Máčová, L.; Sosvorová, L.; Vítků, J.; Bièiková, M.; Hill, M.; Zamrazilová, H.; Sedláčková, B.; Stárka, L. Steroid Hormones Related to 11 $\beta$ -hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Treated Obesity. *Physiol Res* 2015; 64(Suppl. 2): S121-S133.
51. Dube S, Norby BJ, Pattan V, Carter RE, Basu A, Basu R. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 activity in subcutaneous adipose tissue in humans: implications in obesity and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):E70-6.
52. Harris HJ, Kotelevtsev Y, Mullings JJ, Seckl JR, Holmes MC. Intracellular regeneration of glucocorticoids by 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (11 $\beta$ -HSD)-1 plays a key role in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: analysis of 11 $\beta$ -HSD-1-deficient mice. *Endocrinology* 2001;142:114-20
53. Stulnig TM, Waldhausl W. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:1-11.
54. Walker BR, Connacher AA, Lindsay RM, Webb DJ, Edwards CRW. Carbenoxolone increases hepatic insulin sensitivity in man: a novel role for 11-oxosteroid reductase in enhancing glucocorticoid receptor activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3155-9.
55. Andrews RC, Rooyackers O, Walker BR. Effects of the 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone on insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:285-91.
56. Alberts P, Engblom L, Eddling N, Forsgren M, Klingstron G, Larsson C, et al. Selective inhibition of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 decreased blood glucose concentrations in hyperglycaemic mice. *Diabetologia* 2002;45:1528-32.
57. Helmering J, Cordover D, Bowsman M, Chen M, Hale C, Fordstrom P, Zhou M, Wang M, Kaufman SA et al. Antidiabetic effects of 11beta-HSD1 inhibition in a mouse model of combined diabetes, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009; 11: 688-699.
58. Shah S, Hermanowski-Vosatka A, Gibson K, Ruck RA, Jia G, Zhang J, Hwang PM, Ryan NW, Langdon RB & Feig PU. Efficacy and safety of the selective 11beta-HSD-1 inhibitors MK-0736 and MK-0916 in overweight and obese patients with hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* 2011; 5: 166-176.
59. Gibbs JP, Emery MG, McCaffery I, Smith B, Gibbs MA, Akrami A, Rossi J, Paweletz K, Gastonguay MR, Bautista E et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic model of subcutaneous adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11beta-HSD1) activity after oral administration of AMG 221, a selective 11beta-HSD1 inhibitor. *Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 51: 830-841.
60. Maxwell BD. The syntheses of [13 C6 ] and [phenyl-14 C(U)]BMS-816336, an inhibitor of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, for type 2 diabetes. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2017 Mar 8. doi: 10.1002/jlcr.3500
61. Li X, Wang J, Yang Q, Shan S. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Obese Subjects with T2DM *American Journal of the Medical Sciences* 2017 Mar, (article in press) <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2017.03.023>



## Genç Erişkinlikte Başlayan Obezitenin Metabolik Parametrelere Etkisi

Pınar KELEŞ<sup>1</sup>, Şule TEMİZKAN<sup>2</sup>, Ayşenur ÖZDERYA<sup>2</sup>, Sevil İLİKHAN<sup>3</sup>, Ekrem ORBAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Bölümü, İstanbul

<sup>3</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, obez bireylerin genç erişkinlikte kilolu/obez (Vücut Kitle İndeksi (VKİ)  $\geq 25$ ) ve normal kiloda (VKİ $<25$ ) olup olmamalarına göre güncel metabolik parametrelerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi obezite polikliniğine Ocak 2014 - Ocak 2015 tarihleri arasında başvuran, 30 yaş üstü bireylerin retrospektif olarak dosyaları değerlendirildi. Bilinen kronik hastalığı olanlar (Kronik inflammatuar, enfeksiyon, endokrinolojik hastalıklar, kalp damar hastalıkları, kanser, psikiyatrik hastalıklar) ve ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 204 obez birey çalışmaya alındı. Bu bireylerin 18-20 yaş aralığındaki kiloları sorgulandı. İlk başvuruları sırasındaki antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal sonuçları değerlendirildi. Bireyler 2 grup olarak bölündü. (Grup 1; Genç erişkinlikte kilolu/obez bireyler, Grup 2: Genç erişkinlikte normal kilolu).

**Bulgular:** 204 obez bireyden 180'i (% 88) kadın, 24'ü (%12) erkekti. Grup 1'de 68, Grup 2 de 136 birey vardı. Grup 1'in ortalama yaş ortalaması Grup 2'den daha yüksekti (40 (35-46) vs 43 (38-50) yıl; (P=0,006)). Grup 1'in güncel kilo ortancası Grup 2'den daha yüksekti (104 (93-113) vs 89 (82-98) kg; (P<0,001)). Güncel bel çevresi ortancası Grup 1'de Grup 2'den daha yüksekti (110 (102-120) vs 104 (96-112) cm; (P=0,002)). Grup 1'in ortalama yüksek ağırlıklı lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyi Grup 2'dekinden daha düşük tespit edildi (46 (42-54) vs 50 (44-58) mg/dL; (P=0,025)). Metabolik sendrom insidansı iki grupta benzerdi (%58 vs %56, (P=0,841)). Vücut yağ yüzdesi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, açlık glukoz ve insülin düzeyleri, HOMA-IR (homeostasis model assesment of insülin resistance), insülin sensitivite indeksleri (ISI), ürik asit düzeyleri, lökosit sayısı, c-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon ortalama değerleri iki grupta benzerdi.

**Sonuç:** Bu çalışmada, genç erişkinlik dönemine aşırı kilolu/obez giren bireylerin bu dönemde normal kilolu olan bireylere göre yetişkinlik döneminde daha yüksek vücut kitle indeksine sahip oldukları gösterilmiştir. Erken yaşlarda başlayan obezitenin yetişkinlik döneminde bireye getirdiği sağlık sorunları da göz önünde bulundurulduğunda obezite ile mücadelede koruyucu hekimliğin önemi ortaya çıkmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Obezite, Metabolik sendrom, Metabolik parametreler

## The Effect of Obesity Which Started at Young Adulthood on Metabolic Parameters

### ABSTRACT

**Aim:** In this study, we aimed to examine the current metabolic parameters of the subjects with obesity whether they were overweight/obese (Body Mass Index (BMI)  $\geq 25$ ) or normal weight (BMI $<25$ ) in their young adulthood.

**Material and Methods:** The files of the subjects aged 30 years old or higher and who admitted the obesity policlinic of Kartal Dr Lutfi Kırdar Training and Research Hospital between January 2014 and January 2015 were retrospectively evaluated. Patients with known chronic diseases (chronic inflammatuar, infectious, endocrinologic diseases, cardiovascular diseases, cancer and psychiatric diseases) and patients who were using any drugs were not included in the study. A total of 204 subjects with obesity were included in the study. These subjects were questioned for their weights between the ages 18-20. The anthropometric measurements and biochemical results of the subjects at the first admission were evaluated. Subjects were divided into two groups (Group 1; subjects whom were overweight/obese in their young adulthood, Group 2; subjects who had normal weight in their young adulthood).

DOI: 10.25048/tjdo.2017.4

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Pınar KELEŞ

Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel: 0(216) 441 39 00 • E-posta: pinark\_29@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 09.01.2017

Revizyon tarihi / Revision : 09.01.2017

Kabul tarihi / Accepted : 03.04.2017

http://turkjod.beun.edu.tr

**Results:** Of the 204 subjects with obesity, 180 (88%) were female and 24 (12%) were male. Group 1 included 68 subjects and Group 2 included 136 subjects. The median age was higher in Group 1 than in Group 2 (40 (35-46) vs 43 (38-50) years; (P=0.006) ). The current median weight of the Group 1 was higher than Group 2 (104 (93-113) vs 89 (82-98) kg; (P<0.001)). The current median waist circumference was higher in Group 1 than in Group 2 (110 (102-120) vs 104 (96-112) cm; (P=0.002)). The median high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level was lower in Group 1 than in Group 2 (46 (42-54) vs 50 (44-58) mg/dL; (P=0.025)). The incidence of metabolic syndrome was similar in two groups (58% vs 56%; (P=0.841)). Percent body fat, systolic and diastolic blood pressure, fasting glucose and insulin levels, homeostasis model assesment of insülin resistance (HOMA-IR), insulin sensitivity index (ISI), uric acid levels, leucocyte count, c-reactif protein (CRP) and sedimentation rate were not different in two groups.

**Conclusion:** In this study it was shown that subjects with higher BMI in their young adulthood have higher current BMI compared to subjects who had normal BMI in their young adulthood. Considering the health effects of obesity started at early ages, fighting aganist obesity must be the main objective of protective medical care.

**Key Words:** Obesity, Metabolic syndrome, Metabolic parameters

## GİRİŞ

Obezite vücutta aşırı yağ birikimi için kullanılan bir terimdir. İnsan sağlığını etkileyen önemli risk faktörlerini içeren genel bir halk sağlığı problemidir (1). Obezite, metabolik sendrom, insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), dislipidemi, koroner arter hastalığı (KAH) için predispozan faktördür (2).

Obezite prevalansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte tüm dünyada görülme sıklığı giderek artmaktadır. Modern yaşam koşullarında günlük yaşamı kolaylaştıran değişikliklerin artması ve kişilerin enerji harcamasının azalması bu prevalans artışının nedenlerinden biridir (3).

Erişkinlerin büyük çoğunluğundaki obezite başlangıcının, çocukluk çağlarına uzandığı bilinmektedir (4, 5). Çocukluk çağı obezitesinin ileride erişkin obezitesi olarak devam etmesi, komplikasyonlara bağlı morbidite ve mortalitede ciddi artışlar yaşanması ve en önemlisi, çoğunlukla da önlenemez olması nedeniyle dikkat edilmesi gereken bir sağlık problemidir. Obezite, hem kadınlarda hem de erkeklerde 20-24 yaş grubundan itibaren 50-54 yaş grubuna kadar sürekli artış göstermekte bu yaştan sonra ise ileri yaşlara kadar azalma eğilimine girmektedir (6). Obezitenin yol açtığı kronik hastalıkların görülme riskinin belirlenmesinde obezite başlangıç yaşı önem taşımaktadır. Yetişkinlikte olduğu gibi çocukluk ve ergenlikteki obezite de kilo ile ilgili ölümlerde önemli bir risk teşkil etmektedir (7). Obezitesi 40 yaşından önce başlayan bireylerde obezitenin yol açtığı sağlık sorunları daha sık görülmektedir. Başlangıç VKİ'nden bağımsız olarak 18 yaşında başlayan orta derecede kilo artışı bile ( $\geq 5$  kg) Tip 2 DM ve KAH riskini artırmaktadır (6). Obeziteye bağlı problemlerin yanı sıra çocukluk çağında obez olanlarda erişkin dönemde morbidite ve mortalitenin artması, adolesan döneme obez girenlerin %50'sinin erişkin dönemde obez olması da önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (8).

Çalışmamızda Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi obezite Polikliniğine başvuran obez bireylerde

genç erişkinlikte başlayan obezite ile daha sonra edinilen obezitenin metabolik profillerini karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hastalar

Çalışmamızda, Ocak 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi obezite polikliniğine başvuran ve takipleri yapılan, 30 yaş ve üzeri obez bireylerin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Genç erişkinlik dönemiyle (18-20 yaş) kıyaslamada, obezite süreleri kısa olacağı için 30 yaş altı bireyler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya kronik hastalığı olanlar (Kronik inflamatuvar, enfeksiyon, endokrinolojik hastalıklar, kalp damar hastalıkları, kanser, psikiyatrik hastalıklar gibi), ilaç kullanımı olan bireyler (levotiroksin, anti-tiroid ilaç, anti-hipertansif, oral veya parenteral diabet ilaçları, lipid düşürücü ilaçlar, antidepresanlar, steroid, oral kontraseptifler ve psikiyatrik ilaçlar gibi) ve gebeler dahil edilmedi. Dışlanma kriterleri sonrası kalan 204 obez bireyin dosyaları incelenerek 18-20 yaş aralığındaki kiloları öğrenildi. Bireylerin genç erişkinlik döneminde normal (Vücut kitle indeksi (VKİ) < 25)) veya kilolu/obez (VKİ  $\geq 25$ ) olup olmamalarına göre güncel metabolik profilleri karşılaştırıldı.

Çalışma protokolü Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kuruluna sunulmuş ve etik kurul onayı alınmıştır. Hastalardan gönüllü olur formu alınmıştır.

### Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Analizler

Çalışmaya dahil edilen bireylerin, obezite polikliniğine ilk başvuru sırasındaki fiziksel ve biyokimyasal parametreleri incelendi. İlk başvuru sırasındaki kayıtlar, yaş, cinsiyet, ek hastalık, sigara alışkanlığı, ilaç kullanım öyküsü, öz ve soy geçmişi ve fizik muayene bulguları açısından değerlendirildi. Vücut ağırlığı ölçümü, hafif oda giysileri ile açken, ayakta, ayakkabısız olarak 0,1 kg hassasiyetle ayarlanmış SECA 214 stadiyometre ile ölçüldü. Boy

ölçümleri yine 0,01 m hassasiyetle SECA 214 stadiyometre ile ölçüldü. Bel çevresi ölçümleri, hasta ayaktaiken, umblikus düzeyinden geçen düzlemde ve hafif ekspiryum yaptırılarak ölçüldü. VKİ; vücut ağırlığının, boyun karesine bölünmesiyle ( $\text{kg/m}^2$ ) hesaplandı. Tüm olguların vücut yağ yüzdesi başvuru sırasındaki tanita (JAWON medical GAIA 359 PLUS) ölçüm kayıtlarından elde edildi. Kan basıncı muayenesi, oturur pozisyonda, ayaklar zemin üzerinde ve kol, kalp düzeyinde desteklenecek şekilde, en az 5 dakika dinlenmiş olarak her iki kol sağ brakial arterden dijital sfingomanometre ile (Omron Healthcare, Kyoto, Japan), uygun boyutlu manşon ile yapıldı. Yüksek olan kol kan basıncı değeri kaydedildi.

İlk başvuru sırasında bakılan biyokimyasal ve hormonal parametreler değerlendirmeye alındı (açlık kan glukozu, glikolize hemoglobin (HbA1c), açlık insülini, total kolesterol (TK), yüksek ağırlıklı lipoprotein kolesterol (HDL-K), düşük ağırlıklı lipoprotein kolesterol (LDL-K), trigliserid (TG), ürik asit seviyesi, tirotropin (TSH), c-reaktif protein (CRP), sedimentasyon ve lökosit sayısı). İnsülin direnci, açlık insülin ve glukoz değerleri kullanılarak aşağıdaki formülle hesaplandı: HOMA- IR (homeostasis model assesment of insülin resistance) = Açlık insülini ( $\mu\text{IU/mL}$ ) X Açlık glukozu ( $\text{mg/dL}$ ) /405. HOMA-IR  $\geq 2.7$  olan olgular insülin direnci var olarak kabul edildi (9). Çalışmaya dahil edilen bireylerden yalnızca 123 hastaya insülin yanıtı oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. Bu 123 hastanın OGTT boyunca olan insülin ve glukoz değerleri (0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalar) kullanılarak ISI (İnsülin Sensitizasyon İndex)'leri şu formülle hesaplandı:  $\text{ISI}_{\text{OGTT}} = (10,000 / \sqrt{\text{açlık glukozu} \times \text{açlık insülini}}) \times (\text{OGTT boyunca glukoz ortalaması} \times \text{OGTT boyunca insülin ortalaması})$

Metabolik sendrom tanısı için Amerikan Ulusal Erişkin Kolesterol Eğitim Programı III Tedavi Panelinin önerdiği tanı kriterlerinden en az üçünün bulunması yeterli kabul edildi (10):

- 1) Kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg
- 2) Açlık plazma glukozu  $\geq 100$  mg/dl
- 3) Açlık TG  $\geq 150$  mg/dl
- 4) HDL-K  $< 40$  mg/dl (erkek) veya  $< 50$  mg/dl (kadın)
- 5) Bel çevresi  $> 102$  cm (erkek) veya  $> 88$  cm (kadın)

### Biyokimyasal Analizler

Parametrelerin ölçümü, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında Immunoassay Artitech 2000i cihazı, HPLC Shidmadzu Sistemi, Olympus AU2700 cihazı kullanılarak yapıldı. Açlık glukozu heksokinaz metodu kullanılarak ölçüldü. Serum insülin düzeyleri immunoassay yöntemi ile ölçüldü (Abbott Diagnostics, USA). Serum ürik asit, TK, HDL-K, TG düzeyleri enzimatik kalorimetrik yöntemler (Beckman

Coulter Inc. USA) kullanılarak ölçüldü. LDL-K Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı. TSH kemilüminesan mikropartikül immunoassay (CMIA) yöntemiyle ölçüldü (Beckman Coulter Inc. USA). CRP ise, nefelometrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

### İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken SPSS 17,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS), normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca değeri ve % 25 ve % 75 çeyrekler arası değerleri şeklinde verilmiştir. Verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İki grup arasındaki istatistiksel fark, verilerin dağılımı normale student *t* test ile normal değilse Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik veriler arasındaki fark ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmaya retrospektif olarak Ocak 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi obezite polikliniğine başvurmuş, 30 yaş ve üstü 204 obez (VKİ  $\geq 30$ ) birey dahil edildi. Çalışmaya alınan bireylerin 180'i (% 88) kadın, 24'ü (%12) erkekti. Obez bireylerin 68'i genç erişkinlik döneminde aşırı kilolu/obez (Grup 1) 136'sı genç erişkinlik döneminde normal VKİ'ne (Grup 2) sahipti. Grup 1'in ortanca yaş ortalaması Grup 2'den daha yüksekti (40 (35-46) vs 43 (38-50) yıl; ( $P=0,006$ )). Grup 1'in güncel kilo ortancası Grup 2'den daha yüksekti (104 (93-113) vs 89 (82-98) kg; ( $P < 0.001$ )). Güncel bel çevresi ortancası Grup 1'de Grup 2'den daha yüksekti (110 (102-120) vs 104 (96-112) cm; ( $P=0,002$ )) (Tablo 1).

