

**SEKONDER SÜLFONİLÜRE YETERSİZLİĞİ GELİŞMİŞ
TİP 2 DİYABETES MELLİTUSTA İNSÜLİN TEDAVİSİYLE
GLİKOTOKSİSİTENİN DÜZELTİLMESİNİN
İNERLÖKİN-1BETA, İNERLÖKİN 12 VE
CRP ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

**Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gaziantep Üniversitesi**

**Özlem TIRYAKI
Aralık-2004**

ÖZ**SEKONDER SÜLFONİLÜRE YETERSİZLİĞİ GELİŞMİŞ TİP 2 DİABETES MELLİTUSTA İNSÜLİN TEDAVİSİYLE GLİKOTOKSİSİTENİN DÜZELTİLMESİNİN İNTERLÖKİN-1BETA, İNTERLÖKİN 12 VE CRP ÜZERİNE ETKİSİ**

Tiryaki, Özlem

Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ersin Akarsu

Aralık 2004, 65 Sayfa

Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne başvuran sekonder sülfonilüre yanıtızsızlığı gelişmiş tip 2 diyabetli hastalarda, beta hücre apoptozisinde rol oynadığı ileri sürülen interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-12 (IL-12) gibi sitokinlerin ve bir inflamasyon göstergesi olan CRP'nin rolü olup olmadığı incelenerek, bu patogenetik mekanizmalar üzerine insülin tedavisinin etkisinin gösterilmesi amaçlandı. Çalışmaya sekonder sülfonilüre yetersizliği gelişmiş ve belirgin hiperglisemisi olan 48 hasta dahil edildi. Bu hastalara 3 günlük intravenöz insülin infüzyonu ve bunu takiben 6 ay süreyle multipl subkutan insülin (MSKİ) tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi, 3 günlük insülin infüzyonu sonrası ve MSKİ tedavisi sonrası, serumda IL-1 β ve IL-12 çalışıldı. IL-1 β ve IL-12 düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışıldı. C-reaktif protein (CRP) düzeyleri insülin tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında değerlendirildi. CRP ölçümleri nefelometrik yöntemle yapıldı. Ortalama serum IL-1 β düzeyleri tedavi öncesine (7.5 \pm 7.1 pg/ml) göre, 3 günlük insülin infüzyonu tedavisinden sonra (4.12 \pm 4.68 pg/ml) nispeten azalmıştır. Bu azalma 6 aylık tedavi sonrası (2.2 \pm 0.9 pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.005). Ortalama serum IL-12 düzeylerinde tedavi öncesine (136.9 \pm 58.1 pg/ml) kıyasla insülin infüzyonu sonrası (135.2 \pm 45.3pg/ml) önemli bir değişiklik olmadı. Bununla birlikte IL-12 düzeyleri 6 aylık MSKİ tedavisi sonrasında (113.3 \pm 53.6 pg/ml) daha belirgin bir azalma gösterdi, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Ortalama CRP düzeylerinde, tedavi öncesine göre (8.9 \pm 7.2 mg/l) 6 aylık MSKİ tedavisi sonrası (5.8 \pm 5.5 mg/l) anlamlı bir azalma görüldü (p<0.05). HOMA-İR değerlerinde, tedavi öncesine göre

(17.5±12.2) yoğun insülin tedavisinin 3. ayında (5.4±3.7) anlamlı azalma saptandı (p<0.005). Başlangıçta glisemik kontrolü sağlamak için verilen MSKI tedavisi günlük dozunun (101.66±24.45 IU/ml), 6 aylık tedavi sonunda (75.83±24.33 IU/ml) anlamlı olarak azaldığı görüldü (p<0.005). Başlangıçtaki HbA_{1c} değerlerine kıyasla (11.1±1.9), altı aylık MSKI tedavisi sonrasındaki ortalama HbA_{1c} değerlerindeki azalma da (7.5±1.9) istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

Sonuç olarak, sekonder sülfonilüre yetersizliği gelişmiş hastalarda, intensif insülin tedavisinin, β-hücre rezervini korumada faydalı olabildiği kanısına varıldı. Böylece β -hücrelerine daha uzun dönem fonksiyonlarına devam etme fırsatı sağlanabilir. β -hücre apoptozisiyle ilişkili olan sitokinlerden özellikle IL-1β düzeylerinin insülin tedavisiyle azalma göstermesi, bu sitokinin tedavinin etkinliğini izlemek için bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, CRP düzeyleri de birlikte kullanılacak bir gösterge olabilir.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus, sekonder sülfonilüre yetersizliği, intensif insülin tedavisi, beta hücre rezervi, interlökin-1β, interlökin 12, C-reaktif protein

ABSTRACT**CORRECTION OF GLUCOTOXICITY, AND ITS EFFECT ON
INTERLEUKIN-1BETA, INTERLEUKIN 12 AND
CRP WITH THE TREATMENT OF
INSULIN IN PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
DEVELOPED SECONDARY SULFONYLUREA FAILURE**

Tiryaki, Ozlem

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Supervisor: Assoc. Prof.Dr. Ersin Akarsu

December 2004, 65 Pages

Patients in whom secondary sulfonylurea insufficiency developed and hyperglycemia were not be able to be controlled, were enrolled in this study. The influence of interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-12 (IL-12) which are considered to play a role in β -cell destruction and along with how some of inflammation indicators play a role in this process were aimed. 48 patient having significant hyperglycemia in whom secondary sulfonylurea insufficiency developed were included in this study. Given 3 day intravenous insulin infusion, multiple subcutane insulin (MSCI) treatment was administered for 6 months. Prior to the treatment, end of the 3 day long intravenous insulin infusion and after the MSCI treatment, IL-1 β and IL-12 were studied in serum. Levels of C-reactive protein (CRP) and insulin were evaluated at the sixth month of the treatment and measured with

nephelometric method. Median serum IL-1 β levels (7.5 ± 7.1 pg/ml) after the 3 day long insulin infusion treatment (4.12 ± 4.68 pg/ml) were getting to reduce (2.2 ± 0.9 pg/ml), and this decrease was statistically significant after the 6 month long treatment ($p < 0.005$). When compared with prior to the treatment (113.27 ± 53.64 pg/ml), end of the insulin infusion treatment no moderation were detected in median IL-12 levels (136.9 ± 58.1 pg/ml), whereas after the 6 month significant reduction (113.3 ± 53.6 pg/ml) were seen with MSCI treatment, but this was not statistically significant ($p > 0.05$). After the 6 months therapy statistically significant moderation was observed in median CRP levels (8.9 ± 7.2 mg/l) as compared with prior to the treatment (5.8 ± 5.5 mg/l) ($p < 0.05$). As to HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment) levels (17.5 ± 12.2), at the third month of the of intensive insulin therapy significant reduction were observed when compared before the treatment (5.4 ± 3.7) ($p < 0.005$). Also after the sixth month treatment initially given the dose of MSCI (101.66 ± 24.45 IU/ml) were observed to reduce significantly (75.83 ± 24.33 IU/ml) ($p = 0.09$).

As a result, patients in whom secondary sulfonylurea insufficiency developed, it is decided that the intensive insulin treatment was beneficial for the prevention of β cell reserve. Hence β -cells are able to be provided to function more longer. Since, of cytokines, especially IL-1 β levels which are associated with destruction of B-cells, have been reduced with insulin treatment. We consider that of IL-1 β levels might be used as a parameter to observe effectiveness of the treatment.

Key Words: Type 2 Diabetes Mellitus, Secondary sulfonylurea failure, intensive insulin treatment, beta cell reserve, interleukin-1 β , interleukin-12, C-reactive protein

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı hazırlayan ve araştırmanın planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda bana danışmanlık yaparak yardımlarını esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Ersin Akarsu'ya, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yalçın Kepekçi'ye, mesai arkadaşım Dr. Hakan Büyükhatoğlu'na ve Dr. Ayten Oğuz'a, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma ve her konuda beni destekleyen aileme yardımlarından dolayı sonsuz teşekkürler.

Dr. Özlem Tiryaki

KISALTMALAR

ADA	: American Diabetes Association
APG	: Açlık Plazma Glikozu
BAG	: Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
CRP	:C-reaktif protein
DM	:Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HbA _{1c}	: Hemoglobin A _{1c}
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	: Human Lökosit Antijen
HOMA-IR	:Homeostazis model of assesment-insülin direnci
pIL	: İnterlökin
IV	: İntravenöz
İVGTT	: İntravenöz glikoz tolerans testi
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
Mİ	: Myokard infarktüsü
MSKİ	: Multipl subkutan insülin
NEFA	: Nonesterifiye yağ asidi
NF-B	: Nükleer transkripsiyon faktör-B
NK	: Naturel killer
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
PAI-1	: Plasminojen aktivatör inhibitör tip-1
SYA	: Serbest Yağ Asidi
TG	: Trigliserid
TNF- α	: Tümör nekroz faktör α
TÜDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
VKI	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok küçük dansiteli lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:.. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması	4
Tablo 2: Diabetes mellitus Tanı Kriterleri	6
Tablo 3: DM açısından yüksek risk grupları (DSÖ)	6
Tablo 4: İnsülin direncinin yüksek kan basıncı oluşturma mekanizmaları	18
Tablo 5: İnsülin direnci sonuçları	19
Tablo 6: İnsülin Direnci Ölçüm Metodları	27
Tablo 7: Tip 2 diyabetli hastaların klinik ve demografik özellikleri	33
Tablo 8: Tip 2 diyabetli hastaların glikoz ve insülin değerlerinin ortalaması	33
Tablo 9: Tip 2 diyabetli hastaların ortalama total kolesterol, LDL-kolesterol ve TG düzeyleri	34
Tablo 10: Tip 2 diyabetli hastaların ortalama günlük İnsülin tedavi dozu, HOMA-İR ve HbA _{1c} değerleri	34
Tablo 11: Tip 2 diyabetli hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama serum C-peptid, ve IL-12 düzeyleri	35
Tablo 12: Tip 2 diyabetli hastaların insülin tedavisinden 3 gün sonra ve 6 ay sonraki C-peptid ve IL-12 düzeyleri	35
Tablo 13: Tip 2 diyabetli hastaların tedavi öncesi ve İnsülin tedavisinden 6 ay sonraki C-peptid ve IL-12 düzeyleri	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İnsülinin karaciğer glikoz yapımını direkt ve indirekt yollarla baskılaması	9
Şekil 2: Obezitede insülin direncinin olası mediatörleri	15
Şekil 3: Tip 2 diyabetli hastaların tedavi öncesi ve insülin tedavisinin 6. ayında HOMA-İR	36
Şekil 4: Diyabetli hastalarda tedavi öncesi, tedavinin 3. gününde ve tedavinin 6. ayında ortalama IL-12 düzeyleri	36
Şekil 5: Tip 2 diyabetli hastalarda tedavi öncesi, tedavinin 3. gününde ve tedavinin 6. ayında ortalama IL-1 β düzeyleri	37
Şekil 6: Tip 2 diyabetli hastaların tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonraki CRP düzeyleri	37

İÇİNDEKİLER

ÖZ	i
ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ	v
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes mellitusun tanımı	3
2.2. Diabetes mellitusun sınıflaması	4
2.3. Bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ve Bozulmuş açlık glikozu (BAG)	5
2.4. Diabetes mellitus tanı kriterleri	6
2.5. Tip 2 diabetes mellitus epidemiyolojisi	7
2.6. Tip 2 diabetes mellitusun patogenezi	7
2.6.1. Karaciğerde glikoz metabolizması	8
2.6.2. Kasta glikoz metabolizması	10
2.6.3. Yağ dokusunda glikoz metabolizması	11
2.6.4. Obezite ve tip 2 diyabet	13
2.6.5. Hipertansiyon ve insülin direnci	16
2.6.6. Tip 2 diabetes mellitusta insülin salgılanması	20
2.7. IL-1 β ve IL-12'nin hiperglisemi ve β hücre fonksiyonu üzerine etkisi	21
2.8. Sekonder sülfonilüre yetersizliği	24
2.9. İnsülin direncinin ölçüm yöntemleri	26
2.10. Diyabet ve C-reaktif protein	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hastalar	29
3.2. Ölçümler ve yöntem	30
3.3. İnterlökin-1 beta tayini	31
3.4. İnterlökin-12 tayini	31

3.5. İstatistiksel yöntem	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	49

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM); insülinin salgısında, etkisinde veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan ve klinikte hiperglisemi ile seyreden bir grup metabolik bozukluktur.

Gelişmekte olan ülkelerde %2-5, gelişmesini tamamlamış endüstri ülkelerinde %5-10 oranında görülmektedir. Ülkemizde diyabete %7.2, bozulmuş glikoz toleransına %6.7 oranında rastlanması nedeniyle toplumumuz açısından da önemli bir sağlık problemi olduğu ortadadır.

Diyabetteki kronik hiperglisemi uzun dönemde gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar gibi çeşitli organların disfonksiyon, harabiyet ve yetmezliğine neden olabilir. Tip 2 diyabetli hastalar diyabeti olmayanlara göre daha yüksek koroner arter hastalığı, inme, böbrek yetersizliği ve periferik damar hastalığı riskine sahiptir. Bu nedenle diyabet mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir hastalıktır.

DM; Amerika'da ölüm nedenleri arasında dördüncü, Avrupa'da 20 yaş üstü körlük nedenleri arasında birinci sırayı almaktadır. Diyabet nontravmatik ekstremitte amputasyonlarının ve son dönem böbrek hastalıklarının yarısının, koroner kalp hastalıklarının üçte birinin sorumlusudur. Diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonları nedeniyle erken dönemde tanınması ve etkin tedavisi gerekmektedir.

Tip 2 DM'de günümüzde en sık kullanılan hipoglisemik ajanlar olan sülfonilürelere primer ve sekonder direnç oranı oldukça fazladır. Özellikle de sekonder sülfonilüre yanıtızsızlığı, bu ilaçların uzun süre kullanımında beklenen bir durumdur. İlerleyici beta hücre yetmezliği söz konusu ise insülin tedavisine geçmek gereklidir.

Glikoz toksisitesi, insülin direncinin gelişmesine ve azalmış insülin salınımına neden olan iyi tanımlanmış bir durumdur. Hiperglisemi beta hücre fonksiyonunda azalma ve insülin etkisine direnç gelişimine yol açmaktadır. Kötü kontrollü diyabetlilerde iyi glisemik kontrol sağlanması insülin salınımını ve insülin direncini düzeltebilmektedir. İnsülin tedavisi glikoz toksisitesini ortadan kaldırmak ve diğer

tedavi yöntemlerinin etkinliğini tekrar sağlamakta etkili olabilir. Belirgin hiperglisemiye düzeltebilmek için uygulanan yöntemlerden birisi de geçici insülin tedavisidir.

Geçici insülin tedavisinin amacı; ağır hiperglisemisi olan vakalarda glisemik kontrolün sağlanması, glikoz toksisitesinin üstesinden gelinmesi ve dekompanze olmuş hastalarda regülasyonun tekrar sağlanmasıdır.

Tip 2 diyabetli hastalarda kötü glisemik kontrol nedeniyle mikro ve makrovasküler komplikasyonlar sık olarak gelişmekte; buna bağlı mortalite ve morbidite sık görülmektedir. Bu nedenle bu hastaların yakın takibi ve tedavisi önemlidir. En az bu yaklaşım kadar önemli olan diğer bir konu da, oral hipoglisemik ajanlarla etkin tedavi sağlanamayan hastalarda vakit geçirmeden insülin tedavisine geçilmesidir. İnsülin tedavisiyle amaç, glikoz seviyelerini ve bazal glikoz yapımını düşürerek, insülin salınımında ve etkisinde düzelmeye sağlamaktır. Tip 2 DM'de gittikçe ilerleyen bir tarzda beta hücre yetersizliği oluşması kaçınılmazdır. Bu patolojik süreçle ilgili çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Tip 2 diyabeti olan kişilerde beta hücre apoptozisi göstergesi olan interlökin-1 β ve interlökin-12 ile ilgili çalışmalara tip 1 DM'de daha çok rastlanmakla birlikte, tip 2 DM'de rolleri yeterince ortaya konulmamıştır. Beta hücre yıkımı ve yetersizliğiyle ilgili incelenmesi gereken bir başka mekanizma ise inflamasyondur.

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne başvuran sekonder sülfonilüre yanıtı zıllığı gelişmiş tip 2 diyabetli hastalarda, beta hücre apoptozisinde rol oynadığı ileri sürülen IL-1 β ve IL-12 gibi sitokinlerin ve bir inflamasyon göstergesi olan CRP'nin rolü olup olmadığı incelenerek, bu patogenetik mekanizmalar üzerine insülin tedavisinin etkisi değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS'UN TANIMI

Diabetes mellitus; insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her iki mekanizmadaki defektler sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemi ile seyreden bir grup metabolik hastalıktır (1). Diyabetteki kronik hiperglisemi uzun dönemde gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar gibi çeşitli organların disfonksiyon, harabiyet ve yetmezliğine neden olabilir.

DM gelişiminde birçok patolojik süreç vardır. Bunlar beta hücrelerinin otoimmün yıkımı, bunu izleyen insülin eksikliği ve insülin etkisine karşı direnç gelişimidir. Diyabetteki karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluklarının temeli, insülinin hedef dokulardaki etkisinin yetersizliğine bağlıdır. İnsülin salınımında bozukluk ve insülin etkisindeki yetersizlik sıklıkla aynı hastada birlikte bulunur. Çoğunlukla hangi anormalliğin hipergliseminin primer sebebi olduğu bulunamaz (1).

Belirgin hiperglisemi semptomları; poliüri, polidipsi, kilo kaybı, artmış iştah ve görme bozukluklarıdır. Büyümede duraklama ve çeşitli enfeksiyonlara yatkınlık kronik hiperglisemiye eşlik edebilir. İyi kontrol edilemeyen diyabet; hayatı tehdit edici ketoasidoz veya nonketotik hiperozmolar koma gibi akut sonuçlara neden olabilir.

Diyabetin uzun dönem komplikasyonları: görme kaybı ile giden retinopati; renal yetmezliğe yol açan nefropati; ayak ülseri, amputasyon ve Charcot eklemi riskini arttıran nöropati ile gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomlar ve seksüel disfonksiyon yapan otonom nöropatidir. Diyabetli hastalarda aterosklerotik, kardiyovasküler, periferik damar ve serebrovasküler hastalıkların insidansı artmıştır. Diyabetli hastaların çoğunda hipertansiyon ve lipoprotein metabolizma bozuklukları bulunur (2).

Diyabetli vakaların çoğu iki etiyopatogenetik kategoriye ayrılır: Tip 1 diyabet, insülin sekresyonunun mutlak eksikliği sonucu oluşur. Bu tip diyabet gelişme riski yüksek olan bireylerde, pankreas adacıklarında meydana gelen otoimmün olaylar

sonucunda ortaya çıkan serolojik ve genetik belirteçler ile tanınır. Diğer ve daha sık görülen tip 2 diyabette sebep; insülin etkisine karşı direnç ve yetersiz insülin sekresyonudur (2).

