

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS ÖYKÜSÜ  
OLAN KADINLARDA ADİPOZİT YAĞ ASİDİ  
BAĞLAYICI PROTEİN DÜZEYİ VE METABOLİK  
SENDROM İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Aygül ÇELTİK**  
**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Sena YEŞİL**

**İzmir**  
**2010**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS ÖYKÜSÜ  
OLAN KADINLARDA ADİPOZİT YAĞ ASİDİ  
BAĞLAYICI PROTEİN DÜZEYİ VE METABOLİK  
SENDROM İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Aygöl ÇELTİK**  
**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Sena YEŞİL**

**İzmir**  
**2010**

<b>İÇİNDEKİLER</b>	Sayfa No
<b>TEŞEKKÜR</b>	i
<b>KISALTMALAR</b>	ii
<b>TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ</b>	iv
<b>ÖZET</b>	v
<b>ABSTRACT</b>	vii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	2
<b>2.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus</b>	2
2.1.1. Tanım ve sıklık	2
2.1.2. Fizyopatoloji	2
2.1.3. Risk faktörleri	3
2.1.4. Tarama ve tanı kriterleri	4
2.1.5. Uzun dönem etkileri	6
<b>2.2. Metabolik Sendrom</b>	8
2.2.1. Tanım ve sıklık	8
2.2.2. Tanı kriterleri	9
2.2.3. Fizyopatoloji	9

<b>2.3. Yağ Asitleri ve Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler</b>	10
<b>2.3.1 Adiposit-yağ asidi bağlayıcı protein</b>	11
<b>2.3.2 Dolaşımdaki A-FABP düzeyi ve etkileyen faktörler</b>	12
<b>2.3.3 Serum A-FABP düzeyinin ateroskleroz ile ilişkisi</b>	14
<b>3. AMAÇ</b>	15
<b>4. MATERYAL VE METOD</b>	16
<b>5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ</b>	18
<b>6. SONUÇLAR</b>	19
<b>7. TARTIŞMA</b>	31
<b>8. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	36
<b>9. KAYNAKLAR</b>	37

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca verdiği değerli önerileri ve uzmanlık tezimi hazırlamamdaki kıymetli yardım ve görüşleri nedeniyle tez danışmanım sayın Prof. Dr. Sena Yeşil' e teşekkür ederim. İç Hastalıkları ihtisasım süresince değerli katkıları nedeniyle başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. İlkay Şimşek olmak üzere tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Çalışma konusunda desteği ve önerileri nedeniyle Uzm. Dr. Barış Akıncı' ya, hasta örneklerinin çalışılması konusunda yardımları nedeniyle Sunay Tunalı ve Faize Yüksel' e, hastaların radyolojik olarak değerlendirilmesindeki katkıları nedeniyle Radyoloji Ana Bilim Dalı' ndan Prof. Dr. Mustafa Seçil ve Dr. Sinan Genç' e teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca beni destekleyen anne ve babama, kardeşim Aylin Çeltik' e teşekkür ederim.

Dr. Aygöl Çeltik

İzmir, Haziran 2010

## **KISALTMALAR**

<b>ADA</b>	Amerika Diyabet Cemiyeti, American Diabetes Association
<b>A-FABP</b>	Adiposit-yağ asidi bağlayıcı protein
<b>ANOVA</b>	Tek yönlü varyans analizi, Analysis of variance
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>ELISA</b>	Enzim ilintili immün test, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>FABP</b>	Yağ asidi bağlayıcı proteinler, Fatty acid binding protein
<b>GA</b>	Güven Aralığı
<b>GCT</b>	Glucose challenge test
<b>GDM</b>	Gestasyonel diabetes mellitus
<b>GTB</b>	Glukoz tolerans bozukluğu
<b>HDL</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein, High density lipoprotein
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>IFG</b>	Bozulmuş açlık glukozu
<b>IGT</b>	Bozulmuş glukoz toleransı
<b>IL-6</b>	İnterlökin 6
<b>IRS-1</b>	İnsülin Reseptör Substrat-1, Insulin receptor substrate- 1
<b>İMK</b>	İntima media kalınlığı
<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein, Low density lipoprotein
<b>MS</b>	Metabolik sendrom

**NCEP ATP-III** Ulusal Kolesterol Eđitim Programı Eriřkin Tedavi Paneli III,

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

**NGT** Normal glukoz toleransı

**OGTT** Oral glukoz tolerans testi

**PPAR** Peroksizom proliferatör-aktive reseptör, Peroxisome proliferator-activated protein receptor

**SPSS** Statistical Package of Social Science

**SYA** Serbest yağ asitleri

**T2DM** Tip 2 diabetes mellitus

**USG** Ultrasonografi

**VKİ** Vücut kitle indeksi

**VLDL** Çok küçük dansiteli lipoprotein, Very low density lipoprotein

**WHO** Dünya Sağlık Örgütü

## **TABLO LİSTESİ**

**Tablo 1** GDM tanısında kullanılan oral glukoz tolerans testleri ve tanı kriterleri

**Tablo 2** Metabolik sendrom tanı kriterleri

**Tablo 3** Glukoz toleransının 75-g OGTT ile ADA önerileri doğrultusunda değerlendirilmesi

**Tablo 4** GDM ve kontrol grubunun klinik ve metabolik özellikleri

**Tablo 5** Serum A-FABP düzeyinin metabolik sendrom parametreleri ve insülin direnci göstergeleri ile ilişkisi

**Tablo 6** Metabolik sendrom olan ve olmayan GDM öykülü kadınların ve kontrol grubunun klinik ve metabolik özellikleri

**Tablo 7** Glukoz tolerans bozukluğu olan ve olmayan GDM öykülü kadınların ve kontrol grubunun klinik ve metabolik özellikleri

**Tablo 8** GDM ve kontrol grubunun karotis intima media kalınlıklarının karşılaştırılması

**Tablo 9** MS saptanan ve saptanmayan GDM öykülü kadınlar ile kontrol grubunun karotis intima media kalınlıklarının karşılaştırılması

**Tablo 10** GDM grubunda intima media kalınlığının çeşitli metabolik sendrom parametreleri, insülin direnci göstergeleri ve serum A-FABP düzeyi ile ilişkisi

## **ŞEKİL LİSTESİ**

**Şekil 1** GDM ve kontrol grubunun ortalama serum A-FABP düzeyleri

**Şekil 2** MS olan ve olmayan GDM öykülü kadınların ve kontrol grubunun serum A-FABP düzeyleri

**Şekil 3** Pozitif metabolik sendrom kriter sayısının serum A-FABP düzeyi ile ilişkisi

**Şekil 4** GDM-NGT, GDM-GTB ve kontrol grubunun serum A-FABP düzeyleri



## ÖZET

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk defa gebelikte ortaya çıkan veya saptanan anormal glukoz intoleransıdır. GDM' nin patogenezinde önemli rol oynayan insülin direnci, birçok kadında doğumdan sonra devam etmektedir. Bu nedenle GDM öyküsü olan kadınlar, metabolik sendrom (MS) ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risklidir.

Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP) yağ doku ve makrofalarda bulunan, hücre içi yağ asidi taşınmasında görevli proteindir. Dolaşımdaki A-FABP düzeyinin, MS, DM ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmamızda GDM öyküsü olan kadınlarda MS ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili risk faktörlerini, subklinik aterosklerozu ve bunların serum A-FABP düzeyi ile ilişkisini inceledik.

Çalışmaya 120 GDM öyküsü olan kadın ile 53 sağlıklı ve GDM öyküsü olmayan kadın alındı. GDM öyküsü olan kadınların % 37.50' sinde bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı, % 16.66' sında DM ve % 35.83' ünde MS saptandı. GDM öyküsü olan kadınların daha obez ve insülin dirençlerinin daha fazla olduğu görüldü. MS ve DM gelişimi için prediktif değeri olan serum A-FABP düzeyinin GDM öyküsü olan kadınlarda ve özellikle MS saptanan alt grupta daha yüksek olduğu gösterildi. Serum A-FABP düzeyinin MS kriterlerinden bel çevresi ile bağımsız bir ilişkisi olduğu saptandı. GDM öyküsü olan kadınlardan glukoz tolerans bozukluğu olanlarda düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterildi. Ayrıca GDM öyküsü olan kadınlarda erken sayılabilecek bir dönemde karotis intima media kalınlığının arttığı ve serum A-FABP düzeylerinin karotis İMK ile ilişkili olduğu bulundu.

Sonuç olarak, GDM yks olan kadınlarda serum A-FABP düzeyi yüksek saptanmıştır. Serum A-FABP düzeyi, GDM yks olan kadınlarda erken dönemde metabolik bozuklukların değerlendirilmesi için kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** gestasyonel diyabet, adipozit yağ asidi bağlayıcı protein, karotis intima media kalınlığı, metabolik sendrom

## **ABSTRACT**

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as carbohydrate intolerance diagnosed for the first time during pregnancy. Insulin resistance which plays an important role in the pathogenesis of GDM may continue after delivery. Because of this, women with previous GDM (pGDM) have increased risk of metabolic syndrome and cardiovascular diseases.

Adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP) is a cytoplasmic protein which is involved in fatty acid transport in adipocytes and macrophages. Circulating A-FABP has been reported to be associated with MS, DM and atherosclerosis.

In this study, we aimed to determine the risk factors associated with MS and cardiovascular diseases, the development of subclinical atherosclerosis and to evaluate the relationship of metabolic risk factors and subclinical atherosclerosis with serum A-FABP in women with pGDM.

One hundred and twenty women with pGDM and 53 healthy women with no history of pGDM were enrolled. The prevalence of impaired fasting glucose/impaired glucose tolerance, DM and MS were 37.50 %, 16.66 % and 35.83 % among women with pGDM, respectively. Women with pGDM were detected to be more insulin resistant and obese. Serum A-FABP, which is associated with development of MS and DM, was higher among women with pGDM and especially among the subclass with MS. Serum A-FABP was independently associated with waist circumference but not with the other contributors of MS. Serum A-FABP was higher in women with pGDM who had glucose intolerance. Carotis intima media thickness (CIMT) was higher in women with pGDM and serum A-FABP was associated with CIMT.

In conclusion, serum A-FABP is higher in women with pGDM. Serum A-FABP level can be used as an early indicator of metabolic disturbances in women with pGDM.

**Key words:** gestational diabetes, adipocyte fatty acid binding protein, carotis intima media thickness, metabolic syndrome

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk defa gebelikte ortaya çıkan veya gebelikte saptanan anormal glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde, GDM olan kadınlarda kronik insülin direnci olduğu ve bunun gebelik gibi diyabetojenik bir durum ile birlikte ortaya çıktığı düşünülmektedir. Çalışmalar, GDM öyküsü olan kadınlarda doğumdan sonra insülin direncinin devam ettiğini ve kardiyovasküler risk faktörlerinin ve metabolik sendromun (MS) daha fazla görüldüğünü göstermiştir. GDM öyküsü olan kadınlarda endotel disfonksiyonu ve subklinik inflamasyon ile birlikte aterosklerozun erken dönemde başladığı birçok çalışmada gösterilmiştir.