Her iki grubun glukoz metabolizma belirteçleri Tablo 2'de sunulmuştur. Grup 1'in HbA1c ortanca değeri Grup 2'dekinden daha düşük bulunmuştur (5,3 (5,0-5,7) vs 5,5 (5,3-5,8),  $P=0,021$ ). Açlık glukoz ve insülin düzeyleri, HOMA-IR,  $\text{ISI}_{\text{OGTT}}$  parametreleri her iki grupta benzer bulunmuştur. Benzer şekilde her iki grupta metabolik sendrom görülme yüzdesi de benzer bulunmuştur ( $P=0,841$ ).

Grup 1'in ortanca yüksek ağırlıklı lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyi Grup 2'dekinden daha yüksek tespit edildi (46 (42-54) vs 50 (44-58) mg/dL; ( $P=0,025$ )). Buna karşılık grupların TK, LDL-K ve TG parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Yine her iki grubun, AST, ALT, ürik asit, TSH ortanca değerleri benzer bulunmuştur. İnflamatuar markerlerden lökosit sayısı, CRP ve sedimentasyon düzeyleri de benzer şekilde her iki grup arasında fark saptanmamıştır (Tablo 3).

Çalışmaya dahil edilen 204 obez bireyin 110'unda (%53,9) metabolik sendrom görülürken, 94'ünde (%46,07) metabolik

sendrom görülmemiştir. Metabolik sendrom durumuna göre olguların gençlik VKİ oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4).

## TARTIŞMA

İki yüz dört obez bireyin genç erişkinlik dönemindeki kilolarını sorgulayarak yaptığımız çalışmamızda genç erişkinlik döneminde aşırı kilolu veya obez olan bireylerin sonradan obez olan bireylere göre daha yüksek VKİ'ne sahip olduğu gösterilmiştir. Literatüre baktığımızda da yapılan çalışmalar göstermiştir ki aşırı kilolu ve obez olan çocuklar sonraki hayatlarında normal ağırlıktaki akranlarına göre obez olmaya daha yatkındırlar (11, 12). Yine Mullins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da çocuklukta obez olan bireylerin yetişkinlikte de obez veya aşırı kilolu olduğu gösterilmiştir (13). Erkeklerde 20 li yaşlarda başlayan obezitenin KAH ve inmeden kaynaklanan erken ölüm riskini artırdığı tespit edilmiştir (14, 15). Baker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocukluk boyunca yüksek VKİ'ne sahip olan bireylerin yetişkinlik döneminde KAH açısından daha yüksek riske sahip oldukları gösterilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da genç erişkinlik döneminde aşırı kilolu/ obez olan bireylerin ortalama bel çevre ölçüm değerleri

genç erişkinlik döneminde normal kilolu olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Daha yüksek VKİ' ne sahip olan genç erişkinlik döneminde kilolu/obez olan grubun daha yüksek bel çevresine de sahip olması o dönemden itibaren bireylerin fiziksel aktiviteye yetersizliğine bağlanabilir. Düşük HDL-K ve yüksek bel çevresi metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar için major risk faktörüdür (17). Çalışmamızda genç erişkinlikte kilolu/obez olan bireylerin HDL-K seviyesi genç erişkinlikte normal kilolu olan bireylere göre daha düşük bulundu. Obezite, fiziksel inaktivite ve HDL-K arasındaki ilişki düşünüldüğünde genç yaşlarda aşırı kilolu veya obez olan bireylerin o yaşlardan itibaren fiziksel aktivitelerinin daha kısıtlı olması sonradan obez olan bireylere göre HDL-K değerlerinin de daha düşük olmasını desteklemektedir. Yüksek VKİ'ne sahip olan bireylerde HDL-K seviyesindeki düşme daha belirgindir. Çalışmamızda da iki grup karşılaştırıldığında şu anki VKİ'lerini daha yüksek saptadığımız genç erişkinlikte aşırı kilolu/obez olan grubun HDL-K seviyelerinin de daha düşük saptanması birbirini destekleyen bulgulardır.

Obezite ve lipid metabolizması arasındaki ilişki çok iyi bilinmektedir. Birçok çalışma göstermiştir ki erken yaşlarda başlayan obezite ile yetişkinlikteki yüksek TK, TG, LDL-K

**Tablo 1:** Genç erişkinlik döneminde obezitesi olan ve olmayan bireylerin demografik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması.

	GRUP 1 (n=68)	GRUP 2 (n=136)	P
Yaş (yıl)	40 (35-46)	43 (38-50)	<b>0,006</b>
Güncel kilo (kg)	104 (93-113)	89 (82-98)	<b>&lt;0,001</b>
Güncel VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	40,41 (36,10-43,64)	35,12 (32,56-38,95)	<b>&lt;0,001</b>
Eski kilo (kg)	70 (65-80)	52 (48-55)	<b>&lt;0,001</b>
Eski VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,14 (27,03-30,93)	21,08 (19,40-22,80)	<b>&lt;0,001</b>
Bel Çevresi (cm)	110 (102-120)	104 (96-112)	<b>0,002</b>
Vücut yağ yüzdesi (%)	41 (39-43)	40 (37-42)	0,264
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120 (110-130)	120 (111-127)	0,992
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	80 (74-87)	80 (75-85)	0,959

**Tablo 2:** Genç erişkinlik döneminde obezitesi olan ve olmayan bireylerin glukoz parametrelerinin ve metabolik sendrom insidanslarının karşılaştırılması.

	GRUP 1 (n=68)	GRUP 2 (n=136)	P
Glukoz (mg/dL)	98 (92-107)	101 (96-108)	0,111
HbA1c (%)	5,3 (5,0-5,7)	5,5 (5,3-5,8)	<b>0,021</b>
Açlık insülin (µIU/mL)	13,0 (9,0-21,0)	13,9 (9,0-18,0)	0,526
HOMA-IR	3,3 (2,3-5,0)	3,4 (2,3-4,8)	0,814
ISI <sub>OGTT</sub> (n:123)	3,19 (2,05-5,94)	3,17 (2,32-4,96)	0,585
Metabolik Sendrom (%)	58	56	0,841

ve düşük HDL-K arasında ilişki vardır (17, 18). Lauer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çocukluk dönemindeki yüksek VKİ ile yetişkinlikteki TK seviyeleri arasında pozitif güçlü bir ilişki gösterilmiştir (19). Benzer şekilde Freedman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocuklukta yüksek VKİ ile yetişkinlikteki LDL-K ve TG seviyeleri arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Bogalusa Kalp Çalışmasında çocuklukta yüksek VKİ ile HDL-K arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (20). Bizim çalışmamızda erken yaşlarda başlayan obezite ile sonradan edinilen obezite karşılaştırıldığında HDL-K arasında anlamlı fark gözlenirken TK, LDL-K ve TG seviyeleri açısından fark saptanmamıştır. Morrison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocukluk döneminde metabolik sendromu olan hastaların %68,8'inde yetişkinlikte metabolik sendrom, ve %15,6'sında Tip 2 DM görülürken, çocuklukta metabolik sendromu olmayanların %24'ünde yetişkinlikte metabolik sendrom, ve %5 inde Tip 2 DM görülmüştür (21). Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan 204 obez bireyin 110'unda (%53,9) metabolik sendrom görülürken, 94'ünde (%46,07) metabolik sendrom saptanmamıştır. Metabolik sendrom durumuna göre obez bireylerin gençlik VKİ oranlarına bakıldığında iki grup arasında fark görülmemiştir. Genç erişkinlikte başlayan ve sonradan edinilen obezite karşılaştırıldığında genç erişkinlikte kilolu/obez olan grubun %58'inde, genç erişkinlikte normal kilolu olan grubun %56'sında metabolik sendrom saptanmıştır. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Freedman ve arkadaşlarının çalışmasında çocukluk VKİ ile yetişkinlik VKİ, deri kıvrım kalınlığı ve açlık insülini arasında pozitif güçlü bir ilişki gösterilmiştir (22). Sinaiko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken çocukluk dönemindeki kilo ve VKİ ile genç erişkinlikteki kilo ve VKİ korele bulunmuştur. Genç erişkinlikteki açlık insülin, TG, HDL-K ve sistolik kan basıncı parametreleri ile erken çocuklukta kilo ve VKİ'nin önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir fakat TK ve LDL-K ile vücut ölçümleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda genç erişkinlikte başlayan aşırı kilolu veya obez olan bireyler ile genç erişkinlikte normal kilolu olan obez bireylerin şimdiki glukoz, açlık insülin, HOMA-IR parametreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında fark saptanmamıştır. Ancak beklenmeyen şekilde genç erişkinlikte normal kiloda olan obez bireylerin HbA1c düzeyleri daha yüksek saptanmıştır.

Yaptığımız çalışma retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların genç erişkinlik dönemindeki kiloları hasta beyanına dayanarak öğrenilmiştir. Bu nedenle hastaların hafıza problemleri olabileceği ve 18-20 yaş aralığındaki kilolarını doğru aktarmalarına engel olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu da bizim çalışmamızın kısıtlılığı olarak göze çarpmaktadır.

Obezite tüm dünyada giderek artan ve her yaş grubunu ilgilendiren bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Beraberinde getirdiği sistemik hastalıklar da düşünüldüğünde obeziteyle

**Tablo 3:** Genç erişkinlik döneminde obezitesi olan ve olmayan bireylerin metabolik ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	GRUP 1 (n=68)	GRUP 2 (n=136)	P
TK (mg/dL)	199 (177-238)	209 (178-240)	0,196
LDL-K (mg/dL)	144 ± 71	134 ± 35	0,149
HDL-K (mg/dL)	46 (42-54)	50 (44-58)	<b>0,025</b>
TG (mg/dL)	127 (93-185)	126 (90-168)	0,668
AST (U/L)	19 (16-25)	20 (17-25)	0,152
ALT (U/L)	19 (15-29)	20 (16-27)	0,414
Ürik Asit (mg/dL)	4,8 (4,0-5,9)	4,9 (4,2-5,6)	0,854
TSH (mIU/L)	2,07 (1,15-3,08)	1,82 (1,27-2,55)	0,403
Lökosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	7,8 (7,0-9,0)	7,4 (6,4-9,1)	0,293
Sedimentasyon (mm/saat)	20 (9-30)	20 (12-31)	0,507
CRP (mg/dL)	5,6 (3,3-9,8)	4,6 (3,4-8,8)	0,717

**Tablo 4:** Metabolik sendromu olan ve olmayan bireylerin gençlik VKİ'lerinin karşılaştırılması.

	Metabolik Sendrom Olan (n=110)	Metabolik Sendrom Olmayan (n=94)	P
Gençlik VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	23,0 (20,81-27,05)	22,0 (19,91-27,05)	0,421

mücadele daha da önem kazanmakta ve birinci basamak hekimlerine koruyucu hekimlik açısından büyük görev düşmektedir. Bu nedenle erken yaşlarda başlayan obezitenin yetişkinlik döneminde bireye getirdiği ek sorunlar daha detaylı araştırılmalı ve bu amaçla retrospektif çalışmalardan ziyade daha çok kohort çalışmaları planlanmalıdır.

## SONUÇ

Bu çalışmada genç erişkinlik dönemine aşırı kilolu veya obez giren bireylerin normal kilodaki bireylere göre yetişkinlik döneminde daha yüksek kiloya ve vücut kitle indeksine sahip oldukları gösterilmiştir. Erken yaşlarda başlayan obezitenin yetişkinlik döneminde bireye getirdiği sağlık sorunları da göz önünde bulundurulduğunda obezite ile mücadelede koruyucu hekimliğin önemi ortaya çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. National Heart, L. and B. Institute, Clinical guidelines on identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1998.
2. İslamoğlu, Y., et al., Obezite ve metabolik sendrom. Tıp Araştırmaları Dergisi, 2008. 6(3).
3. Erkol, A. and L. Khorshid, Obezite; predispozan faktörler ve sosyal boyutun değerlendirilmesi. SSK Tepecik Hastanesi Dergisi, 2004. 14(2): p. 101-107.
4. Zitsman, J.L., et al., Pediatric and adolescent obesity: management, options for surgery, and outcomes. J Pediatr Surg, 2014. 49(3): p. 491-4.
5. Gürel, F.S. and G. İnan, Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi, 2001. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2001;2(3):39-46.
6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu Mayıs 2015.
7. Reilly, J.J. and J. Kelly, Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. Int J Obes (Lond), 2011. 35(7): p. 891-8.
8. Klish, W.J., Childhood obesity: pathophysiology and treatment. Acta Paediatr Jpn, 1995. 37(1): p. 1-6.
9. Miccoli, R., et al., Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases, 2005. 15(4): p. 250-254.
10. Işıldak, M., G.S. Güven, and A. Gürlek, Metabolik sendrom ve insülin direnci. Hacettepe Tıp Dergisi, 2004. 35: p. 96-99.
11. Abraham, S. and M. Nordsieck, Relationship of excess weight in children and adults. Public Health Reports, 1960. 75(3): p. 263.
12. Charney, E., et al., Childhood antecedents of adult obesity: Do chubby infants become obese adults? New England Journal of Medicine, 1976. 295(1): p. 6-9.
13. Mullins, A., The prognosis in juvenile obesity. Archives of disease in childhood, 1958. 33(170): p. 307.
14. Hubert, H.B., et al., Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation, 1983. 67(5): p. 968-977.
15. Rhoads, G. and A. Kagan, The relation of coronary disease, stroke, and mortality to weight in youth and in middle age. The Lancet, 1983. 321(8323): p. 492-495.
16. Baker, J.L., L.W. Olsen, and T.I. Sørensen, Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. New England journal of medicine, 2007. 357(23): p. 2329-2337.
17. Reinehr, T., et al., Cardiovascular risk factors in overweight German children and adolescents: relation to gender, age and degree of overweight. Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases, 2005. 15(3): p. 181-187.
18. Burke, V., et al., Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children: a prospective cohort study. International journal of obesity, 2005. 29(1): p. 15-23.
19. Lauer, R.M., J. Lee, and W.R. Clarke, Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatine Study. Pediatrics, 1988. 82(3): p. 309-318.
20. Freedman, D.S., et al., Relation of childhood height to obesity among adults: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics, 2002. 109(2): p. e23-e23.
21. Morrison, J.A., et al., Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. The Journal of pediatrics, 2008. 152(2): p. 201-206.
22. Freedman, D., et al., Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. International journal of obesity, 2004. 28(1): p. 10-16.