2.2 DİABETES MELLİTUSUN SINIFLAMASI

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından 1997 yılında önerilen etiopatogeneze göre olan sınıflama (2) Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (ADA, 1997)

1. Tip 1 diabetes mellitus
a. İmmunolojik
b. İdiyopatik
2. Tip 2 diabetes mellitus
a. İnsülin direnci
b. İnsülin salgı bozukluğu
3. Diğer spesifik tipler
a. Beta hücre fonksiyonlarına ilişkin genetik defektler
b. Ekzokrin pankreas hastalıkları
c. İnsülin etkisinde genetik defekt
d. Endokrinopatiler
e. İlaç veya kimyasal ajanlara bağlı
f. Enfeksiyonlar
g. İmmun diyabetin bilinmeyen formları
h. Diyabetin eşlik ettiği diğer genetik sendromlar
4. Gestasyonel diabetes mellitus
5. Bozulmuş glikoz toleransı

2.3. BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI (BGT) VE BOZULMUŞ AÇLIK GLİKOZU (BAG)

ADA, 2004 yılında (3) diyabet tanısında üzerinde uzlaşılan kriterler kadar glikoz seviyeleri yüksek olmasa da normale göre yüksek olan bir ara grup tanımlamıştır. Bu tanımlanan grupta açlık plazma glikoz düzeyleri ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/L) ile < 126 mg/dl (7,0 mmol/L) arasında veya Oral Glikoz Tolerans Testinde (OGTT) 2. saat değerleri ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/L) ile < 200 mg/dl (11,1 mmol/L) arasındadır. Açlık plazma glikozu (APG) değerlerine göre aşağıdaki tanımlamalar yapılmıştır:

- APG < 100 mg/dl (5,6 mmol/L) = Normal açlık plazma glikozu
- APG = 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L) arasında ise = Bozulmuş Açlık Glikozu (BAG)
- APG ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L) = Diabetes mellitus tanı ihtimali

OGTT için kullanılan kategoriler aşağıdaki gibidir:

- 2 saatlik glikoz yüklemesi < 140 mg/dl (7,8 mmol/L) = Normal glikoz toleransı
- 2 saatlik glikoz yüklemesi 140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/L) = Bozulmuş glikoz toleransı (BGT)
- 2 saatlik glikoz yüklemesi > 200 mg/dl (11,1 mmol/L) = Diabetes mellitus tanısı düşünülmeli

BAG ve BGT'li hastalar "pre-diyabetik" olarak kabul edilir. Çünkü bu kişilerde diyabet gelişim riski kısmen yüksektir. Gebelik haricinde BAG ve BGT kendi başlarına klinik antiteler değildir ama ileride gelişebilecek diyabet ve buna bağlı kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleridir. Tablo 3'de gösterilen hastalıkların herhangi birisinde ara basamak olarak gözlenebilir. BAG ve BGT'li obezite (özellikle abdominal ve visseral obezite), dislipidemi (Trigliserid (TG) yüksekliği ve HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) düşüklüğü) ve hipertansiyonu içeren insülin direnci sendromuyla (İDS) ilişkili olabilir. Medikal beslenme tedavisiyle %5-10 oranında kilo kaybı sağlanması, egzersiz ve bazı farmakolojik ajanların BGT'li hastalarda diyabet gelişimini geciktirdiği bilinmektedir. Fakat bu önlemlerin kardiyovasküler riski azaltma yönündeki etkileri günümüzde hala net değildir.

BGT'li hastaların çoğunluğu günlük hayatlarında öglisemiktir. BAG veya BGT'li hastaların normal veya normale yakın HbA_{1c} seviyeleri olabilir. BGT'li hastalarda sadece standardize OGTT'de kullanılan glikoz seviyelerinde hiperglisemi ortaya çıkabilir.

2.4. DİABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

Diabetes mellitus tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Diyabet tanısı koymanın üç yolu mevcuttur ve tanı kriterlerinden birinde hiperglisemi saptanamamışsa tabloda verilen diğer herhangi bir metodla, takip eden günde teyid edilmelidir. Diyabet tanısı için HbA_{1c} bu dönemde tavsiye edilmez. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından DM için yüksek risk taşıyan kişiler (4) Tablo 3'de gösterilmiştir. Bu yüksek riskli kişilerin OGTT ile takip edilmesi önerilmiştir.

Tablo 2: Diabetes mellitus tanı kriterleri

1. Diyabet semptomları ile birlikte herhangi bir anda kan şekerinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) olması. Diyabetin klasik semptomları olan poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybının eşlik etmesidir.
2. Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Açlık terimi, son 8 saat içinde hiçbir kalorik alım yapılmamasıdır.
3. OGTT sırasında 2. saatte yüklenmiş glikozun ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) olması. Test DSÖ'ü tarafından tarif edildiği şekilde (75 gr glikoz anhidroza eşdeğer glikoz yükünün suda çözülmesi ile) yapılmalıdır.

Tablo 3: DM açısından yüksek risk grupları (DSÖ) (4)

1. Tip 2 DM'lilerin birinci dereceden akrabaları
2. Ailede genetik yüklülük (ailede yoğun tip 2 DM'li varlığı)
3. Kırsal alandan kentsel alana göç edenler veya aktif bir yaşamdan pasif bir yaşama dönmüş kişiler
4. Beden kitle indeksi 27 kg/m^2 üzerinde ve bel kalça oranı 1.0'den büyük olan obez ve/veya android obezler
5. Daha önce gestasyonel diyabet saptanmış olan ve iri bebek doğuran kadınlar (>4 kg bebek)
6. İnsülin direnci sendromu olan kişiler
7. Sekonder diyabete yol açabilecek hastalığı olanlar
8. Diyabetojenik ilaç kullananlar
9. Glikozürisi bulunan kişiler

Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) düzeylerinin diyabet tanısında kesinlikle yeri yoktur. En önemli nedeni standardize edilmiş HbA_{1c} değerinin olmaması ve HbA_{1c} ile gerek APG gerekse 2. saat plazma glikozu arasında korelasyonun olmamasıdır. Ancak HbA_{1c} düzeyi diyabet tedavisini izlemede hala çok etkin bir methodtur.

2.5. TİP 2 DİABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİSİ

Tip 2 diyabet tüm dünyada en sık rastlanan diyabet formudur. Diyabetli populasyon arasında ise tip 2 DM görülme sıklığı %80-90 arasında değişmektedir (5,6).

Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik olduğu için gelişmiş ülkelerde bile bilinen diyabetlilerin bilinmeyen diyabetlilere oranı 2/1'dir (7,8).

DSÖ ve epidemiyoloji otoritelerinin 1993 ve 1995 yıllarında yapmış olduğu tahminlere dayanarak gelişmekte olan toplumlar başta olmak üzere; dünyanın hemen her yanında tip 2 diyabet epidemisinden bahsedilmeye başlanmıştır. Bu çalışmalara göre 100 milyon civarındaki diyabetli sayısının önümüzdeki 10 yılın sonunda 200 milyona ve 21. yüzyılın ilk çeyreğinde ise 300 milyona ulaşacağı beklenmektedir (6,9).

ABD'de yapılan çalışmalarda 20-74 yaş grubu toplumda diyabet prevalansı %6.6 bulunmuş ve bilinmeyen diyabet olgularının %50 civarında olduğu bildirilmiştir (10). Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması'na (TÜRDEP) göre; 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7.2, BGT ise %6.7 bulunmuştur (11). Bilinmeyen diyabet oranının %30 civarında olduğu gözlenmiştir (12).

Tip 2 diyabet genel olarak orta yaş grubu ve yaşlıların hastalığıdır (13). Bununla beraber, son yıllarda bazı etnik gruplarda genç erişkin ve adölesan gruplarda da sıklığı artmaktadır (8,14-15). Ancak bu son grubun erişkin yaşlarda görülen tip 1 diyabet formlarından ayrımının iyi yapılması gerekir (16).

2.6. TİP 2 DİABET MELLİTUSUN PATOGENEZİ

Tip 2 DM; insülin duyarlılığı ve insülin sekresyonu arasındaki dengesizlikten doğan ve dünyada en sık rastlanan hiperglisemik bir durumdur.

Tip 1 DM'un aksine tip 2 DM'de aile öyküsü sıktır. Genetik faktörler tip 1'e göre çok daha önemlidir. Aynı yumurta ikizlerinde konkordans %90-100 olarak

bildirilmiştir. Diğer taraftan tip 2 diyabet ile HLA arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (17).

Tip 2 diyabetin patogeneğinde genetik ve çevresel faktörlerin birbiriyle etkileşimi söz konusudur. Çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle aşırı kalori alımının yol açtığı obezite ve sedanter yaşamın önemli olduğu bilinmektedir. Genetik, çevresel ve patofizyolojik faktörlerin arasındaki etkileşimin klinik olarak tip 2 diyabeti nasıl başlattığı kesin olarak bilinmemektedir.

Patofizyolojisi açısından tip 2 diyabetli kişilerde 3 önemli anormallik gösterilmiştir:

1. Periferik dokularda, insülin etkisine karşı direnç; özellikle kas, yağ dokusu ve karaciğerde
2. İnsülin sekresyonunda bozukluk
3. Karaciğerde glikoz yapımının artışı

Bu hastalığa kas, karaciğer ve yağ dokusundaki insülin etkisini düzenleyen yollardaki hasar ya da pankreas beta hücrelerinin insülin sekresyon fonksiyonunda bozukluk neden olabilir. Yaygın görülen bir form olan tip 2 diyabet için ortak görüş; farklı patojenik mekanizmaların rol oynadığı, anormal insülin sekresyonu ve insülin direncinin birlikteliğinin bu hastalığa yol açtığıdır.

2.6.1. Karaciğerde Glikoz Metabolizması

Tip 2 diyabet açlık ve postprandiyal hiperglisemi ile karakterizedir. Açlık plazma glikoz konsantrasyonu, karaciğerde glikoz yapımı ile periferik dokularda glikoz kullanımı arasındaki dengeye bağlıdır. Yemekten sonra hiperglisemi olur ve insülinin etkisiyle periferik dokulara glikoz girişi sağlanır. Aynı zamanda, endojen glikoz yapımında azalma olur. Çalışmalarda endojen glikoz yapımına böbreğin de %25 oranında katkıda bulunduğu gösterilmiştir (18,19).

Tip 2 diyabette primer defektlerden biri özellikle karaciğerdeki glikoz yapımındaki bozukluktur. Karaciğerden glikoz iki yolla sağlanır. Birincisi; depolanan glikojenden glikojenoliz yoluyla, diğeri ise iskelet kasından salınan 2 ve 3 karbonlu substratlardan glikoneojenez yoluyla (20,21).

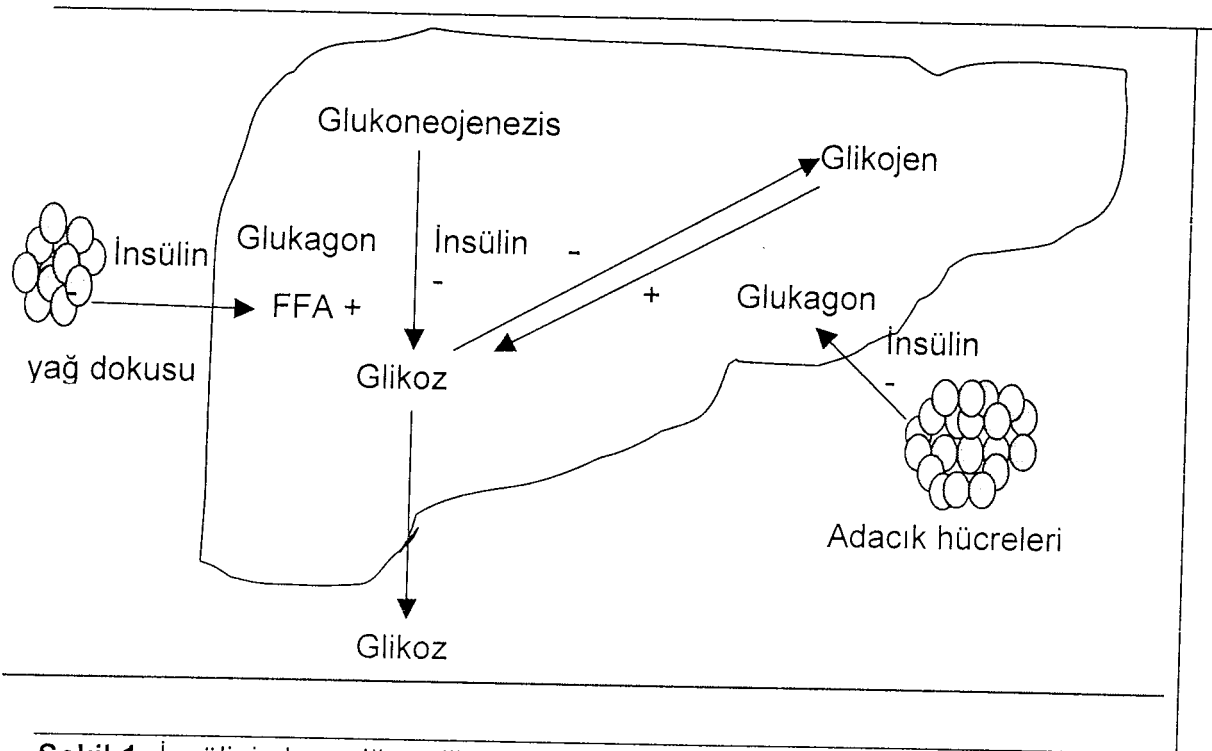
Diyabeti olmayanlarda gece boyu açlık esnasında karaciğerden saatte 8 g glikoz salınır. Normal insanlarda gece boyu açlık esnasında "C13 nükleer magnetik rezonans spektroskopisiyle" ölçülen karaciğerdeki glikoz yapımına

katkının %50-96'sı glikojenoliz ile geri kalanında glikoneojenez ile sağlandığı gösterilmiştir (22,23).

Karaciğerde glikoz yapımını primer olarak düzenleyen; glukagon ve insülin arasındaki etkileşimdir. Bu etkileşime göre glikoz yapımı ya baskılanır ya da aktive olur (24).

İnsülinin etkisiyle karaciğerden glikoz yapımının azalması normal glikoz dengesinin sürdürülmesi için önemli bir mekanizmadır (25,26). Normal şartlar altında glikoz yapımı insülin ile baskılanır ve glikojenoliz yolu direkt inhibe olur (27). Yine normal şartlarda glukagon artışıyla insülinin etkileri baskılanır ve karaciğerde glikojenoliz yoluyla glikoz yapımı artar (28).

İnsülin artışı endojen glikoz yapımını, hem direkt hem de indirekt mekanizmalarla azaltır (Şekil 1)(29).



Şekil 1: İnsülinin karaciğer glikoz yapımını direkt ve indirekt yollarla baskılaması

İnsülinin direkt etkisi

Glikojenoliz azalır
Glikoneojenez azalır

İnsülinin indirekt etkisi

FFA'nin karaciğerden salınımı azalır
Glukagon sekresyonu azalır

Direkt etkiyle portal kandaki insülin, fosfodiesteraz aktivitesini arttırarak glikojenolizi inhibe eder ve glikoz yapımını baskılar (30,31). Ayrıca insülin; insülin bağımlı fosforilasyon yoluyla fosfoenolpirüvat karbokinaz aktivasyonunu da inhibe ederek glikoneojenezi de doğrudan baskılar (32,33).

İnsülin dolaylı veya periferik etkisi ile karaciğerde glikoz yapımını iki yolla kontrol eder. Bunlardan birincisi, insülin pankreas üzerine sistemik ve parakrin etki ile alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu azaltır (34,35). Glukagon sekresyonunun azalmasıyla glikojenoliz ve glikoneojenez aktivasyonu azalır. İnsülinin ikinci etkisi ise; periferde lipolizi baskılayarak serbest yağ asidi (SYA) düzeyini azaltmasıdır (36). Glukagon sekresyonunun baskılanması ve SYA'ların azalmasıyla karaciğerde glikoz yapımı azalır (37).

Karaciğerde insülin direnci tip 2 diyabetteki hiperglisemide önemli rol oynar (38-41). Karaciğerde glikoz yapımıyla, açlık hiperglisemisi arasında doğrudan ilişki vardır (42). Tip 2 diyabetli hastalarda hastalığın erken evrelerinde Karaciğerden glikoz yapımı artmıştır (43). Metformin ile tedavi edilen hastalarda karaciğerde glikoz yapımının baskılandığı ve glikoz toleransının iyileştiği yönünde sonuçlar vardır (44). Tip 2 diyabetli kişilerde insülinin hem doğrudan hem de dolaylı etkilerindeki değişikliklerin karaciğerde glikoz yapımı artışında rol oynadığı açıktır (45). Periferik insülin direnci, tip 2 diyabetlilerde karaciğerde glikoz yapımının artışında büyük rol oynar. İnsülin direnci olan kişilerde glukagon düzeylerinde baskılanmanın bozulduğu, bu bozukluğun neticesinde endojen glikoz yapımının arttığı gösterilmiştir (46).

2.6.2. Kasta Glikoz Metabolizması

Sağlıklı insanlarda glikoz kullanımının %75-80'inden iskelet kasının sorumlu olduğu gösterilmiştir. Kasa glikoz girişini sağlayan molekül insüline duyarlı glikoz taşıyıcısı GLUT 4'tür (47). Glikoz hücre içine taşınınca büyük bir kısmı glikojen şeklinde depolanır. Burada anahtar enzim glikojen sentetazdır (Oksidatif olmayan glikoz metabolizması). Diğer taraftan pirüvat dehidrogenaz ile CO₂ ve H₂O'ya kadar "Krebs Siklusu" yoluyla metabolize olur (Oksidatif glikoz metabolizması) (48). Çok az bir kısmı da laktat ve lipide dönüşür. Beslenme esnasında kasta total glikoz metabolizması saatte 25 g'dir. Bunun %60'ı oksidatif olmayan, %40'ı oksidatif yolla olur. Tip 2 diyabette kasta insülin ile uyarılan glikoz metabolizması yaklaşık %45 azalmış olup, bunun %35'i oksidatif olmayan, %10'u oksidatif metabolizma yolu ile olur. Buna karşın hafif tip 2 diyabet ve BGT'de yalnızca oksidatif olmayan metabolizmada azalma saptanabilir.

Yapılan birçok çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda insülin ile uyarılmış glikoz kullanımındaki bozukluğun en fazla iskelet kasında olduğu gösterilmiştir (49-51).

İskelet kası yemek sonrası glikoz kullanımının olduğu başlıca yerdir. Burada depolanarak saklanır ve glikoz depolanmasındaki primer mekanizma glikojene dönüştürülmesidir. Çalışmalarda kullanılan hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniğiyle tip 2 diyabeti olsun ya da olmasın insülin rezistanslı kişilerde, nonoksidatif glikoz kullanımına bağlı yetersizlik primer olarak kasta olup glikojen sentez defekti vardır (52,53). İnsülin sinyal sisteminde çok sayıda bozukluk tanımlanmasına rağmen kastaki insülin direncinde primer defekt hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. İnsülin reseptör bağlanması herhangi bir major bozukluk olmaması ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde minör bir azalmanın olması reseptörlerdeki bu değişikliklerin muhtemelen sekonder olarak geliştiğini göstermektedir. Bu nedenlerle kastaki insülin direncinin post reseptör düzeyinde olduğu düşünülmektedir. Tip 2 DM'de insülinin glikojen sentetazı aktive etmesi (54) ve öğün sonrası glikoz oksidasyonu da bozulmuştur (55).

2.6.3. Yağ Dokusunda Glikoz Metabolizması

Tip 2 diyabetteki mutlak veya kısmi insülin yetersizliği ve insülin karşıtı hormonların fazlalığı lipojenezin bozulmasına neden olur (56). Lipoliz insülin yetersizliği ile başlamaktaysa da, bu bozukluk glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu gibi stres hormonlarının artışıyla belirgin hale gelir.

Plazma serbest yağ asitleri artışının (lipasidemi), tıpkı hiperglisemi gibi, insülin salgı kinetiği üzerine etkili olduğu son yılların ilginç gözlemleri arasındadır. Kısa süre için β -hücrelerinin aşırı yağ asidi yükü ile temasının insülin salgısını arttırdığı; buna karşılık, kronik temasın ise tam aksi sonuçlar verdiği bilinmektedir (57).

Kronik lipasidemisinin insülin salgısına etkilerine gelince, endokrin pankreas, *in vivo* veya *in vitro* ortamda, uzun süre yüksek yağ asidi düzeyleri ile temasta kalırsa, β -hücrelerinde glikozla uyarılan insülin salgı cevabı azalmaktadır (58). Bu gözlemi destekleyen bir başka bulgu, adacık dokusunun yağ asidi oksidasyonunu inhibe eden maddelerle inkübe edilmesi halinde, yağ asitlerinin sebep olduğu insülin salgı baskılanmasının ortadan kalktığıdır (59). Yağ asitleri asetil-KoA karboksilaz enzim aktivitesini inhibe ettiği için, hücre-içi malonil- KoA düzeyi azalır; bu da β -hücredeki açıl-KoA miktarının düşmesine yol açarak insülin salgısını baskılayıcı etki yapar (60).

Artmış serbest yağ asitleri, BGT'nin diyabete ilerleyişinin bir göstergesidir (61,62). Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz; trigliseridleri, esterleşmemiş yağ

asidi (NEFA) ve gliserole parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden yağ dokusundaki lipolizis insüline çok hassastır. Tip 2 DM ve şişmanlıkta ise insülinin antilipolitik bu etkisine karşı direnç gelişmektedir (63,64). Bundan dolayı insülin direnci veya insülin eksikliği, hormon sensitif lipazın aktivitesinde artışa yol açarak NEFA salınımını artırır (65). İnsülinin en önemli etkilerinden biri lipolizisi baskılamak böylece de yağ asidi substratlarının okside olmasını önlemektir. Şişmanlarda lipolizisin baskılanmasının sağlıklılara göre daha az olduğu (63,66), artan NEFA düzeylerinin de tip 2 diyabet gelişimi için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca artan NEFA düzeyleri diabetlilerde hipergliseminin daha da artmasına yol açar. Artan NEFA konsantrasyonları insülin ile uyarılmış glikoz girişini azaltır (67). Daha da önemlisi karaciğere gelen artmış NEFA düzeyleri, hem hepatik NEFA oksidasyonunu hem de hepatik glikoz üretimini uyarmaktadır.