Adiposit yağ asidi bağlayıcı proteinler, yağ asitlerini bağlayarak hücre içinde taşınmasını sağlayan sitoplazmik proteinlerdir. A-FABP' nin olmadığı sıçanların hiperinsülinemi, hiperglisemi ve insülin direncinden korundukları ve bu sıçanlarda aterosklerotik lezyonların azaldığı gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise, MS' u olan veya fazla kilolu/obez olan kişilerde serum düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, MS ve diyabet gelişimi için prediktif değeri olduğu gösterilmiştir. Aterosklerozun en iyi göstergelerinden biri olan karotis intima media kalınlığı (İMK) ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Biz bu çalışmada, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve MS açısından yüksek riskli olduğu bilinen GDM öykülü kadınlarda, serum A-FABP düzeyini ve metabolik bozukluklarla ilişkisini incelemeyi planladık. Ayrıca, GDM öyküsü olan kadınlarda, invazif olmayan bir yöntem ile subklinik aterosklerozu değerlendirmeyi ve bu hasta grubunda İMK ile A-FABP düzeyinin ilişkisini incelenmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS**

#### **2.1.1. Tanım ve sıklık**

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk defa gebelikte ortaya çıkan veya gebelikte saptanan anormal glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır [1]. Bu tanım, gebelik öncesinde fark edilmemiş ve gebelik ile birlikte ortaya çıkan glukoz intoleransını da içine almaktadır. GDM tüm gebeliklerin % 7' sinde görülmektedir [1]. GDM sıklığı, o toplumdaki tip 2 diabetes mellitus (T2DM) sıklığını yansıttığı için çeşitli ırklar/etnik gruplar arasında farklıdır [2]. Ayrıca GDM tanısında kullanılan kriterlerin farklı olmasının da bu duruma katkısı olabilir. Günümüzde GDM sıklığı artmaktadır ve bu durum toplumdaki obezite ve T2DM sıklığının artışı yansıtmaktadır. Son yıllardaki çalışmalar, geçen 20 yılda GDM prevalansının yaklaşık % 16–127 arttığını göstermiştir [3-6].

#### **2.1.2. Fizyolojipatoloji**

GDM, tip 2 diyabette olduğu gibi bozulmuş pankreatik  $\beta$ -hücre fonksiyonu ve insülin direnci ile karakterizedir. Gebelik boyunca, fizyolojik olarak insülin direnci artar ve üçüncü trimesterde T2DM' deki seviyelere ulaşır. Bu durum, gebelik boyunca maternal yağlanmanın artması ve plasenta tarafından salgılanan hormonların etkisi ile ortaya çıkar. İnsan plasenta laktojeni, insan plasenta büyüme hormonu, kortizol, progesteron, prolaktin dolaylı olarak insülin direncine neden olurlar. İnsülin reseptör fosforilasyonunda azalma ve kas dokusunda İnsülin Reseptör Substrat-1 (IRS-1) ekspresyonunda azalma gebelikteki insülin direncinin ana mekanizmalarıdır [7]. Pankreatik  $\beta$ -hücreleri, giderek artan insülin direncini kompanse etmek için insülin

sekresyonlarını arttırmaları. Gebelik boyunca, insülin duyarlılığındaki büyük değişime rağmen plazma glukozu çok fazla değişmez.

Yapılan çalışmalar, normal gebelerle karşılaştırıldığında GDM' de hem insülin direncinin daha fazla olduğunu hem de pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde insülin sekresyonunun artan insülin direncini kompanse edecek düzeyde olmadığını göstermiştir. GDM olan kadınlarda hem gebelik sırasında hem de gebelikten sonra insülin sekresyonunun ve insülin duyarlılığının daha az olduğu bulunmuştur [8-10]. Normal gebeliklerde insülin direncine neden olan insülin reseptör fosforilasyonunda ve IRS-1 ekspresyonunda daha da azalma vardır. Ayrıca, normal gebeliklerde görülmeyen bazı mekanizmalar da insülin direncine katkı sağlar. Yağ ve kas dokusunda insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunda azalma, insülin sinyal yolağında anormallikler, GLUT-4 taşıyıcılarının yerleşiminde anormallikler, peroksizom proliferatör-aktive reseptör- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) ekspresyonunda azalma hücre içine insülin aracılı glukoz alımını azaltan bu bozukluklara örnektir [7, 11, 12].

### **2.1.3 Risk faktörleri**

GDM için en önemli risk faktörleri ailede diyabet veya gestasyonel diyabet öyküsü olması (özellikle 1. derece akrabalarında), gebelik öncesinde obezite, glukoz intoleransı veya polikistik over sendromu olması, gebelik sırasında yaşın 25' in üstünde olması, önceki gebeliklerde gestasyonel diyabet, perinatal kayıp, malforme veya makrosomik çocuk (4 kilogram ve üstü) doğurma öyküsü olması, T2DM oranı yüksek etnik gruba ait olunması (İspanyol, Zenci, Güneydoğu Asya, Amerika yerlileri), gebelikte hipertansiyon (HT) veya glukozüri olmasıdır [13]. GDM, 24 yaşın üzerindeki kadınlarda 7-10 kat daha yüksektir [14]. Yaklaşık 96.800 tek

gebeliğin incelendiği populasyon bazlı bir kohortta, hem obezlerde (vücut kitle indeksi ( VKI )  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) hem de fazla kilolularda (VKI  $25-29 \text{ kg/m}^2$ ) GDM riskinin arttığı gösterilmiştir [15]. GDM öyküsü olan kadınların bir sonraki gebeliklerinde GDM riskinin % 70' e kadar çıktığı bildirilmiştir [16].

#### **2.1.4. Tarama ve tanı kriterleri**

Amerika Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından risk faktörü olan gebelere tarama yapılması tavsiye edilmektedir [17]. Önümüzdeki yıllarda tüm gebelere tarama yapılmasının önerileceği bildirilmektedir. 25 yaş altında, normal kilolu, aile öyküsü olmayan, anormal glukoz tolerans öyküsü olmayan, riskli gebelik öyküsü olmayan, diyabet prevalansının yüksek olduğu etnik gruplara ait olmayan gebe kadınlar düşük risk grubuna girmektedir [1]. Yüksek riskli grup ise obez, GDM öyküsü olan, glukozürisi olan ve aile öyküsü olan kadınlardan oluşmaktadır. Orta riskli kadınlar ise, düşük ve orta riskli gruba girmeyen gebelerden oluşmaktadır. Tüm gebeler, ilk muayenelerinde klinik özelliklerine göre GDM risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Orta riskli gebelere 24 ve 28. gebelik haftaları arasında tarama yapılmalıdır. Yüksek riskli gruba girenler, mümkün olan en kısa zamanda taranmalıdır. İlk taramada GDM saptanmazsa, 24 ve 28. gebelik haftaları arasında tekrar tarama yapılmalıdır.

Açlık kan şekerinin  $126 \text{ mg/dl}$  ve üzerinde veya herhangi bir zamanda bakılan kan şekerinin  $200 \text{ mg/dl}$  ve üzerinde olması gestasyonel diyabet tanısı için yeterlidir. Belirgin hipergliseminin olmadığı kişilerde, tanı ertesi gün her iki testten birinin tekrar yapılması ile doğrulanmalıdır. Tanının doğrulanması durumunda glukoz tolerans testi yapılmasına gerek yoktur. ADA, bu derece hipergliseminin olmadığı



durumlarda orta veya yüksek riskli gruba giren gebe kadınlar için aşağıdaki yöntemlerden birini önermektedir:

*Tek basamaklı yaklaşım:* Serum veya plazma glukozu tayini yapılmaksızın tanısal olarak oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmasıdır. Bu yaklaşım, yüksek risk taşıyan hastalarda veya toplumlarda maliyetin düşük olmasını sağlar.

*İki basamaklı yaklaşım:* Başlangıç taraması için 50-g glukoz yüklemesi (glucose challenge test, GCT) sonrası 1. saat plazma veya serum glukoz konsantrasyonunun ölçülmesi ve bu testte eşik değeri geçen gebelere tanısal OGTT yapılmasını içermektedir. Bu amaçla günün herhangi bir saati ve son yemekten geçen süre göz önüne alınmaksızın 50 gr glukoz ile yükleme testi yapılır. Glukoz eşik değeri >140 mg/dl olarak kabul edilirse, GDM' li kadınların ortalama % 80' i saptanır. Eşik değer >130 mg/dl alınırsa GDM tanısı alacak kadınların oranı % 90' a ulaşır.

Her iki yaklaşımda da GDM tanısı OGTT ile konur. OGTT testi 3 gün süren kısıtlanmamış bir diyeti (150 g karbonhidrat/ gün) ve fizik aktiviteyi takiben, 8–14 saatlik gece açlığı sonrasında sabah yapılır. Test yapılan kişi test boyunca oturmalı ve sigara içmemelidir. 100-g OGTT için Carpenter ve Coustan tarafından geliştirilen kriterler kullanılmaktadır (Tablo 1) [18]. İki veya daha fazla venöz plazma değerinin, eşik değerlere eşit veya bu değerlerden yüksek olması halinde, gestasyonel diyabet tanısı konur. Alternatif olarak, bu test 75-g glukoz ile de yapılabilir (Tablo 1) fakat bu testin validasyonu 100-g OGTT kadar iyi yapılmamıştır [1]. Dünya Sağlık Örgütü, iki basamaklı yaklaşımın uygulama zorluğu ve pahalılığından dolayı, tek basamaklı 75-g OGTT kullanımını tavsiye etmektedir [19].

**Tablo 1** GDM tanısında kullanılan oral glukoz tolerans testleri ve tanı kriterleri

Örnekleme zamanı	Plazma glukoz düzeyi (mg/dl)	
	100-g OGTT (3 saat)	75-g OGTT (2 saat)
Açlık	95	95
1. saat	180	180
2. saat	155	155
3. saat	140	-

İki veya daha fazla venöz plazma değeri yüksekliği ile tanı konur.

### 2.1.5. Uzun dönem etkileri

GDM' nin gebelik sırasında hem fetüs üzerine hem de anne üzerine etkileri vardır. Maternal gestasyonel diyabet, fetüsün daha fazla glukozla maruz kalması nedeniyle fazla insülin salgılamasına ve makrozomik olmasına neden olabilir. [20]. Doğumdan sonra respiratuvar distres sendromu, kardiyomiyopati, hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi gibi komplikasyonlar görülebilir [21]. Bu bebeklerde ömür boyu glukoz intoleransı ve obezite riski fazladır [22, 23].

GDM' nin maternal etkileri erken dönem ve uzun dönem olarak ikiye ayrılabilir. Erken dönem riskler, gebelik sırasındaki risklerdir ve bunlar preeklampsi, polihidroamniyos ve erken doğumdur [24, 25]. GDM olan kadınların çoğunda sezaryen tercih edilir ve sezeryanın getirdiği riskler de eklenir.