# Dispeptik Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Olgularda Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi ve Gastrik Histopatoloji Bulguları ile *Helicobacter Pylori* İnfeksiyonunun Metabolik Parametrelerle İlişkisi

Taner BAYRAKTAROĞLU<sup>1</sup>, Can DAVUTOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak  
<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda diyabetiklerde dispepsi semptomları, semptom alt gruplarının organik ve fonksiyonel dispepsiyi ve spesifik tanıları ayırt etmedeki değerlerinin incelenmesi, *Helicobacter pylori* (H.pylori, HP) infeksiyonu ile spesifik dispepsi tipleri, semptomlar ve tanımlar arasındaki ilişkinin incelenmesi, HP infeksiyonu ve histopatolojik tanımlar, metabolik-klinik faktörler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Tip 2 diyabetik 44 ve diyabetik olmayan 69 olgu çalışmaya alındı. Her olguda endoskopi bulguları ve antrumdan iki adet, korpustan iki adet biyopsi materyalinin histolojik inceleme sonuçları ile HP yoğunluğu sonuçları tespit edildi ve kontrol grubuna ait verilerle karşılaştırıldı. Diyabetiklerde HP ile klinik ve metabolik özellikler arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan diyabetik hastaların yaş ortalaması 55,29 (± 8,22), erkek hasta oranı % 20,45 (n: 9) bulundu. Hastaların %61,4 sinde fonksiyonel dispepsi, %6,8'inde duodenal ülser, %6,8'inde mide ülseri, %6,8'inde reflü özofajit, tespit edildi. Diyabetik olgularda dispepsi alt gruplarında HP pozitiflik oranları benzer bulundu. Diyabetik olgularımızda HP infeksiyonu sıklığı diyabetik olmayan olgulardan düşük bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,047). Diyabetiklerde inflamasyon derecesi hafif yüksekti, ancak diyabetik olmayanlara göre anlamlı değildi (p<0,10). Aktivasyon derecesi diyabetiklerde anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,02). Diyabetiklerin % 77,3'ünde (n:34) periferik nöropati saptandı. Bu olgularda HP sıklığı % 61,8 idi. HP pozitif olguların % 84,0'nda periferik nöropati vardı.

**Sonuç:** Çalışmamızda, Tip 2 diyabetik olgularda, bazı semptomlarla organik dispepsi ve peptik ülser hastalığı arasında birliktelik saptandığı halde bunların yeterince spesifik olmadığı ve semptomlara dayanarak dispepsinin ayırıcı tanısının yapılamayacağı, ayırıcı tanı için endoskopi ve diğer tanısal yöntemlerin gerekli olduğu sonucuna varıldı. Diyabetes mellitus'ta H.pylori infeksiyonu düşük oranda saptanabilmektedir. Diyabetes mellitus'un, gastrik fizyopatolojik değişimde aktivasyon üzerine arttırıcı etkisi olmakla beraber, klinik ve metabolik durumlarla bakteri arasında zayıf bir etkileşim bulunmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** *Diabetes mellitus, Helicobacter pylori, Sydney sınıflandırması*

## Relationship Between Metabolic Parameters and *Helicobacter Pylori* Infections With Upper Gastrointestinal System Endoscopy and Gastric Histopathology Results in Patients With Dyspeptic Type 2 Diabetes Mellitus

### ABSTRACT

**Aim:** In this study, we examined the dyspepsia symptoms in diabetics, the organic and functional dyspepsia of the subtypes of symptoms and their distinctive values, the relationship between *Helicobacter pylori* (H. pylori, HP) infection and specific dyspepsia types, symptoms and diagnoses, metabolic and clinical factors.

**Material and Methods:** 44 type 2 diabetic patients and 69 non-diabetic patients were included in the study. Histological examination results and HP density results of two endoscopic (gastric antrum and corpus) biopsy materials were determined in each case, compared with control group. The relationship between HP and clinical and metabolic characteristics was assessed in diabetics.

DOI: 10.25048/tjdo.2017.5

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Taner BAYRAKTAROĞLU

Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye  
Tel: 0(372) 261 22 14 • E-posta: baytaner@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 25.01.2017  
Revizyon tarihi / Revision : 03.04.2017  
Kabul tarihi / Accepted : 03.04.2017

http://turkjod.beun.edu.tr



**Results:** The mean age of the diabetic patients was 55.29 ( $\pm$  8.22) and the ratio of male patients was 20.45% (n: 9). Functional dyspepsia was found in 61.4%, duodenal ulcer in 6.8%, gastric ulcer in 6.8%, reflux esophagitis in 6.8%. In diabetic cases, HP positivity rates in dyspepsia subgroups were similar. In our diabetic cases, the incidence of HP infection was low in non-diabetic patients and the difference was statistically significant ( $p = 0.047$ ). The level of inflammation in diabetic patients was slightly higher but not significant ( $p < 0.10$ ). The activation level was significantly higher in diabetics ( $p < 0.02$ ). Peripheral neuropathy was detected in 77.3% (n: 34) of diabetic patients. In these cases, the HP frequency was 61.8%. Peripheral neuropathy was present in 84.0% of HP positive cases.

**Conclusion:** In our study, in Type 2 diabetic cases, when some symptoms were found to be associated with organic dyspepsia and peptic ulcer disease, they are not enough specific and based on the symptoms the differential diagnosis of dyspepsia can not be made. Endoscopy and other diagnostic methods are required for differential diagnosis. HP infection in diabetes mellitus can be detected at low rates. Diabetes mellitus has been found to have an increasing effect on activation in gastric physiopathological changes, with a weak interaction between the clinical and metabolic conditions and the bacteria.

**Key Words:** Diabetes mellitus, *Helicobacter pylori*, Sydney classification

## GİRİŞ

Glukoz homeostazı ve *Helicobacter pylori* arasında ilişkiyi dair literatür bilgisi bulunsa da birbirine neden olmaya dair bulgular tam olarak gösterilmemiştir. Tip 2 diabetes mellitus ve HP arasındaki muhtemel ilişkiye ait yayınlanan sonuçlar arasında farklılıklar vardır. (1-3). Bazı yayınlarda HP infeksiyonu ile glukoz dengesi arasında korelasyon gösterilememiştir (4,5,6). Ancak HP infeksiyonunu anlamlı bir şekilde insülin direnci oluşturduğu bildirilmiştir (3,7,8).

Diabetes mellituslu bireylerde HP infeksiyonu riski hala tartışmalıdır. Özellikle 60 yaş üzeri bireylerde HP infeksiyonunun diyabet insidansında artış yaptığına dair veriler bildirilmiştir. (9). Ayrıca HP nötrofil, monosit aktivasyonu ve lökositleri kontrol eden mediatörleri salgılanmasını indükleyerek aktif kronik inflamasyon yaparlar (10,11). Toplumda yaygın olan bir enfeksiyon nedeni HP'nin diyabete etkisini araştıran epidemiyolojik, randomize ve kontrollü araştırmalar sınırlıdır (12). Mide lenfoması ve kanseri insidansı için önemli bir risk faktörü olarak tartışılan (13-17), toplumda yaygın iki durumdan biri HP'nin, diğer sık görülen diabetes mellituslu olgular arasındaki prevalansı ve patojenite rolü hakkında daha net bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır. Diabetes mellituslu hastalarda gelişen otonomik nöropati özefagus, mide, ince barsak, kolon, pankreas ve safra kesesi disfonksiyonuna neden olur. Diyabetiklerin %75'inde diyabetik nöropatiye bağlı gastrointestinal semptomlar görülür. Gastrointestinal anormalliklerin, nöropatiye bağlı motor hastalık ve kan glikozu yüksekliğine bağlı metabolik bozuklukların kombinasyonu şeklinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (18,19). Diyabetik olgularda HP'ye atfedilen gastroenterolojik patolojilerin ayrımı gerekmektedir.

Çalışmamızda standardize edilmiş tanı kriterleri kullanılarak, dispepsi (üst abdomene ait ağrı, rahatsızlık, şişkinlik, erken doyunluk, yemek sonrası dolgunluk, bulantı, anoreksi, yanma, regürjitasyon ve geçirtiyi içeren

semptomlar) nedeniyle gönderilen Tip 2 diyabetiklerde, ayrı ayrı dispeptik semptomların ve dispepsi alt gruplarının sıklığı, dispepsinin organik nedenleri ile fonksiyonel dispepsiyi ayırt etmedeki değerleri, bunların irritable barsak sendromu ve HP infeksiyonu ve bunun da yol açacağı gastrik histopatolojik bulguların diyabete ait metabolik verilerle birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; yazar TB'nin doktora tezi (İstanbul Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, 2000) verilerinin geriye yönelik analizi ile yapıldı. İlgili tez çalışması; prospektif, ardışık olgularda kesitsel olarak planlanmıştı. Helsinki Deklarasyonu doğrultusunda gerekli izinlerle, sözlü ve yazılı onam alınmış Tip 2 diyabetik 44 ve diyabetik olmayan 69 olgu çalışmaya alınmıştır.

## Çalışma Grupları

Gastrointestinal sistem semptomları ile başvuran ardışık 44 (35 kadın, 9 erkek) Tip 2 diyabetik olgu çalışmaya alındı. Diyabetik olgular, semptomları doğrultusunda açlık ve tokluk kan şekeri değerleri sonucuna ve gerektiğinde de 75 gram oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonuçları ile Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine (20) göre Tip 2 diabetes mellitus tanısı konmuş olgulardı. Proton pompası inhibitörü, histamin-2 reseptör blokleri, bizmut içeren ilaçları, NSAID, steroid, antiemetik alanlar ve son iki ay içerisinde antibiyotik kullananlar, geçirilmiş mide operasyonu, hematolojik hastalık, immünite bozukluğu bulunan olgular çalışmaya alınmadı.

Olguların demografik özellikleri, anamnez ve fizik muayene değerlendirmeleri yapıldı. Özefagogastroduodenoskopi işlemi ile topografik, morfolojik değerlendirme sonrası uygun şekilde gastrik biyopsiler alındı. Biyopsi materyalinde histopatolojik inceleme yapılarak HP yoğunluğu tespit edildi. Olguların diabetes mellitus ile ilgili komplikasyonları, metabolik göstergeleri ve klinik özellikleri incelendi.

## Diyabetik Olgular Grubu

Tip 2 diyabetik olguların takibinde akut ve kronik komplikasyonlar açısından önemli metabolik ve klinik özellikler (açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, glikozile hemoglobin ve C-peptid değerleri vd.) tespit edildi. *Helicobacter pylori* infeksiyonu olanlar ve olmayanlar arasında karşılaştırma yapıldı.

**Açlık Kan Şekeri;** bir gece açlığı takiben alınan serumdaki saptanan kan şekeri değeridir. **Tokluk Kan Şekeri;** yemekten yaklaşık iki saat sonra saptanan kan glikoz düzeyidir.

**Glikozile Hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>):** Venöz plazmada tespit edildi. HbA<sub>1c</sub> normal değerleri % 4,30 - 5,80 olarak kabul edildi. Diyabetik olgular %7,5 altı ve üzeri alt gruplara ayrılarak karşılaştırmalar yapıldı.

Olguların **C-Peptid** değerleri, kompetitif immunoassay prensibi ve IMMULITE Analyser cihazı ile kantitatif ölçüldü. Ayrıca serum kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-k), yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (High-density lipoprotein-cholesterol, HDL-k), trigliserid değerleri saptandı.

Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, total kolesterol, LDL-k, HDL-k, trigliserid, HbA<sub>1c</sub>, mikroalbuminüri 717 Hitachi marka otoanalizatorle Roche firmasının kitleri ile çalışılarak saptanmıştır.

Olguların vücut kitle indeksleri (VKİ) konstipasyon, diyare, hipertansiyon oranı, mikrovasküler (nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonların oranları (geçirilmiş serebrovasküler olay, koroner arter hastalığı) diyabetik ayak, impotans, periferik arter hastalığı, ortostazis (ortostatik hipotansiyon), gustator terleme (yemek sırasında terleme), egzersiz intoleransı oranları saptandı.

Kan basınçları, standart havalı sfingmomanometre ile ortalama beş dakikalık istirahat sonrasında oturur pozisyonda, manşon kalp seviyesinde iken ölçülen değer normalse bir kez, yüksekse iki kez kurallara uygun şekilde ölçüldü. Kan basıncı değerleri sistolik >140 mmHg, diastolik >90 mmHg patolojik kabul edildi. İstirahat nabız sayısı hesaplandı.

Nefropati açısından 24 saatlik idrarda proteinüri değerine göre *normal*, 30-300mg/gün mikroalbuminürisi olanlar *mikroalbuminürik* ve 300mg/gün'den fazla proteinürisi olanlar *makroalbuminürik* olarak sınıflandırıldı.

Ayrıca olgularda semptomların yanında muayenede derin duyu muayenesi diyapozonla yapıldı. Vibrasyon duyusu 10 saniye altında saptananlar vibrasyon duyusu bozuk olarak değerlendirildi.

## Kontrol Grubu

Kontrol grubu; üst gastrointestinal sistem incelemesi için refere edilmiş, diyabet semptomatolojisi olmayan,

ailede diyabet hikayesi bulunmayan, değişik zamanlardaki ölçülmüş kan şekeri ölçümlerinde diyabetik değerleri olmayan ardışık olgulardan oluşturuldu. Sistemik bir hastalığı (tüberküloz, kanser, kollajenoz, immunsupresyon vb.) bulunmayanlar değerlendirmeye alındı. Üst gastrointestinal sistem endoskopi bulguları saptandı. Uygun şekilde alınan gastrik biyopsi histopatoloji ve *HP* infeksiyonuna ait sonuçları Sydney sınıflandırma sistemine göre değerlendirildi.

## Dispepsi Semptomlarının Değerlendirilmesi

Dispepsi ayırıcı tanısı için yönlendirilmiş diyabetik olan ve olmayan çalışmaya alınan ardışık olgularda gastrointestinal semptomlar Barsak Hastalığı Modifiye Soru Formu (Bowel Disease Questionnaire, BDQ) ile klinik alt gruplara ayrıldı (Tablo 1). Bir yılda en az altı kezden fazla üst abdominal rahatsızlık; ayda bir kez veya daha fazla bulantı veya kusma tanınması; sıklıkla ve genellikle erken doyumluk; veya üst karın bölgesinde görünen distansiyon olmaksızın şişkinlik ile tanımlanan durumlar dispepsi sorularının temelini oluşturdu (21). Semptom alt grubuna göre hastalar yalnız ülser benzeri dispepsi (ÜBD), yalnız dismotilite benzeri dispepsi (DBD), yalnız reflü benzeri dispepsi (RBD), ülser benzeri dispepsi ve dismotilite benzeri dispepsi (ÜBD+DBD), ülser benzeri dispepsi ve reflü benzeri dispepsi (ÜBD+RBD), dismotilite benzeri dispepsi ve reflü benzeri dispepsi (DBD+RBD), her üç alt grubu da içerenler ve hiçbirini içermeyenler (nonspesifik dispepsi, sınıflandırılmayan dispepsi,SD) olarak sınıflandırıldı.

## Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopik İncelemesi; Topografik, Morfolojik Değerlendirme, Histopatolojik Bulgular ve *Helicobacter pylori* Yoğunluğunun Tespiti

Endoskopik işlemde olgulara 12 saatlik açlığı takiben, premedikasyonsuz, % 10'luk Xylocain sprey ile topikal farenks anestezisi yapıldı. Endoskopi cihazı olarak fiberoptik gastroskop aleti (FUJINON UGI-FP7 ve FG100 FP) kullanıldı. Işık kaynağı olarak FUJINON PS2-HS, biyopsi için FUJINON K23-18RP, endoskopi cihazının dezenfeksiyonu için % 1' lik Hexanios solüsyonu kullanıldı. Endoskopik bulgulara göre olgular peptik ülser (kronik, akut), reflü özefajit, gastrik karsinoma, duodenit ve benzeri diğer değişik durumlar şeklinde diyagnostik gruplara ayrıldı:

Endoskopik inceleme sırasında antrumdan iki adet, korpustan iki adet biyopsi örneği alındı. Örnekler 0,5 cc Holland solüsyonu (formalin, asetik asit, pikrik asit, bakır asetat, distile su) içeren flakonlara alındı. Uygun hazırlık aşamalarından sonra biyopsi materyalinden alınan kesitler hematoksilen-eozin ve modifiye Giemsa yöntemi ile boyandı. Lzyonun cinsi, bakteri pozitifliği, aktivite miktarı ve epitelyal değişikliklerin belirtilmesinde Sydney

Sınıflandırması (22) esas alındı. *H.pylori* infeksiyonu mukus tabaka ve epitelyal hücreler arasındaki bakteri yoğunluğu dikkate alınarak, hafif derece infeksiyon (birkaç alanda birkaç basil), orta derecede infeksiyon (birkaç alanda birçok basil) ve şiddetli infeksiyon (çoğu alanda birçok bakteri) şeklinde derecelendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Diyabetik ve diyabetik olmayan olgularda dispepsi semptomları, endoskopi bulgularına ait toplanan verilerin sıklıkları, tanılar, semptomlar, semptom alt grupları ve diğer verilerle etkileşimleri ayrı ayrı hesaplandı. *H.pylori* infeksiyonu olan (HP(+)) ve *HP* infeksiyonu olmayan (HP (-)) gruplara ayrılarak diyabetik ve diyabetik olmayan olgu gruplarının verileri karşılaştırıldı İstatistiksel analizler

için Student-t testi, Mann- Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  değerler anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Dispeptik tip 2 diyabetik ardışık 44 olgunun yaş ortalaması  $55,29 \pm 8,2$  yıl olarak bulundu. Erkek olguların (n:9, % 20,45) yaş ortalaması  $56,33 \pm 7,39$ , kadın olguların (n:35, % 79,55) yaş ortalaması  $55,03 \pm 8,49$  yıl olarak bulundu. Endoskopi bulguları ve gastrik histopatolojik sonuçları değerlendirmeye alınan, üst GİS endoskopisi yapılan kontrol grubundaki ardışık 69 olgunun yaş ortalaması  $44,1 \pm 13,5$  yıl idi. Bu gruptaki erkek olguların (n:27, % 39,13) yaş ortalaması  $42,22 \pm 13,8$ , kadın olguların (n:42, % 68,9) yaş ortalaması  $45,38 \pm 13,1$  yıl bulundu. Diyabetik olguların yaş ortalaması yüksekti ( $p=0,001$ ). Diyabetik olgular cinsiyetlerine göre alt

**Tablo 1:** Major diyagnostik kategorilerde üst gastrointestinal semptomların sınıflandırılması (<sup>a</sup>Bazen, zamanın %25 inden fazla olması; <sup>b</sup>Çoğu zaman, zamanın %75 inden fazla ; <sup>c</sup>Sık, ayda bir - üç kez; <sup>d</sup>Çok sık, haftada bir veya daha fazla.)

<b>DİSPEPSİ:</b> Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı;
1. Sık <sup>c</sup> karın ağrısı (önceki yıl boyunca altı kezden fazla)
2. Sıklıkla üst karında rahatsızlık hissi olması: A) Bulantı veya kusma (ayda bir veya daha fazla) B) Erken doyma hissi (sık veya çoğunlukla <sup>b</sup> ) C) Görünür distansiyon olmaksızın üst karında şişkinlik hissi olması(çoğunlukla)
<b>1. Ülser Benzeri Dispepsi (ÜBD)</b> Dispepsiyi tanımlayan semptomlara ilave olarak aşağıdaki semptomlardan en az üçünün varlığı
1. Karın ağrısı veya rahatsızlığının yemek öncesi veya açlık durumunda olması (sık veya çoğunlukla)
2. Gece ağrısı (hastayı uykudan uyandıran)
3. Ağrı veya rahatsızlık hissini yemek yemekle azalması (sık veya çoğunlukla)
4. Ağrı ve rahatsızlık hissini antiasid alımı ile azalması (sık veya çoğunlukla)
5. Periyodik ağrı veya rahatsızlık hissi
6. İyi lokalize edilebilen ağrı veya rahatsızlık hissi.
<b>2. Dismotilite Benzeri Dispepsi (DBD):</b> Dispepsi tanısına ek olarak aşağıdakilerden en az üçünün varlığı;
1. Bulantı (ayda bir veya daha fazla)
2. Öğürtü veya kusma (ayda bir veya daha fazla)
3. Görünür distansiyon olmaksızın üst karında şişkinlik hissi (çoğunlukla)
4. Üst karın ağrısı veya rahatsızlık hissini süt veya yemekle artması (sık veya çoğunlukla)
5. Yemek sonrası üst karın ağrısı veya rahatsızlık hissini olması.
<b>3. Reflü Benzeri Dispepsi (RBD):</b> Dispepsi ile beraber aşağıdakilerden birinin olması;
1. Retrosternal yanma (haftada bir veya daha fazla <sup>d</sup> )
2. Asid regürjitasyonu (haftada bir veya daha fazla)
<b>4. Spesifik Olmayan Dispepsi</b> Dispepsi tanısına uyan hastaların yukarıdaki üç grubu uymaması
<b>5. İrritabil Kolon Sendromu (Irritable Bowel Syndrome, IBS):</b> Son bir yıl içinde altı kezden fazla olmak üzere karın ağrısı veya rahatsızlık hissi ile beraber aşağıdakilerden üç veya daha fazlasının bulunması:
1. Dışkılama ile ağrının azalması (sık veya çoğunlukla);
2. Ağrının dışkılama sıklığında artma ile başlaması(sık veya çoğunlukla);
3. Görülebilir karın distansiyonu olması (sık veya çoğunlukla);
4. Tamamlanmamış boşalma hissi (sık veya çoğunlukla)
5. Rektumda mukus olması (dışkı ile beraber mukus gelmesi)

grup analizi yapıldığında yaş, ağırlık ve vücut kitle indeksi ortalamaları açısından anlamlı farklılık saptanmazken (sırasıyla  $p=0,676$ ,  $p=0,207$  ve  $p=0,967$ ) erkeklerin boy ortalaması kadınlardan daha büyüktü (sırasıyla  $1,69\pm0,05m$  ve  $1,56\pm0,04m$ ,  $p=0,001$ ).

Diyabetiklerde HP pozitif olgular yoğunlukla 41-60 yaş arasında, diyabetik olmayan olgularda ise 41-50 yaş grubundaydı. Diyabetik erkek olgularda ve diyabetik olmayan kadın olgularda HP infeksiyonu sıklığı fazla olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p<0,20$ ). *Helicobacter pylori* infeksiyonu varlığına göre Tip 2 diyabetik HP infeksiyonu bulunan (HP pozitif, HP(+)) oranı % 56,8 (n:25) idi. Kontrol grubunun HP infeksiyonu sıklığı % 73,9 (n:51). Diyabetik olmayan olgularda HP pozitifliği oranı diyabetiklerden istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde yüksekti ( $p=0,047$ ) (Tablo 2).

Tip 2 diyabetiklerde semptomlar ve endoskopi tanılarına bakıldığında HP infeksiyonu sıklığı ülser benzeri dispepsisi olan hastalarda % 100, dismotilite benzeri dispepsisi olanlarda %42,9 ve reflü benzeri dispepsisi olanlarda da %

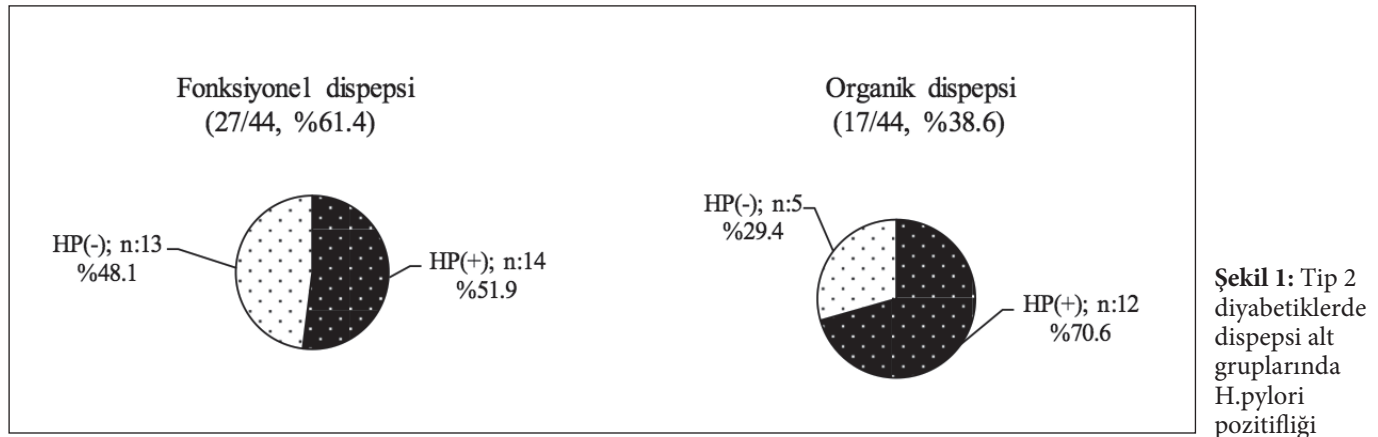
100 olarak bulundu. Organik dispepside HP infeksiyonu sıklığı (% 70,6) fonksiyonel dispepsiden fazla olmasına (% 51,9) rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p<0,10$ ) (Şekil 1).

Diyabetik ve diyabetik olmayan olgularda HP pozitif ve negatif gruplara göre endoskopik bulguların dağılımı Tablo 3'te gösterilmektedir. Antral gastritte HP sıklığındaki düşüklük diyabetik olgularda istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). Kontrol grubunda antral gastritte HP oranı (% 72,6) diyabetik olan olgulardan (% 44,8) istatistiksel olarak ileri derecede anlamlılık düzeyinde fark vardı ( $p<0,001$ ). Kontrol grubu olgularında tespit edilmesine karşın diyabetiklerde gastrit ülser, duodenitis ve polip saptanmadı. Ayrıca iki grupta da *H.pylori* negatiflerde özefajit bulunmadı. Diyabetik pangastritli olguların tamamında HP saptanırken kontrol grubundaki olguların (%55,6) yarısında mevcuttu ve arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,002$ ).

Dispeptik Tip 2 diyabetik olgular ile diyabetik olmayan gruptaki olgulara ait mide histopatolojik veriler, *Helicobacter pylori* yoğunluğuna ait sonuçlar ve gruplar

**Tablo 2:** Diyabetik ve diyabetik olmayan olguların yaş gruplarına ve cinsiyetlere göre dağılımı, *H.pylori* sıklığı

Yaş Grupları	Tip 2 Diyabetik olgular n(%)			Diyabetik Olmayan Olgular n(%)		
	H.pylori (+)	H.pylori (-)	HP sıklığı (%)	H.pylori (+)	H.pylori (-)	HP sıklığı (%)
<20	-	-	-	1 (1,9)	-	100
21-30	-	-	-	10 (19,6)	4 (22,2)	71,4
31-40	-	1 (5,3)	-	8 (15,7)	3 (16,7)	72,7
41-50	8 (32,0)	6 (31,6)	57,1	15 (29,4)	3 (16,7)	83,3
51-60	9 (32,1)	6 (31,6)	60,0	13 (25,5)	4 (22,2)	76,5
61-70	8 (32,0)	6 (31,6)	57,1	4 (7,8)	3 (16,7)	57,1
>70	-	-	-	-	1 (55,6)	-
Cinsiyet						
Kadın	19(76,0)	16(84,2)	54,3	30 (58,8)	12 (66,7)	71,4
Erkek	6 (24,0)	3 (15,8)	66,7	21 (41,2)	6 (33,3)	77,8



**Tablo 3:** Dispeptik Tip 2 diyabetik ve kontrol gruplarında endoskopik bulguların dağılımı

Endoskopik Bulgular	Diyabetik Olgular (n=44)			Kontrol (n=69)		
	HP pozitif	HP negatif	Toplam	HP pozitif	HP negatif	Toplam
<b>Özefajit [n(%)]</b>						
Grad.I	2 (% 8,0)		2 (4,6)	4 (7,8)	-	4 (5,8)
Grad.II	1 (1,0)		1 (2,3)	-	-	-
Grad.III	-		-	-	-	-
Grad.IV	-		-	-	-	-
<b>Gastritis [n(%)]</b>						
a. Antral gastrit	13 (52,0)	16 (84,2)	29 (65,9)	37 (72,6)	14 (77,8)	51 (73,8)
b. Pangastrit	6 (24,0)	-	6 (13,7)	5 (9,8)	4 (22,2)	9 (13,1)
c. Eroziv	2 (8,0)	1 (5,3)	3 (6,8)	7 (13,7)	1 (5,6)	8 (13,1)
d. Eritematöz	3 (12,0)	1 (10,5)	5 (11,4)	1 (1,9)	2 (11,1)	3 (4,4)
e. Hemorajik	1 (4,0)	-	1 (2,3)	1 (1,9)	1 (5,6)	2 (2,9)
<b>Gastrik ülser[n(%)]</b>	3 (12,0)	-	3 (6,8)	2 (3,9)	1 (5,6)	3 (4,4)
<b>Duodenal ülser[n(%)]</b>	2 (8,0)	1 (5,3)	3 (6,8)	9 (17,7)	1 (5,6)	10 (14,5)
<b>Duodenitis[n(%)]</b>	3 (12,0)	3 (15,8)	6 (13,6)	7 (13,7)	3 (16,7)	10 (14,5)
<b>Gastrik ülser ve duodenitis [n(%)]</b>	-	-	-	2 (3,9)	1 (5,6)	3 (4,4)
<b>Gastrik polip[n(%)]</b>	-	-	-	1 (1,9)	-	1 (1,5)

**Tablo 4:** Mide biyopsi bulgularının Sydney sınıflaması ve HP infeksiyonu varlığına göre dağılımı

Mide Biyopsi Bulguları	Diyabetik Olgular n(%)		Kontrol Grubu n(%)	
	HP(+), (n:25)	HP(-), (n:19)	HP(+), (n:51)	HP(-), (n:18)
<b>Helicobacter pylori</b>				
0 yok	-	19 (100)	-	-
1 hafif	18 (72,0)	-	36 (70,6)	18 (100)
2 orta	4 (16,0)	-	14 (27,5)	-
3 şiddetli	3 (12,0)	-	1 (1,9)	-
<b>İnflamasyon (Kronik antral gastrit)</b>				
0 yok	-	-	-	-
1 hafif	19 (76,0)	18 (94,7)	45 (88,2)	16 (88,9)
2 orta	4 (16,0)	1 (5,3)	5 (9,8)	2 (11,1)
3 şiddetli	2 (8,0)	-	1 (1,9)	-
<b>Aktivasyon</b>				
0 yok	6 (24,0)	9 (43,4)	21 (41,2)	6 (33,3)
1 hafif	11 (44,0)	10 (52,6)	25 (49,0)	10 (55,6)
2 orta	6 (24,0)	-	4 (7,8)	2 (11,1)
3 şiddetli	2 (4,0)	-	1 (1,9)	-
<b>Atrofi</b>				
0 yok	24 (96,0)	17 (89,4)	50 (98,0)	18 (100)
1 hafif	1 (4,0)	2 (10,5)	1 (1,9)	-
2 orta	-	-	-	-
3 şiddetli	-	-	-	-
<b>İntestinal metaplazi</b>				
0 yok	24 (96,0)	18 (94,7)	47 (92,2)	18 (100)
1 hafif	1 (4,0)	1 (5,3)	4 (7,8)	-
2 orta	-	-	-	-
3 şiddetli	-	-	-	-

arasındaki karşılaştırmalar Tablo 4'te gösterilmiştir. Sydney sınıflamasına göre HP yoğunluğu ortalaması açısından farklılık diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyinde bulunmadı (sırasıyla  $0,75\pm 0,8$ , ve  $0,96\pm 0,7$ ,  $p=0.10$ ).