Randle hipotezi; "glikoz-yağ asiti siklusu" olarak bilinir. Kasta glikoz kullanımının SYA'lerince inhibe edilmesi olarak tanımlanmıştır. Randle ve arkadaşları (68), kasta oksidasyon için substrat olan glikoz ile yağ asitlerinin yarıştığını göstermişlerdir. Artmış yağ asitleri; intramitokondrial asetil koenzim A (COA)/COA oranlarını arttırarak ve nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)/NAD⁺ oranlarını azaltarak pirüvat dehidrojenazı inhibe ederler. İntrasellüler mitokondriyal (ve sitozol) sitrat konsantrasyonlarının artışı sonucunda fosfofruktokinaz inhibe olur. Bu enzim glikolizde anahtar rol oynayan bir enzimdir. Sonrasında glikoz 6 fosfat birikimiyle heksokinaz II aktivitesi inhibe olur. Sonuçta intrasellüler glikoz konsantrasyonu artar ve glikoz girişi azalır.

Randle hipotezinde artmış yağ asitlerinin insülin sensitivitesini azalttığı gösterilmiştir. Glikoz taşınmasında benzer düşüş tip 2 diyabetli hastalarda ve zayıf, nomoglisemik insülin rezistansı olan tip 2 diyabetli kişilerde de gösterilmiştir (69). Yağ dokusundaki insülin direnci postreseptör düzeyde olup kesin nedeni bilinmemektedir. İnsülin direncinin oluşumunda hiperglisemi ve lipasideminin rolüne gelince, devamlı olmak koşulu ile, gerek hiperglisemi gerekse lipasidemi periferik dokulardaki glikoz kullanımını bozmaktadır (70).

2.6.4. Obezite ve Tip 2 Diyabet

Şişmanlık ve tip 2 diyabet arasında çok belirgin bir ilişki mevcuttur. Tip 2 diyabetli kişilerin %60'tan fazlasının şişman olması ve diyabet olmayan şişman insanların %25'inde ya diabetes mellitus ya da glikoz intoleransının OGTT ile tesbiti diyabet ve şişmanlık arasındaki ilişkiyi kanıtlayan verilerdir. Ancak halen bu ilişkinin patofizyolojik mekanizması yeterince aydınlatılamamıştır. Tip 2 DM'nin gelişmesinde şişmanlık önemli bir risk faktörüdür. İnsülin direnci her iki sendromun ortak bulgusudur (71).

İnsanlardaki obezite iki gruba ayrılır; birincisi daha çok yağ hücrelerinde artış (hipertrofik) ile kendini gösterirken, diğeri yağ hücrelerinin sayısındaki artış (hiperplastik) ile seyreder. Hipertrofik kilo fazlalığı göbek çevresi yağ dağılımı ile korelasyon gösterme eğilimindedir ve sıklıkla glikoz intoleransı, hiperlipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi metabolik bozukluklarla ilişkilidir (72). Abdominal yağ oranı artmış olan erkek ve kadınlarda sıklıkla hipertansiyon, kan glikoz konsantrasyonlarında artış, plazma insülini ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerde (VLDL) yükselme ve buna karşın HDL konsantrasyonlarında azalma vardır (73).

Intraabdominal çeşitli gizli yağ dokuları mevcuttur. Bunlar visseral yağ depoları olarak, portal ven ile drene olanlar (portal adipoz dokular), mezenterik ve omental adipoz dokulardır. Her ikisi de lipolitik uyarılara son derece duyarlıdır. Bu yağ dokularının düzenlenmesinde kortizol ve seks steroid hormonları arasında belirgin ilişki vardır. Özellikle testosteron hormonunun abdominal yağ dokusu artışıdaki rolünün gösterilmesi, erkek olmanın aterosklerotik hastalıklarda bir risk faktörü olarak değerlendirilmesini açıklar (74).

DM ile şişmanlık arasındaki kuvvetli ilişkiye neden olan metabolik olaylar;

1. Şişmanlıkta artan insülin sekresyonu
2. Şişmanlıkta azalmış karaciğer insülin klirensi
3. Artmış periferik insülin direnci
4. Artmış serbest yağ asitleri
5. Kontr-insülin sistem ve cinsiyet hormonlarının etkisi

Bilindiği gibi şişmanlar genelde fazla gıda alan bireylerdir. Fazladan alınan karbonhidrat ve aminoasitlerin güçlü birer insülin salgılayıcı uyarıcı olduğu şüphesizdir. Sonuçta fazla beslenme insülinemi arttıracak, hiperinsülinemi ise şişmanlığa yol açacaktır. Bu olay, araya girilmezse bir kısır döngüye girecektir.

Burada araya girme olayı, alınan gıdaların azaltılması ya da enerjinin harcanmasında artış (örn: egzersiz) şeklinde olmalıdır. Bu olay devamlı olursa, artan insülin ihtiyacı impulsarı ile artan hiperinsülinemi pankreas adacıklarının yorulmasına ve nekrozuna, dolayısı ile tip 2 diyabete yol açabilecektir.

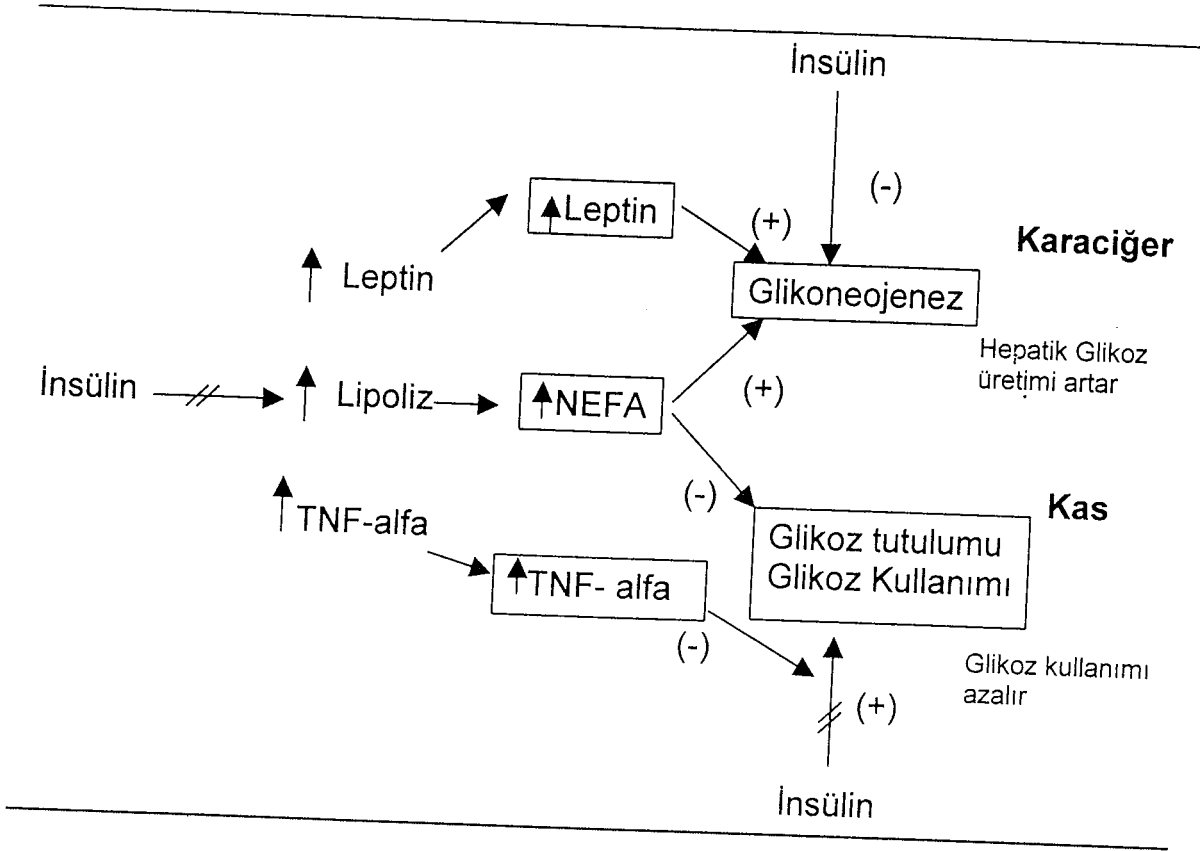
Obezitede insülin direncinin nasıl oluştuğu bilinmemektedir. Ancak öne sürülen bazı mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalar şunlardır:

- 1- Kas kapiller dansitesinde azalma
- 2- Serbest yağ asidi ve TNF- α düzeylerindeki artış sonucu iskelet kası glikoz alımında bozukluk
- 3- Hücre membran fosfolipidlerinde değişiklikler sonucunda ortaya çıkan glikoz alım bozuklukları
- 4- Tirozin kinaz fosforilasyonu, insülin reseptör substrat-1 (glikoz transporter) fosforilasyonunda bozukluklar, GLUT 4, glikojen sentezi ve heksokinaz enzim defektleri sonucu ortaya çıkan postreseptör defektler (74).

İDS'de; android şişmanlık, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, glikoz tolerans bozukluğu ve plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) artması hemen daima birlikte bulunur. Tüm bu parametreler insülin direnci ile sıkı ilişki içindedirler. PAI-1 artması ve insülin direnci birlikte kardiyovasküler riski artırıcı etki yapar.

Diyabet olmayan kişiler şişmanlamaya başladıklarında insülin etkisine karşı direnç gelişmeye başlar. Yapılan çalışmalarda ideal kilonun %35-40'ı üzerine çıktığında insülin direncinin oluştuğu gösterilmiştir (42). Buna karşın bu obez kişiler kilo verdiklerinde insülin etkisinde artma olduğu görülmüştür (75).

Obezitedeki insülin direncinin oluşumundan en sık sorumlu tutulanlar; SYA'leri, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), yağ dağılımı ve β_3 adrenerjik reseptöründeki genetik bozukluklardır. Son yıllarda leptinin de insülin direnci oluşumunda önemli bir mediyatör olduğu bildirilmiş olup, bu konudaki çalışmalar sürmektedir. Şekil 2'de obezitedeki insülin direncinin olası mediatörleri gösterilmiştir.



Şekil. 2: Obezitede insülin direncinin olası mediatörleri

TNF- α ; geniş sitokin ailesinin bir üyesidir. İmmun regulasyon, organ gelişimi ve hücre büyümesinin kontrolü gibi pek çok biyolojik olaylarla ilişkilidir. Anoreksi ve kilo kaybına yol açtığı için "kaşektin" adı da verilmiş olan TNF- α 'nın, insülin direncini de arttırdığı bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, TNF- α 'nın glüköz dengesi üzerine etkilerinin de olabileceğini göstermiştir. Obezlerde TNF- α protein ve messenger RNA ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (76-78).

TNF- α ile hücrelerin inkübasyonu, insülin reseptör otofosforilasyon/kinaz aktivitesinin azalmasına yol açmaktadır. Hayvanlarda *in vivo* verildiğinde, TNF- α belirgin bir insülin direnci meydana getirmektedir (79). Buna karşın TNF- α nötralizasyonundan sonra, insülin reseptör oto-fosfoilasyon/kinaz aktivitesi ve IRS-1 fosforilasyonunun normale yakın düzeyde iyileştiği gözlenmiştir. İnsülinin hücre üzerindeki bu yararlı etkisi hayvanların metabolik durumlarında fizyolojik bir

iyileşmeye neden olmuş, glikoz düzeyleri düşmüş ve insülinemide azalma saptanmıştır. Ancak iskelet kası ve yağ dokusundaki insülinin duyarlılığını iyileştirici etkisi, karaciğerde gözlenmemiştir (80).

Leptin (OB protein=OB gen), vücut ağırlığı ve enerji dengesini kontrol eden, 165 aminoasitten oluşmuş bir proteindir. İlk olarak hayvanlardan izole edilmiş olup, son yıllarda insanlarda da yoğun biçimde araştırılan leptine ait bilgilerimiz henüz tam netleşmiş değildir (81). Leptin, özellikle adipozitlerde üretilir. Hipotalamik reseptörlere bağlanarak iştahı baskılamasının yanı sıra; hematopoez, kan basıncı regülasyonu ve anjiogenezis gibi fizyolojik olaylarla yakın ilişkilidir (82). Obezite ile birlikte leptin konsantrasyonları artar. Hem kadınlarda hem de erkeklerde leptin konsantrasyonları, vücut kitle indeksi (VKI) ve vücut yağı oranı ile güçlü bir ilişki gösterir (83).

Leptin düzeylerinin obezlerde artmış olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğunda leptin düzeylerinin vücut yağı, yağ dağılımı, insülin sekresyonu, insülin direnci ve glisemi düzeyleri ile ilişkisi araştırılmıştır (84,85). Bazı çalışmalarda farklı sonuçlar olmasına karşın, genellikle obezlerde leptin düzeylerinin arttığı ve leptin ile vücut yağı ve insülin direnci arasında pozitif bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir. Yine son çalışmalarda leptin mRNA ekspresyonunun omental yağ dokusundan ziyade, subkutan yağ dokusunda meydana geldiği ve bunun kadınlarda daha belirgin olduğuna dikkat çekilmiştir (86).

Çeşitli çalışmalar hiperinsülineminin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (87). İnsanlarda yağ dokusu kaynaklı leptin; adipozite, insülin ve insülin senstivitesi ile ilişkilidir. WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study) çalışmasında leptin konsantrasyonlarında 1 standart sapmalık artışın akut koroner sendrom riskinde 1,25 kat artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca leptin konsantrasyonları ile C-reaktif protein arasında korelasyon saptanmış ve leptinin kardiyovasküler olayların bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (88). *In vitro* çalışmalar leptinin, insülinin hepatositler üzerindeki etkisini baskıladığını göstermiştir (89).

2.6.5. Hipertansiyon ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci; insülinin glikozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glikoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur.

Tip 2 DM ve hipertansiyonun birlikte bulunduğu hasta grubu, ateroskleroz açısından yüksek riskli hasta grubunu oluşturur. Gerek hiperlipidemi, gerekse diyabet, hipertansiyonlu olgularda görülen kardiyovasküler, serebrovasküler, renal ve retinal komplikasyonların artmasına neden olur (90). Hiperinsülineminin aterosklerozu uyardığı ve arttırdığı hakkında çok çeşitli veriler vardır. Birçok klinisyenin gözlemlediği klinik olay, oral antidiyabetiklerle tedavi edilen hastaların çeşitli nedenlerden dolayı insüline geçildiğinde periferik arter kalınlaşmasını ve aterosklerozu arttırdığı yönündedir. Bu olay insülinin uyardığı, büyüme faktörleri artışı, media kalınlaşması intima proliferasyonunda hızlanma, Na⁺ tutulumu artışı gibi faktörlerle oluşan ateroskleroz ve hipertansiyon gelişim tablosudur. Hiperinsülineminin aterosklerotik bir etken olduğu çeşitli çalışmalarda da görülmüştür. Alloksan ile diyabetik hale getirilmiş ve insülin ile tedaviye alınmış hayvanlarda, tedavi edilmeyen diyabetik hale gelmiş hayvanlardan çok daha fazla ateroskleroz geliştiği görülmüştür (91).

Her ne kadar bu çalışmalarda, hiperinsülineminin aterosklerozu uyardığı endotel ve intima kalınlaşmasını arttırdığı söylenmişse de; uzun yıllar sürmüş olan UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetic Study (1975-1999)) çalışmasında (92,93), dışardan verilen ve iyi diyabet kontrolü sağlayan insülinin kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmadığı aksine komplikasyonları azalttığı gözlenmiştir. Aynı etki DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) çalışmasında (94) da gösterilmiştir. O halde ateroskleroza yol açan neden hiperinsülinemi değil, insülin direncidir denebilir.

Normal insülineminin vasküler direnç üzerine olumlu etkisi vardır. Şişman olmayan, insülin direnci bulunmayan normoglisemik insanlarda insülin ekstremite kan akımını ve kalp debisini artırır. Şişman ve insülin direnci bulunan kişilerde insülin, iskelet kasının vasküler direncini azaltamaz dolayısı ile kan akımının artmasını sağlayamaz, böylece kalp debisini de arttıramaz. Kısaca insülin direnci insülinin vazodilatasyon etkisinin gelişmesini engeller. Bu da hipertansiyonun gelişmesinde önemli rol oynar (95,96).

Obezite-hipertansiyon-insülin direnci ilişkisinde üzerinde durulan önemli bir noktada selektif insülin rezistansıdır. Bu durum, hipertansiyonun gelişip gelişmeyeceğini belirleyebilir. İnsülin rezistansı selektif olarak iskelet kasındaki gliköz tutulumu ile ilgili olduğunda hiperinsülinemi ortaya çıkar. Bu durumda böbrek ve sempatik sinir sistemi insülin etkisine duyarlılığını koruyorsa, insülinin

böbrekteki sodyum tutucu etkisi ve sempatik aktiviteyi arttırıcı etkileriyle hipertansiyon gelişebilir. İnsülin düz kas proliferasyonunu uyaran bir büyüme faktörüdür. Bu nedenle hiperinsülinemi vasküler düz kas hipertrofisine ve sonuçta hipertansiyona yol açabilir (90).

İnsülin direnci nedeni ile artmış kan insülin seviyesi, Na^+ ve su tutulumu, renin artışı ve periferik vasküler direncin artmasına yol açar. Bu olay bir yandan "Renin-Angiotensin Sistemi (RAS)" aktivitesinin artmasına, dolayısı ile renal tubüler Na^+ reabsorbsiyonunun artmasına neden olur ve volüm artar. Diğer yandan kalp hızı, kalp kontraktilesi ve venöz komplekans azalması sonucu venöz kan dönüşü artarak birlikte arter kan basıncının yükselmesine neden olur. Hipertansif hastalarda ve normotensif şişmanlarda saptanan hiperinsülinemi ile birlikte venöz dilatasyon yeteneğinin bozulduğu ve bu bozukluğun kan basıncı ve vücut kitlesinin artmasına paralel olarak daha belirginleştiği gösterilmiştir. Adrenerjik aktivitenin arttığını gösteren dolaylı belirtiler, kalp hızının artması ve oksijen sarfının artması gibi fizyolojik belirtilerdir. Birçok çalışma, hiperinsülinemide adrenerjik aktivitenin arttığını göstermektedir (97-99). Tablo 4 ve Tablo 5'de insülin direncinin kan basıncı oluşturma mekanizmaları ve doğurduğu sonuçlar gösterilmiştir.

Tablo 4: İnsülin direncinin yüksek kan basıncı oluşturma mekanizmaları (100)

1. Böbrekten sodyum ve su geri emiliminde artma
2. Diyetle tuz alımına kan basıncı duyarlılığında artma
3. Anjiotensin II'ye karşı kan basıncı ve aldosteron yanıtlarında güçlenme
4. Transmembran elektrolit taşımada değişiklikler
5. Hücre içi sodyumunda artma
6. Na^+/K^+ ATPaz aktivitesinde azalma
7. Na^+/H^+ pompası aktivitesinde artma
8. Hücre içi Ca^{+2} birikiminde artma
9. Başta damar düz kasları olmak üzere büyüme faktörlerinin uyarılması
10. Sempatik sinir etkinliğinin uyarılması
11. Vazodilatatör prostaglandinlerin üretiminde azalma
12. Vazodilatasyonun bozulması
13. Endotelin salgısında artma

Tablo 5: İnsülin direnci sonuçları (100)

a) Hipertansiyon

- Na^+ atılımı üzerine azaltıcı etkisi (vücut içi Na^+ artar)
- Santral sinir sistemi uyarılması (solunum, kalp hızı, kan basıncı artar)
- Vasküler miyozitlerde hipertrofi, kontraktil protein ve kollagende artma (arter kompleyanı azalması)
- Atriyal natriüretik hormon baskılanması (hipervolemi)
- Hücre içi kalsiyum (Ca^{+2}) seviyesinde artma (vazospazm)
- $\text{Ca}^{+2}/\text{Mg}^{+2}$ ATPaz etkisi azalması

b) Ateroskleroz

- Endotel hasarı artışı

c) Primer insülin direnci (metabolik sendrom)

- Hipertansiyon
- Hipertrigliseridemi
- HDL kolesterol azalması
- Pıhtılaşma faktörleri (faktör VII), trombosit agregasyonu ve fibrinojen artışı
- Plazminojen, t-PA azalışı, PAI-1 artışı

Bilindiği gibi tip 2 diyabetlilerde ve şişman hipertansiyonlularda total vücut Na^+ miktarı artmıştır. Bu kişilerde kilo kaybı ile arter basıncında azalma, natriürezis ve açlık veya uyarılmış insülin düzeylerinde azalma meydana gelir. Bu gözlem insülinin böbrekte su ve sodyum reabsorbsiyonunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (101). İnsülin, böbrek distal tubuluslarında sodyum tutulumunu artırarak, antinatriüretik bir etki gösterir. Na^+ tutulumu ekstrasellüler sıvının genişlemesine, kardiyak debinin artmasına ve damar basıncının yükselmesine neden olur (102).