GDM' nin en önemli maternal etkileri uzun dönemde T2DM ve metabolik sendrom gelişme riskidir. GDM öyküsü olan kadınlarda, normal gebelik geçiren kadınlarla

karşılaştırıldığında insülin direncinin daha yüksek olduğu ve pankreas  $\beta$  hücre rezervinin az olduğu gösterilmiştir [26]. Bu durumun sonucu olarak, GDM öyküsü olan kadınlarda hem erken dönemde hem de geç dönemde T2DM riski artmıştır. Doğumdan sonraki ilk 4-6 ayda T2DM kadınların % 5-14'ünde görülürken, 5-10 yıl sonra kadınların % 10-43'ünde görülmektedir [27-32]. Günümüzde, GDM öyküsü olan kadınların birçoğu postpartum 6-12. haftalarda OGTT ile diyabet açısından değerlendirilmektedir. Bundan sonra da kadınların glukoz toleransına göre takip edilmeleri önerilmektedir.

GDM öyküsü olan kadınlarda metabolik sendrom (MS) riski de artmıştır [33, 34]. MS, kardiyovasküler hastalık riskini arttıran anormallikler birlikteliğidir ve hiperglisemi, obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemiden oluşmaktadır [35, 36]. GDM öyküsü olan 481 kadın 4-23 yıl takip edildiği bir çalışmada, % 54'ünde santral obezite, % 28'inde hipertansiyon, % 35'inde hiperlipidemi geliştiği gösterilmiştir [34]. Bo ve ark., GDM öyküsü olan 81 kadın ile yaptıkları bir çalışmada MS prevalansını 2-4 kat daha fazla bulmuşlardır [37].

Karotis intima media kalınlığının (İMK) doppler ultrasonografi (USG) ile ölçülmesi, erken dönemde aterosklerozun değerlendirilmesi için oldukça güvenilir bir yöntemdir [38]. Karotis İMK'nin koroner arterlerdeki ateroskleroz ile ilişki olduğu saptanmıştır [39]. İnce ve koroner arter hastalığı gelişimi açısından prediktif değeri olduğu gösterilmiştir [40]. GDM öyküsü olan nondiyabetik kadınlarda, postpartum 4. yılda subklinik inflamasyon ve erken vasküler disfonksiyon olduğu gösterilmiştir [41-43]. Yapılan çalışmalarda, GDM öyküsü olan kadınlarda, erken aterosklerozun bir göstergesi olan karotis İMK'nin normal gebelik geçirmiş kadınlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir [44-46]. GDM öyküsü olan kadınlarda gebelikten 2 yıl

sonra karotis İMK, gebeliğinde glukoz tolerans bozukluğu olmayan kadınlarınkinden fazla bulunmuştur [47]. GDM öyküsü olan kadınlarda, doğumdan 6 yıl sonra, inflamasyon ve endotelial disfonksiyon belirteçlerinin ve karotis İMK' nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [44]. Bu çalışmalar, GDM öyküsü olan kadınlarda erken dönemde aterosklerozun başladığını ve bu kadınların kardiyovasküler hastalıklar açısından da yüksek riskli olduklarını göstermektedir.

Günümüzde, GDM olan kadınlarda aslında kronik insülin direnci olduğu ve bunun gebelik gibi bir diyabetojenik durum ile birlikte belirgin hale geldiği düşünülmektedir. Pankreas  $\beta$  hücre rezervinin yeterli olmadığı ve insülin direnci ile birlikte giderek azaldığı öne sürülmektedir. GDM öyküsü olan kadınlar, insülin direncinin getirdiği tip 2 diyabet, obezite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riski ile ömür boyu karşı karşıyadır.

## **2.2 METABOLİK SENDROM**

### **2.2.1 Tanım ve sıklık**

Obezite, özellikle santral obezite, dokularda glukoz ve yağ asidi kullanımını engelleyerek insülinin etkisine karşı dirence neden olur. İnsülin direnci ile ilişkili hiperinsülinemi ve hiperglisemi ve adipokinler, vasküler endotel disfonksiyonu, hipertansiyon ve vasküler inflamasyona neden olur [48]. Hem T2DM hem de kardiyovasküler hastalıkların metabolik risk faktörlerinin bir arada bulunması metabolik sendrom tanımını gündeme getirmiştir. MS sıklığının Avrupa'da yapılan çalışmalarda % 12-25 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999-2002 yılları arasında % 34.5 olduğu ve giderek arttığı bildirilmiştir [49-51].

### 2.2.2. Tanı kriterleri

MS tanımının tüm dünyada standardize edilmesi için çeşitli kurumlar tarafından bazı tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu tanımlarda glukoz intoleransı, obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi ana kriterler ortaktır. [19, 50, 52, 53]. Bunlardan en çok kullanılanı, Amerikan Kalp Cemiyeti/Ulusal Kalp, Akciğer Kan Enstitüsü tarafından yenilenen NCEP ATP-III tanı kriterleridir (Tablo 2) [54].

**Tablo 2** Metabolik sendrom tanı kriterleri

*Aşağıdakilerden 3 veya daha fazlası*

<b>Açlık Glukozu</b>	$\geq 100$ mg/dL veya glukoz yüksekliği için ilaç kullanımı
<b>HDL Kolesterol</b>	Erkeklerde $< 40$ mg/dL, kadınlarda $< 50$ mg/dL veya HDL düşüklüğü için ilaç kullanımı $\diamond$
<b>Trigliserid</b>	$\geq 150$ mg/dL veya trigliserid yüksekliği için ilaç kullanımı $\diamond$
<b>Bel çevresi</b>	Erkeklerde $\geq 102$ cm, Kadınlarda $\geq 88$ cm
<b>Hipertansiyon</b>	$\geq 130/85$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı

$\diamond$ Fibrat veya niasin ile tedavi

### 2.2.3 Fizyopatoloji

MS' un patofizyolojisinde yer alan en önemli mekanizma insülin direnci ve abdominal obezitedir. İnsülin direnci gelişmesine katkıda bulunan en önemli faktörlerden biri dolaşımdaki serbest yağ asitleridir (SYA). SYA, artmış yağ dokusundan fazla miktarda salınmaya başlarlar. Karaciğerde, glukoz, trigliserid ve çok küçük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimini artırır. SYA, ayrıca kaslarda

insülin aracılı glukoz alımını engelleyerek insülin duyarlılığını azaltırlar. Dolaşımda glukoz düzeyi ve bir dereceye kadar SYA düzeyinin artması pankreastan insülin sekresyonunun artmasına ve hiperinsülinemiye neden olur. Hiperinsülinemi, sodyum geri emilimini arttırarak ve sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırarak hipertansiyona katkıda bulunabilir. Adipoz dokudaki bazı hücreler, adipositler ve makrofajlar, biyolojik olarak aktif maddeler (adipokinler, serbest yağ asitleri, sitokinler gibi) salgılayarak enerji metabolizması, insülin duyarlılığı ve inflamasyonun düzenlenmesine katkıda bulunurlar [55].

### **2.3 YAĞ ASİTLERİ VE YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİNLER**

Adipoz doku hücreleri, lipid metabolizmasının yoğun olduğu hücrelerdir. Yağ asitleri, adipositlerde, aralarında insülin direnci ve metabolik sendromun diğer yönleri ile ilişkili kinazların da bulunduğu birçok kinazın aktivasyonu üzerinden bir stres cevabı iletirler [56]. Lipid metabolizması, hücre diferansiyasyonu ve inflamatuvar yanıtta rol oynayan transkripsiyon faktörlerini düzenlerler [56]. Yağ asitleri, proinflamatuvar veya anti-inflamatuvar mediyatörlere metabolize edilir [57]. Lipidlerin hücre içinde birçok metabolik ve inflamatuvar yolakta sinyal iletiminde önemli rolleri olduğu ve bu nedenle MS ile ilişkili hastalıkların patogenezinde ne kadar önemli oldukları görülmektedir. Fakat lipid mediyatörlerin hücre içinde nasıl regüle edildikleri konusunda yeterli bilgi yoktur. Yağ asidi bağlayıcı protein olarak bilinen ve hücre içi lipid bağlayan proteinler, yağ asitlerinin hücre içinde kullanımını düzenlerler, böylece indirek olarak yağ asitlerinin kullanıldığı birçok hücre içi olay üzerine etkileri olur.

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (Fatty acid binding protein, FABP) hücre içi yağ asitlerini bağlayarak hücre içinde taşınmasını sağlayan sitoplazmik proteinlerdir. FABP' lerin başlıca görevleri, yağ asitlerinin hücre içinde mitokondri, endoplazmik retikulum gibi kullanıldıkları organellere taşınmasını sağlamaktır [58]. Böylece sinyal iletiminde ligand olarak kullanılan yağ asitlerinin hücre içinde dağıtılmasını düzenlerler. FABP' ler yağ asitleri ile birleşerek, nükleusta transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu düzenlerler [59]. Yağ asitlerinin inflamatuvar yanıtı düzenleyici mediyatörlere dönüşmesinde rol oynarlar [60].

### **2.3.1 Adiposit-yağ asidi bağlayıcı protein**

Karaciğer, bağırsak, kalp, adiposit, beyin, testis gibi çeşitli dokulara özgü değişik FABP' ler tanımlanmıştır. Adipoz doku hücreleri ve makrofajlarda bulunan tipine adiposit-yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP, FABP4) denir. A-FABP, adipositin tüm proteinlerinin yaklaşık % 6' sını oluşturur [61]. A-FABP ekspresyonu adipositlerin diferansiyasyonu sırasında belirgin olarak artar ve transkripsiyonu yağ asitleri ve insülin tarafından uyarılır [62]. Makrofajlar, biyolojik ve fonksiyonel olarak yağ dokusu hücrelerine çok benzeyen hücrelerdir. Yağ dokusu hücreleri gibi lipid biriktirebilirler, sitokin salgılayabilirler. Sitoplazmalarında A-FABP bulunması da adipoz doku hücreleri ile diğer bir benzerlikleridir [63].