Diyabetik ve kontrol grubu HP pozitif bulunanların tamamında kronik gastrit ve inflamasyon bulguları mevcuttu. Diyabetik HP pozitif ve negatif olgular arasında; diyabetik ve diyabetik olmayan olgular arasında inflamasyon derecesi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Aktivasyon derecesi ortalamaları diyabetik HP pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel açıdan fark ileri derecede ( $p<0,001$ ); diyabetik ve diyabetik olmayan HP pozitif gruplar arasında ise diyabetik HP pozitif olgular lehine anlamlıydı ( $p<0,02$ ). Gruplar arasında atrofi derecesi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (herbirinde  $p=0,20$ ). Sydney sınıflandırmasına göre aktivasyon, inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazinin herbirinin gastrik histopatolojide varlığı durumunda HP sıklığı diyabetik olmayan grupta fazlaydı. İntestinal metaplazi derecesi açısından gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Ayrıca oral antidiyabetiklerle birlikte insülin kullanan diyabetik olgularda HP pozitifliği anlamlı yükseklikte tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 5). Vücut kitle indeksi  $27 \text{ kg/m}^2$  ve üzerinde olanlar, diyabet yaşı 60-120 ay arasındakiler,

açlık kan şekeri değeri  $140 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki, tokluk kan şekeri  $200 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki, HbA1c %7,5 ve üzerindeki, C-peptid değeri  $4 \text{ ng/dl}$  ve üzerindeki, total kolesterol değeri  $200 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki, LDL-k değeri  $130 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki, trigliserid değeri  $150 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki ile diyaresi, hipertansiyonu, koroner arter hastalığı, normal böbrek fonksiyonlu, makroalbumürik, retinopati, periferik nöropati, egzersiz intoleransı, vibrasyon hissi bozuk, periferik arter hastalığı olan diyabetiklerde HP infeksiyon sıklığı yüksek ancak istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi ( $p>0,05$ ) (Tablo 6, Tablo 7).

### TARTIŞMA

Diabetes mellituslu bireylerin infeksiyona yatkınlığı iyi bilinmektedir. Metabolik faktörlerin yanı sıra, direnç mekanizmalarındaki defektler de rol oynadığı bildirilmiştir (23). Bazı spesifik infeksiyonlar sık görülmesinin yanında şiddetinde ve komplikasyon riskinde de artış vardır. Diyabetiklerin immunitesinde birkaç değişiklik vardır. Özellikle asidoz varsa polimorfonükleer lökosit fonksiyonu azalmıştır. Lökosit adherensi, kemotaksisi ve fagositozu etkilenmiştir (24-26). Bakterisidal aktivitede antioksidan sistemler tutulmuştur ve bozulmuştur Humoral immunitedeki veriler sınırlıdır, ancak aşılara cevap normal olabilir. Antijen değişimlerine ciltteki cevapta T-hücre fonksiyonunun deprese olduğu görülebilir. İyi glisemik kontrolde hücre içi mikroorganizmaların öldürülmesi

**Tablo 5 :** Diyabetik olguların klinik ve metabolik göstergelerinin H.pylori pozitifliğine göre analizi

Klinik ve Metabolik Özellikler	HP negatif (n=19)	HP pozitif (n=25)	P
Yaş (yıl±SD)	54,6±8,9	55,8±7,7	0,646
Diyabet yaşı(ay±SD)	71,2±69,2	90,8±85,9	0,421
Ağırlık (kg±SD)	74,6±8,7	76,0±12,3	0,651
Boy(m±SD)	1,58±0,06	1,58±0,07	0,997
Vücut kitle indeksi(kg/m <sup>2</sup> ±SD)	29,9±4,2	30,2±3,9	0,767
Sistolik Kan Basıncı (mmHg±SD)	135,0±17,7	137,4±21,2	0,693
Diastolik Kan Basıncı (mmHg±SD)	77,1±10,4	82,0±11,7	0,158
Nabız Dakika Sayısı (sayı/dk±SD)	84,4±7,8	85,2±4,7	0,671
Açlık kan şekeri (mg/dl±SD)	151,8±51,3	174,8±86,0	0,307
Tokluk kan şekeri (mg/dl±SD)	225,1±109,2	218,7±69,2	0,812
HbA1c(%±SD)	7,08±1,77	7,81±2,1	0,229
C-peptid(ng/dl±SD)	3,25±2,73	3,41±2,48	0,836
Kolesterol (mg/dl±SD)	208,3±39,2	226,0±57,1	0,253
HDL-k±SD)	44,5±8,3	45,6±10,0	0,722
LDL-k(mg/dl±SD)	129,0±31,5	134,7±44,8	0,639
VLDL-k(mg/dl±SD)	36,4±20,1	43,4±24,4	0,317
Trigliserid (mg/dl±SD)	186,3±99,7	229,6±140,8	0,261

görevi korunmaktadır (26). Bu özellikler diabetes mellitusun *HP* infeksiyonu için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Dispepsiye ait yakınmalar bugün için klinisyenlere yapılan başvurularda çok sık ve bu nedenle oldukça önemli yer tutmaktadır. Dispepsiye ait semptomlar ve bu semptomların dispepsi hastasına yaklaşımında ve nedeni saptamada yol gösterici olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bu konu belirsizliğini korumaktadır. Toplum tabanlı çalışmalarla bağlantı kurulamamasına rağmen, diyabetiklerde yüksek oranda üst gastrointestinal semptomlar görülmektedir (20,27). Diyabetik olgularda

otonom nöropati yüksekliği, nonülser dispepsinin genel popülasyondakinden fazla olmasını sağlamaktadır (28). Nonülser dispepsi ile altında diyabetik otonom nöropatinin var olduğu gastroparesis diabetorum (20,28,29) arasında ilişki olanlar ve olmayanlarda birkaç motilite bozukluğu tanımlanmıştır(30,31). Nonülser, nongastritle ilişkili dispepsi diyabetiklerde nondiyabetiklerden iki kat daha fazla görülmektedir. *HP* infeksiyonu ile otonom nöropati arasında sıkı bir ilişki ve nöropatiyle ilişkili motilite değişiklikleri gastrointestinal hastalığın oluşması ve tekrarında etkili olabilmektedir (32). Ancak *HP* infeksiyonunun herhangi bir dispepsi alt grubu ile

**Tablo 6:** Dispeptik Tip 2 diyabetik olgularda klinik bulgular, komplikasyonlar ve tedavi özellikleri ile *HP* infeksiyonu arasındaki ilişki

Klinik Bulgular, Komplikasyonlar ve Tedavi Özellikleri	Olgular (n=44)	HP(+) olgular (n=25)	HP (-) olgular (n=19)	HP sıklığı (%)
<b>Konstipasyon [n(%)]</b>	17 (38,6)	6 (24,0)	11 (64,7)	35,3
<b>Diyare [n(%)]</b>	5 (11,4)	5 (20,0)*	0 (0,0)	100
<b>Kolelitiazis [n(%)]</b>	2 (4,6)	2 (8,0)	0 (0,0)	100
<b>Hipertansiyon</b>	18 (40,9)	12 (48,0)	8 (42,1)	66,7
<b>Makrovasküler komplikasyonlar [n(%)]</b>				
Serebrovasküler olay	0 (0,0)	0 % 0,0)	0 (0,0)	0,0
Koroner arter hastalığı	3 (6,8)	2 (8,0)	1 (5,3)	66,7
<b>Mikrovasküler komplikasyonlar [n(%)]</b>				
<b>Nefropati</b>	16 (36,4)	8 (32,0)	8 (42,1)	50,0
Normal böbrek fonksiyonları	28 (63,6)	17 (68,0)	11 (57,9)	60,7
Mikroalbuminüri	12 (27,3)	5 (20,0)	7 (36,8)	41,7
Makroalbuminüri	4 (9,1)	3 (12,0)	1 (5,3)	75,0
<b>Retinopati</b>	9 (20,5)	7 (28,0)*	2 (10,5)	77,8
<b>Periferik nöropati</b>	34 (77,3)	21 (84,0)	13 (68,4)	61,8
<b>Gustator terleme</b>	8 (18,2)	4 (16,0)	4 (21,1)	50,0
<b>Ortostazis</b>	13 (29,6)	7 (28,0)	6 (31,6)	53,8
<b>Egzersiz intoleransı</b>	13 (29,6)	9 (36,0)	4 (21,1)	69,2
<b>Vibrasyon duyusunda bozukluk</b>	14 (31,8)	9 (36,0)	5 (26,3)	64,3
<b>İmpotans</b>	3 (6,8)	1 (4,0)	2 (10,5)	33,3
<b>Diyabetik ayak [n(%)]</b>	2 (4,6)	2 (8,0)	0 (0,0)	100
<b>Periferik arter hastalığı [n(%)]</b>	1 (2,3)	1 (4,0)	0 (0,0)	100
<b>GIS kanaması [n(%)]</b>	1 (2,3)	0 (0,0)	1(5,3)	0,0
<b>Tedavi [n(%)]</b>				
<b>Diyet</b>	2 (4,6)	1 (4,0)	1 (5,3)	50,0
<b>OAD</b>	33 (75,0)	16 (64,0)	17 (89,5)	48,5
<b>İnsülin</b>	2 (4,6)	1 (4,0)	1 (5,3)	50,0
<b>İnsülin+OAD</b>	7 (15,9)	7(28,0)*	0	100

\*p<0.05

veya semptomlarla spesifik ilişkisi olduğu açık değildir. Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Rokkas ve arkadaşları yemek sonrası şişkinlik (33), Tucci ve arkadaşları epigastrik ağrı ve yanma (34), Kemmer ve ark. yemekle kalkan ağrı (35), Hovelius ve ark. ülser benzeri semptomlarla (36) HP arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Bazı çalışmalarda ise semptomlar arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (37,38). Bizim çalışmamızda da dispepsi alt gruplarında HP pozitiflik oranları benzer düzeylerdeydi. Retrosternal yanması olanlarda en yüksek oranda iken yemekle rahatlaması olanlarda en azdı. Çalışmamızda

semptomlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde diyabetik olgularımızda saptanan fonksiyonel dispepside bulantı veya kusma, lokalize ağrı, öğürtü veya kusma hafif yüksek bulundu. Diyabetik olgularımızda, organik dispepside HP sıklığı fonksiyonel dispepsiden daha fazla bulundu. Ancak sıklıklar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p < 0,10$ ). Literatürdeki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da dispeptik semptomların çoğunun bir arada bulunması son tanıyı koyabilmenin pek mümkün olamayacağını ve dispeptik hastaları alt gruplara ayırmada semptom kümelerinin kullanılmasının yararlı olmayacağını düşündürmektedir.

**Tablo 7:** Dispeptik Tip 2 diyabetik olgulara ait metabolik özelliklerin alt gruplarına göre HP pozitifliği

Metabolik Özellikler	HP sıklığı (%)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ±SD)	
< 27 kg/m <sup>2</sup> olanlar	45,6
≥ 27 kg/m <sup>2</sup> olanlar	60,6
Diyabet Yaşı (ay± SD)	
0-12 ay olanlar,	50,0
12-60 ay olanlar,	53,8
60-120 ay olanlar,	58,3
>120 ay olanlar	55,6
Açlık Kan Şekeri (mg/dl ± SD)	
< 140 mg/dl olanlar	52,6
≥140 mg/dl olanlar	60,0
Tokluk Kan Şekeri (mg/dl ± SD)	
< 200 mg/dl olanlar	54,6
≥ 200 mg/dl olanlar	59,1
HbA1c (Glikozile Hemoglobin) (%± SD)	
< %7.5 olanlar	57,7
≥ %7.5 olanlar	61,1
C-peptid (ng/dl ± SD)	
< 4 ng/dl olanlar	56,8
≥ 4 ng/dl olanlar	57,1
Total kolesterol (mg/dl ± SD)	
<200mg/dl olanlar	46,7
≥200mg/dl olanlar	62,1
HDL-k (mg/dl ± SD)	
< 35 mg/dl olanlar	60,0
> 35 mg/dl olanlar	56,4
LDL-k (mg/dl ± SD)	
< 130 mg/dl olanlar	55,0
≥ 130 mg/dl olanlar	58,3
VLDL-k (mg/dl ± SD)	
Trigliserid (mg/dl ± SD)	
<150 mg/dl olanlar	43,8
≥150 mg/dl olanlar	64,3

Toplum temelli çalışmalarda HP prevelansının yaşla beraber arttı bildirilmektedir (39,40). Gelişmiş Batı ülkelerinde yürütülen çalışmalarda 40 yaşın altındaki nüfusun yaklaşık %20'nin, 60 yaş üzerindeki nüfusun ise yaklaşık %50'sinin HP ile enfekte olduğu, çocuklarda enfeksiyon oranının oldukça düşük bulunduğu ve düşük sosyoekonomik seviyenin enfeksiyonu belirleyici faktör olduğu bildirilmiştir (41,42). 1998 yılında İtalya'dan Gentile S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 164 diyabetik ve 164 nondiyabetik olgularda HP oranını sırayla % 74,4 ve % 50 ( $p < 0,01$ ) olarak bildirilmiştir (32). Diyabetiklerde HP prevelansı hakkında birkaç tane ve birbirleriyle karışan veri vardır (43). Tip 2 diyabetik semptomatik ve asemptomatik bir seride % 95 kadar yüksek bir oranda HP bildirilmiş. Ancak Kojecky ve arkadaşları 91 dispeptik, gastrit, gastrik/duodenal ülserli seçilmemiş olgu grubunda 91 nondiyabetik olgu ile karşılaştırmasında anlamlı farklılık bulamamıştır (44). Çalışmamızda diyabetik olgularımızda HP sıklığı yaşla artmakta olduğu ve 51-60 yaş arasında ise yoğunlaştığı tespit edilmiştir.

Malecki ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptığı çalışmada HP enfeksiyonunun diyabetik hastalarda (%30) nondiyabetiklerden (%68) anlamlı derecede düşük ( $p < 0,001$ ) olduğunu bildirmiştir (43). Diyabetiklerde gastritin sıklığına karşın ülser hastalığının insidansında bir azalma vardır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında diabetiklerde asit sekresyonda azalma tespit edilmiştir. Gastrik asit sekresyonda azalmanın sebepleri multifaktöryeldir. Hipergliseminin inhibitör etkisi, artmış glukagon düzeyleri, otonom nöropatiye sekonder gelişen azalmış vagal tonus, gastrin stimülasyonuna duyarlılıkta azalma ve kronik gastrit asit üretiminin baskılanması ve azalmasını sağlar. Bu bulgular ışığında diyabetiklerde artmış bir gastrin seviyesi aklorhidri ve hipoklorhidrinin varlığının bir işaretidir. Endoskopi sırasında alınan gastrik içeriklerde sıklıkla pH değerinin dört veya daha fazla olduğu görülmüştür (45). Diyabetik hastalarda HP enfeksiyonu düşük prevelansının nedenleri vagus sinirinin harabiyeti, azalmış hidroklorik asit salgılanması ve yetersiz mide motilitesinden olabilir. Bazı yayınlarda HP'nin düşük pH'ya duyarlılığı (46) belirtilmiştir. Bazı yayınlarda ise HP'nin proliferasyonunun



korpus mukozasından salınan asit miktarına (43,47) ve pH'nın 3,5'den aşağıda olmasına (48) bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Diyabetiklerde asit sekresyonun bozulmuştur (49) ve pH'nın HP için gerekli optimal düzeyden fazla olduğu kabul edilebilir (45). Simon LA'ya göre diyabetik hastalarda hastalığın ilk 15 yılında HP infeksiyon prevelansı artmaktadır, ama daha sonraki yıllarda azalmaktadır. Bu düşüş otonom nöropatiye atfedilebilir (50). Reaktif gastrit ve mukoza değişikliği HP adhezyonu ve takiben kolonizasyonunu azaltır. Bu tip gastrit diyabette az görülür. Özellikle bu durum NSAİ ilaç kullananlar veya gastroduodenal reflülerde görülür (51). Otonom nöropati, gastroduodenal reflü için en başlıca sebeplerdendir. Çalışmamızda, HP pozitifliği açısından diyabetik ve diyabetik olmayan olgular arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Diyabetik olmayanlarda daha sık saptandı. Bu bulgu literatürdeki birçok yayınlara uygunluk göstermektedir (43,44).

*Helicobacter pylori* frekansının diyabetiklerde, nondiyabetiklerden ayrı sıklıkta olduğu, bununda muhtemel gastro-intestinal semptomların artmış sıklığı ve diyabette değişen immunolojik cevapla ilişkili olduğu belirtilmektedir (52-55). Düşük olma sebebi olarak yaşla artan atrofik değişikliklerin histolojik yöntemle HP bulmasını zorlaştırması veya ülkemizde bu hastalarda başta proton pompa inhibitörü olmak üzere HP'nin baskılanmasına yol açacak bazı ilaçların sıkça kullanılıyor olmasına bağlanabilir. HP prevelansı diyabetik olgularda değişkendir (46,56,57). Bunun seçim kriterleri ve HP infeksiyonu tanı kriterlerine de bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (46,56). Peptik ülser sıklığı diyabetik olgularımızda istatistiksel olarak anlamlı olmayacak derecede diyabetik olmayan olgulardan düşüktü (%18 e karşı %25,  $p < 0,20$ ). Çalışmamızda peptik ülser bulunan diyabetiklerin tümünde HP infeksiyonu saptanırken peptik ülser bulunmayanlarda %53,7 bulundu. Diyabetik olmayan peptik ülserli olgularda %66,7, peptik ülseri olmayanlarda %74,2 oranında bulundu.