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu yolu ile insülin damar basıncını arttırabilir. Plazmada artan insülin düzeyleri sempatik sinir sistemini aktive ederek plazmada norepinefrin düzeylerinde yükselmeye sebep olur (103). Norepinefrin doğrudan arteriollerde vazokonstriksiyona sebep olur. Artan norepinefrin aktivitesi ile aynı zamanda renal vazokonstriksiyon, renal tübül sodyum geri emiliminde artma ve renin salınımında artmaya neden olur. Bütün bunların sonucunda ekstrasellüler sıvı hacmi artar ve hipertansiyon gelişir (104).

İnsülin direncinde bozulan diğer bir enzim sistemi ise Ca^{+2}/Mg^{+2} ATPaz'dır. Hipertansiyonda bu enzimin aktivitesi azalınca hücre dışına kalsiyum atılamaz ve hücre içi Ca^{+2} artar. Yükselen hücre içi Ca^{+2} , vasküler tonusu artırarak hipertansiyona sebep olabilir (105). DM ve diğer insülin direnci durumlarında da Ca^{+2}/Mg^{+2} ATPaz enziminin aktivitesinde azalma görülür (106).

2.6.6. Tip 2 Diabetes Melitus'ta İnsülin Salgılanması

Tip 2 DM'nin; tip 1 DM'den ayrılan en büyük farkı insülin salgılama dinamiğindeki değişikliklerdir. Bilindiği gibi tip 1 diyabette insülin salgılanması belirli yaşam dönemleri içinde dalgalanmalar göstermekle birlikte, sonuçta pankreas adacık hücrelerinin yok olması ile birlikte insülin salgılanamaz hale gelmektedir (107,108).

Bu hastalarda yapılan ölçümlerde gerek bazal gerekse uyarılmış kan insülin seviyesi çok düşüktür veya yoktur. Hayatı sürdürmek için organizma dışardan insülin almalıdır. Tip 2 diyabette ise insülin salgılanması şaşırtıcı şekilde normale yakın, bazen normalden yüksek, nadiren de azalmış bulunabilir. İnsülin salgı yokluğu tip 2 diyabette hemen hiç görülmez. İnsülin varlığı hatta fazlalığında dahi insülin yetersizliği tablosunun görülmesi, başka bir patolojinin varlığını yani insülin direncini akla getirir (109).

İnsülin; insanlarda ve diğer memelilerde pulsatil biçimde salgılanır. İnsanlar açlıkta glikoz yoğunlukları ile senkron olarak 11-13 dakikalık periyotlarla insülin salgırlar. Buna ilaveten yemek sonraları daha büyük amplitüdde ve gün boyu 10-15 adet insülin piki vardır. Tip 2 diyabette insülin salınımındaki süratli dalgalanmalar kaybolur. Her ne kadar büyük amplitüdü pikler sebat ederse de amplitüdleri normale göre daha düşüktür. Bu özellik tip 2 diyabetin erken bir bulgusudur. Ancak bu defektin, genetik mi yoksa kazanılmış mı olduğu açık değildir (110).

OGTT, diyabette sıklıkla insülin salgısı çalışmalarında kullanılır. Bindokuzyüzaltmışsekiz'de Reaven ve Miller, bozulmuş glikoz toleransı olarak bilinen kişilerin oral glikoz verilmesinden sonra diyabetli olmayanlardan veya aşikar diyabeti olanlardan daha fazla insülin cevabı verdiklerini göstermişlerdir. Bu fenomene "ters çevrilmiş U biçimli eğri" adı verilmiştir. Normal bireylerin (açlık glikozu: 80-100 mg/dl) 2 saatlik OGTT esnasında ortalama insülin yoğunlukları 45 mU/ml'dir. Açlık glikoz düzeyinin 140 mg/dl'ye çıktığı hafif tip 2 DM ve BGT'li

bireylerde insülin salınımı 2 kat artar. Açlık glikozunun giderek artmasıyla (150-169 mg/dl) insülin salınımı diyabeti olmayan bireyler seviyesine iner; açlık seviyesi daha da artarsa (>150-160 mg/dl) plazma insülin mutlak değerleri yetersiz konuma gelir. Tipik ters U eğrisi benzeri tablo ortaya çıkar. Eğer açlık glikozu 250-300 mg/dl'yi aşarsa, açlık plazma insülin seviyesi yüksek dahi olsa insülin cevabı küntleşir (111,112).

İnsanlarda ve çeşitli hayvanlarda insülin salınımı bifaziktir. Erken veya 1. faz insülin salınımı ilk 10 dakika içinde olandır. OGTT'den daha üstün olarak intravenöz glikoz tolerans testi (İVGTT) ile gösterilebilir. Tip 2 diyabetli hastalarda en erken ortaya çıkan anormallik 1. faz insülin salınımının kaybolmasıdır. İnsülinin erken dönem salınımının bozulması, normal glikoz homeostazisinin devamından sorumlu insülinin hedef organlarında, özellikle karaciğerde bazı bozukluklara yol açar. Her ne kadar 1. faz insülin salınımının kaybolması tüm bulgularıyla ortaya çıkmış tip 2 diyabetin karakteristik özelliği ise de bunu primer defekt olarak kabul etmek olası değildir. Çünkü bu bulgu açlık glikoz düzeyi 140 mg/dl'i aşmadan ortaya çıkmaz ve sıkı metabolik kontrolle 1. faz insülin salınımındaki defekt düzelir. Tip 2 diyabette beta hücrelerinin glikoza yanıtınlığına karşın, diğer uyarılara (arginin, isoproterenol, sekretin) yanıtı vardır (113).

2.7. İNTERLÖKİN-1 β VE İNTERLÖKİN-12'NİN HİPERGLİSEMİ VE BETA HÜCRE FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Sürekli hipergliseminin neden olduğu metabolik homeostatik bozukluklara "glikotoksisite" adı verilir. Kan plazma glikozunun beta hücrelerinin salgı fonksiyonu üzerinde doğrudan düzenleyici bir etkisi vardır. Glikoz bu etkisini, reseptör aracılığı (114) ve glikozun hücre içi yakıtı gibi davranarak oluşturduğu enerji ile metabolik yoldan gösterir (115). Bu açılardan beta hücreleri üzerine kandaki glikozun bir trofik hormon gibi etki ettiğini, beta hücrelerinin çoğalma hızını ve proinsülin biyosentezini düzenlediği söylenebilir.

Pek çok hormon, besin ve nörotransmitterin; glikozun insülin salgısını uyarıcı etkisini düzenlediği bilinmektedir (116). Bu uyarınlarnın her biri, insülin salgı mekanizmasına fazla duyarlı olduklarından küçük kan glikozu değişimleri bile beta hücrelerinin insülin salınım hızını değiştirmeye yetmektedir. Yapılan kinetik hesaplar, beta hücrelerinin uyarıcısı olan, ortamdaki glikoz düzeyine göre, bu hücrenin kendi salgısını değiştirebildiğini ve bu suretle kendini gliseminin normal

dışı değişikliklerinden –bir ölçüde de olsa- koruduğunu göstermiştir (117). Başlangıçta, beta hücresinde ekstrasellüler ortamın substrat değişimlerine “arzulanan bir uyumu” olarak başlayan bu değişiklik (118) giderek doğrudan hücrenin fonksiyonunu bozmakta; glikoza salgı cevabı azalırken (119), glikoz-dışı salgılatıcılara (örneğin, arjinine) aşırı duyarlılığı ortaya çıkmaktadır (120). Proinsülin biyosentezi (121) artarken, beta hücresinin büyüme hızında ciddi duraklamalar görülmektedir (121,122).

Sonradan kazanılmış insülin salgı yetersizliğine en güzel örnek, glikozun sebep olduğu ve glisemi kontrolü sağlanınca insülin salgısının iyileştiği olgusuna dayanan glikotoksisite sürecidir (123,124). Sülfonilüre bileşikleri insülin salgısını güçlendirdiği halde, sürekli hiperglisemik Tip 2 diyabetlilerde etkili olamamaları, insülin salgısını iyileştiren faktörün glisemiye kontrol altında tutmak olduğu görüşüne haklılık kazandırmıştır. Glikoz toksisitesi; bugün beta hücresinde glikoz, yağ ve protein metabolizmasına ait birçok defekti kapsayacak ve birden çok moleküler mekanizmanın var olduğunu düşündürecek bir süreç olarak tanınmaktadır. Seksenli yılların başlarında DeFronzo'nun, yaşlılıkta glikoza intoleransı inceleyen bir derlemesinde (125), “ β hücresinin glikoza duyarsızlığı” kavramını ortaya attığını ve aynı dekadın sonlarına doğru bunu “glikoz toksisitesi” olarak tanımladığını görüyoruz (126).

Glikotoksisite kavramı, ciddi ve sürekli glisemi kontrolü ile pankreas insülin salgısının kısmen veya tamamen düzelmesi olgusuna dayanmaktadır. Gerçekte bu konuya olan ilgi, çok sayıdaki sağlıklı beta hücresinin hiperglisemik ortamda bulunduğu, diyabetikmiş gibi davranması ve bir diyabetli hastada ise metabolik tablonun ağırlaşması, gözlemlerinden doğmuştur.

Tip 2 diyabette; kronik hipergliseminin insülin sekresyon bozukluğuna neden olduğu ve pankreas beta hücreleri üzerine zararlı etkileri olduğu ileri sürülmüştür. IL-1 β bir proinflamatuvar sitokin olup, tip 1 diyabetin otoimmün sürecinde rol oynar. IL-1 β ; nükleer transkripsiyon faktör-B (NF-B)'yi kısmen aktive ederek, Fas ekspresyonunu indükleyerek, beta hücre fonksiyonunu inhibe eder ve apoptozisi başlatır. Son zamanlarda yüksek glikoz konsantrasyonlarının Fas ekspresyonunu indüklediği ve insan pankreas adacıklarında beta hücre apoptozisine neden olduğu gösterilmiştir (127).

Normal glikoz toleransından, bozulmuş glikoz toleransına ve hafif tip 2 diyabete geçildiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık glikoz düzeyi 80 mg/dl' den 140 mg/dl'ye

yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2,5 kat artar. Açlık glikoz düzeyi 140 mg/dl'yi geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılanmasını daha fazla arttıramaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısının azalmaya başladığı bu sırada hepatik glikoz üretimi artmaya başlayarak açlık glisemisinin yükselmesine katkıda bulunur (128).

Kathrin Maedler ve arkadaşları (127) nondiyabetik organ donörlerinden aldıkları pankreas adacıklarını yüksek glikoz düzeylerine maruz bıraktıklarında; IL-1 β salınımı ve yapımının arttığını, ardından NF-B aktivasyonu, Fas upregülasyonu ve sonuçta beta hücre fonksiyon hasarı ile sonuçlandığını gözlemişlerdir. IL-1 β antagonisti verilen insan pankreas adacıklarının bu zararlı etkilerden korunduğunu görmüşlerdir. Florizin ile (Na⁺-glikoz ko-transport inhibitörü; hiperglisemi varlığında proksimal böbrek tubuluslarından glikozun geri emilimini engeller) tedavi edilen ve normal plazma glikoz düzeyi sağlanan kişilerde beta hücrelerinden IL-1 β yapımının önlendiği görülmüştür.

Tip 2 diyabet; insülin direncine karşı pankreas beta hücrelerinin yetersiz adaptasyonundan kaynaklanır. Ayrıca hipergliseminin kendisi beta hücreleri üzerine olumsuz etki gösterir. Gerçekten birçok çalışmada kronik yüksek kan glikoz konsantrasyonlarının beta hücre fonksiyon hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Bu da glikotoksisitenin beta hücreleri üzerine olumsuz etkisi konusunda fikir birliğine yol açmıştır (129-131). Psammomys obez sıçanlardan alınan pankreas adacık kültürlerinde yüksek glikoz konsantrasyonları beta hücre apoptozisini indüklemiştir (132). IL-1 β 'nin; otoimmün tip 1 diyabet gelişim sürecinde pankreas beta hücrelerinin yıkımına ve fonksiyon bozukluğuna aracılık ettiği bilinmektedir (133). İnsan adacıklarında IL-1 β 'nin insülin salınım bozukluğuna yol açtığı ve Fas ekspresyonunu indükleyerek Fas'ın tetiklediği apoptozise neden olduğu gösterilmiştir (134-136).

İleri evre tip 2 diyabetlilerde, beta hücre fonksiyonu bozukluğunun önlenmesi için insülin tedavisi gereklidir. Bu kişilerde genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu hiperglisemi, beta hücre fonksiyonu hasarını ve apoptozisini indükler. Tip 1 diyabetlilerde apoptozis yoluyla masif beta hücre yıkımı olur. Her iki hastalıkta temelde etiyolojik farklılık olduğu halde devam eden mekanizmalarla tip 1 diyabetlilerde ve tip 2 diyabet tanısı alan kişilerin önemli bir kısmında anti- β hücre otoimmünitesi olduğu gösterilmiştir (137,138). Apoptotik hücreler de, IL-1 β gibi

sitokinlerin yeterli miktarda artışı, immun cevabı aktive edebilir. Tip 1 ve tip 2 diyabette yüksek glikoz konsantrasyonlarının, IL-1 β 'yi indüklemesinin otoimmün yanıtla da kısmen bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür (139).

Şimdiye kadar adacıklardan IL-1 β yapımı ve salınımının tip 1 diyabete özgü olduğu düşünülmekteydi. Yapılan çalışmalarda bunun tip 1 diyabete özgü olmadığı gösterilmiştir. Hiperglisemi; immün mekanizmayla insülin salgılayan hücrelerin kaybına ve hasarına neden olur. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 β ; tip 2 diyabet patogeneğinde glikotoksisiteyle birlikte β hücre kaybına katkıda bulunan önemli bir faktördür (140).

IL-12 makrofaj ve B lenfositlerince yapılır (141). IL-12'nin T lenfositleri ve Natural Killer (NK) hücrelerinden interferon-gama (IFN-gama) yapımını uyardığı bilinmektedir. Makrofajlar tarafından antijen sunulan lenfositler, özellikle de CD4 helper T hücreler, TH1 veya TH2 alt gruplarına farklılaşırlar. TH hücrelerinin farklılaşmasında bazı sitokinler etkili olur. IL-12; TH1 farklılaşmasında kilit rol oynarken, IL-4'te; TH2 farklılaşmasında rol alır (142).

Tip 1 diyabette diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi IFN-gama, IL-2 ve TNF α gibi tip 1 sitokinlerin aşırı artışı ile karakterizedir. İlginç bir gözlem obez olmayan diyabetik farelerle normal fareler karşılaştırıldığında, obez farelerin IL-12'yi yüksek düzeylerde salgılama kapasitesine sahip oldukları görülmüştür (143,144). Ayrıca β hücre yıkımına paralel olarak, pankreas adacıklarında IL-12 mRNA düzeylerinde artış saptanmıştır (145).

Otoimmün olaylarda patojenik role sahip olan özellikle TH1 hücreleridir. IL-12'nin TH1 farklılaşmasına neden olarak tip 1 diyabet oluşumunu tetiklediği düşünülen sitokinlerden biri olmakla beraber (146), tip 2 diyabetteki rolü belli değildir.

2.8. SEKONDER SÜLFONİLÜRE YETERSİZLİĞİ

Sülfonilürelerle diyabet tedavisinde önemli sorunlardan biri de ilaç tedavisine yanıtıdır. Yeni tanı konulan hastaların %15-20'sinde başlangıçtan itibaren ilaca hiç yanıt alınamaz veya alınan cevap çok zayıftır (primer yanıtı) (147).

Sülfonilüre grubu ilaçlarla kan şekeri başlangıçta regüle olan hastalarda ise, her yıl %5-10 vakada ilaca yanıtı gelişir (sekonder yanıtı) (148,149). Sekonder yanıtı'nın tanımına ilişkin tam bir fikir birliği yoktur. Birçok araştırmacı,

sülfonilüre ile en az 6 ay boyunca iyi bir metabolik kontrol sağlanmış olan bir tip 2 diyabet olgusunda en az 4 haftalık maksimal dozda sülfonilüre kullanılmasına rağmen, kabul edilebilir metabolik kontrol sağlanamaması durumunu "sekonder yanıtızsızlık" olarak tanımlar.

Sekonder yanıtızsızlık; hastaya, hastalığa veya tedaviye ilişkin nedenlerle açıklanabilir. Hastaya bağlı nedenler; aşırı beslenme, kilo alma, fiziksel aktivite azlığı gibi tedavi uyumsuzluklarının yanı sıra; ameliyat, akut myokard infarktüsü gibi bir stres faktörünün varlığı ya da hipertiroidi, infeksiyon gibi eşlik eden hastalıklar olabilir. Hastalığa ilişkin nedenler; beta hücre fonksiyonlarının azalması ya da insülin direncinin artmasıyla açıklanır. Ayrıca doz yetersizliği, ilaç tedavisine uyumsuzluk, hiperglisemiye bağlı olarak ilacın gastrointestinal sistemden yeterince emilememesi, kortikosteroid, tiyazid grubu diüretikler, beta blokerler gibi eşlik eden tedavi ajanları, kısacası tedaviye ilişkin nedenlerle de sülfonilürelere sekonder yanıtızsızlık gelişebilir (148). Bu nedenlerden bazıları düzeltilebilir olduğundan altta yatan sebep ortadan kaldırıldığında sülfonilüre tedavisiyle eskisi gibi başarı sağlanabilir. Ancak beta hücre fonksiyonlarındaki yetersizliğin ağırlaşması tip 2 diyabetin doğal seyrinin bir parçasıdır ve ileri düzeylere ulaşırsa tek başına sülfonilüre tedavisine yanıt alınmaz (150).

Sülfonilüreye yanıtızsızlık durumunda bir diğer sülfonilüre preparatıyla tedaviye geçilmesi çoğunlukla yarar sağlamaz. Günlük uygulamada bazı hastaların insülin tedavisine ikna edilmesi çok zor olabilmektedir. Dört-altı haftayı geçmeyecek bir süre başka bir sülfonilüre ile tedavinin denenmesi bu problemin aşılmasını kolaylaştırabilir.

Kullanılan sülfonilüre ile kan glikozu yeterince düşürülemezse elimizde birkaç seçenek vardır:

1. Sülfonilüre–Alfa glikozidaz inhibitörü kombinasyonu: Açlık düzeylerinden çok tokluk glisemi düzeyleri kontrol altına alınamayan hastalarda kullanılabilir. Bu tedavinin eklenmesiyle HbA1c düzeyinde ortalama %0.5 civarında azalma sağlanabilir.
2. Sülfonilüre–Biguanid kombinasyonu: İnsülin direnci olduğu düşünülen, diyetle uyumu iyi olmayan, obez vakalarda kullanılabilir. Bu tür hastalarda öncelikli tercih biguanid grubu ilaçlardır. Dolayısıyla pratik uygulamada hastada biguanid ile yeterli yanıt alınmazsa SU eklemek, daha sık rastlanan bir uygulamadır.

3. Sülfonilüre-İnsülin kombinasyonu: Tedaviye kısmi, fakat yetersiz yanıt alınabilmiş olan hastalarda sülfonilürenin kesilip direkt insüline geçilmesi tartışmalıdır. Böyle bir tedavi seçiminin iki veya daha fazla sıklıkta, daha yüksek dozda insülin gerektirmesi ve buna rağmen tedaviye yeterince cevap alınamaması gibi sakıncaları vardır (148). Hiperinsülinemi ve kilo artışı da, özellikle obez hastalarda tedavide başarıya ulaşılmasını zorlaştırır. Yeterli endojen insülin rezervine sahip tip 2 diyabetlilerde sülfonilüre tedavisine düşük dozda insülin eklenmesiyle hastaların yaklaşık %20-30'unda glisemi düzeyinde belirgin düzelme sağlanabilir (151). En sık tercih edilen kombinasyon "gündüz sülfonilüre+gece insülin" tedavisidir. Gece verilen insülinde beklenen ana etki karaciğer glikoz üretimini baskılayarak açlık glisemi düzeyini düşürmesidir. Hastanın gece öğünü öncesine 0.1-0.2 Ü/kg dozunda orta veya uzun etkili insülin eklenir ve yeterli yanıt alınıncaya kadar 3-4 günde bir 2-3 ünite artırılır. Gece dozu 0.4-0.5 Ü/kg'ı aşıyorsa günde iki doz veya daha sık aralıklarla insülin tedavisine geçilir ve bu durumda genellikle sülfonilüre kesilir.