A-FABP' nin olmadığı hayvan modellerinin oluşturulması ile A-FABP' nin sistemik insülin duyarlılığı, lipid metabolizması ve inflamasyonda önemli roller oynadığı gösterilmiştir. A-FABP olmayan sıçanların diyetsel ve genetik obeziteye maruz kaldıkları zaman hiperinsülinemi, hiperglisemi ve insülin direncinden korundukları gösterilmiştir [64, 65]. Bu sıçanlardan elde edilen adipositlerde lipoliz etkinliğinde

ve yağ asidi salınmasında 2-3 kat azalma olduğu bulunmuştur. Buna bağlı olarak hücre içi ve plazma SYA düzeyleri yüksek saptanmıştır ve A-FABP' nin lipidlerin hücre dışına çıkmasında rol aldığı öne sürülmüştür [66]. A-FABP olmayan sıçanlarda,  $\beta$  adrenerjik uyarı sonrasında insülin salgılanmasının baskılandığının gösterilmesi A-FABP' nin insülin duyarlılığında rol alabileceğini göstermiştir [67]. Makrofajlarda AFABP yokluğunda, hücreye lipoprotein alımını arttıran PPAR- $\gamma$  aktivitesi ve hücreden kolesterolün atılmasını sağlayan yolların aktivitesi artar [68]. Makrofajlarda A-FABP ekspresyonu deneysel olarak arttırıldığında ise inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve kolesterol ester birikimi artar ve makrofajların köpük hücreye dönüşümü hızlanır [56]. Hızlı aterosklerozun olduğu bir hayvan modelinde, A-FABP geninin ablasyonu ile vasküler aterosklerotik lezyonların azaldığı gösterilmiştir [63, 69]

### **2.3.2 Dolaşımdaki A-FABP düzeyi ve etkileyen faktörler**

Hayvan modellerinde A-FABP' nin MS, insülin direnci ve aterosklerozda önemli rolü olduğunun bulunması ile insanlarda da bu ilişkinin gösterilebilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Her ne kadar A-FABP hücre içi bir molekül olsa da, Xu ve ark. tarafından insan plazmasında çoğu adipositokinden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir [70]. Plazmada saptanan A-FABP' nin fizyolojik görevleri henüz tam olarak bulunamamış, lipid hormonlarının taşınması veya hormon benzeri etkiler ile insülin duyarlılığını düzenlediği öne sürülmüştür [70, 71] Plazmadaki A-FABP' nin ne kadarının adipositlerden ne kadarının makrofajlardan kaynaklandığı da henüz bilinmemektedir. Toplum çalışmalarında A-FABP düzeyi ile MS, T2DM ve



kardiyovasküler hastalıkları gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmesine rağmen bu ilişkinin moleküler düzeyde nasıl gerçekleştiği henüz tanımlanmamıştır.

Stejskal ve ark. nın yaptığı bir çalışmada, serum A-FABP düzeyi, VKİ, bel çevresi ve insülin parametrelerinden bağımsız olarak MS olan kişilerde daha yüksek bulunmuştur. İnsanlarda A-FABP' nin MS' a katkısı olan bağımsız bir faktör olabileceği ve serum düzeylerinin MS tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir [72]. Fazla kilolu ve obez kişilerde, zayıflara göre daha fazla serum A-FABP düzeyi olduğu saptanmıştır [70, 73]. Bu çalışmalar ile A-FABP düzeyinin metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların tanısında faydalı bir belirteç olabileceği gündeme gelmiştir. Dörtüzdoksan beş kişinin 5 yıl takip edildiği bir çalışmada, A-FABP düzeyinin yaş, cinsiyet, VKİ, insülin direnci, aterosjenik lipid profili, hiperglisemi ve hipertansiyondan bağımsız olarak MS gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serum A-FABP düzeyi 25.6 mcg/L' nin üzerinde olan kadınlarda ve 19.9 mcg/L' nin üzerinde olan erkeklerde 5 yıl sonra MS gelişme riskinin 4 kat arttığı bildirilmiştir [74]. T2DM gelişimi açısından hastaların 10 yıl takip edildiği bir çalışmada, A-FABP düzeyi yüksek olan grubun T2DM gelişimi için daha riskli olduğu gösterilmiştir. A-FABP düzeyinin kadınlarda 20.3 ng/mL'nin ve erkeklerde 15.3 ng/mL' nin üzerinde olmasının T2DM gelişimi için prediktif olduğu gösterilmiştir [71].

Diyabet gelişiminin incelendiği bir çalışmada, serum A-FABP düzeyi bozulmuş açlık kan glukozu (IFG)/bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olan grupta, glukoz tolerans bozukluğu olmayan gruptan daha yüksek bulunmuştur [71]. Fakat, başka bir çalışmada, IFG/IGT olan grup ile normal glukoz toleransı olan grup arasında anlamlı fark saptanmazken diyabetik grupta her iki gruptan da yüksek saptanmıştır [75].

Polikistik over sendromlu kadınlarda, serum A-FABP düzeyi, VKİ ve vücut yağ miktarı ile orantılı bulunmuş ama düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırılmamıştır [76]. Gestasyonel diyabeti olan 40 kadında, gebelik sırasında ölçülen serum A-FABP düzeyi sağlıklı gebelerden daha yüksek bulunmuştur [77].

Serum A-FABP düzeyi, MS' u olanlarda, fazla kilolu ve obez olan kişilerde ve diyabetik hastalarda incelenmiş olmasına rağmen, prediyabetik durumlar, polikistik over sendromu, gestasyonel diyabet gibi, MS ve DM ile yakından ilişkili hastalıklarda yeterince çalışılmamıştır. Bu tür hastalıklarda, DM ve MS için yüksek riskli kişileri belirleyebilecek A-FABP düzeyi henüz bilinmemektedir.

Genetik çalışmalarda, A-FABP geninin T-87C alelinin, genin transkripsiyonel aktivasyonunu etkilediği ve adipoz dokuda A-FABP ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu allelin prevalansı yaklaşık % 4' tür. T-87C polimorfizmi taşıyan kişilerde koroner arter hastalığı ve T2DM riski daha az bulunmuştur [78].

A-FABP' in selektif inhibitörü olan bir ilaç (BMS309403) ile yapılan çalışmada, genetik ve diyetel obeziteye maruz bırakılan sıçanlarda, serumda glukoz, insülin, trigliserid düzeylerinin azaldığı, SYA düzeyinin arttığı ve adipoz dokuda sitokin salınımlarında, karaciğerde trigliserid birikiminde, her iki dokuda inflamatuvar aktivitede azalmanın olduğu gösterilmiştir [79].

### **2.3.3 Serum A-FABP düzeyinin ateroskleroz ile ilişkisi**

Makrofajlarda hücre içinde yağ birikiminde ve makrofajların köpük hücreye dönüşmesinde rol oynadığı gösterilmiştir [80]. Ateroskleroza yatkın hayvan modelinde, A-FABP delesyonundan sonra aterosklerozun gerilediği bulunmuştur [63, 69]. Çinde 479 kişide yapılan bir çalışmada, serum A-FABP düzeyi

aterosklerozun iyi bir göstergesi olan karotis İMK ile ilişkili bulunmuş fakat sadece kadınlarda bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir [75]. Koroner arter hastalığı olan hastalarda, stenotik damar sayısının A-FABP düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur [81]. Koroner arter hastalığı olan kişilerde yapılan başka bir çalışmada, serum A-FABP düzeyi ile intravenöz ultrason yapılarak belirlenen koroner arter plak yükü arasında bir ilişki olduğu ve A-FABP' nin koroner ateroskleroz için bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir [82]. A-FABP' nin aterosklerozda rol aldığı diğer bir kanıtı da T-87C geni taşıyıcılarında koroner arter hastalığı riskinin daha az olmasıdır [78].

Uzun dönemde ateroskleroz gelişimi ile A-FABP ilişkisini belirleyen çalışmalar yoktur. Glukoz tolerans bozukluğu olan kişilerde veya MS, kardiyovasküler hastalıklar için yüksek riskli olan kişilerde A-FABP ve ateroskleroz ilişkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **3. AMAÇ**

A-FABP, son yıllarda MS, T2DM, ateroskleroz ve bunlara zemin hazırlayan birçok metabolik bozuklukla ilişkili olduğu gösterilmiş bir adipositokindir. Fakat, GDM öyküsü olan ve MS ve DM açısından yüksek riskli olduğu bilinen kadınlarda düzeyleri ve metabolik bozukluklarla ilişkisi daha önce değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada, insülin direnci ve MS gelişimi açısından riskli olduğu bilinen, GDM öyküsü olan kadınlarda, serum A-FABP düzeyinin belirlenmesi, MS' a eşlik eden metabolik bozukluklarla ve aterosklerozun en iyi göstergelerinden biri olan karotis intima media kalınlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

#### 4. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ocak 2002 ve Ocak 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nde GDM tanısı ile izlenmiş 120 kadın dahil edildi. Elli üç kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu, gebeliğinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nde izlenmiş ve gebeliği boyunca ve sonrasında herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı hastane personelinden oluşturuldu.

GDM öyküsü olan kadınlar, indeks gebelikleri sırasında 24-28. gebelik haftasında 50-g glukoz testi ile tarandılar. GDM için yüksek risk grubuna giren hastalara ilk prenatal muayenede tarama testi yapıldı. 1. saat kan şekeri  $\geq 130$  mg/dl olan kadınlara 100-g OGTT yapıldı ve ADA tarafından önerilen kriterler doğrultusunda GDM tanısı konuldu (Tablo 1). Kontrol grubu, 24-28. gebelik haftasında 50-g OGTT' de 1. saatte kan glukoz düzeyi 130 mg/dl' nin altında olan, yaşları uyumlu, sağlıklı, normal kilolu hastane personelinden seçildi.

Gebelik öncesinde diyabeti, anormal glukoz toleransı, HT' u olan kadınlar ile çalışma sırasında kardiyovasküler hastalığı ve kronik hastalığı olan, antihipertansif ve antihiperlipidemik ilaç kullanan kadınlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubuna, MS' u ve glukoz tolerans bozukluğu olan kadınlar dahil edilmedi.

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylandı. Tüm hastalara ayrıntılı bilgi verildikten sonra hepsinden aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışmaya alındıkları zaman, tüm hastaların tıbbi öyküleri sorgulandı ve tüm hastalar araştırmacı tarafından muayene edildi. Antropometrik ölçümler (boy, ağırlık, bel çevresi) aç karnına, hafif giysiler ve çıplak ayakla yapıldı. Bel çevresi, hafif respirasyonda iliak krestin hemen üstünden geçen hat esas alınarak ölçüldü. VKİ, ağırlığın (kg) boyun karesine ( $m^2$ ) bölünmesi ile hesaplandı. Hastaların kan basıncı

en az 5 dakika dinlenmeden sonra sfigmomanometre ile ölçüldü. Sistolik kan basıncı 140 mmHg ve diastolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde olan kadınlar hipertansif olarak kabul edildi.

Katılımcıların İMK ölçümleri radyoloji bölümünde aynı radyolog tarafından doppler ultrasonografi cihazıyla (Philips HDI 5000, Bothell, WA, ABD) yapıldı. İMK ölçümü için her iki kartois arter prob ile görüntülendi ve bulbusun 2 cm distalinden 1 cm' lik ana karotis arter bölümünün intima media kalınlığı belirlendi.

Kan örnekleri saat 08.00-09.00 saatleri arasında, 8 saatlik açlığı takiben ön koldaki bir venden araştırmacı tarafından vacutainer ile alındı. Tüm hastalara ve kontrol grubuna, postpartum karbonhidrat intoleransının değerlendirilebilmesi için 75-g OGTT yapıldı ve katılımcılar bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet açısından ADA kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo 3) [1]. Çalışmaya katılanlarda metabolik sendrom, NCEP/ATPIII 2005 kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo 2). Alınan tüm kan örnekleri 3000 g devirde 4 C' de 15 dakika santrifüj edilerek serum ve plazma örnekleri elde edildi. Örnekler laboratuvar çalışmasına kadar -80 C' de saklandı.