İtalya'dan Perdichizzi G ve ark.nın 1996 yılında yaptığı 59 olguluk çalışmada HP pozitifliği diyabetik olgularda %65,4, aşırı kilolu diyabetiklerde %71,4 olarak saptanmış (58). Obez diyabetikler ve aşırı kilolu bozulmuş glikoz toleranslı olgularda HP infeksiyonunun obes ve kilolu olmayanlara göre yüksek prevelansta olduğunu bildirmişlerdir. Bunun da glukoz metabolizmasındaki değişikliklerin HP kolonizasyonunun hazırlanmasında bir rolü olduğuna bağlamışlardır. Diyabet ve obesite sırasında gözlenen azalmış gastrik motilite (59,60) ve musinlerin nonenzimatik reaksiyonu ile gastrik mukozadaki kimyasal değişiklikler (61) kolonizasyonu kolaylaştırabilir (62). Kimyasal değişiklikler sonrası mukus hücrelerinin apikal membranına adheze olan HP ultrastrüktürel değişiklikler yapar. Bunun sonucunda mikrovillus dejenerasyonu, mukus granüllerinde azalma

ve sialik asitten zengin glikoproteinlerde artış oluşur. Ayrıca son yayınlarda mikrobiyal yüzeye yapışan üçüncü komplemanın inhibitörünün aktif alanına biyokimyasal olarak glukozun bağlandığı gösterilmiştir. Bu şekilde opsonizasyon bozulur (62). Diyabetik olgularımızda vücut kitle indeksi  $27 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri olan grupta HP infeksiyonu pozitifliği (%60,6) daha yüksekti. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,01$ ) ve literatürdeki bilgilerle uygunluk göstermekteydi.

İtalya'dan Persico M ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptığı çalışmada nonülser dispepsili (üç özefajitli, 10 gastritli, 7 bulber duodenitli, 9 normal endoskopi) tip 2 diyabetik 29 hastada gastrik biyopsi ile %74 ünde HP gösterilmiş. NIDDM ve otonom nöropati ile komplike olmuş nonülser dispepsili olgularda HP taşıyıcılığı riski açısından non-nöropatik veya nondiyabetik hastalardan daha yüksek bir risk altında olduklarını bildirmişlerdir. (59). 1999 yılında Oksanen ve ark.nın yaptığı bir çalışmada atrofik antral gastritin CagA pozitif HP infeksiyonu ile sıkı ilişkili olduğu bildirilmiştir (62). Çalışmamızda HP infeksiyonu bulunan diyabetik olguların tümünde kronik gastrit bulguları, üçünde duodenal ülser (%6,8), üçünde mide ülseri (%6,8), üçünde özefajit (%6,8) vardı. Atrofik gastrit sıklığı diyabetik HP pozitif olgularda % 4,0, HP negatif olgularda % 10,5; diyabetik olmayan HP pozitif olgularda %1,96 bulundu. HP negatif nondiyabetiklerde atrofi saptanmadı. Vücut kitle indeksi  $27 \text{ kg/m}^2$  ve üzerinde olanlar, diyabet yaşı 60-120 ay arasındakiler, açlık kan şekeri değeri  $140 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki, tokluk kan şekeri  $200 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki, HbA1c %7,5 ve üzerindeki, C-peptid değeri  $4 \text{ ng/dl}$  ve üzerindeki, total kolesterol değeri  $200 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki, LDL-k değeri  $130 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki, trigliserid değeri  $150 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki ile diyaresi, hipertansiyonu, koroner arter hastalığı, normal böbrek fonksiyonlu, makroalbumürik, retinopati, periferik nöropati, egzersiz intoleransı, vibrasyon hissi bozuk, periferik arter hastalığı olan diyabetiklerde HP infeksiyon sıklığı yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı değildi. *Helicobacter. pylori* eradikasyonu ile düzelen sindirim sonrası vücut ağırlığında bir artışla ileri dönemde vücut kitle indeksinde bir artışa neden olacağı ileri sürülmektedir (63). HP eradikasyonun insülin duyarlılığını arttırdığına dair veriler gözden geçirildiğinde (11,63) uzun dönem takipleri içeren çalışmalarla VKİ değişkenlikleri araştırılmalıdır.

Bu çalışmamızda dispeptik tip 2 diyabetik ve diyabetik olmayan olgularda HP infeksiyonunun semptom, klinik bulgular, endoskopik bulgular, histopatolojik bulgular, metabolik ve komplikasyonlarla ilişkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak dispepsi semptomları ve alt grupları diyabetik olgularda daha çok HP infeksiyonu ve/veya nöropatiye bağlı olabileceği düşünülse de tanı koymada semptomlar yetersiz kalmaktadır. Diyabetik olgularda tespit edilen HP prevelansı

toplumdaki bildirilen oranlar içerisinde, ancak diyabetik olmayan olgulara göre daha az sıklıkta saptanabilmektedir. HP diyabetik olgularda beklenildiği kadar yüksek oranda inflamasyon yapmamaktadır. Ancak gastrit bölgesindeki aktivasyon derecesi diyabetik olmayan olgulardan daha yüksekti. Organik dispepsili diyabetiklerde HP sıklığı fazlaydı, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayacak derecedeydi. Diyabetiklerde klinik ve metabolik özelliklerle HP infeksiyonu arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

- Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2010;15(Suppl. 1):60-8.
- Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter* 2011;16:79-88.
- Yang YJ, Sheu BS. Metabolic Interaction of Helicobacter pylori Infection and Gut Microbiota. *Microorganisms*. 2016 16;4(1)
- Krause I, Anaya JM, Fraser A, Barzilai O, Ram M, Abad V, et al. Antiinfectious antibodies and autoimmune-associated autoantibodies in patients with type I diabetes mellitus and their close family members. *Ann NY Acad Sci* 2009;1173:633e9.
- Lutsey PL, Pankow JS, Bertoni AG, Szklo M, Folsom AR. Serological evidence of infections and Type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabet Med* 2009;26:149e52.
- Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, Yachi Y, Tanaka S, Suzuki A, et al. Association of Helicobacter pylori infection with glycemic control in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Res* 2014;2014:250620.
- Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, et al. Helicobacter pylori infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter* 2009;14:144-50.
- Vafaieimaneh J, Parham M, Seyyedmajidi M, Bagherzadeh M. Helicobacter pylori infection and insulin resistance in diabetic and non diabetic population. *Sci World J* 2014;2014:391250.
- Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, Sokmen C, Atmaca H, Mungan G, Gun BD, Borazan A, Ustundag Y. The effect of Helicobacter pylori on insulin resistance. *Dig Dis Sci*. 2005 Nov;50(11):2090-3.
- DeFronzo RA: Goals of Diabetes Management. *Current Therapy of Diabetes Mellitus*, Mosby-Year Book, Inc. 1998;5-7.
- Bonfigli AR, Boemi M, Festa R, Bonazzi P, Brandoni G, Spazzafumo L, Olivieri F, Ceriello A, Genovese S, Testa R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of Helicobacter pylori eradication on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(10):893-8.
- Wotherspoon AL, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1993;342: 575-577.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK: Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *1991;325:1127-31*.
- Hansson LE, Engstrand L, Nyren O, Evans PJ Jr, Lindgren A, Bergstrom R, Anderson B, Athlin L, Bendtsen O, Tracz P: Helicobacter pylori infection: Independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterol* 1993;105: 1098-1103
- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG: Helicobacter pylori -associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;1:1273-5.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD: Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-70.
- Bayerdorffer E, Neubauer A, Eidt S, Lehn N, Thiede C, Rudolph B, Siefert E, Schulz H, Sommer A, Heidt H, Stolte M: Double-blind treatment of early gastric malt-lymphoma patients with Helicobacter pylori eradication. *Gastroenterology* 1994;106:suppl., Abstr.370.
- Verne GN, Suinsky CA: Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Dig Dis* 1995;13:163-181.
- Feldman M, Schiller ER: Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983;98:378-384.
- World Health Organization. Diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. Technical Report Series No.727. Geneva: WHO, 1985.
- Talley NJ, Colin-Jones D, Koch K, et al. Functional dyspepsia: A classification with guidelines for management. *Gastroenterol. Int.* 1991;4:145-160.
- Misiewicz JJ. Working Party Report to the World Congress of Gastroenterology, Sydney 1990. The Sydney System: A New Classification of Gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6: 207-208
- Smitherman KO, Peacock JE. Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1995;1:79.
- Valerius NH, Eff C, Hansen NE, et al. Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1982;211:463-7.
- Delemaire M, maugendre D, moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:29-34.
- Gallacher SJ, Thomson G, Fraser WD, Fisher BM, Gemmell CG, Mac-Cuish AC. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: Evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med* 1995;12:916-20.

27. Davutoğlu C: Nöropatisi olan, olmayan diabetes mellituslu hastalar ve sağlam kontrollerde özefagus motor fonksiyonlarının incelenmesi. (T.C.İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi), İstanbul, 1998.
28. Parkman HP, Schwartz SS: Esophagitis and gastroduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis. Arch Intern Med 1987;147:1477-1480.
29. Katz LA, Spiro HM: Gastrointestinal manifestations of diabetes. New Engl J Med 1966;275:1350-1361.
30. Persico M, Suozzo R, De Seta M, Montella F, Torella R, Gentile S: Non-ulcer dyspepsia and Helicobacter pylori in type 2 diabetic patients :association with autonomic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 1996;31:87-92.
31. Rundless RW: Diabetic neuropathy. Medicine 1945;24:111-9.
32. Gentile S, Turco S, Oliviero B, Torella R: The rol of autonomic neuropathy as a risc factor of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with Type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1998;42:41-48.
33. Rokkas T, Pursey C, Uzoehina E, Dorrington L, Simmons NA, Filipe F et al. Campylobacter pylori and non-ulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 1987;82:1149-52.
34. Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V, Tosetti C, Di Febo G, Paparo F et al. Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. Gastroenterology 1992;103:768-774.
35. Kemmer TP, Domingo-Munoz JE, Klingel H, Zemmler T, Kuhn K, Malferteiner P: The association between non-ulcer dyspepsia and Helicobacter pylori infection. Eu J Gastroenterol Hepatol 1994;6:571-577.
36. Hovelius B, Andersson SI, Hagander B, Mölstad S, Reimers P, Sperlich E et al: Dyspepsia in general practice : history and symptoms in relation to Helicobacter pylori serum antibodies. Scand J Gastroenterol 1994;29:506-510.
37. Porro GB, Parente F: Nature of non-ulcer dyspepsia and related conditions. Baillter's Clinical Gastroenterology 1995;9:549-561.
38. Tytgat G, Axon A, Dxon M et al (1990) Helicobacter pylori, causal agent in peptic ulcer disease ? Working party reports. WWGC Sydney. Australia 16-45. Oxford, Black Well Scientific Publications 8abstract) pp 3645,1990.
39. Graham DV, Malaty HM, Evans DG, Evans Jr D, Klein PD, Adam E: Epidemiology of Helicobacter pylori on asymptomatic population in the USA effect of age, race and socioeconomis state. Gastroenterology 1991;100:1495-1501.
40. Sitas F, Forman D, Yarnell JWG et al.: Helicobacter pylori infection in relation to age and social class in a population of Welsh men. Gut 1991;32:25-28.
41. Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. New Eng J Med 1991;324 (15): 1043-1048.
42. Megraud F, Rabbe MP, Denis F. Seroepidemiology of Campylobacter pylori infection in various populations. J Clin Microbiol 1989;27: 1870-1873.
43. Malecki M, Bien AI, Galicka-Latala D, J Stachura J, Siedradzki J: The prevalence of Helicobacter pylori infection and types of gastritis in diabetic patients.: The Krakow study. Experimental Clin Endocrinol Diabetes 1996;104:365-9.
44. Kojecky V, Roubalik J, Bartonikova N: Helicobacter pylori in patients with diabetes mellitus. Vnitr Lek 1993;39(6,abst.):581-4.
45. Verne GN, Suinsky CA: Diabetes and the gastrointestinal tract. Gastrointestinal disorders and systemic disease, Part III. Gastroenterology Clinics Dec 1998;Vol 27, Number 4: 861-874.
46. Blaser MJ: Gastric Campylobacter -like organisms, gastritis and peptic ulcer disease Gastroenterol 1987;93:371-83.
47. Karttunen T, Niemala S, Lethola J: Helicobacter pylori in dyspeptic patients : quantitative association with severity of gastritis, intragastric pH, and serum gastrin concentration. Scand J Gastroenterol 1991;(suppl.)186:124-134.
48. Abbolitio MR, Ameglio F, Guerrera AM, Citarda F, Grassi A, Sciarretta F, Aceti A, Casale V, Gandolfo GM: The association of Helicobacter pylori infection with low levels of urea and pH in the gastric juices. Ital J Gastroenterol 1992;24:389-92.
49. Annibale E, Felici MG, Corleto V, Menzinger G, Delle Fave G: Diabetic autonomic neuropathy as cause of hyperfunction of antral G cells in man. Gastroenterol 1993;104 (Suppl. Abstr):809.
50. Simon LA, Tarnoczky J: Helicobacter pylori colonization in patients with diabetes mellitus. Gastroenterol 1993;104(Suppl Abstr.):193.
51. Quinn CM, Bjarnason I, Price AB: Gastritis in patients on non-steroidal antiinflammatory drugs. Histopathology 1993;23:341-8.
52. Dixon MF. Pathophysiology of Helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 1994;29 (suppl 101):7-10.
53. Armstrong D. Helicobacter pylori infection and dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1996;215:38-47.
54. Persico M, Suozzo R, De Seta M, Montella F, Torella R, Gentile S: Non-ulcer dyspepsia and Helicobacter pylori in type 2 diabetic patients :association with autonomic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 1996;31:87-92.
55. Oldenburg B, Dierperlost RJA, Hoekstra JBL. High seroprevalance of Helicobacter pylori in diabetes mellitus patients. Di Dis Sci 1996;41:458-61.
56. De Caprio M, Auzino S, Corbosiero L, Piarelli F. La dipepsia del diabetico Cause e therapie. In: Gentile (Ed.) . Diabete Mellito e Patologia Gastroenterica, Proceedings of the fourth Annual Meeting Of the AMD-Campania . De Martino, Castellammare di Stabia. 1994, pp. 63-64.
57. Barnett JL, Behler EM, Appelman HD, Eita GM. Campylobacter pylori is not associated with gastroparesis. Dig Dis Sci 1989;34:1677-80.
58. Perdichizzi G, Bottari M, pallio S, Fera MT, Carbone M, Barresi G: Gastric infection by Helicobacter pylori and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects. Microbiologica 1996;19:149-154.

59. Bergstrom B, Liliya B, Osterlin S, Sundwist A: Autonomic neuropathy in non-insulin dependent (type II) diabetes mellitus possible influence of obesity. *Journal of Internal Medicine* 1990;227:57-63.
60. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Akkermans LMAA, Chattertan BE, Shearman DJC: Gastric and aesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellirus. *Diabetologia* 1989;32:151-9.
61. Hostetter MK Handicaps to host defense: Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes* 1990;39:271-5.
62. Oksanen A, Sipponen P, Karttunen R, Miettinen A, Veijola L, Sarna S, Rautelin H. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in outpatients referred for gastroscopy. *Gut* 2000;46(4):460-463.
63. Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, Donovan JL, Nair P, Harvey RF. Randomised clinical trial: *Helicobacter pylori* eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebocontrolled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:922-9.