4. Tek başına insülin tedavisi: Kombinasyon tedavileri ile yeterli glisemik regülasyon sağlanamayan ve bazal açlık C-peptid düzeyi düşük (<1.6 ng/ml) vakalarda endojen insülin rezervinin yetersiz olduğu düşünülerek insülin tedavisine geçilir.

Geçici nedenlerle ortaya çıkan sekonder yanıtızlık olgularında asıl neden ortadan kaldırılıncaya kadar insülin tedavisine geçilmesi, sonraki izleme göre, kombinasyona veya tek başına sülfonilüre tedavisine dönülmesi gerekir (151).

2.9. İNSÜLİN DİRENCİNİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

İnsülin direncini saptayabilmek için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Çeşitli yöntemlerle ölçülen insülin direnci için farklı değerler kullanılsa da, ne yazık ki insülin direncini tanımlayan, kabul edilmiş ve klinik kullanıma yararlı sayısal bir değer bulunamıştır (152).

Periferik insülin direncini saptamak için, öglisemik klemp tekniği "altın standart" metod olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yöntem kompleks, zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olup, bu metodun kullanımı araştırma laboratuvarları ile sınırlı kalmaktadır (153). Bu nedenle insülin direncini saptamak için klinik uygulaması daha kolay olabilecek yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Ortaya konulan modellerden HOMA (Homeostasis model of assesment), CIGMA (Continious

infusion of glucose with model assesment) ve plazma insülin düzeyi ölçümü en çok üzerinde durulan yöntemlerdir (154-156). Klinik açıdan bakıldığında, bu yöntemler içerisinde en pratik olanının plazma insülin düzeyi ölçümü olduğu görülmektedir. Ancak normal ve insülin direnci olan kişiler arasında plazma insülin düzeyi açısından ciddi benzerliklerin olması nedeni ile açlık insülin düzeyinin rutin olarak bakılması önerilmemektedir.

Matthews ve arkadaşları tarafından 1985'te tanımlanan HOMA (Homeostasis Model Assessment) testi, hem insülin direncini hem de beta hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir (155). Bu yöntemde açlık plazma glikozu ve insülin düzeyleri kullanılarak insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu saptanır. Geniş populasyonlara uygulanabilir bir yöntemdir (157,158). HOMA testi ile ölçülen insülin rezistansının (HOMA-İR); öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen insülin direnci ile güçlü bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Beta hücre fonksiyonu ölçümlerinin (HOMA-β) de hiperglisemik klemp tekniği ve İVGTT ile orta derecede korelasyon gösterdiği saptanmıştır (155). Tablo 6'da insülin direnci ölçüm metodları gösterilmiştir.

Tablo 6: İnsülin Direnci Ölçüm Metodları

I. İndirekt Metodlar (İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi)

1. Açlık İnsülin düzeyi
2. Açlık insülin/glisemi oranı
3. Açlıkta insülin/C-peptid oranı
4. OGTT'de 1. saat insülin düzeyi
5. OGTT'de 1. saat insülin glisemi oranı

II. Direkt metodlar (İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi)

A. İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar

1. HOMA (Homeostasis model assesment)
2. CIGMA (Continious infusion of glucose with model assesment)
3. Minimal model (sık aralıklı İVGTT)
4. Hiperglisemik klemp

B. Sadece insülin direncini ölçen metodlar

1. Öglisemik hiperinsülinemik klemp
2. İnsülin tolerans testi

2.10. DİYABET VE C-REAKTİF PROTEİN

CRP insan serumunda en detaylı çalışılan akut faz proteindir. İnsan CRP'sinin sentez geni 1. kromozomda yer alır (159). İnsan CRP'si tek bir düzlemde non-kovalent bağlarla bağlı 5 identik subünitten oluşan parametrik bir proteindir (160). Yapısında karbonhidrat ve lipid bulunmaz. CRP'nin doku travmasını takiben en erken 4. saatte yükseldiği ve pik seviyesine 24-72 saatte ulaştığı tespit edilmiştir. Yarı ömrü ise 19 saat olarak belirlenmiştir (161). CRP'nin asıl sentez yeri karaciğerdir (162).

Bir akut faz reaktanı olan CRP seviyeleri inflamasyon ve doku hasarının varlığını gösteren bir inflamasyon göstergesi olarak kabul edilmektedir. İmmunolojik reaksiyonlar süresince proinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonuna cevap olarak, karaciğerden CRP salınımı artar (163,164).

Akut faz proteinlerin prototipi olan CRP kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (165,166). Diyabetli hastalarda ateroskleroz ve CRP ilişkisini açıklayan birçok çalışma bulunmaktadır (167). Diyabet olgularında ateromatöz plakta inflamasyon oluşumu endotelial disfonksiyonla bir aradadır. İnsülin rezistansı varlığı ve hiperglisemi endotelial disfonksiyona zemin hazırlar ve bu durum lökosit ve bakterilerin plak içine girişini hızlandırır (168).

CRP artışı, tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (169). CRP, akut inflamasyonu gösteren bir göstergedir ve genellikle inflamatuvar hastalıkların izleminde kullanılır. Son zamanlarda obezlerde (170,171) ve tip 2 diyabetlilerde (170) CRP artışı olduğu rapor edilmiştir.

CRP'nin insülin direnci olanlarda yüksek bulunması bu olgularda kronik inflamasyona işaret etmektedir (172). Prospektif vaka kontrollü çalışmalarda glikoz intoleransı bulunan kişilerde CRP düzeylerinin yüksek olmasının, tip 2 diyabet gelişeceğini önceden gösterebilen bir belirteç olduğu ortaya konmuştur. Bu da diyabetteki inflamasyonda rolü olduğundan kaynaklanmaktadır (173-175).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.HASTALAR

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne ayaktan başvuran tip 2 diyabetli 48 hasta (36'sı kadın, 12'si erkek) dahil edildi. Polikliniğe başvuran hastalarda DM tanısı, Amerikan Diyabet Birliği'nin 2004'de önerdiği DM tanı kriterleri esas alınarak, açlık plazma glikozu ölçümü ya da oral glikoz tolerans testi sonucuna göre konuldu (3). Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, bu klinik araştırmanın yapılmasının uygun olduğuna dair kurulun onayı alınmıştır.

Yaşları 42 ile 72 yıl arasında olan erişkin hastalar çalışma grubunu oluşturmaktaydı. Hastaların diyabet süreleri 4 ile 32 yıl arasında değişmekteydi. Oral antidiyabetik kullanan, oral antidiyabetik kullanımına rağmen metabolik kontrolü olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Aşağıdaki kriterlere uyan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

1. İnsülin tedavisine geçmiş olan hastalar
2. Düzenli ilaç kullanımı öyküsü olmayanlar
3. Diyabetojenik ilaç kullananlar (Glukokortikoidler, diüretikler, beta blokerler)
4. Ameliyat, akut miyokard infarktüsü gibi bir stres faktörünün bulunduğu hastalar
5. Hipertiroidi, karaciğer ve böbrek yetersizliği, infeksiyon gibi eşlik eden hastalığı olanlar
6. Alkol kullanımı öyküsü olanlar
7. Gebelik veya laktasyon döneminde olanlar
8. Sülfonilürelere primer yanıtız olgular

Yirmidört hafta süreyle izlenen hastalardan bu kriterlere uyanlar çıkarıldı. Hastalara ilk 3 gün süreyle infüzyonla yoğun insülin tedavisi uygulanarak kan glikozları 150 mg/dl ve altında tutuldu. Sonrasında MSKİ tedavisi ile devam edildi. Bu çalışma süresince hastalar önceki diyet ve egzersiz programlarına devam etti.

Hastalar ilk bir ay 2 haftada, daha sonra 4 haftada bir olmak üzere 6 ay süreyle kontrollere geldiler.

3.2. ÖLÇÜMLER VE YÖNTEM

Bütün hastalara Helsinki deklarasyonunda söylendiği gibi kendilerine yapılacak işlemler ve çalışma hakkında gerekli bilgiler verildi. Şikayetleri, öyküleri alınıp ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra her hasta için rutin biyokimya, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, elektrokardiyografi ve akciğer grafisi istendi. Hastalardan IL-1 β , insülin, C-peptid, CRP, HbA_{1c} ve IL-12 için kan örnekleri, tedavi öncesi, 3 günlük insülin infüzyonu tedavisi ve 6 aylık MSKİ tedavisi sonrası alındı. Bütün örnekler alınırken; test sonuçlarının etkilenmemesi için kan verecekleri günü öncesi ağır egzersiz yapmamaları, sigara veya alkol içmemeleri ve akşamdan itibaren bir şey yememeleri önerildi. Sabah saat 08:00-10:00 arası hastaların antekubital venlerinden 19 G kelebekle plastik enjektöre 15 ml venöz kan örnekleri alındı; daha sonra yapılacak testlerle ilgili deney tüplerine aktarıldı. Tüpler 3000 devirde 15 dakika boyunca 10-18 °C'de santrifüj edildi. Elde edilen plazma -30 °C'de plastik tüplerde saklandı.

Açlık plazma glikozu ölçümü Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Roche Diagnostic Modular System Otoanalyser'de Spektrofotometrik olarak glikoz oksidaz yöntemiyle (mg/dl) çalışıldı.

İnsülin ölçümleri, Roche Diagnostic Modular Sistem Elektro Kemiluminesans (ECLIA) yöntemiyle yapıldı. C-peptid ise; ELISA yöntemiyle çalışıldı.

CRP; Nefelometrik yöntemle Behring Nephelometer 100 analyser cihazında çalışıldı.

HbA_{1c}, Roche Diagnostic Modular Sistem ile spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

İnsülin direncini belirlemek için HOMA-İR değerleri hesaplandı. On-oniki saatlik açlığı takiben tüm bireylerden alınan kan örneklerinden elde ettiğimiz glikoz ve insülin değerleri aşağıdaki formülde yerine konularak HOMA-İR hesaplandı. Burada glikoz değerlerinin birimleri mg/dl olduğu için mmol/L'ye çevirmek amacı ile tüm veriler 18'e bölündü.

Formül:

HOMA-İR= $\frac{\text{Açlık insülin değeri (}\mu\text{IU/ml)} \times \text{Açlık glikozu (mmol/L)}}{18}$

3.3 İNTERLÖKİN-1 BETA TAYİNİ

Hastalardan aldığımız kan serumu örneklerinde IL-1 β düzeylerinin tespiti için Cyt ELİSA Human IL-1 β kiti (BioSource Europa S.A., Rue De l'Industrie,8, B-1400 Nivelles, Belgium) kullanıldı. Ölçümler ELİSA yöntemiyle ve tüm örnekler çift çalışılarak yapıldı.

Serumda IL-1 β tayini için hastalardan alınan kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika boyunca 10-18 °C'de santrifüj edildi. Elde edilen plazma -30 °C'de plastik tüplerde saklandı. Alınan serumlardan 50 μ L örnekler kuyucuklara konup, üzerine 100 μ L biotin konjugat eklenerek 2 saat oda sıcaklığında beklendi. Sonrasında yıkama işlemi yapıldı. Streptavidin-HRP Working Solution 100 μ L eklenerek 30 dakika oda sıcaklığında bırakıldı. Yıkama işlemi yapıldı. Stabilize kromojen 100 μ L ile inkübasyon için 25 dakika oda sıcaklığında bırakıldı. En son olarak antijen-antikor reaksiyonunu durdurmak için 100 μ L stop solution eklenen materyal çalışmaya hazır hale getirildi.

3.4. İNTERLÖKİN-12 TAYİNİ

Hastalardan aldığımız kan serumu örneklerinde IL-12 düzeylerinin tespiti Cyt ELİSA Human IL-12 kiti ile (BioSource Europa S.A., Rue De l'Industrie,8, B-1400 Nivelles, Belgium) ELİSA yöntemi kullanılarak tüm örnekler çift çalışılarak yapıldı.

Serumda IL-12 tayini için hastalardan alınan kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika boyunca 10-18 °C'de santrifüj edildi. Elde edilen plazma -30 °C'de plastik tüplerde saklandı. Alınan serumlardan 50 μ L örnekler kuyucuklara konup, üzerine 100 μ L biotin konjugat eklenerek 2 saat oda sıcaklığında beklendi. Sonrasında yıkama işlemi yapıldı. Streptavidin-HRP Working Solution 100 μ L eklenerek 30 dakika oda sıcaklığında bırakıldı. Yıkama işlemi yapıldı. Stabilize kromojen 100 μ L ile inkübasyon için 30 dakika oda sıcaklığında bırakıldı. En son olarak antijen-antikor reaksiyonunu durdurmak için 100 μ L stop solution eklenen materyal çalışmaya hazır hale getirildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmamızın istatistiksel analizi bilgisayar ortamında SPSS V10.00 (Statistical Package For Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Değerler "ortalama \pm standart sapma" olarak verildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Lilliefors testi ile değerlendirildi. Lilliefors testinde $p > 0.05$ olan verilerin normal dağılım gösterdiği kabul edildi Normal dağılım gösteren veriler parametrik testlerle (Paired Student's test, One Way Anova) kıyaslandı. p değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, tanısı ADA 2004 kriterlerine göre konmuş, yaşları 42 ile 73 yıl arasında olan tip 2 diyabetli 48 hasta alındı. Hastaların 36'sı kadın, 12'si erkek olup, diyabet süreleri 4 ile 32 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların hepsinde sekonder sülfonilüre yetersizliği gelişmiş olup insülin tedavisi öncesi (İTÖ), 3 günlük insülin infüzyon tedavisi sonrası (3 günlük İİTS) ve 6 aylık multipl subkutan insülin tedavisi (6 aylık MSKİ) sonrası kan örnekleri alınıp hastaların değerleri üç grupta toplandı. Tablo 7'de çalışma grubunun genel değerlendirmesi görülmektedir.

Tablo 7: Tip 2 diyabetli hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Tip 2 diyabetli hastalar
Hasta sayısı	48
Cinsiyet	36K, 12E
Ortalama yaş	57.2±7.3
VKİ (kg/m ²)	28.3±3.2
Diyabet süresi (yıl)	10.5±6.4

Olgularımızın insülin tedavisi öncesi, 3 günlük İİTS ve 6 aylık MSKİ tedavisi sonrası ortalama açlık insülin ve açlık plazma glikozu (APG) değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir. Olgularımızın açlık plazma glikoz değerleri; tedavi öncesi; 219-487 mg/dl arasında, 3 günlük İİTS 88-146 mg/dl arasında, 6 aylık MSKİ tedavisi sonrası 144-246 mg/dl arasındaydı. Elde edilen sonuçlara göre insülin ve glikoz değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p<0.05$). İnsülin ve glikoz düzeylerinde başlangıç değerlerine göre 3 günlük İİTS ve 6 aylık MSKİ tedavisi sonrası azalma anlamlıydı.

Tablo 8: Tip 2 diyabetli hastaların glikoz ve insülin değerlerinin ortalaması

Parametreler	Tedavi Öncesi	3 günlük İİTS	6 aylık MSKİ
Glikoz (mg/dl)	321.4±62.8	121.5±17.8	177.2±23.8
İnsülin (IU/ml)	21.8±13.8	15.9±9.2	12.7±8.7

Olguların tedavi öncesi ve 6 aylık MSKİ tedavisi sonrası, ortalama serum TG, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri Tablo 9'da gösterilmiştir. Görüldüğü gibi değerler arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında "paired student t testi" kullanıldı.

Tablo 9: Tip 2 diyabetli hastaların ortalama total kolesterol, LDL-kolesterol ve TG düzeyleri

Parametreler	Tedavi Öncesi	6 aylık MSKİ	P değeri
Trigliserit (mg/dl)	175.5±114.1	161.5±60.8	>0.05
LDL-K (mg/dl)	127.4±25.7	127.4±25.2	>0.05
T. Kolesterol (mg/dl)	187.3±33.7	186.7±34.9	>0.05

Hastaların MSKİ tedavisinin başlangıcında ve tedavinin altıncı ayı sonunda, hastalara uygulanan ortalama günlük insülin dozu, HOMA-İR ve HbA_{1c} değerleri Tablo 10'da gösterildiği gibi idi. Hastalara verilen ortalama günlük insülin dozunda tedavi öncesine kıyasla, MSKİ tedavisi sonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu ($p<0.005$, $t=11.4$). Benzer şekilde başlangıçtaki HbA_{1c} değerlerine kıyasla, altı aylık MSKİ tedavisi sonrasındaki ortalama HbA_{1c} değerlerindeki azalma da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.005$, $t=7.9$). HOMA-İR değerinde başlangıç değerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0.05$, $t=4.7$). HOMA-İR'deki azalma grafiksel olarak Şekil 3'de gösterilmiştir.

Tablo 10: Tip 2 diyabetli hastaların ortalama günlük insülin tedavi dozu, HOMA-İR ve HbA_{1c} değerleri

Parametreler	Tedavi Öncesi	6 aylık MSKİ	P değeri
İnsülin dozu(IU/ml)	101.7±24.5	75.8±24.3	<0.005
HOMA-İR	17.5±12.2	5.4±3.7	<0.05
HbA _{1c} (%)	11.1±1.9	7.5±1.9	<0.05

Olgularımızın insülin tedavisi öncesi, üç günlük IV insülin infüzyonu sonrası ve 6 aylık MSKİ tedavisi sonrası ortalama plazma C-peptid düzeyleri, serum IL-12 ve IL-1 β düzeyleri Tablo 11'de gösterilmiştir. IL-1 β değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$, $f=8.1$). Olgularımızın C-peptid, ve IL-1 β değerlerinde 3 günlük İİTS sonrası tedavi öncesine göre azalma gözlenirken, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). C-peptid, ve IL-1 β 'nın 3 günlük İİTS ile 6 aylık MSKİ tedavisi sonrası değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 11: Tip 2 diyabetli hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama serum C-peptid, IL-1 β ve IL-12 düzeyleri

Parametreler	Tedavi Öncesi	3 günlük İİTS	6 aylık MSKİ
C-peptid (ng/ml)	3.2 \pm 1.6	2.7 \pm 1.3	2.2 \pm 0.9
IL-12 (pg/ml)	136.9 \pm 58.1	135.2 \pm 45.3	113.3 \pm 53.6
IL-1 β (pg/ml)	7.5 \pm 7.1	4.1 \pm 4.7	1.7 \pm 1.5

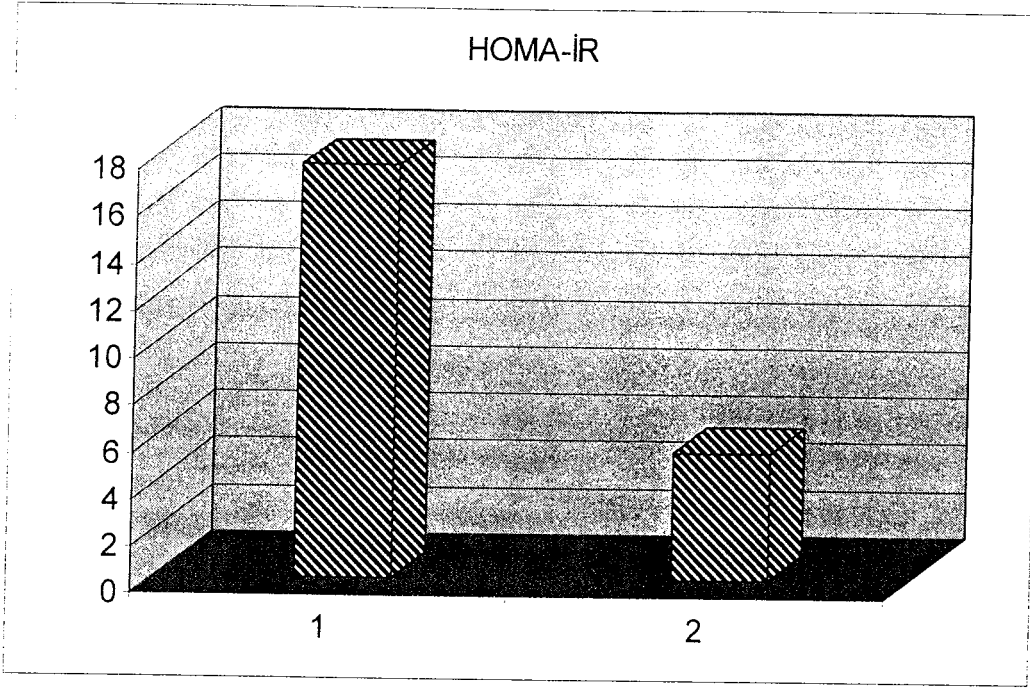
Tablo 12: Tip 2 diyabetli hastaların insülin tedavisinden 3 gün sonra ve 6 ay sonraki C-peptid, IL-1 β ve IL-12 düzeyleri