GDM öyksü olan kadınların ve kontrol grubundakilerin 50-g ve 100-g OGTT sonuçlarını da içeren prenatal kayıtları retrospektif olarak hastanemiz kayıtlarından (Genesis Plus, İzmir, Türkiye) tarandı.

Glukoz düzeyleri kalorimetrik metod ile Roche/Hitachi D/P Modular Sistem Otoanalizör (Roche Diagnostics, Bazel, İsviçre) ile ölçüldü. İnsülin düzeyi immunokemilümnisans yöntemi ile otomatik bir analizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak ölçüldü. İnsülin direncinin göstergesi olan Homeostasis model assessment (HOMA) skoru, açlık serum insulin düzeyi ( $\mu\text{U/ml}$ )

x açlık plazma glukoz düzeyi (mmol/l) / 22.5 formülü ile hesaplandı. Total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol düzeyleri Roche/Hitachi D/P Modular Sistem Otoanalizör (Roche Diagnostics, Bazel, İsviçre) kullanılarak ölçüldü. LDL kolesterol Friedewald formülü ile hesaplandı [83]. Serum A-FABP düzeyi, ELİSA yöntemi (Biovender Laboratory Medicine, Inc.) ile ölçüldü.

**Tablo 3** Glukoz toleransının 75-g OGTT ile ADA önerileri doğrultusunda değerlendirilmesi

<b>Tanı</b>	<b>Glukoz düzeyleri</b>
Normal glukoz toleransı (NGT)	0. saat glukoz düzeyi <100 mg/dl 2. saat glukoz düzeyi <140 mg/dl
Bozulmuş açlık glukozu (IFG)	0. saat glukoz düzeyi 100-125 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı (IGT)	2. saat glukoz düzeyi 140-199 mg/dl
Tip 2 diabetes mellitus (T2DM)	0. saat glukoz düzeyi $\geq$ 126 mg/dl 2. saat glukoz düzeyi $\geq$ 200 mg/dl

## 5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişkenlerin dağılım analizleri, Kolmogorov-Smirnov normalite testi ile yapıldı. Serum A-FABP düzeyi normal dağılım göstermediği için logaritmik transformasyon uygulandı. Değişkenlerin dağılımına göre, çalışma gruplarının karşılaştırılması için one-way ANOVA ve t-testi kullanıldı. Kategorisel değişkenler,  $\chi^2$  testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda veriler kovaryans analizi ile düzeltildi. Korelasyon analizleri için Pearson testi kullanıldı. Veriler arasındaki

nedensel ilişkinin araştırılması için veri tipine uygun olarak çoklu veya lojistik regresyon analizi uygulandı. İstatiksel analiz, Statistical Package of Social Science (SPSS) (Windows, sürüm 11.0) programı kullanılarak yapıldı. Tüm veriler, ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak tanımlandı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 6. SONUÇLAR

### **Çalışmaya katılanların klinik ve metabolik özellikleri**

GDM öyküsü olan kadınların ve kontrol grubunun klinik ve metabolik özellikleri Tablo 4' de gösterilmiştir. GDM öyküsü olan kadınlar ile kontrol grubu arasında yaş ve postpartum izlem süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hipertansiyon bulunması ve sigara kullanımı açısından da anlamlı fark yoktur. GDM grubunda 43 kadında MS, 45 kadında IFG/IGT ve 20 kadında T2DM saptanmıştır. Bu grupta MS sıklığı daha fazladır. GDM öyküsü olan kadınların vücut ağırlıkları, VKİ, bel çevreleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir. GDM grubunda açlık glukoz düzeyleri, glukoz yükleme testinin 2. saatindeki glukoz düzeyleri, açlık trigliserid, LDL ve total kolesterol düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek, HDL kolesterol düzeyleri ise daha düşüktür. İnsülin direnci parametreleri olan insülin düzeyi ve HOMA skoru, GDM öyküsü olan kadınlarda daha yüksek saptanmıştır.

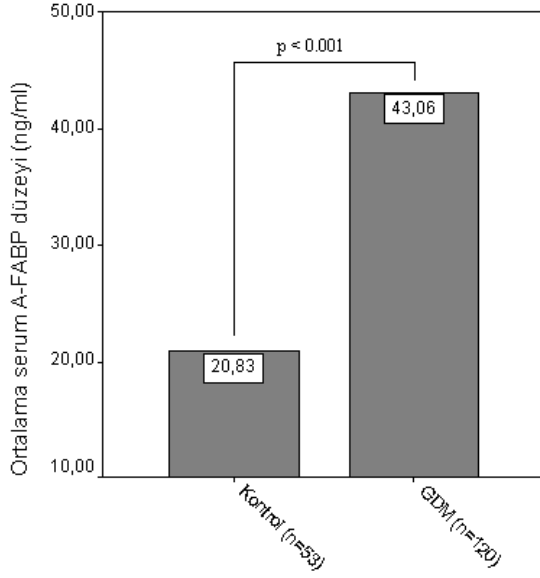
Serum A-FABP düzeyi GDM öyküsü olan kadınlarda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Şekil 1). Yaş, VKİ ve HOMA skoruna göre düzeltildikten sonra da, serum A-FABP düzeyi, GDM öyküsü olan kadınlarda daha yüksektir ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 4** GDM grubunun ve kontrol grubunun klinik ve metabolik özellikleri

	GDM ( n = 120 )	Kontrol ( n = 53 )	p değeri
Yaş (yıl)	35.07 ± 5.07	34.26 ± 5.53	0.365
Postpartum izlem (yıl)	3.43 ± 1.82	3.25 ± 1.58	0.516
HT (n,%)	7, % 5.83	2, % 3.77	0.574
Sigara (n, %)	23, % 19.16	17, % 32.07	0.063
MS (n, %)	43, % 35.83	-	<0.001
IFG/IGT (n, %)	45, % 37.50	-	<0.001
DM (n, %)	20, % 16.66	-	0.002
Vücut ağırlığı (kg)	72.41 ± 13.56	61.96 ± 9.56	<0.001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.85 ± 5.34	23.49 ± 3.28	<0.001
Bel çevresi (cm)	91.97 ± 12.79	81.07 ± 10.17	<0.001
OGTT 0. saat	108.70 ± 49.34	76.32 ± 7.40	<0.001
OGTT 2. saat	149.35 ± 84.99	85.60 ± 15.95	<0.001
Açlık insülin (mg/dl)	7.91 ± 5.96	5.21 ± 3.11	<0.001
HOMA	2.13 ± 1.86	0.99 ± 0.64	<0.001
Total kolesterol (mg/dl)	195.51 ± 35.96	172.28 ± 27.73	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	121.88 ± 69.41	82.42 ± 35.20	<0.001
LDL kolesterol (mg/dl)	120.14 ± 31.69	93.63 ± 27.09	<0.001
A-FABP (ng/ml)	43.06 ± 33.08	20.83 ± 12.04	<0.001



**Şekil 1** GDM ve kontrol grubunun ortalama serum A-FABP düzeyleri



### **Serum A-FABP düzeyinin çeşitli metabolik sendrom parametreleri ve insülin direnci göstergeleri ile ilişkisi**

Tüm hasta grubunda yapılan Pearson korelasyon analizinde, serum A-FABP düzeyinin vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresi ile ilişkili olduğu gösterildi. Serum A-FABP düzeyi ile açlık glukoz düzeyi, glukoz yükleme testinin 2. saatindeki glukoz düzeyi, insülin düzeyi, HOMA skoru ve açlık trigliserid, LDL, total kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken HDL kolesterol düzeyi ile negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 5).

Yaş ile birlikte MS tanı kriterleri olan trigliserid düzeyi, HDL kolesterol düzeyi, bel çevresi, hipertansiyon ve açlık glukoz düzeyinin model alındığı bir lineer regresyon analizinde, serum A-FABP düzeyinin sadece bel çevresi ile bağımsız bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (beta=0.353,  $r^2=0.180$ ,  $p<0.001$ ).

**Tablo 5** Serum A-FABP düzeyinin metabolik sendrom parametreleri ve insülin direnci göstergeleri ile ilişkisi

	Korelasyon katsayısı	p değeri
Vücut ağırlığı (kg)	0.367	<0.001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0.353	<0.001
Bel çevresi (cm)	0.401	<0.001
OGTT 0. saat	0.225	0.003
OGTT 2. saat	0.251	0.001
Açlık insülin (mg/dl)	0.229	0.002
HOMA	0.278	<0.001
Total kolesterol (mg/dl)	0.210	0.006
Trigliserid (mg/dl)	0.254	0.001
LDL kolesterol (mg/dl)	0.211	0.005
HDL kolesterol (mg/dl)	-0.179	0.019

## **Metabolik sendromu olan ve olmayan GDM öykülü kadınların ve kontrol grubunun klinik ve metabolik özellikleri**

GDM öyküsü olan kadınlar, MS saptananlar (GDM-MS var) ve saptanmayanlar (GDM-MS yok) olarak iki gruba ayrılmıştır. MS' u olan GDM öykülü kadınlarda IFG/IGT ve DM sıklığı, MS olmayanlara göre fazladır. HT sıklığı, MS saptanan grupta, MS saptanmayan GDM öykülü kadınlardan daha fazladır. MS saptanan GDM öykülü kadınların vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, açlık ve yükleme sonrası glukoz düzeyleri, insülin düzeyi, HOMA skoru, açlık trigliserid, LDL ve total kolesterol düzeylerinin kontrol grubundan ve MS saptanmayan GDM grubundan yüksek, HDL düzeylerinin ise düşük olduğu bulunmuştur. MS saptanmayan GDM grubunun vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, açlık ve yükleme sonrası glukoz düzeyleri, insülin düzeyi, HOMA skoru, açlık trigliserid, LDL ve total kolesterol düzeyleri kontrollerden yüksek, HDL kolesterol düzeyi düşük bulunmuştur (Tablo 6).

Serum A-FABP düzeyi, MS' u olan GDM öykülü kadınlarda, MS saptanmayan GDM öykülü kadınlardan ve kontrol grubundan; MS saptanmayan GDM grubunun ise kontrol grubundan daha yüksektir (Şekil 2). A-FABP düzeyi yaş, VKİ, HOMA skoruna göre düzeltildiğinde, MS saptanan GDM öykülü kadınlarda, MS saptanmayanlardan daha yüksek ve MS olmayan GDM öykülü kadınlarda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0.027$ ,  $p=0.001$ ).