## pHis 317 Pro Mutasyonu Saptanmış Bir Mody Tip 2 Olgusu

Doğan Nasır BİNİCİ<sup>1</sup>, Özge TİMUR<sup>1</sup>, Aykut TURHAN<sup>1</sup>, Abdülhalim ŞENYİĞİT<sup>2</sup>, Murat FİLİZ<sup>1</sup>, Tuğba KİPER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum

<sup>2</sup>Medicine Hospital, İç Hastalıkları Bölümü, İstanbul

### ÖZET

Genç yaşta ortaya çıkan erişkin tip diyabet [Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)], otozomal dominant kalıtılan nadir bir diyabet türüdür. Tüm diyabet olgularının %1-2'sini oluşturur. MODY tip diyabet olgularının çoğunluğu yanlışlıkla tip 1 veya tip 2 diyabet tanısı almaktadır. Birçok tipi tanımlanmasına rağmen glukokinaz mutasyonu ile meydana gelen MODY tip 2 daha sık görülmektedir. Bu vaka sunumunda daha önce rastlanmamış bir mutasyon, pHis 317 Pro mutasyonu saptanmış MODY tip 2 olgusu sunulmuştur. Bu olgu örneği ile MODY tip diyabet tipleri, ayırıcı tanısı ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** MODY, Diabetes mellitus, Glukokinaz

## A Mody Type 2 Case With pHis 317 Pro Mutation

### ABSTRACT

Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) is a rare type of diabetes that occurs at an early age and is inherited autosomally dominant. It accounts for 1-2% of all diabetes cases. The majority of cases of MODY type diabetes are mistakenly diagnosed as type 1 or type 2 diabetes. MODY type 2, which is characterized by a glucokinase mutation, is more common, although many types are identified. In this case report, a case of MODY type 2 with a previously unrecognized mutation, pHis 317 Pro mutation, is presented. By this case, MODY diabetes types, differential diagnosis and treatment were reviewed.

**Key Words:** MODY, Diabetes mellitus, Glucokinase

### GİRİŞ

Genç yaşta ortaya çıkan erişkin tip diyabet [Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)] pankreas  $\beta$  hücrelerinin gelişiminde ve olgunlaşmasında etkili olan çeşitli transkripsiyon faktörlerinde heterozigot mutasyonlardan kaynaklanan otozomal dominant kalıtılan nadir bir diyabet türüdür (1). Pankreas beta hücre disfonksiyonuna sekonder ortaya çıkan MODY olguları tüm diyabet olgularının %1-2'sini oluşturmaktadır (2). Son dönemde yapılan çalışmalarda MODY prevalansı çocuklarda 21-45/1,000,000, erişkinlerde 100/1,000,000 olarak bildirilmiştir (3). Olguların 25 yaşından küçük olması, en az 2 kuşakta diabetes mellitus (DM) öyküsü; en az bir aile bireyinde 25 yaşından önce başlamış olması, pankreas adacık hücre antikorlarının olmaması ve insüline bağımlı olmaması

karakteristik özellikleridir (4). Bu hasta grubunun büyük çoğunluğu yanlışlıkla tip 1 veya tip 2 DM tanısı almakta ve bu şekilde takip edilmektedir.

Bu yazıda açlık kan şekeri yüksek saptanan, c-peptid ve insülin düzeyi normal olan, ileri incelemeler sonrasında MODY Tip 2 anısı konulan 23 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

Dahiliye polikliniğine herhangi bir şikayeti olmayan ve bilinen bir hastalığı olmayan sağlık raporu almak için başvuran 23 yaşındaki bir olgunun yapılan tetkiklerinde açlık kan şekeri 147 mg/dl saptanmıştır. İzleyen günlerde tekrarlanan açlık kan şekerleri 159 ve 163 mg/dl saptanan hastanın fizik muayenesinde özellik saptanmamıştır. Boy

DOI: 10.25048/tjdo.2017.6

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Doğan Nasır BİNİCİ**

Atatürk Mahallesi Çat Yolu Caddesi 25040 Yakutiye, Erzurum, Türkiye  
Tel: 0(442) 232 55 55 • E-posta: drdnb@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 25.03.2017

Revizyon tarihi / Revision : 31.03.2017

Kabul tarihi / Accepted : 15.04.2017

http://turkjod.beun.edu.tr

181cm, kilo 71kg ve vücut kitle indeksi (VKİ) 21,7 (normal) olan hastanın HbA1c 6,6 mg/dl, C peptid düzeyi 1,38 ng/mL (0,51-2,72 ng/mL), açlık insülin 3,5 mIU/mL (normal) ve HOMA-IR 1,27 (normal) saptanmıştır. Pankreas adacık hücre antikoru negatif saptanan hastaya 75 gr glikoz ile OGTT uygulanmış 2.saat kan şekeri 80mg/dl ölçülmüştür. Aile öyküsünde babasında ve babaannesinde diyabet olduğu öğrenildi.

Hastanın genetik laboratuvarında yapılan tetkiklerinde MODY 1, 3 ve 4 için mutasyon analizleri normal saptandı. GCK genini kodlayan ekzonların PCR yöntemi ile amplifiye edildikten sonra yapılan DNA analizinde GCK geninin 8. ekzonunda bulunan p His317 Pro değişimi heterozigot pozitif saptandı. Literatür incelemesinde saptanan mutasyonun daha önce tanımlanmadığı saptandı.

Klinik bulgular ve gen analizi sonucunda hastaya MODY tip 2 tanısı konmuş, egzersiz ve diyet önerilerek takibe alınmıştır.

## TARTIŞMA

Genetik, metabolik ve klinik farklılıklar gösteren MODY olgularının büyük çoğunluğu tip 1 veya tip 2 DM tanısı almakta, bu yanlış tanıyla izlenmekte ve gereksiz yere insülin tedavisi almaktadır. Olgumuzda olduğu gibi asemptomatik ve/veya rastlantısal hiperglisemisi olan 25 yaşın altında, aile öyküsü olan, normal kilolu, ketozise eğilim göstermeyen, adacık antikoru negatif olan hastalarda MODY tanısı mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve bu olgulara genetik testler uygulanmalıdır. Tip 1 DM tanısı alan fakat pankreas otoantikoru negatif olarak saptanan ve/veya tanı anında ölçülebilir C-peptid düzeyi olan ve/veya düşük dozda insülin tedavisi ile glisemik kontrolü iyi olan hastalarda MODY tanısı akılda tutulmalıdır (5). Obezitesi ve akantozis nigrikansı olmayan, laboratuvarında insülin direnci bulguları saptanmayan Tip 2 DM tanısı ile izlenen hastalarda MODY tanısı düşünülmelidir (6).

Tüm MODY olgularının %80'inden fazlası glukokinaz (GCK), hepatosit nükleer faktör 1- $\alpha$  (HNF1A) ve hepatosit nükleer faktör 4- $\alpha$  (HNF4A) genlerindeki heterozigot mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır (7). Irklar ve ülkeler arasında farklılıklar olsa da GCK mutasyonlarının MODY'nin en yaygın nedeni olduğu bildirilmiştir.

Genellikle asemptomatik olan MODY tip 2 olguları rastgele ölçülen kan şekeri nedeniyle tanı almaktadırlar. MODY tip 2 olgularında genellikle 100-145 mg/dl (5.5 -8.0 mmol/l) düşük stabil ve kalıcı hiperglisemi, normal limitin hemen üzerindeki HbA1c düzeyi, oral glikoz tolerans testinde (OGTT) kan glikoz düzeyi artışının (2. Saat glikoz düzeyi) düşük olması ve genelde 83 mg/dl (4.6 mmol/l) nin altında olması ve aile bireylerinde diyabet komplikasyonlarının

olmaması ya da diyabetik olmaları gibi klinik özellikler saptanır.

MODY tip 2 olgularında hafif hiperglisemi olduğu için mikrovasküler komplikasyonlar izlenmemektedir (8). Hafif hiperglisemi varlığı, uzun dönemde mikrovasküler komplikasyonların görülememesi, tedavinin kan glikoz düzeyi üzerine etkisinin düşük olması nedeniyle genellikle tedavi gerektirmez. Bu yüzden bu olgularda genetik tarama ile MODY tip 2 tanısının konması gereksiz insülin kullanımını da önleyecektir. Makrovasküler komplikasyonlar açısından uzun süreli veriler yetersizdir. Ancak bu hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların artmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (9). GCK-MODY hastalarına yılda bir defa HbA1c kontrolü önerilmektedir (10). Gebelikte hiperglisemiye bağlı fetal büyümeyi önlemek için insülin tedavisi gerekebilir

Diğer sık görülen MODY tiplerinin klinik özellikleri ve tedavi yöntemleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. HNF4A (MODY 1) olguları MODY olgularının %10'unu oluşturmaktadır. Bu olgular daha geç başlangıç, renal glikozürinin olmaması, fetal makrozomi ve neonatal hipoglisemi görülmesi gibi klinik özellikler gösterebilirler. HNF1A mutasyonu saptanmayan ancak MODY düşünülen olgularda HNF4A mutasyonu araştırılmalıdır. MODY tip 1 olgularında beta hücre disfonksiyonu ilerleyici olduğu için tedavi gereklidir. Sülfonilüre tedavide kullanılabilir. Yanıt vermeyen hastalarda insülin tedavisi önerilir (11).

HNF 1A (MODY 3) olgularında pozitif aile öyküsü, negatif otoantikor, genç yaşta başlayan diyabet gibi klinik özelliklerin yanında kan şekeri düzeyi 180 mg/dl (10 mmol/l) nin altında glikozüri görülebilir. HNF1A mutasyonlarının genetik nüfus oranı yüksektir ve 25 yaşına kadar bireylerin % 63'ü ve 55 yaşına kadar olanların % 96'sında diyabet gelişir (11,12). Hastalığın erken dönemlerinde OGTT 2. saatinde belirgin kan şekeri artışı (>90mg/dl) izlenebilir (13). HNF1A böbrek proksimal tübüllerinde sodyum glikoz transporter-2 aracılı ile glikoz reabsorbsiyonunda etkilidir. Bu yüzden HNF1A mutasyonu taşıyan olgularda diyabet gelişmeden glikozüri başlayabilir (14). Bu olgularda sulfonilüre tedavisi etkin bulunmuştur. Gliklazidin açlık kan şekeri üzerine metforminden 5.2 kat daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (15).

MODY tanısı kuşkuyla gen mutasyonunun saptanılmasıyla konulur. Doğrudan DNA sekanslaması ile MODY tanısı %100 duyarlılık ile konabilir (16). Sıklıkla diğer diyabet türleri ile karıştırılan MODY olgularının tanısının konması etkin tedavinin sağlanması ve takip açısından oldukça önemlidir

Bizim olgumuzda olduğu gibi daha önce literatürde rastlanmayan mutasyonların da olabileceği göz önüne

alındığında MODY tip diyabet hakkında bilgilerimizin henüz tamamlanmadığını söylemek yanlış olmayacaktır. Bu vaka ile klinisyenlerin diyabet tanısı koyarken MODY tip diyabeti de uygun vakalarda araştırmalarının öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Sonuç olarak erken yaşta diyabet tanısı alan, aile öyküsü olan, normal kilolu, insülin direnci bulguları göstermeyen, ketoasidoza eğilimi olmayan, pankreas otoantikörleri negatif olan bireylerde MODY akla gelmeli, genetik testler istenmeli böylece yanlış tanıların önüne geçilmeli ve gereksiz insülin tedavileri engellenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011;34:1878-84
2. Ledermann HM. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed? *Diabetologia* 1995;38:1482.
3. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4055-62
4. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem.* 2013;50:403-15.
5. Winter WE. Molecular and biochemical analysis of the MODY syndromes. *Pediatr Diabetes* 2000;1:88-117
6. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:422-6.
7. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia.* 2008;51:546-53.
8. Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997;40:217-24.
9. Schober E, Rami B, Grabert M, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med* 2009;26:466-73.
10. Martin D, Bellanné-Chantelot C, Deschamps I, Froguel P, Robert JJ, Velho G. Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (MODY2). *Diabetes Care* 2008;31:1321-3.
11. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* 2013;34:669-85.
12. Harries LW, Ellard S, Stride A, Morgan NG, Hattersley AT. Isoforms of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes. *Hum Mol Genet* 2006;15:2216-24.
13. 4. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njolstad PR, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002;45:427-35
14. Pontoglio M, Prie D, Cheret C, Doyen A, Leroy C, et al. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep* 2000;1:359-65
15. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003;362:1275-81.
16. Kavvoura FK, Owen KR. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;10:234-42.



## Bülent Ecevit Üniversitesine Ait Obezite ve Diabetes Mellitus Konulu Yayınlar

Taner BAYRAKTAROĞLU

Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak

### ÖZET

Bülent Ecevit Üniversitesi kaynaklı tezler taranmış ve tez numaraları ile (<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tarama.jsp>) başlıkları tespit edilmiştir. Ayrıca ulusal ve uluslararası indekslerde (Pubmed, Scopus, Web of Science, Google Akademik ve diğer) taramalar yapılmıştır. Obezite ve diyabet ile ilişkili 2002-2017 yılları arasında Bülent Ecevit Üniversitesi kaynaklı 33 adet tıpta uzmanlık tezi, beş yüksek lisans tezi, 18 yurt dışı makale, 20 yurt dışı bildiri, yazılmış dört kitap bölümü tespit edilmiştir. Tespit edilen tezler, makaleler, bildiriler ve kitap bölümleri sıralanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Bülent Ecevit Üniversitesi, Obezite, Diabetes mellitus

## Bulent Ecevit University Publications on Obesity and Diabetes Mellitus

### ABSTRACT

The theses originating from Bülent Ecevit University were scanned and their thesis numbers and titles were determined (<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tarama.jsp>). In addition, national and international indexes (Pubmed, Scopus, Web of Science, Google Academic and other) were scanned. Between 2002 and 2017 related to obesity and diabetes, there were 33 specialist thesis, five graduate thesis, 18 foreign articles, 20 international posters, and four book chapters from Bülent Ecevit University. The theses, articles, posters and book chapters are listed.

**Key Words:** Bülent Ecevit University, Obesity, Diabetes mellitus

## BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİNE AİT OBEZİTE VE DIABETES MELLİTUS KONULU YAYINLAR

### I. Obezite ve Diyabet İle İlişkili Üniversitemizde Yapılmış Olan Yüksek Lisans ve Tıpta Uzmanlık Tezleri

#### I.1. Obezite ve Diyabet İle İlişkili Üniversitemizde Yapılmış Olan Tıpta Uzmanlık Tezleri

Tez No	Tezin Adı	Türü	Yılı
142438	Tıkayıcı uyku apne sendromlu hastalarda insülin direnci ve serum leptin düzeylerinin değerlendirilmesi/ Investigation of insülin resistance and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome	Tıpta Uzmanlık	2004
163433	Diyabetik hastalarda polinöropatinin elektrofizyolojik yöntemle araştırılması, DNS ve DNE skorlarının duyarlılığı ve seçiciliği ve polinöropatinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi	Tıpta Uzmanlık	2005

DOI: 10.25048/tjdo.2017.7

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Taner BAYRAKTAROĞLU

Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye  
Tel: 0(372) 261 22 14 • E-posta: baytaner@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 04.04.2017  
Revizyon tarihi / Revision : 10.04.2017  
Kabul tarihi / Accepted : 10.04.2017