Parametreler	3 günlük İİTS	6 aylık MSKİ	P değeri
C-peptid (ng/ml)	2.7 \pm 1.3	2.2 \pm 0.9	>0.05
IL-12 (pg/ml)	135.2 \pm 45.3	113.3 \pm 53.6	>0.05 (=0.09)
IL-1 β (pg/ml)	4.1 \pm 4.7	1.7 \pm 1.5	>0.05

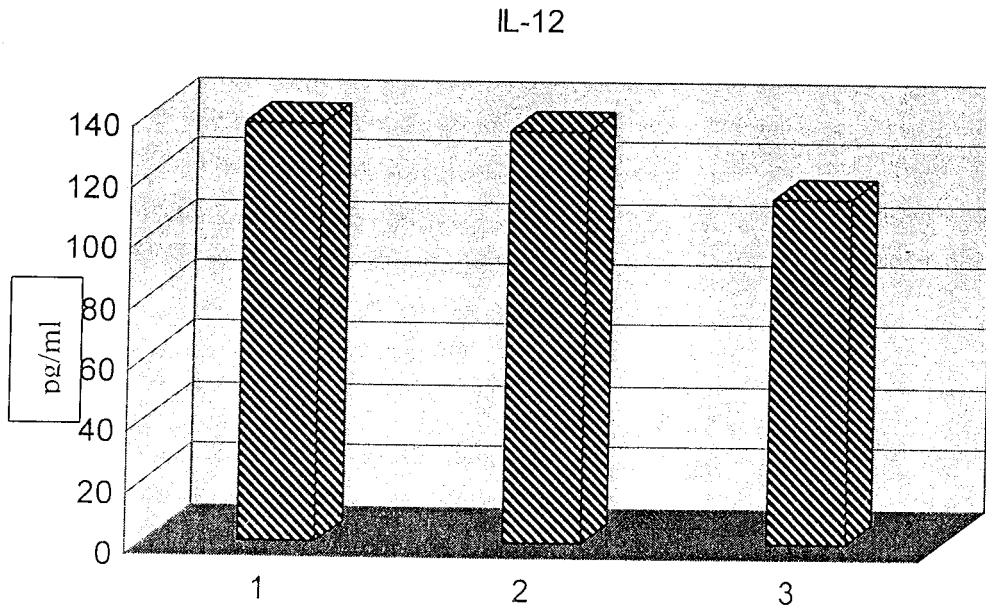
C-peptid ve IL-1 β 'nin tedavi öncesi değerleri 6 aylık MSKİ tedavi sonrası değerlerle karşılaştırıldığında, anlamlı olarak azalma saptandı ($p < 0.005$, $t = 2.4$) (Tablo 13). IL-12 düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$, $f = 1.5$). IL-12 düzeylerinde 3 günlük İİTS'da değişiklik yokken, 6 aylık MSKİ tedavisi sonunda ise anlamlı olmamakla beraber kayda değer bir azalma dikkati çekiyordu ($p = 0.09$, $t = 1.7$) (Tablo 12 ve 13). IL-12 ve IL-1 β grafiksel olarak Şekil 4 ve 5'de gösterilmiştir.

Tablo 13: Tip 2 diyabetli hastaların tedavi öncesi ve insülin tedavisinden 6 ay sonraki C-peptid, IL-1 β ve IL-12 düzeyleri

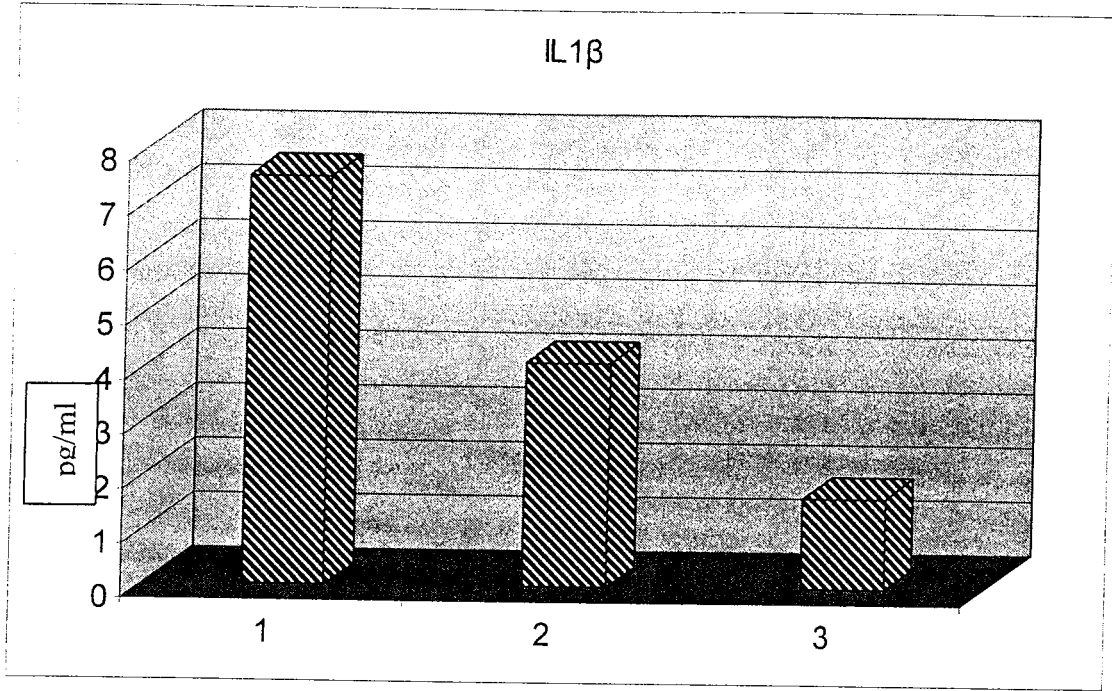
Parametreler	Tedavi Öncesi	6 aylık MSKİ	P değeri
C-peptid (ng/ml)	3.2 \pm 1.6	2.2 \pm 0.9	<0.05
IL-12 (pg/ml)	136.9 \pm 58.1	113.3 \pm 53.6	>0.05 (P=0.09)
IL 1 β (pg/ml)	7.5 \pm 7.1	1.7 \pm 1.5	<0.005



Şekil 3: Tip 2 diyabetli hastaların tedavi öncesi (1) ve insülin tedavisinin 6. ayında (2) HOMA-İR

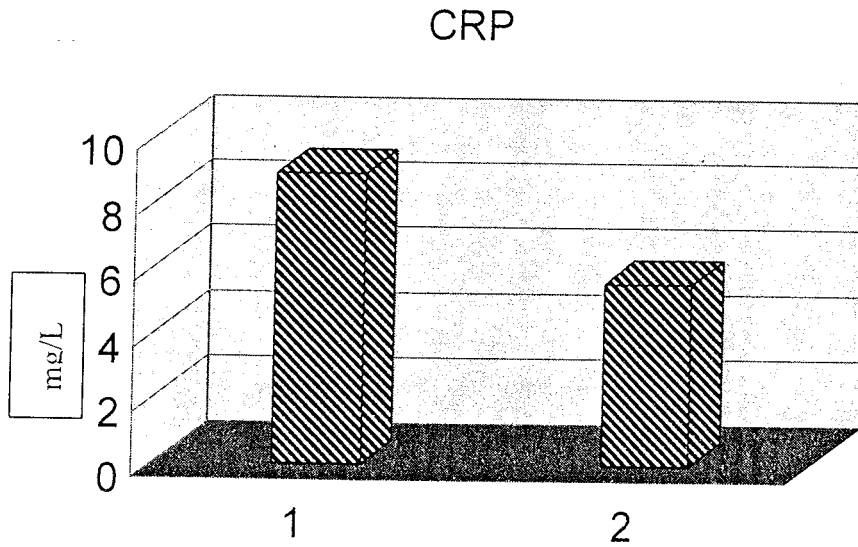


Şekil 4: Diyabetli hastalarda tedavi öncesi (1), tedavinin 3. gününde (2) ve tedavinin 6. ayında (3) ortalama IL-12 düzeyler



Şekil 5: Tip 2 diyabetli hastalarda tedavi öncesi (1), tedavinin 3. gününde (2) ve tedavinin 6. ayında (3) ortalama IL-1 β düzeyleri

Tedavi öncesi ve insülin tedavisinden 6 ay sonraki plazma CRP düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelendi. Tedavi öncesine kıyasla (8.9 ± 7.2 mg/L), MSKI tedavisinin 6. ayı sonunda (5.5 ± 5.8 mg/L) CRP değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma bulundu ($p < 0.05$, $t = 2.7$) (Şekil 7).



Şekil 6: Tip 2 diyabetli hastaların tedavi öncesi (1) ve tedaviden 6 ay sonraki (2) CRP düzeyleri

5. TARTIŞMA

Tip 2 DM; sık görülen fakat çoğu zaman yeterince tedavi edilemeyen bir hastalıktır. Bugün iyice bilinmektedir ki, tip 2 diyabet makrovasküler ve mikrovasüler komplikasyonlara yol açarak önemli derecede morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır.

Tip 1 DM'li hastalarda yapılan DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (94) ve Stockholm Diabetes Intervention Study'de (176) sıkı glisemik kontrolün özellikle mikrovasküler komplikasyonların başlamasını geciktirdiği ve ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir.

Tip 2 DM'li olgularda kan glikozunun kontrolünün önemi konusunda yapılmış çalışmaların en önemlileri UGDP (University Group Diabetes Program) çalışması (177), DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) (178), Steno Tip 2 Diyabet çalışması (179) ve son zamanlarda büyük ilgi toplayan UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasıdır (92,93).

Steno tip 2 diyabet çalışması (179) 4 yıldan fazla sürmüştür. Sonuç olarak yoğun tedavinin nefropati, retinopati ve otonomik nöropatinin ilerlemesini yavaşlattığı fakat makrovasküler komplikasyonlar ve mortalite üzerine etkisini söyleyebilmek için daha ileri çalışmalar gerektiği bildirilmiştir.

UKPDS, tip 2 DM'deki uygun metabolik hedefler ve tedavilerin değerini belirlemek için yapılmıştır. Amaç; intensif tedavinin uzun dönemde daha iyi sonuçlar ortaya koyup koyamayacağını bulmak ve sonrasında uygun tedavi stratejilerini saptamaktır. Öncelikli olan konu, birçok tedavi yöntemiyle kan glikozunu normale getirmenin diyabete özgü komplikasyonlar ve tip 2 DM'de en sık mortalite ve morbidite nedeni olan makrovasküler olayları azaltıp azaltamayacağıydı. İkinci bir soru da, ilaçların fayda ya da zararları ile ilgiliydi. Özellikle de sülfonilürelerin toksik etkisinin, insülinin ise aterojenik etkisi olup olmadığı araştırıldı. UKPDS çalışması erken başlanılan ve insülin tedavisiyle sağlanan metabolik kontrolün tip 2 diyabetlilerde komplikasyon riskinde anlamlı düşüşler sağladığını ve insülinin aterojenik etkisinin olmadığını kanıtlamıştır.

UKPDS'de konvansiyonel tedaviye kıyasla, yoğun insülin tedavisi ile diyabetle ilgili komplikasyonlar %12 azalmıştır (92,93).

DIGAMI çalışmasında (178), sülfonilürelerin tedavisi ile diyet ve yoğun insülin tedavisi karşılaştırılmış, MI riski altında olan hastalarda sülfonilürelerin tedavisinden kaçınmanın daha uygun olacağı sonucu çıkmıştır.

Sülfonilürelerin bileşikleri; insülin salgısını güçlendirdiği halde sürekli hiperglisemik tip 2 diyabetlilerde etkili olamamaları, insülin salgısını ve etkisini iyileştiren faktörün glisemiyi kontrol altında tutmak olduğu görüşüne haklılık kazandırmıştır. Bu çalışmalar ışığında sekonder sülfonilürelerin yetersizliği gelişmiş ve belirgin hiperglisemisi olan tip 2 diyabetli hastalarımızda, biz de intensif insülin tedavisi uyguladık.

Diyabetle ilgili son yıllarda yapılan ve yaklaşık 10 yıl süren iki büyük çalışmada; tip 1 diyabetlilerde DCCT ve tip 2 diyabetlilerde yapılan UKPDS çalışmalarında, uzun dönem komplikasyonların önlenmesinde, kan glikoz kontrolünün önemi vurgulanmıştır. Kronik hiperglisemi, dejeneratif komplikasyonlardan sorumlu olduğu için önlenmesi gerekmektedir. Geçici insülin tedavisi, yapılan araştırmalarda patofizyolojik haklı gerekçeleri olan ilgi çeken bir tekniktir. Diğer taraftan geçici insülin tedavisi, glikotoksisiteyi düzeltmek ve hiperglisemiyi hızla kontrol altına almak için etkin bir tedavi yöntemidir. Böylece hepatik glikoz yapımı azaltılmış, insülin duyarlılığında iyileşme sağlanmış olur. Kısmen de olsa insülin sekresyonu yeniden düzenlenir. Ancak geçici insülin tedavisi halen tartışılan ve standardize edilememiş bir tedavi seçeneğidir (180).

Oral antidiyabetik ajanlara sekonder yetmezlik gelişen tip 2 diyabetliler, insülin tedavisine ihtiyaç gösterirler. Kısa süreli insülin infüzyonu, oral antidiyabetik ajanlara olan duyarlılığı yeniden sağlamak ve normal kan glikoz düzeyine hızlı bir şekilde ulaşmak için alternatif bir seçenektir (181,182).

Psammomys obez sıçan modellerinde (183) genetik olarak bozuk beta hücreleri varlığında, Langerhans adacık hücreleri tarafından insülin ihtiyacı karşılanamamakta ve insülin eksikliğine bağlı kronik hiperglisemi gelişmektedir. Hiperglisemi de beta hücre apoptozisine ve Langerhans adacıklarında işleyiş bozukluğuna neden olmaktadır.

Dupuy ve arkadaşları (184), glisemik kontrolü bozuk olan tip 2 diyabetlilerde geçici insülin infüzyonu uygulamışlardır. Üç gün süreyle subkutan insülin infüzyonu sonrasında uyguladıkları MSKİ tedavisiyle 250 hastayı ortalama 3.5 yıl

takip etmişler. Bu hastaların %45'inde geçici bir süre insülin kullanımından sonra tekrar oral antidiyabetik ajanlarla glisemi kontrolü sağlandığı görülmüştür.

Lliteratürlerde geçici insülin infüzyonu ile ilgili 3 tip uygulama söz konusudur Biz literatürdeki 3 günlük intravenöz insülin infüzyonunu uyguladık (185). Sonrasında MSKİ tedavisiyle devam edildi. Çalışmamıza aldığımız hastalarda glikotoksisiteyi düzelttikten ve glisemi kontrolü sağladıktan sonra, 6. ayın sonunda başlangıç insülin dozuna göre daha az insüline ihtiyaç gösterdiklerini saptadık.

Tip 2 diyabette kronik hiperglisemi, insülin sekresyon bozukluğuna ve pankreas beta hücre yıkımına neden olur. IL-1 β ; bir proinflamatuvar sitokin olup, tip 1 diyabetin otoimmün sürecinde rol oynar. beta hücre apoptozisi ve bozulmuş sekretuar fonksiyonun altında yatan nedenler; kısmen makrofajın aracılık ettiği IL-1 β yapımı ve/veya yüksek glikoz düzeyleri tarafından beta hücrelerinden indüklenen IL-1 β yapımıdır. Bugüne kadar yapılan yayınlarda genel görüş; hem bozulmuş beta hücre fonksiyonunun hem de azalmış beta hücre kütesinin tip 2 diyabetlilerde insülin yetersizliğine katkıda bulunduğu (129-130, 186-187).

IL-1 β , β -hücre fonksiyonunu inhibe ederken, transkripsiyon faktör NF-B'yi kısmen aktive ederek Fas'ı indükler ve beta hücrelerinde apoptozisi başlatır. Çalışmamızda sekonder sülfonilüre yetersizliği gelişmiş tip 2 diyabetli hastalarda, yüksek glikoz düzeylerinin insan beta hücrelerinde hasara neden olduğuna dayanarak bu hasarda IL-1 β 'nin nasıl bir rol oynadığını araştırdık.

Tip 1 diyabet; T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olup, pankreastaki Langerhans adacıklarındaki insülin yapan beta hücrelerinin selektif yıkımı söz konusudur (188-189). İnsülitis; proinflamatuvar sitokinlerin yapım artışı ile karakterizedir. Otoimmün diyabet gelişiminde, pankreas adacıklarında ilk ortaya çıkan hücreler makrofaj ve T lenfositlerdir. Monosit/makrofajlardan salınan sitokinler; IL-1 β , IL-12 ve TNF- α olup beta hücre hasarında başlatıcı rol oynarlar (190).

IL-1'in, beta hücreleri üzerindeki destrüktif etkisini gösteren deneysel çalışmalar yapılmıştır. Chung ve arkadaşları (191), diyabete dirençli Bio-Breeding (DR-BB) sıçanlarda, KRV (Kilham Rat Virus) tarafından indüklenen diyabet patogenezinde makrofaj ve makrofaj kaynaklı sitokinlerin rolünü araştırmışlar. Spontan olarak insülitis veya diyabet görülmeyen diyabete dirençli sıçanlarda, KRV ile infeksiyon sonrası diyabete yatkın sıçanlardakine benzer şekilde otoimmün diyabetin geliştiğini göstermişler. KRV infeksiyonundan sonra, dalak

lenfositlerinde ve pankreas adacıklarında IL-1 β , TNF- α , IL-12 gibi makrofaj kaynaklı sitokinlerin ekspresyonunda artış görmüşlerdir. Bu bulgulara dayanarak, makrofaj ve makrofaj kaynaklı sitokinlerin, pankreas beta hücrelerinde yıkıma yol açarak tip 1 DM gelişiminde önemli rol oynadığını göstermişlerdir. Loweth ve arkadaşları (192), insan Langerhans adacık hücrelerinin, IL-1 β ile karşılaştıktan sonra apoptozise uğradıklarını göstermişler. Bu çalışma, insan adacık hücrelerinin, IL-1 β uyarımı sonucu apoptozis yoluyla hasara uğradığını göstermektedir. Rieneck ve arkadaşları (193), sıçan pankreas beta hücreleri üzerine rekombinant insan IL-1 β ekstresi uygulamışlar, 4 günlük bir periyottan sonra insülin üretiminde belirgin bir azalma tespit etmişlerdir. Diğer taraftan yüksek glikoz konsantrasyonları da, diyabet eğilimi olan Psammomys obez sıçanlardan alınan adacık kültürlerinde beta hücre apoptozisini indüklemiştir (132).

Tip 2 diyabetin ileri dönemlerinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlara rağmen düzeltilemeyen glikotoksisite sonucu oluşan hiperglisemi, beta hücre fonksiyon bozukluğuna ve apoptozise neden olur. Tip 1 ve tip 2 diyabet patogenezinde temelde etiyolojik farklılıklar olduğu halde tip 2 diyabet tanısı almış kişilerin önemli bir kısmında tip 1 diyabetlilere benzer şekilde anti- β hücre otoimmünitesi olduğu gösterilmiştir (194-196).

Kathrin Maedler ve arkadaşları (128), diyabet olmayan organ donörlerinden aldıkları Langerhans adacıklarını yüksek glikoz düzeylerine maruz bıraktıklarında IL-1 β salınımı ve yapımının arttığını, ardından NF-B aktivasyonu ve Fas reseptör artışı gelişerek beta hücre fonksiyon hasarı ile sonuçlandığını göstermişlerdir. IL-1 β reseptör antagonisti verdikleri insan Langerhans adacık kültürlerinin, hipergliseminin bu zararlı etkilerinden korunduğunu göstermişlerdir. *In-vivo* çalışmalarda da tip 2 diyabetli hastaların pankreas kesitlerinde beta hücrelerinden IL-1 β yapımı gösterilmiştir. Bu çalışma glikotoksisitenin insan pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinden IL-1 β yapımını arttırdığını göstermiştir.