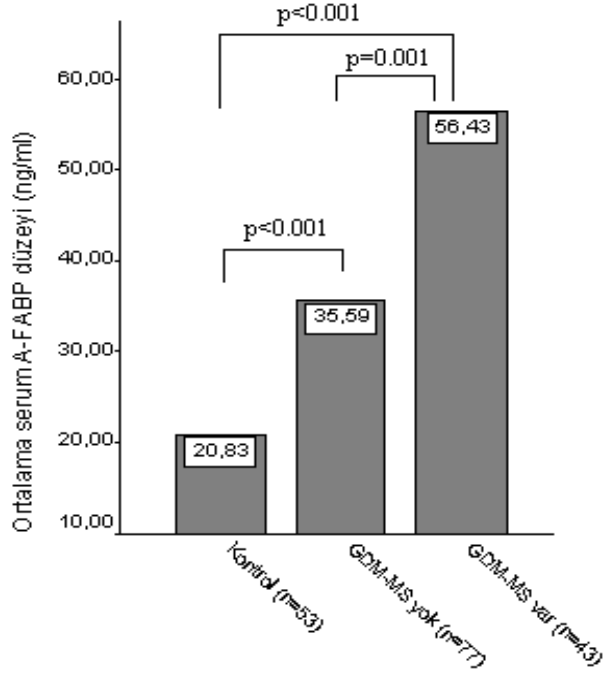
Tüm grupta, pozitif saptanan metabolik sendrom kriterleri sayısı arttıkça serum A-FABP düzeylerinin arttığı görülmüştür (Şekil 3).

**Tablo 6** Metabolik sendromu olan ve olmayan GDM öykülü kadınların ve kontrol grubunun klinik ve metabolik özellikleri

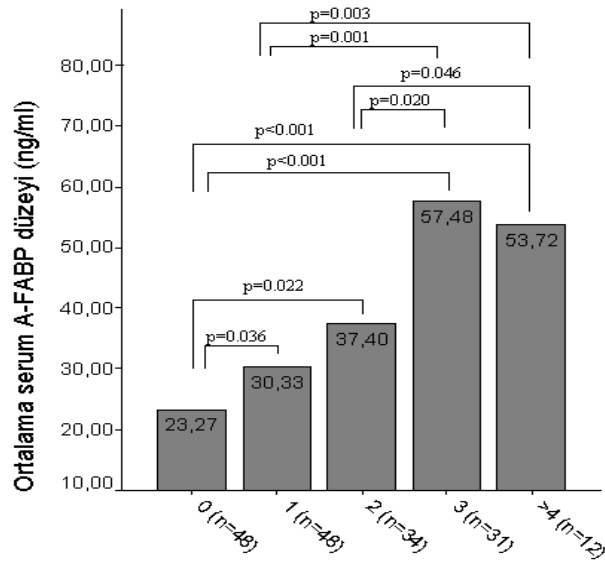
	GDM-MS yok ( n = 77 )	GDM-MS var ( n = 43 )	Kontrol ( n = 53 )	p değeri <sup>†</sup>	p değeri <sup>‡</sup>	p değeri <sup>§</sup>
Yaş (yıl)	35.19 ± 5.14	34.86 ± 4.98	34.26 ± 5.53	0.328	0.585	0.731
Postpartum izlem (yıl)	3.23 ± 1.79	3.79 ± 1.83	3.25 ± 1.58	0.970	0.121	0.109
IFG/IGT (n, %)	19, % 24.7	26, % 60.46	-	<0.001	<0.001	<0.001
DM (n, %)	9, % 11.68	11, % 25.58	-	0.010	<0.001	0.050
HT (n, %)	1, % 1.29	6, % 13.95	2, % 3.77	0.356	0.0730	0.005
Vücut ağırlığı (kg)	67.12 ± 10.66	81.88 ± 13.13	61.96 ± 9.56	0.005	<0.001	<0.001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25.95 ± 4.43	31.26 ± 5.18	23.49 ± 3.28	0.001	<0.001	<0.001
Bel çevresi (cm)	86.50 ± 10.35	101.76 ± 10.80	81.07 ± 10.17	0.004	<0.001	<0.001
OGTT 0. saat	100.18 ± 43.84	123.97 ± 55.19	76.32 ± 7.40	<0.001	<0.001	0.011
OGTT 2. saat	136.32 ± 78.23	172.69 ± 92.33	85.60 ± 15.95	<0.001	<0.001	0.024
Açlık insülin (mg/dl)	6.79 ± 5.90	9.92 ± 5.57	5.21 ± 3.11	0.050	<0.001	0.005
HOMA	1.63 ± 1.46	3.02 ± 2.17	0.99 ± 0.64	0.001	<0.001	<0.001
T. kolesterol (mg/dl)	191.51 ± 35.80	202.67 ± 35.53	172.28 ± 27.73	0.001	<0.001	0.104
Trigliserid (mg/dl)	98.64 ± 50.77	163.48 ± 78.89	82.41 ± 35.20	0.046	<0.001	<0.001
LDL kolesterol (mg/dl)	115.72 ± 29.74	128.04 ± 33.83	93.63 ± 27.09	<0.001	<0.001	0.041
HDL kolesterol (mg/dl)	56.06 ± 13.37	41.93 ± 6.98	62.16 ± 16.29	0.021	<0.001	<0.001
A-FABP (ng/ml)	35.59 ± 27.33	56.43 ± 38.27	20.83 ± 12.04	<0.001	<0.001	0.001

<sup>†</sup>GDM-MS yok ile Kontrol, <sup>‡</sup>GDM-MS var ile Kontrol, <sup>§</sup>GDM-MS yok ile GDM-MS var

**Şekil 2** Metabolik sendromu olan ve olmayan GDM öykülü kadınların ve kontrol grubunun serum A-FABP düzeyleri



**Şekil 3** Pozitif metabolik sendrom kriter sayısının serum A-FABP düzeyi ile ilişkisi\*



**Pozitif metabolik sendrom kriter sayısı**

\*Grafikte istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklılara ait p değerleri gösterilmemiştir.

## **Glukoz tolerans bozukluğu olan ve olmayan GDM öyküli kadınların ve kontrol grubunun klinik ve metabolik özellikleri**

GDM grubundaki kadınlardan IFG, IGT ve DM olduğu saptananlar GDM-GTB (glukoz tolerans bozukluğu) grubuna alınmıştır. Normal glukoz toleransı (NGT) saptanan GDM öyküli kadınlar GDM-NGT grubuna dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki hastalarda glukoz tolerans bozukluğu yoktur. HT için gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken, MS sıklığının GDM-GTB olan grupta, GDM-NGT ve kontrol grubundan daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 7). GDM-GTB grubunun, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, açlık glukoz düzeyi, glukoz yükleme testinin 2. saatindeki glukoz düzeyi, açlık insülin düzeyi, HOMA skoru, açlık trigliserid, LDL ve total kolesterol düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek, HDL kolesterol düzeyleri daha düşüktür. GDM-GTB grubunda, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, açlık glukoz düzeyi, glukoz yükleme testinin 2. saatindeki glukoz düzeyi, açlık insülin düzeyi, HOMA skoru GDM-NGT grubundan istatistiksel olarak daha yüksek, HDL kolesterol düzeyi ise daha düşük bulunmuştur. Fakat açlık trigliserid, LDL ve total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. GDM-NGT grubunun vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, açlık ve yükleme sonrası glukoz düzeyleri, HOMA skoru ve açlık trigliserid, LDL ve total kolesterol düzeyleri kontrollerden daha yüksek, HDL kolesterol düzeyleri ise daha düşük saptanmıştır.

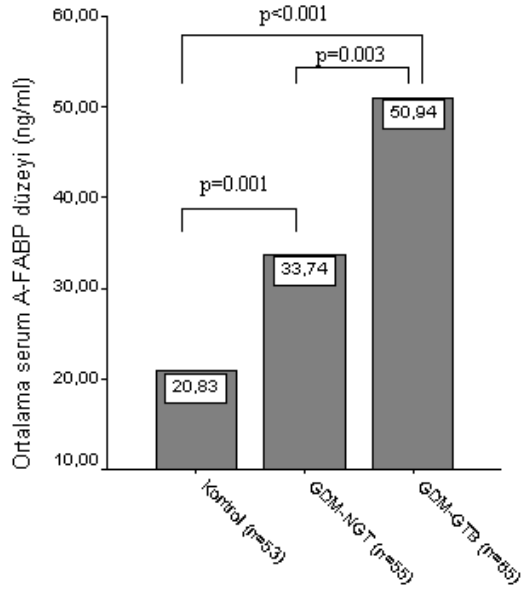
Serum A-FABP düzeyi, GDM-NGT ve GDM-GTB gruplarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir. GDM-GTB grubunun serum A-FABP düzeyi ise NGT olan GDM öyküli kadınlardan (GDM-NGT) yüksek saptanmıştır (Şekil 4).

**Tablo 7** Glukoz tolerans bozukluğu olan ve olmayan GDM öykülü kadınların ve kontrol grubunun klinik ve metabolik özellikleri

	GDM-NGT ( n=55 )	GDM-GTB ( n=65 )	Kontrol ( n=53 )	p değeri <sup>†</sup>	p değeri <sup>‡</sup>	p değeri <sup>§</sup>
Yaş (yıl)	34.18 ± 4.73	35.83 ± 5.26	34.26 ± 5.53	0.934	0.119	0.076
Postpartum izlem (yıl)	2.85 ± 1.59	3.92 ± 1.87	3.25 ± 1.58	0.203	0.038	0.001
HT (n, %)	1, % 1.81	6, % 9.23	2, % 3.77	0.536	0.241	0.084
MS (n, %)	6, % 10.90	37, % 56.92	-	0.013	<0.001	<0.001
Vücut ağırlığı (kg)	68.40 ± 9.71	75.81 ± 15.38	61.96 ± 9.56	0.001	<0.001	0.002
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.11 ± 3.83	29.33 ± 5.99	23.49 ± 3.28	<0.001	<0.001	0.001
Bel çevresi (cm)	87.45 ± 10.24	95.80 ± 13.54	81.07 ± 10.17	0.002	<0.001	<0.001
OGTT 0. saat	87.47 ± 7.17	126.67 ± 61.38	76.32 ± 7.40	<0.001	<0.001	<0.001
OGTT 2. saat	103.74 ± 20.33	187.95 ± 98.90	85.60 ± 15.95	<0.001	<0.001	<0.001
Açlık insülin (mg/dl)	6.64 ± 5.49	8.99 ± 6.16	5.21 ± 3.11	0.090	<0.001	0.031
HOMA	1.43 ± 1.20	2.72 ± 2.11	0.99 ± 0.64	0.019	<0.001	<0.001
T. kolesterol (mg/dl)	196.21 ± 36.73	194.02 ± 35.57	172.28 ± 27.73	<0.001	<0.001	0.845
Trigliserid (mg/dl)	113.63 ± 62.46	128.86 ± 74.55	82.41 ± 35.20	0.002	<0.001	0.233
LDL kolesterol (mg/dl)	119.20 ± 32.30	120.93 ± 31.39	93.63 ± 27.09	<0.001	<0.001	0.767
HDL kolesterol (mg/dl)	54.29 ± 13.62	48.21 ± 12.51	62.16 ± 16.29	0.007	<0.001	0.012
A-FABP (ng/ml)	33.74 ± 26.21	50.94 ± 36.30	20.83 ± 12.04	0.001	<0.001	0.003

<sup>†</sup>GDM-NGT ile kontrol, <sup>‡</sup>GDM-GTB ile kontrol, <sup>§</sup>GDM-NGT ile GDM-GTB

**Şekil 4** GDM-NGT, GDM-GTB ve kontrol grubunun serum A-FABP düzeyleri





## **Karotis intima media kalınlığının karşılaştırılması ve metabolik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi**

GDM öyküsü olan kadınlarda karotis intima media kalınlığının kontrol grubundan daha fazla olduğu saptanmıştır (Tablo 8). İMK, MS' u olan GDM öykülü kadınlarda kontrol grubundan daha fazla bulunmuştur (Tablo 9).