<http://turkjod.beun.edu.tr>



**I.1. Obezite ve Diyabet İle İlişkili Üniversitemizde Yapılmış Olan Tıpta Uzmanlık Tezleri (Devam)**

192638	Sirotik hastalarda sintigrafik renal klirens, serum kreatinin, kreatinin klirensi, serum sistatin c düzeyleri ve renal rezistif indeks ölçümlerinin hastalığın evresi ile ilişkisinin araştırılması / The investigation of scintigraphic renal clearance, serum creatinine, creatinine clearance, serum cystatin c and renal resistive index measurements in cirrhotic patients with regard to the stage of disease	Tıpta Uzmanlık	2006
193077	Serum testosteron düzeyi, vücut kitle indeksi ve diabetes mellitus ile prostat kanseri arasındaki ilişki. / The relationship between prostate cancer and serum testosterone levels, body mass index and diabetes mellitus	Tıpta Uzmanlık	2006
195111	Metabolik sendromlu hastalarda oksidatif hasar belirteçlerinin ve ısı şok protein 70'in değerlendirilmesi/The evaluation of oxidative damage markers and heat shock protein 70 in metabolic syndrome	Tıpta Uzmanlık	2007
224540	Parkinson hastalarında safra kesesi fonksiyonlarının kolesintigrafi ile değerlendirilmesi / Evaluation of gallbladder function in patient with parkinson's disease by using cholescintigraphy	Tıpta Uzmanlık	2007
224551	Metabolik sendromlu hastalarda statin tedavisinin inflamasyon üzerine etkileri / The effect of statin treatment on inflammation with metabolic syndrome patients	Tıpta Uzmanlık	2007
225877	Diyabetik farelerde makrofaj depleksiyonunun yara iyileşmesine etkisi / The effect of macrophage depletion on wound healing at diabetic mice	Tıpta Uzmanlık	2008
225886	5-15 yaş grubu obez çocuklarda leptin reseptör Gln223Arg gen polimorfizmi ve kan leptin düzeylerinin metabolik sendrom ölçütleri ile ilişkisi / Association between polymorphism in the leptin receptor Gln223Arg gene and blood leptin levels by using metabolic syndrome parameters in 5-15 years old obese children	Tıpta Uzmanlık	2008
225887	5-15 yaş grubu obez çocuklarda ghrelin gen Leu72met polimorfizmi ve kan ghrelin düzeylerinin metabolik sendrom ölçütleri ile ilişkisi / Association between polymorphism in the ghrelin gene Leu72Met gene and blood ghrelin levels by using metabolic syndrome parameters in 5-15 years old obese children	Tıpta Uzmanlık	2008
225887	5-15 yaş grubu obez çocuklarda ghrelin gen Leu72met polimorfizmi ve kan ghrelin düzeylerinin metabolik sendrom ölçütleri ile ilişkisi / Association between polymorphism in the ghrelin gene Leu72Met gene and blood ghrelin levels by using metabolic syndrome parameters in 5-15 years old obese children	Tıpta Uzmanlık	2008
236123	ADE inhibitörleri ve Anjiotensin reseptör blokörlerinin inflamasyona etkisi / Effects on inflammation of ACE inhibitors and Angiotensin receptor blockers	Tıpta Uzmanlık	2009
236132	Zonguldak ve çevresinde diyabetik ayak tanılı hastalarda osteomyelitin tanısında işaretli lökosit ve işaretli siprofloksasin sintigrafilerinin karşılaştırılması / The Comparison of labeled leukocyte and labeled ciprofloxacin scintigraphies in the diagnose of osteomyelitis in patients with diabetic foot in Zonguldak and surroundings	Tıpta Uzmanlık	2009
247283	Prediyabetik hastalarda polinöropati varlığının elektronörografik değerlendirilmesi / Investigation of the presence of polyneuropathy in pre-diabetic patients by electroneurographic evaluation	Tıpta Uzmanlık	2009

### I.1. Obezite ve Diyabet İle İlişkili Üniversitemizde Yapılmış Olan Tıpta Uzmanlık Tezleri (Devam)

247458	Diyabetik sıçanlarda karnitinin yara iyileşmesi ve flep yaşayabilirliğine etkisi: Deneysel çalışma / In the diabetic rats the effect of carnitin to wound healing and viability of flap: Experimental study	Tıpta Uzmanlık	2010
247463	Prediabetik hastalarda aortik elastisitenin normal bireylerle karşılaştırılması / Comparison of aortic elasticity in prediabetic patients to normal individuals	Tıpta Uzmanlık	2010
260470	Diabetik retinopatide oküler kan akım parametrelerinin renkli doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi / Evalvotion of oculer bood flow velocity parameters with color doppler ultrasonography in diabetic retinopathy	Tıpta Uzmanlık	2010
260476	Tip 2 diyabetli bireylerin çocuklarında kan CRP, TNF alfa, interlökin 6 ve rezistin düzeylerinin insülin direnci ile ilişkisi / Relation of blood CRP, TNF alpha, interleukin 6 and resistin levels with insulin resistance in the children of the individuals with type 2 diabetes	Tıpta Uzmanlık	2010
260477	Obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığı ve kan N-terminal pro-beyin natriüretik peptid düzeyinin obezite ve metabolik sendromla ilişkisi / The frequency of metabolic syndrome in obese children and blood N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels associated with obesity and metabolic syndrome	Tıpta Uzmanlık	2010
271836	Kalça artroplastisi sonrası yara yeri akıntısını etkileyen faktörler / Kalça artroplastisi sonrasi yara yeri akintisini etkileyen faktörler	Tıpta Uzmanlık	2010
271839	Akromegali tanı ve takibinde oral ve intravenöz glukoz tolerans testlerine büyüme hormonu cevapları / Growth hormone responses to oral and intravenous glucose tolerance tests during diagnosis and follow up of acromegaly	Tıpta Uzmanlık	2010
303378	Proliferatif diyabetik retinopati etiopatogenezinde adma (Asimetrik dimetilarjinin) nın rolü / The role of asimetric dimetilarginin (ADMA) in etiopathogenesis of proliferative diabetic retinopathy	Tıpta Uzmanlık	2011
315597	Sıçanlarda vagotominin ince barsak anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi / The effect of truncal vagotomy on the healing of intestinal anastomosis at rats: Experimental study	Tıpta Uzmanlık	2012
319195	Hepatosteatozda karaciğer vasküler yapılarında meydana gelen hemodinamik değişimlerin doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi / Evaluation of hepatic hemodynamics changes in hepatosteatosi by doppler ultrasonographyTıpta	Tıpta Uzmanlık	2010
324255	Prediabetik hastalarda sol atrial mekanik fonksiyonların ve elektromekanik gecikmenin ekokardiyografi ile incelenmesi / Evaluation of left atrial functions and the electromechanical delay time by echocardiography in prediabetic patients	Tıpta Uzmanlık	2012
340749	Metabolik sendromlu olgularda baş ağrısı sıklığı ve tipleri / Frequency and types of headache in patients with metabolic syndrome	Tıpta Uzmanlık	2013
340820	Ratlarda mide anterior duvar invajinasyonunun kilo verme üzerine etkisi / The effect of the anterior wall invagination of stomach on weight loss in rats	Tıpta Uzmanlık	2013
358958	Sessiz serebral iskemili hastalarda tıkaçıcı uyku apnesi sendromu araştırılması / Research of obstructive sleep apnea syndrome in patient with silent serebral ischemia	Tıpta Uzmanlık	2014

**I.1. Obezite ve Diyabet İle İlişkili Üniversitemizde Yapılmış Olan Tıpta Uzmanlık Tezleri (Devam)**

358960	B12 eksikliği olan hastaların kardiyovasküler risk faktörleri açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi / Retrospective analysis of cardiovascular risk factors in patients with low blood levels of vitamin b12	Tıpta Uzmanlık	2014
359641	Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında etkenlerin ve risk faktörlerinin retrospektif incelenmesi / A retrospective analysis of agent and risk factors in skin and soft tissue infections	Tıpta Uzmanlık	2014
366136	Yeni tespit edilmiş esansiyel hipertansiyonlu hastalarda metabolik ve hormonal değişiklikler ile kan basınçları arasındaki ilişki / Relationship to blood pressures with metabolic and hormonal changes, in patients with newly diagnosed essential hypertension	Tıpta Uzmanlık	2014
384337	Çocukluk çağı obezitesinin demir eksikliği anemisine neden olması ve hepsidin, leptin, IL-6 ile ilişkisi / Childhood obesity leading to iron deficiency anemia and its relationship with hepcidin, leptin, IL-6	Tıpta Uzmanlık	2014
406187	Morbid obezite hastalarının mizaç ve karakter özellikleri / Temperament and character traits with patients with morbid obesity	Tıpta Uzmanlık	2015

**I.2. Obezite ve Diyabet İle İlişkili Üniversitemizde Yapılmış Olan Yüksek Lisans Tezleri**

Tez No	Tezin Adı	Türü	Yılı
194427	Farklı beslenme disiplini uygulanan hastalarda beslenme komplikasyonlarının incelenmesi / The investigation, complications of nutrition that different nutrition discipline tested over patients	Yüksek Lisans	2005
194428	Zonguldak il merkezinde 15-17 yaş grubu genel lise öğrencilerinde öğün dışı yeme alışkanlığının incelenmesi / Study of eating habits except meals on the high school students between 15-17 age in the centre of Zonguldak	Yüksek Lisans	2005
203535	Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi kalp hastalıkları polikliniğine başvuran yüksek kan basıncı hastalarının şişmanlık durumunun değerlendirilmesi / Evaluation of hypertensive patients according to obesity, in the cardiology outpatient clinics of Zonguldak Karaelmas University Hospital	Yüksek Lisans	2008
237850	Ayak tabanı basınç dağılımı ölçüm cihazlarının tasarımı ve üretilmesi / Design and manufacturing of foot-pressure profile measurement devices	Yüksek Lisans	2009
409501	Bartın ili sağlık meslek lisesi ve genel lise öğrencilerinin beslenme alışkanlıkları ve obezite sıklığı / Bartın province health vocational high school and general high school students eating habits and obesity prevalence	Yüksek Lisans	2015

**II. Üniversitemiz Öğretim Üyelerine Ait Obezite ve Diyabet Konulu Makaleler, Bildiriler ve Kitap Bölümleri****II:1. Obezite ve Diyabetle İlgili Makaleler**

Yazarlar	Makale Adı	Dergi	Yılı	Sayfa
Cömert M et al.	A technique developed by a morbidly obese patient to eat more despite an adjustable gastric band	Obes Surg	2002	12(5):703-4.
Aydemir S et al.	The effect of Helicobacter pylori on insulin resistance	Digestive Diseases and Sciences	2005	50(11):2090-3.

**II:1. Obezite ve Diyabetle İlgili Makaleler (Devam)**

Can M et al.	Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea	Chest	2006	129(2):233-7
Arıkan İİ et al.	Comparison of serum androgens and endometrial thickness in obese and non-obese postmenopausal women	J Turk Ger Gynecol Assoc	2010	11(3):149-51.
Battal F et al.	Early cardiac abnormalities and serum N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in obese children	J Pediatr Endocrinol Metab	2011	24(9-10):723-6.
Dogan SM et al.	Effects of impaired fasting glucose on aortic elasticity	Exp Clin Endocrinol Diabetes	2012	120(7):424-7.
Satman I et al.	A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey	Diabetes Research and Clinical Practice	2012	98(1):75-82.
Ozcetin M et al.	The importance of carotid artery stiffness and increased intima-media thickness in obese children	S Afr Med J	2012	102(5):295-9
Ornek ZK et al.	Leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism is not associated with obesity and metabolic syndrome in Turkish children	Turk J Pediatr	2012	54(1):20-4.
Safi Oz Z et al.	Nuclear Morphometric and Morphological Analysis of Exfoliated Buccal and Tongue Dorsum Cells in Type-1 Diabetic Patients	Journal of Cytology	2014	31(3):139-43
Ayyildiz TK et al.	Factors affecting the prevalence of obesity among primary school students in Turkey	Iran Red Crescent Med J	2014	14;16(12).
Yazgan S et al.	Evaluation of the relationship between corneal biomechanics and HbA1C levels in type 2 diabetes patients	Clin Ophthalmol	2014	1549-53.
Gulle K et al.	The effects of dexpanthenol in streptozotocin-induced diabetic rats: histological, histochemical and immunological evidences	Histol Histopathol	2014	29(10):1305-13
Ayvaz G et al.	Real-life safety and efficacy of vildagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in Turkey-Galata Study	Journal Current Medical Research and Opinion	2015	31(4):623-32
Celik S et al.	Eating Attitudes and Related Factors in Turkish Nursing Students	Nurs Midwifery Stud	2015	4(2):1-8.
Doğan ŞB et al.	Chemerin as a Novel Crevicular Fluid Marker of Periodontitis Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	Journal of Periodontology	2016	87(8):1-18
Arpaci D et al.	Epicardial Adipose Tissue Thickness in Patients With Subclinical Hypothyroidism and the Relationship Thereof With Visceral Adipose Tissue Thickness	J Clin Med Res	2016	8(3):215-9
Dede FÖ et al.	Glutathione levels in plasma, saliva and gingival crevicular fluid after periodontal therapy in obese and normal weight individuals	J Periodontal Res	2016	51(6) 726-34

## II.2. Uluslararası Bildiriler

Yazarlar	Bildiri Adı	Kongre	Yılı	No
Azezli A et al.	Effects of Ezetimibe on serum lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL cholesterol apheresis and high dose atorvastatin therapy.	European Congress of Endocrinology	2006	11 P319
Azezli A et al.	Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies in patients with polycystic ovary syndrome	European Congress of Endocrinology	2006	11 P673
Azezli A et al.	Long term safety of Atorvastatin and Fenofibrate therapy in patients with combined hyperlipidemia	European Congress of Endocrinology	2006	11 P321
Azezli A et al.	Effect of micronised fenofibrate on plasma levels of c-reactive protein in combined hyperlipidemia	European Congress of Endocrinology	2006	11 P320
Bayraktaroglu T et al.	Age at menarche in relation to adult obesity	European Congress of Endocrinology	2007	14 P635
Bayraktaroglu T et al.	Serum calcium levels and metabolic disturbances in obese women	European Congress of Endocrinology	2007	14 P401
Çıkım AS et al.	Relationship between antropometric and metabolic parameters and parathyroid hormone levels in women	European Congress of Endocrinology	2007	14 P400
Çıkım AS et al.	Uric acid is an important predictor of metabolic disturbances in obese women	European Congress of Endocrinology	2007	14 P242
Bayraktaroglu T et al.	Glomerular filtration rates as a cardiometabolic risk markers in obese women	European Congress of Endocrinology	2008	16 P518
Kutluturk F et al.	Correlation between inflammation markers and plasma fasting glucose in overweight and obese women	European Congress of Endocrinology	2008	16 P245
Kutluturk F et al.	Relation of high-sensitive C-reactive protein and metabolic risk factors in overweight and obese women	European Congress of Endocrinology	2008	16 P559
Kutluturk F et al.	Relationship between prehypertension and metabolic risk markers in over weight and obese women	European Congress of Endocrinology	2009	20 P478
Bayraktaroglu T et al.	Thyroid dysfunctions and serum creatine kinase levels in statins-using patients with hyperlipidemia	European Congress of Endocrinology	2009	20 P414
Bayraktaroglu T et al.	Severe hypertriglyceridemia and triglyceride apheresis	European Congress of Endocrinology	2009	20 P437

## II.2. Uluslararası Bildiriler (Devam)

Gültekin Z et al.	The relationship between dyspnea, fatigue and activities of daily living in patients with metabolic syndrome	European Respiratory Journal	2010	26 (supp 54): 514
Kunduracılar Z et al.	Kardiyovasküler Hastalıklarda Egzersiz	UFABSK	2011	61- 62
Kunduracılar Z et al.	Effect of Home Based Exercise Program with type 2 diabetes mellitus on the exercise capacity and quality of life	FID	2012	13-25
Kunduracılar Z et al.	The Relationship Between Healthy Life Style Behaviour, Quality Of Life And Learning Style At University Students	CODHy	2015	5-7
SAFİ ÖZ Z et al.	Determining the amount of ellagic acid extracted from Eregli (Ottoman) strawberry and histopathological evaluation of possible protective effect of ellagic acid in streptozotocin-induced diabetic rat	FEBS	2015	282; 309-309
Hamamcioglu ACet al.	Evaluation of Micronuclei in the Buccal Epithelial cells of Type 2 Diabetic Patients	FEBS	2016	P-09.04.4-071

## II.3. Kitap Bölümleri

Yazarlar	Kitap Adı	Bölüm	Yayınevi	Yılı	Sayfa No
Taner Bayraktaroğlu Nevin Dinççağ	Endokrinoloji Diyabet Yıllığı	Postprandiyal Hiperglisemi	İstanbul Medikal Yayıncılık	2007	137-147
Taner Bayraktaroğlu, Yusuf Orhan	Obezite	Şişmanlık ve Diyet tedavisi	İstanbul Medikal Yayıncılık	2007	233-276
Zuhal Kunduracılar	Egzersiz Eğitim Tipleri	Kardiak ve Pulmoner Rehabilitasyon	İstanbul Kitapevi	2014	303-307
Taner Bayraktaroğlu, Fatih Kuzu ve ark.	Obezite ve İlişkili Hastalıklar ve Tedavileri	Dünyada ve Türkiye'de Obezite Tedavisine Multidisipliner Yaklaşım Prensipieri	Gaziosmanpaşa Üniversitesi	2015	490-511