Tip 2 diyabetli hastalarda ileri dönemde oral antidiyabetiklerle plazma glikozu kontrolünün sağlanamaması, hipergliseminin direkt olarak pankreas Langerhans adacıklarındaki beta hücreleri üzerine toksik etkisiyle yakın ilişkilidir (128). Bunun sonucunda aynen tip 1 diyabetteki gibi beta hücre kaybı oluşmaktadır. Bu da bize tip 2 diyabetin ileri dönemlerinde tip 1 diyabet gibi bir özellik kazanabileceğini düşündürmekte ve hipergliseminin beta hücreleri üzerine toksik etkisini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda oral antidiyabetik ajanları maksimum doz kullanmamıza ve uygun medikal beslenme tedavisine rağmen belirgin hiperglisemisi olan tip 2 diyabetli hastaların serumunda çalışılan IL-1 β düzeyi, insülin tedavisi öncesi yüksek olup, 3 günlük İV insülin infüzyonuyla glisemi kontrolü sağlandıktan sonra azalmaya başlamış ve 6 aylık MSKİ tedavisi sonrasında da anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızda insülin tedavisi öncesi IL-1 β 'nin yüksekliği, hiperglisemi ile β -hücre apoptozisi arasındaki ilişkinin bir yansıması olabilir.

IL-1 β dışında diyabette beta hücre yetersizliğine yol açan sitokinlerden biri de IL-12'dir. Nonobez diyabetik sıçanlardaki tip 1 DM'de, T-helper tip 1 inflamatuvar sitokin olan IL-12'nin patojenik rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Gerek Rothe ve arkadaşları (197,198), gerekse Zipris ve arkadaşları (199) yaptıkları çalışmalarda bu konuyu vurgulamışlardır.

Tip 2 diyabetli hastalarda IL-12 düzeyinin çalışıldığı oldukça az sayıda çalışma vardır. Winkler ve arkadaşları (200) tip 1 diyabetli 15 hasta ve tip 2 diyabetli 35 hastanın serumunda IL-12 düzeylerini ölçmüşler. IL-12 düzeyi, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında her iki hasta grubunda yüksek bulunmuştur. Biz de tip 2 diyabetli olgulardaki sekonder sülfonilüre yetersizliğinde IL-12'nin rolünü değerlendirmek için serumda IL-12 düzeylerini çalıştık. Biz, IL-12 düzeylerini literatürden farklı olarak tip 2 diyabetli hastalarda insülin tedavisi öncesi ve sonrasında çalıştık. Çalışmamızda insülin tedavisi öncesi IL-12 düzeylerini, 3 günlük insülin infüzyonuyla glikotoksititeyi düzelttikten sonraki düzeylerle karşılaştırdığımızda anlamlı bir değişme olmadığını gördük. Ancak 6 aylık MSKİ tedavisinden sonra istatistiksel olarak anlamlı olmasa da IL-12 düzeylerinde kayda değer azalma belirledik.

Belirgin hiperglisemisi olan hastalarda insülin infüzyonu sonrası IL-12 düzeylerinde azalmanın olmaması, fakat 6 aylık MSKİ tedavisi sonrasında belirgin azalmanın olması nedeniyle IL-12 düzeyleri, insülin tedavisinin beta hücre fonksiyonu üzerinde IL-1 β 'ya kıyasla daha uzun süreli etkisinin göstergesi olabilir. IL-12 düzeylerinde 6 aylık glisemi kontrolünden sonra sağlanan kayda değer azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmaması çalışma süremizin kısalığı ile ilgili olabilir. Bununla birlikte IL-12 ve diğer sitokinlerin tip 2 diyabet progresyonunda nasıl bir rol oynadığı ile ilgili daha geniş çaplı ve uzun süreli yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Yüksek CRP, tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörüdür. CRP'nin insülin direnci olanlarda yüksek bulunması, bu olgulardaki kronik inflamasyonla ilişkilidir (173). Prospektif kontrollü çalışmalar, glikoz intoleransı bulunan kişilerde CRP düzeylerinin yüksek olmasının tip 2 diyabet gelişeceğini önceden tahmin ettirebilen bir belirteç olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu da CRP'nin diyabetteki inflamasyonda rolü olduğundan kaynaklanmaktadır (173-175).

Yakın zamanda yapılan WHS (Women's Health Study) çalışmasında (173), yükselmiş CRP düzeylerinin, kadınlarda diyabet gelişimi için prediktif bir değeri olduğu gösterilmiştir.

WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) çalışmasında da (201) normal kan glikozu olan 127 erkek 5 yıl süreyle takip edilmiştir. CRP düzeyleri 4.18 mg/L'nin üzerinde olanlarla, CRP düzeyleri 0.66 mg/L'nin altında olanlar karşılaştırıldığında; CRP düzeyleri yüksek olanlarda anlamlı oranda daha fazla diyabet geliştiği gözlenmiştir. CRP yüksekliğinin diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır ve düşük derecede inflamasyonun tip 2 diyabet patogenezinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür.

Yapılan çalışmalarda tip 2 diyabetli hastalarda, yüksek konsantrasyonda bulunan CRP düzeylerinin, kısmen de olsa plazma glikoz konsantrasyonu ile etkileşimi gösterilmiştir. Rodriguez ve arkadaşları (202), diyabetli hastalarda yüksek CRP düzeylerinin sağlanan sıkı glisemik kontrolle 3 ay takip sonrasında anlamlı olarak azaldığını saptamışlardır.

Tip 2 diyabet akut faz serum proteinlerinin artışıyla karakterizedir. Ebeling ve arkadaşları (203), akut faz proteinlerinin tip 2 diyabetin aktivasyonu ile bağlantısı olduğunu ve glisemik kontrolün sağlanmasıyla bunların aktivasyonunda azalma olduğunu bildirmişlerdir. Hiperglisemik değişiklikleri 6 ay boyunca izlenen hastaların CRP ve kompleman gibi akut faz proteinlerinin de değişiklik gösterdiğini ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda da insülin tedavisi öncesine kıyasla, glisemik kontrolün sağlanmış olduğu tedaviden sonraki 6 aylık tedavi sonrasında CRP düzeylerinde azalma olduğunu gördük. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Biz CRP'deki bu azalmayı, uyguladığımız tedavi ve sağlanan glisemik kontrol sonucunda otoimmün süreci engelleyerek, pankreas adacıklarındaki inflamasyonu baskılayarak sağlamış olabileceğimizi düşündük. Yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi, CRP düzeylerinin yüksekliğinin inflamasyona katkıda bulunduğunu ve

glisemik kontrolü zorlaştırdığını düşünmekteyiz. CRP düzeylerinin yüksekliği diyabet gelişimi için prediktif bir değer taşıması yanısıra, hiperglisemisi sülfonilüre tedavisiyle kontrol altına alınamayan hastalarda insülin tedavisine geçilmesi için de objektif bir kriter olabilir.

Sülfonilürelere, başlangıçtan itibaren yanıt alınamaması olguların %10-20'sinde görülür. Bunlar primer yanıtsız olgular olarak adlandırılır. Bu hastaların açlık C-peptid düzeyleri düşük olup, plazma glikoz düzeyleri ise 300 mg/dl'nin üzerindedir. Diğer taraftan bir oral antidiyabetik ilaç olan metformin, insülin duyarlılığını arttırarak, insülin direnci nedeniyle kompanzatuvar olarak artmış plazma insülin ve C-peptid düzeylerini azaltmak suretiyle beta hücre rezervini iyileştirdiği kabul edilmektedir. UKPDS çalışmasında (92,93), plazma glikoz düzeyleri 160 mg/dl üzerine çıktığında beta hücre yetersizliğinin kaçınılmaz olarak ilerlediği kabul edilmiştir. Sülfonilürelere tedavi yanıtını belirleyen faktörlerden en önemlisi, iyi beta hücre fonksiyonudur. Yani yüksek açlık C-peptid düzeyi olan hastalardır. C-peptid düzeyi normal kişilerde 1.1-5,0 ng/ml (204) olup hastalarımızda bu düzey alt sınıra yakındı (Tablo10).

Sülfonilüre ile insülin kombinasyonu uygulanan hastalarda yeterli beta hücre rezervi varsa, yani; C-peptid düzeyleri yüksekse, hastalarda ekzojen insülin ihtiyacı azalmaktadır. Bu da sülfonilürelere insülin sekretegogları olmalarından kaynaklanmaktadır. Nitekim açlık C-peptid plazma düzeyleri, sülfonilüre verilenlerde plasebo ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (204).

Çok iyi bilinmektedir ki, dışardan verilen herhangi bir hormon, o hormonun endojen sekresyonunu inhibe eder. Sülfonilürelere tersine insülin verilen hastalarda ise endojen sekresyonu baskıladığı için açlık plazma C-peptid konsantrasyonları azalır (205). Hastalarımızda da C-peptid konsantrasyonunun insülin infüzyonu tedavisi sonrası azalmaya başladığını, 6 aylık MSKİ tedavisi sonunda ise bu azalmanın daha belirgin hale geldiğini gördük. Bu durumun ekzojen olarak uyguladığımız insülin tedavisinin, endojen yapımını baskılamasına bağladık. Diğer taraftan hastaların VKİ ile C-peptid düzeyleri arasında bir korelasyon bulamadık. Bu sonuç, hastalarımızın VKİ değerlerinin birbirine yakın olmasıyla ilişkili olabilir.

Tip 2 DM'li hastalarda insülin direnci ile birlikte gelişen endojen hiperinsülinemi bulunur. Kahn ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (206), bozulmuş glikoz toleransı olan ve olmayan obez kişilerde 5 yıl sonra anlamlı oranda tip 2 diyabet

geliştiği, tip 2 diyabet gelişmeden önce ve geliştikten sonra yapılan ölçümlerde, hiperinsülineminin en önemli bulgu olduğu belirtilmiştir.

Tip 2 diyabet hastalarının büyük çoğunluğunda şişman olsun veya olmasın insülin eksikliği ve insülin direnci bir arada bulunur. Açlık plazma insülin düzeyleri normal veya azalmıştır. Yemek sonrası salgılanan insülin miktarı azdır ve insülin salgılanması gecikir. Diğer uyarılara insülin salgılanmasının cevabı da azalmıştır. Bu bulgular muhtemel bir beta hücre fonksiyon bozukluğunun bulunduğunu gösterir (207).

Hiperinsülinemi; insülin direncinin kompanzatuvar gelişen bir belirtisi olarak kabul edilebilir. Devamlı bir hiperglisemiden ise beta hücre yetersizliği sorumludur. şişmanlarda ve tip 2 diyabetlilerde insülin direncinin bulunduğu kesindir. Nitekim şişman ve şişman olmayan iki kişiye OGTT uygulandığında şişman olanlarda glikoz yüklemesini takiben hiperinsülineminin geliştiği görülmüştür (208).

Dışardan verilen insülinin yaptığı hiperinsülineminin ateroskleroza arttırdığı ile ilgili teori, sonuçları 1998'de yayınlanan ve 20 yıl süren UKPDS çalışmasında reddedilmiştir. Dışarıdan verilen insülin ateroskleroza arttırmaz, ancak insülin direncinin oluşturduğu hiperinsülinemi ateroskleroza kolaylaştırıcı etki yapar (209).

İnsülin direncinde artma, tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve OGTT'si normal olan sağlıklı bireylerin %25'inde (210) ve aynı şekilde esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %25'inde insülin direnci saptanmıştır (211). Bu yüzden insülin direnci toplumda sık rastlanan yaygın bir fenomendir.

QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) ile HOMA-IR açlık plazma glikozu geniş aralıklarda seyreden tip 2 diyabetli hastalarda insülin rezistansı ölçümü için kullanılan kriterlerdendir. QUICKI ve HOMA-IR ile ölçülen insülin direnci ölçümleri Klemp-IR ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede uyum gösterdiği ortaya konulmuştur (212).

HOMA-IR, tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci ölçümünde kullanıldığı halde, tip 2 diyabetlilerin klinik seyrinde kullanılan Klemp-IR ile değerlendirmeye yönelik çalışmalar yakın zamana kadar yoktu. Katsuki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (213), sülfonilüre kullanan tip 2 diyabet hastaların klinik seyrinde HOMA-IR ve Klemp-IR ile ölçülen insülin direnci arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her iki ölçümün de güvenilir olduğu ancak HOMA-IR ile değerlendirme daha kolay ve pratik bir yöntem olması nedeniyle tercih edilebileceği ortaya çıkmıştır. Masonori ve arkadaşları (214), 1993 ve 1997 yılları

arasında insülin direnci ölçüm metodu olarak kullanılan HOMA-IR ve Klemp-IR ile ilgili çalışmaları değerlendirmişler ve aralarında anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Bu çalışma sonuçlarına göre HOMA-IR, sadece insülin rezistansının tanısında kullanılan bir metod olmakla kalmayıp, ayrıca tip 2 diyabetli hastaların tedavilerinin takibinde de kullanılması önerilmektedir (214-215).

Li Yan-bing ve arkadaşları (216), ciddi hiperglisemisi olan yeni tanı almış tip 2 diyabetli 55 hastaya 2 hafta süreyle insülin pompasıyla intensif tedavi uygulamışlar. İki haftanın sonunda beta hücre fonksiyonlarının dramatik olarak iyileştiğini ve HOMA-IR'de düşmenin olduğunu gözlemişlerdir.

Biz de hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrasındaki insülin direnci değerlendirmesini HOMA-IR ile yaptık. Tedavi öncesi belirgin olarak yüksek olan insülin direncinin, 6 aylık MSKİ tedavisi sonrasında anlamlı olarak azaldığını gördük. Bu azalmayı insülin direncinin bir sonucu olan hiperglisemiyi düzelterek sağladığımızı düşündük. Ayrıca glikoz kullanımını periferik dokularda arttırmakla da bu azalmayı sağlamış olabiliriz. Bununla birlikte insülin ile tedavi edilen olgularda insülin duyarlılığını değerlendirmek için HOMA kullanılması pek çok potansiyel sorunları vardır ve geçerliliğinin kanıtlanması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kısacası, tip 2 diabetes mellitustaki kronik hipergliseminin daha önce oral antidiyabetik ilaçlara cevap verirken zamanla vermemesi, beta hücrelerinin apoptozisi ve yetersizliğiyle ilişkilidir. Devam eden hiperglisemi, beta hücre kaybını arttırdığından bu dönemde beta hücrelerinin yıkımını önlemek için, insülin tedavisinin uygun zamanda başlanması oldukça önemlidir. Bu dönemde glikotoksisiteyi düzeltmek için yoğun insülin tedavisinin uygulanması uygun bir seçenektir. Geçici süreyle uygulanan kısa süreli IV ya da subkutan yoğun insülin tedavisiyle hipergliseminin hızla düzeltilmesi, sülfonilürelerle tedaviye tekrar devam edilmesi için bir seçenek sağlayabilir.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre, sekonder sülfonilüre yetersizliği gelişmiş tip 2 DM'li hastaların serumlarında, beta hücreleri üzerine IL-1 β ve IL-12 gibi zararlı sitokinlerin artması, bu süreçte inflamatuvar/immunolojik mekanizmaların rolü olduğuna işaret etmektedir. Glikotoksisitenin zararlı etkisini ortadan kaldıran yoğun insülin tedavisi gibi uygulamalar, bu olgularda fonksiyon yapan beta hücrelerinin daha uzun süre işlev görmesini sağlayabilir. Bu nedenle klasik insülin tedavisi

endikasyonları yanısıra kontrolsüz hiperglisemi olduğu dönemlerde belli bir süreyle yoğun insülin tedavisi uygulanması beta hücrelerine zararlı sitokinlerin ortadan kaldırılmasını sağlayabilir. Serum IL-1 β ve IL-12 gibi sitokin düzeyleri bu tedavinin yönlendirilmesinde kullanılabilir faydalı parametreler gibi görölmektedir. Diğer taraftan CRP düzeyleri de bu sitokinlerle paralel değışiklik gösterdiğinden, aynı amaçla birlikte kullanılabilir bir gösterge olabilir. Bulgularımıza göre IL-12 gibi sonuçları yeterince ortaya konulamamış sitokinler için, daha başka uzun süreli çalışmalar gereklidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada;

- Sekonder sülfonilüre yetersizliği sonucu oluşan hiperglisemiği düzeltmek için yoğun insülin tedavisi uyguladığımız hastalar 6. ayın sonunda daha az insülin tedavisine gereksinim duydular.
- Hastalarımızın serum IL-1 β düzeylerinde, 6 aylık intensif insülin tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalma saptandı.
- Serum IL-12 düzeylerinde, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, 6 aylık intensif insülin tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre kayda değer bir azalma görüldü.
- Serum IL-1 β düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 3 günlük IV insülin infüzyonu sonrası azalma görüldü. IL-12 düzeylerinde ise 3 günlük IV insülin infüzyonu sonrası bir değişiklik gözlenmedi.
- CRP düzeylerinde, 6 aylık intensif tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptandı.
- HOMA-IR düzeyinin 6 aylık intensif insülin tedavisi sonrasında anlamlı olarak azaldığı görüldü.

Sonuç olarak, sekonder sülfonilüre yetersizliği gelişmiş tip 2 DM'li olgularda uygulanan yoğun insülin tedavisi beta hücre yıkımını önleyerek bu hücrelerin daha uzun süre fonksiyon göstermelerini sağlayabilir. Böylece hastalara daha az dozda insülin tedavisiyle daha uzun süre tedavi fırsatı doğmaktadır. Ayrıca hastalara sülfonilüre tedavisine tekrar başlamak için bir seçenek ortaya çıkarabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Yenigün M. Her yönüyle diabetes mellitus. 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2001; s: 7, 123, 255-257, 840.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.
3. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: S5-S10.
4. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC. Comparison of diabetes diagnostic categories in the USA population according to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997; 20:1859-62.
5. Zimmet P, Albert KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787.
6. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
7. Valle T, Tuamilehta J, Eriksson J: Epidemiology of NIDDM in Europoids. 'KGMM Alberti, P Zimmet, RA DeFronzo, H Keen (eds), International Textbook of Diabetes Mellitus, 2nd Ed., Volume I, New York, John Wiley & Sons Ltd. 1997. s. 125-142.
8. Eastman RC, Cowie CC, Harris MI. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. *Diabetes Care* 1997; 20: 127-128.
9. King H, Rewers M. and WHO ad hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-177.
10. Harris MI, Flegal KM, Little RR, Wiedmeyer H-M, Byrd-Halt DD. Prevalence of diabetes, impaired glucose tolerance in US. Adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21:518-524.
11. Satman I, Yılmaz MT, Baştar I, Şengül A, Sargın M, Salman F. And TURDEP Group: Diabetes Epidemiology Study in Turkey: first step data results. *Diabetes* 1998; 47 (Suppl.1): a 384, 1480-1488.

12. Satman I, Yılmaz MT, Dinççağ N, Karşıdağ K and the TURDEP Group: Comparison of the prevalence of diabetes and of IGT in two surveys performed in Turkey and in the Turkish population of Northern Cyprus. EDESG 33rd Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Abbaye des Vaux de Cernay, France, 16-19 May, 1998; oral poster presentation No.1.
13. MB Davidson (ed). Diabetes Mellitus. Diagnosis and Treatment. 4th ed. WB Saunders Company, Philadelphia 1998; s: 87-98
14. Lwanga SK, Lemeshow S (eds). Sample size determination in health studies. A practical manual. World Health Organization. Genova 1991; 125-133.
15. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Ida Chen Y-D, Vadhem CM: Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. Diabetes Care 1998; 21: 80-86.
16. Bennett PH, Rewers M, Knowler WC: Epidemiology of diabetes mellitus. 'H Rifkin (ed) , Textbook of Diabetes, Fifth ED., London, Appleton Lange 1998; s. 373-400.
17. Robbins CC. Temel Patoloji. Altıncı basım. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2000; 564-576.
18. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. Diabetes Care 2001; 24:382-391.
19. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1998; 102:619-624.
20. Rebrin K, Steil GM, Mittelman SD, Bergmen RN. Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. J Clin Invest 1996; 98:741-749.
21. Mittelman SD, Fu YY, Rebrin K. Indirect effect of insulin to suppress endogenous glucose production is dominant, even with hyperglucagonemia. J Clin Invest 1997; 100: 3121-3130.
22. Rotman DL, Magnuson I, Katz LD. Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with C13 NMR. Science 1991; 254:573-576.
23. Peterson KF, Price T, Cline GW. Contribution of net hepatic glycogenolysis to glucose production during the early postprandial period. Am J Physiol 1996; 270:E186-E191.
24. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. Diabetologia 2000; 43:533-549.