GDM grubundaki kadınlarda yapılan korelasyon analizlerinde, İMK ile postpartum süre, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, açlık ve yükleme sonrası kan glukoz düzeyleri, HOMA skoru, HDL kolesterol düzeyi ve serum A-FABP düzeyi arasında ilişki saptanmıştır (Tablo 10). Yaş, VKİ, HOMA skoru ve serum A-FABP düzeyinin model alındığı lojistik regresyon analizinde, VKİ ve HOMA skoru karotis İMK için bağımsız bir belirleyici olarak saptanırken, serum A-FABP düzeyi saptanmamıştır ( $r^2=0.228$ , VKİ için  $\beta=0.227$ ,  $p=0.015$ ; HOMA için  $\beta=0.235$ ,  $p=0.010$ ).

**Tablo 8** GDM ve kontrol grubunun karotis intima media kalınlıklarının karşılaştırılması

	GDM (n=120)	Kontrol (n=53)	p değeri
İMK (mm)	0.56 ± 0.09	0.53 ± 0.06	0.041

**Tablo 9** MS saptanan ve saptanmayan GDM öykülü kadınlar ile kontrol grubunun karotis intima media kalınlıklarının karşılaştırılması

	GDM-MS yok ( n = 77 )	GDM-MS var ( n = 43 )	Kontrol ( n = 53 )	p değeri <sup>†</sup>	p değeri <sup>‡</sup>	p değeri <sup>§</sup>
İMK (mm)	0.54 ± 0.07	0.58 ± 0.12	0.53 ± 0.06	0.214	0.006	0.060

<sup>†</sup>GDM-MS yok ile Kontrol, <sup>‡</sup>GDM-MS var ile Kontrol, <sup>§</sup>GDM-MS yok ile GDM-MS var

**Tablo 10** GDM grubunda intima media kalınlığının çeşitli metabolik sendrom parametreleri, insülin direnci göstergeleri ve serum A-FABP düzeyi ile ilişkisi

	Korelasyon katsayısı	p değeri
Postpartum süre (yıl)	0.245	0.007
Vücut ağırlığı (kg)	0.321	<0.001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0.371	<0.001
Bel çevresi (cm)	0.306	0.001
OGTT 0. saat	0.377	<0.001
OGTT 2. saat	0.444	<0.001
HOMA	0.355	<0.001
HDL kolesterol (mg/dl)	-0.186	0.042
Serum A-FABP (ng/ml)	0.231	0.011

## 7. TARTIŞMA

Çalışmamızda, GDM öyküsü olan kadınların vücut ağırlıklarının ve VKİ' lerinin daha fazla, lipid profillerinin daha aterojenik ve insülin direnci parametrelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda, ilk kez serum A-FABP düzeyinin GDM öyküsü olan kadınlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. A-FABP düzeyinin MS kriterlerinden bel çevresi ile bağımsız bir ilişkisi olduğu saptanmıştır. A-FABP düzeyinin MS' u olan GDM öykülü kadınlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. MS kriter sayısı arttıkça, serum A-FABP düzeyinin arttığı saptanmıştır. GDM öykülü kadınlardan glukoz tolerans bozukluğu olanlarda düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, GDM öyküsü olan kadınlarda karotis İMK' nin arttığı ve serum A-FABP düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda, MS ve glukoz tolerans bozukluklarının daha sık olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda, GDM öyküsü olan kadınlarda 5-11 yıllık takip sonunda MS prevalansının % 21-43.5 arasında değiştiği gösterilmiştir. [34, 37, 84]. Bizim çalışmamızda ise doğumdan sonra ortalama 3.43 yıl izlem sonunda, GDM öyküsü olan kadınlarda MS sıklığı % 35.83 olarak bulunmuştur. Çalışmalarda, T2DM doğumdan sonraki ilk 4-6 ayda GDM öyküsü olan kadınların % 5-14' ünde görülürken, 5-10 yıl sonra % 10-43' ünde görülmektedir [27-32]. Çalışmamızda da GDM öyküsü olan kadınların % 37.50' sinde IFG/IGT, % 16.66' sında DM saptanmıştır. Çalışmamızda hem glukoz tolerans metabolizması bozukluğu hem MS sıklığı önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışma ile, ilk defa GDM öyküsü olan kadınlarda, MS ile ilişkili olduğu bilinen serum A-FABP düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca serum A-FABP düzeyinin GDM öyküsü olan kadınlarda adipozitenin bir göstergesi olan VKİ ve

insülin direnci göstergesi olan HOMA skorundan bağımsız olarak yüksek olduğu saptanmıştır. GDM öyküsü olan kadınlarda, serum A-FABP düzeyinin adipozite ve insülin direncinden bağımsız olarak yüksek olduğunun gösterilmesi, yağ dokusu ile ilgili başka metabolik değişikliklerin de eşlik ettiğini düşündürülebilir.

Çalışmamızda, daha önce GDM dışındaki hastalarla yapılmış yayınlarla uyumlu olarak, serum A-FABP düzeyi ile vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresi, açlık ve yükleme sonrası kan glukozu düzeyleri, insülin direnci parametreleri ve kolesterol düzeylerinin ile korele olduğu bulunmuştur. MS kriterlerinden bel çevresi ile bağımsız bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Santral obezitenin göstergesi olan ve MS tanı kriterlerinden biri olan bel çevresi ile A-FABP arasında bağımsız bir ilişkinin bulunması, A-FABP' nin MS ve obezitede önemli rolü olduğunu desteklemektedir.

Bu çalışmamızda, MS saptanan GDM öykülü kadınların daha obez olduğu ve insülin dirençlerinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Serum A-FABP düzeylerinin kontrol grubundan ve GDM grubundaki MS olmayan kadınlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. GDM grubundaki MS olmayan kadınların serum A-FABP düzeyi de kontrol grubundan daha yüksektir. Serum A-FABP düzeyi, yaş, VKİ ve HOMA' ya göre düzeltildiğinde bu bulgular değişmemektedir. A-FABP' nin, adipoziteyi gösteren VKİ ve insülin direnci parametresi olan HOMA skorundan bağımsız olarak yüksek saptanması, GDM öyküsü olan kadınlarda A-FABP' nin bağımsız olarak MS ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Bulgularımızla uyumlu olarak, Xu ve ark. ilk defa A-FABP düzeyinin MS gelişimi için adipozite ve insülin direncinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir [74]. Stejskal ve ark., A-FABP düzeyini, VKİ, bel çevresi ve insülin sensitivitesi indeksine göre düzelttiklerinde MS

olan grupta daha yüksek olarak bulmuşlardır. [72]. T2DM olan hastalarda serum A-FABP düzeyi, VKİ ile ilişkili bulunmuştur ve yağ dokudan salgılanan A-FABP gibi moleküllerin özellikle diyabetik hastalarda insülin direncinden bağımsız olarak metabolik olaylarda rol alabileceği öne sürülmüştür [85].

Çalışmamızda dikkat çeken diğer bir bulgu ise, serum A-FABP düzeyinin GDM öyküsü olan kadınlarda MS gelişmemiş olsa bile normal gebelik öyküsü olan kadınlardan yüksek olmasıdır. Bir çalışmada, 495 diyabetik olmayan erişkinin 5 yıllık takipleri sonunda A-FABP düzeyinin yüksek olmasının MS riskini 4 kat arttırdığı gösterilmiştir [74]. Diyabet gelişimi için de obezite, insülin direnci ve glisemik indekslerden bağımsız olarak prediktif değeri olduğu gösterilmiştir [71]. GDM öyküsü olan fakat çalışma sırasında MS saptanmayan kadınların A-FABP düzeyinin yüksek bulunması, bu hasta grubunda MS ve T2DM gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Serum A-FABP düzeyinin MS olan kişilerde daha yüksek olduğunu gösteren diğer bir bulgu da yapılan çalışmalarda düzeyinin pozitif MS kriter sayısı ile doğru orantılı olmasıdır [70, 85]. Çalışmamızda pozitif MS kriteri sayısı arttıkça, serum A-FABP düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Hiç MS kriteri olmayan katılımcıların, MS kriteri olan diğer katılımcılardan anlamlı olarak daha düşük serum A-FABP düzeyi saptanmıştır. Fakat çalışmamızda 3 tane MS kriteri olan ve 4' den fazla MS kriteri olan katılımcıların serum A-FABP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Nedeni çalışmamıza katılanların özellikle obezitesi veya MS' u olan kişilerden oluşmaması ve bu yüzden 4' den fazla MS kriter pozitifliği olan hasta sayısının oldukça az olması olabilir.

Çalışmamızda, GDM öyküsü olan ve çalışma sırasında glukoz tolerans bozukluğu saptanan kadınların serum A-FABP düzeyi hem kontrol grubundan hem de normal glukoz toleransı saptanan GDM grubundan yüksek bulunmuştur. Fakat glukoz tolerans bozukluğu olan hastalarımızın, VKİ, bel çevreleri daha fazladır ve bu grupta MS sıklığının benzer çalışmalara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu hastalarda, serum düzeyinin yüksek saptanması, bu bulgulara bağlı olabilir. Serum A-FABP düzeyi ile glukoz tolerans bozukluklarının ilişkisini araştıran çalışma sayısı azdır ve bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bir çalışmada, serum A-FABP düzeyi, IFG/IGT olan grup ile normal glukoz toleransı olan grup arasında farklı bulunmazken, DM olan grupta normal glukoz toleransı olan ve IFG/IGT olan gruptan daha yüksek bulunmuştur [75]. Başka bir çalışmada ise, A-FABP düzeyi IFG/IGT olan grupta normal glukoz toleransı olan gruptan daha yüksek bulunmuştur [71].

GDM öyküsü olan kadınlarda, aterosklerozun bir göstergesi olan karotis İMK' nin normal gebelik geçirmiş kadınlardan daha yüksek olduğu ve bu kadınlarda erken dönemde subklinik aterosklerozun başladığı gösterilmiştir [44-46]. Bu konuda yapılmış çok fazla çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda da GDM öyküsü olan kadınlarda oldukça erken bir dönemde, postpartum 3.43 yıl sonra, karotis İMK kontrol grubundan daha yüksek saptanmış ve obezite ve insülin direnci göstergeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda ilk defa GDM öyküsü olan kadınlarda, serum A-FABP düzeyi ile karotis İMK' nin ilişkili olduğu bulunmuştur. Fakat GDM öyküsü olan kadınlarda sadece HOMA ve VKİ' nin bağımsız olarak İMK ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Serum A-FABP düzeyi ile İMK arasında bağımsız bir ilişki gösterilememiştir. Bir

çalışmada, A-FABP düzeyi karotis İMK ile korele bulunmuş fakat sadece kadınlarda İMK' in bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir [75]. Ancak söz konusu çalışmaya katılanlar, ateroskleroz için fazla risk faktörüne sahip hastalardır. Diğer bir çalışmada, koroner arter hastalığı olan kişilerde, stenotik damar sayısının A-FABP düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur [81]. Koroner arter hastalığı olan kişilerde yapılan başka bir çalışmada, serum A-FABP düzeyi ve koroner arter plak yükü arasında bir ilişki olduğu ve A-FABP' nin koroner ateroskleroz için bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir [82]. Ateroskleroz ile serum A-FABP düzeyi arasında bağımsız bir ilişki olduğunu gösteren bu çalışmalar, koroner arter hastalığı olan veya bizim çalışma grubumuza göre daha yaşlı, daha çok sigara kullanan, glisemik durumu daha kötü olan kısacası ateroskleroz açısından daha riskli hastalarda yapılmıştır. Çalışmamızdaki GDM öyküsü olan kadınların aterosklerotik risk faktörleri bahsedilen çalışmalardaki kadar belirgin değildir. Çalışmamızda, A-FABP düzeyi ve İMK arasında bağımsız bir ilişkinin saptanmamasının nedeni, katılanlarda henüz serum A-FABP düzeyi ile ilişkilendirebilecek kadar ileri derecelerde ateroskleroz olmaması olabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olmasıdır. Bu nedenle, bulgularımızın uzun dönemli prospektif çalışmalar yapılarak araştırılması gerekmektedir. Çalışmamıza katılanlar arasında 4 ve üzerinde pozitif MS kriter sayısı olan kadınların sayısı az olduğu için bu grup ile diğer gruplar arasındaki fark sağlıklı olarak değerlendirilememiş olabilir. Çalışmamıza katılanlar arasında GDM öyküsü olan diyabetik kadınların sayısının az olması çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır.

## **8. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Çalışmamızda, GDM öyküsü olan kadınlarda, MS, T2DM ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu bilinen A-FABP düzeyinin yüksek olduğu ilk defa gösterilmiştir. Serum A-FABP düzeyi, MS olan GDM öykülü kadınlarda daha yüksek saptanmıştır. GD öyküsü olan kadınlarda, karotis İMK' nın daha yüksek olduğu ve serum A-FABP düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

GDM öyküsü olan kadınlar, gebelikten sonraki dönemde kardiyovasküler risk faktörleri ve MS, T2DM gelişimi açısından yakından takip edilmelidirler. Serum A-FABP düzeyi, GDM öyküsü olan kadınlarda erken dönemde metabolik gelişmelerin değerlendirilmesi için kullanılabilir.



## 9. KAYNAKLAR

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1:S43-48.
2. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 2:B9-13.
3. Beischer NA, Oats JN, Henry OA et al. Incidence and severity of gestational diabetes mellitus according to country of birth in women living in Australia. *Diabetes*. 1991;40 Suppl 2:35-38.
4. Ferrara A, Hedderon MM, Quesenberry CP et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care*. 2002;25:1625-1630.
5. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care*. 2005;28:579-584.
6. Thorpe LE, Berger D, Ellis JA et al. Trends and racial/ethnic disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990-2001. *Am J Public Health*. 2005;95:1536-1539.
7. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S112-119.
8. Homko C, Sivan E, Chen X et al. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:568-573.

9. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N et al. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1008-1014.
10. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol.* 1993;264:E60-67.
11. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J et al. Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:E522-533.
12. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH et al. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. Heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of GLUT4 glucose transporters. *Diabetes.* 1993;42:1773-1785.
13. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21:103-113.
14. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol.* 1985;2:7-9.
15. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health.* 2001;91:436-440.
16. Bottalico JN. Recurrent gestational diabetes: risk factors, diagnosis, management, and implications. *Semin Perinatol.* 2007;31:176-184.

17. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet*. 2009;373:1789-1797.
18. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144:768-773.
19. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-553.
20. Jones CW. Gestational diabetes and its impact on the neonate. *Neonatal Netw*. 2001;20:17-23.
21. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87:134-145.
22. Yogev Y, Visser GH. Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14:77-84.
23. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1175-1182.
24. Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S et al. Gestational hypertension but not pre-eclampsia is associated with insulin resistance syndrome characteristics. *Hum Reprod*. 1999;14:219-223.
25. Wolf M, Sandler L, Muñoz K et al. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1563-1568.

26. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK et al. Response of pancreatic beta-cells to improved insulin sensitivity in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49:782-788.
27. Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T et al. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1053-1058.
28. Agarwal MM, Punnose J, Dhatt GS. Gestational diabetes: implications of variation in post-partum follow-up criteria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113:149-153.
29. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH et al. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:751-756.
30. Cho NH, Lim S, Jang HC et al. Elevated homocysteine as a risk factor for the development of diabetes in women with a previous history of gestational diabetes mellitus: a 4-year prospective study. *Diabetes Care*. 2005;28:2750-2755.
31. Kousta E, Lawrence NJ, Penny A et al. Implications of new diagnostic criteria for abnormal glucose homeostasis in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:933-937.
32. Lobner K, Knopff A, Baumgarten A et al. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2006;55:792-797.

33. Albareda M, Caballero A, Badell G et al. Metabolic syndrome at follow-up in women with and without gestational diabetes mellitus in index pregnancy. *Metabolism*. 2005;54:1115-1121.
34. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4004-4010.
35. Mikhail N. The metabolic syndrome: insulin resistance. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11:156-158.
36. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164:1066-1076.
37. Bo S, Monge L, Macchetta C et al. Prior gestational hyperglycemia: a long-term predictor of the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:629-635.
38. Lane HA, Smith JC, Davies JS. Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2:19-30.
39. Mack WJ, LaBree L, Liu C et al. Correlations between measures of atherosclerosis change using carotid ultrasonography and coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2000;150:371-379.
40. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432-1437.

41. Kousta E, Lawrence NJ, Godsland IF et al. Insulin resistance and beta-cell dysfunction in normoglycaemic European women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:289-297.
42. Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:2111-2115.
43. Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF et al. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3983-3988.
44. Bo S, Valpreda S, Menato G et al. Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? *Atherosclerosis*. 2007;194:e72-79.
45. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL et al. Effect of thiazolidinedione treatment on progression of subclinical atherosclerosis in premenopausal women at high risk for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1986-1991.
46. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes*. 2006;55:517-522.
47. Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C et al. Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31:e32.
48. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-194.

49. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108:414-419.
50. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:1070-1077.
51. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-359.
52. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23:469-480.
53. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
54. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev*. 2005;13:322-327.
55. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2548-2556.

56. Makowski L, Hotamisligil GS. The role of fatty acid binding proteins in metabolic syndrome and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16:543-548.
57. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science.* 2001;294:1871-1875.
58. Storch J, Veerkamp JH, Hsu KT. Similar mechanisms of fatty acid transfer from human and rodent fatty acid-binding proteins to membranes: liver, intestine, heart muscle, and adipose tissue FABPs. *Mol Cell Biochem.* 2002;239:25-33.
59. Tan NS, Shaw NS, Vinckenbosch N et al. Selective cooperation between fatty acid binding proteins and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating transcription. *Mol Cell Biol.* 2002;22:5114-5127.
60. Raza H, Pongubala JR, Sorof S. Specific high affinity binding of lipoxygenase metabolites of arachidonic acid by liver fatty acid binding protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161:448-455.
61. Coe NR, Simpson MA, Bernlohr DA. Targeted disruption of the adipocyte lipid-binding protein (aP2 protein) gene impairs fat cell lipolysis and increases cellular fatty acid levels. *J Lipid Res.* 1999;40:967-972.
62. Krusinova E, Pelikanova T. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82 Suppl 2:S127-134.
63. Makowski L, Boord JB, Maeda K et al. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nat Med.* 2001;7:699-705.



64. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ et al. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science*. 1996;274:1377-1379.
65. Uysal KT, Scheja L, Wiesbrock SM et al. Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2. *Endocrinology*. 2000;141:3388-3396.
66. Baar RA, Dingfelder CS, Smith LA et al. Investigation of in vivo fatty acid metabolism in AFABP/aP2(-/-) mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288:E187-193.
67. Scheja L, Makowski L, Uysal KT et al. Altered insulin secretion associated with reduced lipolytic efficiency in aP2-/- mice. *Diabetes*. 1999;48:1987-1994.
68. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM et al. The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. Macrophage expression of aP2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor gamma and IkappaB kinase activities. *J Biol Chem*. 2005;280:12888-12895.
69. Boord JB, Maeda K, Makowski L et al. Combined adipocyte-macrophage fatty acid-binding protein deficiency improves metabolism, atherosclerosis, and survival in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2004;110:1492-1498.
70. Xu A, Wang Y, Xu JY et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem*. 2006;52:405-413.

71. Tso AW, Xu A, Sham PC et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: a 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes Care*. 2007;30:2667-2672.
72. Stejskal D, Karpisek M. Adipocyte fatty acid binding protein in a Caucasian population: a new marker of metabolic syndrome? *Eur J Clin Invest*. 2006;36:621-625.
73. Haider DG, Schindler K, Bohdjalian A et al. Plasma adipocyte and epidermal fatty acid binding protein is reduced after weight loss in obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:761-763.
74. Xu A, Tso AW, Cheung BM et al. Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study. *Circulation*. 2007;115:1537-1543.
75. Yeung DC, Xu A, Cheung CW et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1796-1802.
76. Mohlig M, Weickert MO, Ghadamgadai E et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is associated with markers of obesity, but is an unlikely link between obesity, insulin resistance, and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome women. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:195-200.
77. Kralisch S, Stepan H, Kratzsch J et al. Serum levels of adipocyte fatty acid binding protein are increased in gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:33-38.

78. Tuncman G, Erbay E, Hom X et al. A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:6970-6975.
79. Furuhashi M, Tuncman G, Gorgun CZ et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. *Nature*. 2007;447:959-965.
80. Fu Y, Luo N, Lopes-Virella MF et al. The adipocyte lipid binding protein (ALBP/aP2) gene facilitates foam cell formation in human THP-1 macrophages. *Atherosclerosis*. 2002;165:259-269.
81. Rhee EJ, Lee WY, Park CY et al. The association of serum adipocyte fatty acid-binding protein with coronary artery disease in Korean adults. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:165-172.
82. Miyoshi T, Onoue G, Hirohata A et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein is independently associated with coronary atherosclerotic burden measured by intravascular ultrasound. *Atherosclerosis*.
83. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
84. Verma A, Boney CM, Tucker R et al. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3227-3235.
85. Cabre A, Lazaro I, Girona J et al. Fatty acid binding protein 4 is increased in metabolic syndrome and with thiazolidinedione treatment in diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2007;195:e150-158.