25. Bavenholm PN, Pigon J, Ostenson CG, Efendic S. Insulin sensitivity of suppression of endogenous glucose production is the single most important determinant of glucose tolerance. *Diabetes* 2001; 50:1449-1454.
26. Mitrakou A, Kelley D, Mookan M. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992; 326:22-29.
27. McCall RH, Wiesenthal SR, Shi ZQ. Insulin acutely suppresses glucose production by both peripheral and hepatic effects in normal dogs. *Am J Physiol* 1998; 274:E346-E356.
28. Lewis GF, Vranic M, Giacca A. Glucagon enhances the direct suppressive effect of insulin on hepatic glucose production in humans. *Am J Physiol* 1997; 272:E371-E378.
29. Cherrington AD, Edgerton D, Sindelar DK. The direct and indirect effects of insulin on hepatic glucose production in vivo. *Diabetologia* 1998; 41:987-996.
30. Chiasson JL, Liljenquist JE, Finger FE, Lacy WW. Differential sensitivity of glycogenolysis and gluconeogenesis to insulin infusions in dogs. *Diabetes* 1976; 25:283-291.
31. Rosetti L, Giaccari A, Barzilai N. Mechanism by which hyperglycemia inhibits hepatic glucose production in conscious rats: implications for the pathophysiology of fasting hyperglycemia in diabetes. *J Clin Invest* 1993; 92:1126-1134.
32. Yeagley D, Guo S, Untermen T, Quinn PG. Gene- and activation-specific mechanisms for insulin inhibition of basal and glucocorticoid-induced insulin-like growth factor binding protein-1 and phosphoenolpyruvate carboxykinase transcription: roles of forkhead and insulin response sequences. *J Biol Chem* 2001; 276:33705-33710.
33. Jackson JG, Kreisberg AP. Phosphorylation and nuclear exclusion of the forkhead transcription factor FKHR after epidermal growth factor treatment in human breast cancer cells. *Oncogene* 2000; 19:4574-4581.
34. Asplin CM, Paquette TL, Palmer JP. In vivo inhibition of glucagon secretion by paracrine beta cell activity in man. *J Clin Invest* 1981; 68:314-318.
35. Shi ZQ, Wasserman D, Vranic M. Metabolic implications of exercise and physical fitness in physiology and diabetes. In Porte D, Sherwin R (eds). *Ellenberg and Rifkin Diabetes Mellitus*. Norwalk, Conn, Appleton & Lange 1997; p 653-687.
36. Chen X, Iqbal N, Boden G. The effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis in normal subjects. *J Clin Invest* 1999; 103:365-372.

37. Lewis GF, Vranic M, Giacca A. Role of free fatty acids and glucagon in the peripheral effects of insulin on glucose production in humans. *Am J Physiol* 1998; 275:E177-E186.
38. Perriello G, Pampanelli S, Del Sindaco P. Evidence of increased systemic glucose production and gluconeogenesis in an early stage of NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:1010-1016.
39. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15:318-368.
40. DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 and type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1982; 23:313-319.
41. Bogardus C, Lillioja S, Howard BV. Relationships between insulin secretion, insulin action, and fasting plasma glucose concentration in nondiabetic and noninsulin dependent diabetic subjects. *J Clin Invest* 1984; 74:1238-1246.
42. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37:667-687.
43. Pigeon J, Giacca A, Ostensen CG. Normal hepatic insulin sensitivity in lean, mild NIDDM patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3702-3708.
44. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G. Metabolic effects of metformin in NIDDM. *N Engl J Med* 1995; 333:550-554.
45. Lewis GF, Carpentier A, Vranic M, Giacca A. Resistance to insulin's acute direct hepatic effect in suppressing steady-state glucose production in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48:570-576.
46. Baron AD, Schaeffer J, Shrago P, Koltermann OG. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type 2 diabetics. *Diabetes* 1987; 36:274-283.
47. Czech MP, Corvera S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J Biol Chem* 1999; 274: 1865-1868.
48. Beck-Nielsen H. Insulin resistance in skeletal muscles in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1992; Vol 15, No 3. 418-430.
49. Reaven GM. Banting lecture 1998: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1998; 37: 1595-1607.
50. Kahn R. Insulin resistance insensitivity and insulin unresponsiveness. A necessary distinction. *Metabolism* 1987; 27 (suppl 2): 1893-1902.
51. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 1378-1388.

52. Del Prato S, Bonadonna RC, Bonara E. Characterization of cellular defects of insulin action in type 2 (non-insulin-dependent) DM. *J Clin Invest* 1993; 91:484-494.
53. Freymond D, Bogardus C, Okubo M. Impaired insulin stimulated muscle glycogen synthase phosphatase activity. *J Clin Invest* 1988; 82:1503-1509.
54. Shulman G, Rothman DJ, T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman R. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin dependent-diabetes by C-nuclear MR spectroscopy. *N Engl J Med* 1990; 322: 223-228.
55. Kelley D, Mitrakou A, Marsh H. Sclletal muscle glycolysis, oxidation and storage of an oral glucose load. *J Clin Invest* 1998; 81:1563-1571.
56. Comi RJ. Drug-induced diabetes. "Diabetes Mellitus a Fundamental and Clinical Text, Editions: D LeRoith, SI Taylor, JM Olefsky, Lippincott-Raven Publish, Philadelphia, 1996 textbook. Chapter 54: pages: 491-502.
57. Girard J: Role of free fatty acids in insulin resistance of subjects with non-insulin-dependent diabetes: a study with the perfused pancreas. *Diabetes* 1983; 32: 445-450.
58. Lee Dr. Y, Hirose H, Ohneda M. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationship. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994; 91:10878-10888.
59. Elks ML. Chronic perfusion of rat islets with palmitate supresses glucose-stimulated insülin release. *Endocrinology* 1993; 133:208-215.
60. Zhou YP, Grill VE: Long-term exposure of rat pancreatic islets of fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J Clin Invest* 1994; 93: 870.
61. Charles MA, Eschwege E, Thibult N. The role of non-estreified fatty acids in the deterioration of glucose tolerance in Caucasion subjects; results of the Paris Prospective Study, *Diabetologia* 1997; 40:1101-1106.
62. Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE. A high concentrarion of fasting plasman non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38:1213-1217.
63. Groop LC , Bonadonna RC, Simonson DC. Effect of insulin on oxidative and non-oxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am J Pysiol* 1992; 263:E79-84.
64. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996; 19:391-395.

65. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5:216-220.
66. Korugan Ü, Altuntaş Y, Hekim N. Can insulin-mediated suppression of FFA and glycerol be used to evaluate the lipolytic activity during IV insulin tolerance test. *Diabetologia* 1007; 40:A245-A256.
67. Bonadonna RC, Groop LC, Zych K, Shank M, DeFronzo RA. Dose-dependent effect of insulin on plasma free fatty acid turnover oxidation in humans. *Am J Physiol* 1990; 259:E736-E750.
68. Garland PB, Newsholme EA, Randle PJ. Regulation of glucose uptake by muscle. 9. effects of fatty acids and ketone bodies, and alloxan- diabetes and starvation, on pyruvate metabolism and on lactate-pyruvate and L-glycerol 3-phosphate –dihydroxyacetone phosphate concentration ratios in rat heart and rat diaphragm muscles. *Biochem J* 1964; 93:665-678.
69. Adams SH. Uncoupling protein homologs: emerging views of physiological function. *J Nutr* 2000; 130:711-714.
70. Rothman DL, Magnusson I, Cline G. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:983-987.
71. Ratter JI, Rimosn DL: The genetic of the glucose intolerance disorders. *Am J Med* 1981; 70:116-120.
72. Rifkin M. *Diabetes mellitus theory and practice* New York, McGraw-Hill company Book Co. 1990; p:2-27.
73. Gepts W, Lecompte PM. The pancreatic islets in diabetes. *Am J Med* 1981; 70:105-115.
74. Bonara E. In vivo glucose metabolism in obese and type II diabetic subjects with or without hypertension. *Diabetes* 1993; 42(5): 764-772.
75. Olefsky JM, Reaven GM, Farquhar JW. Effect of weight reduction on obesity: Studies of carbohydrate and lipid metabolism. *J Clin Invest* 1974; 53:64-76.
76. Wilding J, Williams G. Diabetes and obesity In: Kopelman PG and Stock MJ (Eds). *Clinical obesity*, Blackwell Science 1998; p:308-349.
77. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α : A key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43:1271-1278.
78. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259:87.

79. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992; 130:43-52.
80. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray DLI. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes: Central role of tumor necrosis factor- α . *J Clin Invest* 1994; 94:1543-1556.
81. Kopelman PG. Effects of obesity on fat topography metabolic and endocrine determinants. In: Kopelman PG and Stock MJ (eds). *Clinical obesity*, Blackwell Science 1998, p: 158-175.
82. Dagogo-J. Regulation and possible significance of leptin in humans: Leptin in health and disease. *Diab Rev* 1999; 7:23-28.
83. Mohammed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes* 1998; 22: 1145-1158.
84. Spitzweg C, Joba W, Heufelder AE. Leptin new knowledge on the pathogenesis of obesity. *Med Clin* 1998; 15:93(8):478-483.
85. Rujge JB, Dekker JM, Blum WF. Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population-based study. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 1999; 22(7):1097-1113.
86. Vauhkonen I, Niskanen L, Haffner S. Insulin resistant phenotype is associated with high serum leptin levels in offspring of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1998; 139(6):598-604.
87. Levya I, Gossland IF, Ghati M. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 1998; 1886:928-993.
88. Wallace AM., McMahon AD., Packard CJI. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104:3052-3056.
89. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996, 274:1185-1190.
90. Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G, (eds). *Handbook of hypertension. Pathophysiology of hypertension*. Elsevier Science 1997; 17:117-169.
91. Groop LC, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferraninni E, Ronzo De RA: The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and NIDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:96-107.

92. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive Blood Glucose Control with sulfonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type II Diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
93. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of Intensive Blood Glucose Control with Metformin on Complications in Overweight Patients with Type II Diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854-865.
94. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
95. Weidmann P, Ferrari P: Hypertension: in the diabetic: central role of sodium. *Diabetes Care* 1991; 14:220-232.
96. Williams SA, Boolell M, MacGregor GA, Smaje LH, Wasserman SM, Tooke JE. Capillary hypertension and abnormal pressure dynamics in patients with essential hypertension. *Clin Sci* 1990; 79:5-8.
97. MacMahon SW, MacDonald GJ, Blacket RB: Plasma lipoprotein levels in treated and untreated hypertensive men and woman. *Atherosclerosis* 1985; 5:391-396.
98. Stout RR. Overview of the association between insulin and atherosclerosis. *Metabolism* 1985; 34 (suppl 1):7-12.
99. Groop LC, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, Ronzo De RA. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and NIDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:96-107.
100. Donnel R, Connel JML. Insulin resistance: The role in the etiology and clinical course of hypertension. *Clin Sci* 1992; 83:265-275.
101. Draznin B, Kao M, Susman BA, Arsenic G: Insulin and glyburide increase cytosolic free Ca^{+2} concentrations in isolated rat adipocytes. *Diabetes* 1987; 36:174-178.
102. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27(part 2):481-490.
103. Blaustein MP: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: A reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 1997; 323: C165-C173.
104. Midgley JP, Matthews AG, Greenwood CMT, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1996; 275:1590-1597.

105. Hernandez H, Spencer BA, Arsenic G. Stimulation of Na⁺/H⁺ Exchange by insulin and isoproteranol in rat adipocytes. *Diabetes* 1989; 38 (suppl 2): 182A-186A.
106. Draznin B, Kao M, Susman BA, Arsenic G. Insulin and glyburide increase cytosolic free Ca²⁺ concentrations in isolated rat adipocytes. *Diabetes* 1987; 36:174-178.
107. Grill V, Westberg M, Ostenson C.G. B cell insensitivity in a rat model of NIDDM: evidence for a rapidly reversible effect of previous hyperglycemia. *J Clin Invest* 1987; 80:664-9.
108. Leahy JL, Weir GC. B-cell dysfunction in hyperglycemic rat models.: recovery of glucose-induced insulin secretion with lowering of the ambient glucose level. *Diabetologia* 1991; 34:640-7.
109. Ratter JI, Rimosn DL: The genetic of the glucose intolerance disorders. *Am J Med* 1981; 70:116-120.
110. Vague P, Moulin JP. the defective glucose sensitivity of the B cell in NIDDM; improvement after twenty hours of normoglycemia. *Metabolism* 1982; 31:139-42.
111. Hasker JP, Tumer RC: Insulin treatment of newly-presenting ketotic diabetic patients into the honeymoon period. *Lancet II* 1982; 633-637.
112. Buyukdevrim AS. Şekerli diyabetin klinik ve laboratuvar bulgularının patogenezi, "Diabetes mellitus, 1. baskı, Editör: AS Buyukdevrim, İÜ: sağlık bilimleri enstitüsü yayını, İstanbul (1989)" kitabı. Bölüm 1 sayfa 12.
113. Natrass M. pathophysiology and pathogenesis type II Diabetes Mellitus. 3rd International symposium on type II diabetes mellitus. *Medicom* 1993; p, 25-36.
114. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P. Glucokinase as pancreatic β cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest* 1993; 92:2092-95.
115. Kilo C, Devrim S, Bailey R. Studies in vivo and in vitro of glucose stimulated insulin release. The effects of metabolizable sugars, Tolbutamide and 2-deoxyglucose. *Diabetes* 1967; 16:377-385.
116. Fujita T(Editor). *Endocrine Gut and Pancreas*, ElsevierSci Publ Co, Amsterdam 1975; s:123-125.
117. Bolaffi JL, Heldt A, Lewis LD. The third phase of in vitro insulin secretion. Evidence for glucose sensitivity. *Diabetes* 1986; 35:370-374.
118. MacDonald MJ: Elusive proximal signals of β -cells for insulin secretion. *Diabetes* 1990; 39:1461-1465.

119. DeFronzo RA: The triumvirate: β cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Leahy JL: Natural history of β cell dysfunction. *Diabetes Care* 1990; 13:992-996.
120. Giroix MH, Portha B, Kergoat M. Glucose intensity and amino-acid hypersensitivity of insulin release in rats with NIDDM: a study with the perfused pancreas. *Diabetes* 1983; 32:445-448.
121. Leahy JL, Bonner-Weir GC. β cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. *Diabetes Care* 1992; 42:442-446.
122. Leahy JL. Natural history of β cell dysfunction. *Diabetes Care* 1990; 13:992-994.
123. Andrews WJ, Vasquez B, Negulesparen M. Insulin therapy in obese, NIDDM induces improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal. *Diabetes* 1984; 33: 634-636.
124. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J. The effects of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 222-225.
125. DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging. *Diabetes Care* 1981; 4:493-496.
126. Rosetti L, Smith D, Shulman GI. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79:1510-1516.
127. Meadler K, Sergeev P, Ris K. Glucose induced β cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *Diabetes Metab* 2002; 125-132
128. De Fronzo RA, Ferranini E, Simonson DC, Sheehan DC. Fasting hyperglycemia in NIDDM: contributes of excessive hepatic glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38:387-95.
129. Kaiser N, Corcos AP, Sarel I, Cerasi E. Monolayer culture of adult rat pancreatic islets on extracellular matrix: modulation of B-cell function by chronic exposure to high glucose. *Endocrinology* 1991; 129:2067-2076.
130. Rosetti L, Giaccari A, De Fronzo RA. Glucose toxicity *Diabetes Care* 1990; 13:610-630.
131. Marshak S. Impaired beta-cell functions induced by chronic exposure of cultured human pancreatic islets to high glucose. *Diabetes* 1999; 48:1230-1236.

145. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Sorensen O. Interleukin 12 mRNA expression in islets correlates with β -cell destruction in NOD mice. *J Autoimmun* 1996; 9:645-650.
146. Trembleau S, Pena G, Bosi E, Mortara A, Gately MK and Adorini L. IL-12 administration induces Th1 cells and accelerates autoimmune diabetes in NOD mice. *J Exp Med* 1995; 181:817-821.
147. Multicenterstudy. UK prospective study of therapies of maturity onset diabetes 1. effect of diet, sulfonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year. *Diabetologia* 1983; 24:404-411.
148. Lebovitz HE. Oral antidiabetic agents. *Joslin's diabetes mellitus book*. 13th Edition. Ed. by Kahn CR and Weir GC. Lea & Febiger. 1999; Chapter 29, p:508-529.
149. Groop LC, Elkonen R, Koskimies S. Secondary Failure to treatment with oral antidiabetic agents in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 9:129-133.
150. Flier JS, Underhill LH. NIDDM: A genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996; 334:777-783.
151. Oral Antidiabetes Agents. *Diabetes Mellitus, Diagnosis and treatment* MB Davidson (ed) 4th Ed. WB Saunders Co, Philadelphia 1998; p127-157.
152. American Diabetes Association. Consensus development conference resistance. *Diabetes Care* 1999; 22:1917-1918.
153. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237(3), E214-E223.
154. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and β cell function in man. *Diabetologia* 1985; 28:401-411.
155. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Turner RC. Homeostasis model of assessment: insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
156. Nijpels G, Van Der Wal PS, Bouter EM, Heine RJ. Comparison of three methods for the quantification of beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Prac* 1994; 26:189-195.
157. Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H, Kennedy EA. Prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19(10):1138-1141.

158. Haffner SM, Miettinen H, Stern MR. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20(7):1087-1092.
159. Lei KJ, Liu T, Zon G. Genomic DNA sequence for human C-reactive protein. *J Biol Chem* 1985; 260:13377-13383.
160. Osmand AP, Friedenson B, Gewarz H. Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent C1q as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (Pentraxins). *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74:739-743.
161. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. In vivo turnover studies of radioiodinated C-reactive protein in man. *Lupus* 1992; 1:181-185.
162. Hurliman J, Thorbecke GJ, Hochwald GM. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med* 1966; 123:365-378.
163. Han TS, Satar N, Williams K, Gonzalez-Villapando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25:2016-2021.
164. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51:1596-1600.
165. Ridker PM, Cushman M, Stampfer M, Tracy R, Hennekens GH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy man. *N Engl J Med* 1997; 336:973-9.
166. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro J. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2001; 32:2575-9.
167. Barzilay J, Abraham L, Heckbert S, Cushman M, Kuller L. The relations of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001; 50:2384-9.
168. Zebrack JS, Anderson JL. Role of inflammation in cardiovascular disease: how to use C-reactive protein in clinical practice. *Prog Cardiovasc Nurs* 2002; 27(1):49-57.
169. Shuhei N, Kiminori Y, Nozomu K. Elevated C-reactive protein is a risk factor for the development of type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003; 26:2754-2757.
170. Ford ES. Body mass index, diabetes and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22:1971-1977.

171. Hak AE, Stehouwer DA, Bots MI, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westerndrop ICD et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1986-1991.
172. Bell DS. Inflammation, insulin resistance, infection, diabetes and atherosclerosis. *Endocr Pract* 2000; 6:272-276.
173. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, IL-6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 18:327-334.
174. Festa A, D'agostino R, Tacy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:1131-1137.
175. Han TS, Satar N, Williams K, Gonzalez-Villapando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25:2016-2021.
176. Reichard P, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Sobocinsky-Olsson B, Resenqvist U. The Stockholm Intervention Study (SDIS): 18 months results. *Acta Med Scand* 1988; 224(2): 115-22.
177. University Group Diabetes Program. A study of the effects hyperglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970; 19 (Suppl 2): 747-830.
178. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: Long-term results from the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626-2632.
179. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pederson O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 393 (9153) 617-22.
180. Brun JM, Vaillant G, Farnier M, Vergès B. Intérêt d'une insulinothérapie transitoire chez le diabétique non insulino-dépendant échappant au contrôle par les hypoglycémiantes oraux. *Abstract* 1989; 1, 11-16.
181. Leutenegger M, Bertin E, Grulet H. Oral hypoglycemic drugs failure type 2 diabetes mellitus patients, effect of optimized transient insulin treatment. *Diabetes Metab* 1998; 24, 80-84.
182. Meyer L, Grulet H, Guerci B, Gross A, Durlach V, Leutenegger M. Short-term intensive insulin therapy in insulin-requiring diabetes: effectiveness and factors predicting success. *Diabetes Metab* 1997; 23, 75-77.

183. Cerasi E, Kaiser N, Gross DJ. From sand rats to diabetic patients: is non-insulin-dependent diabetes mellitus a disease of the beta cell? *Diabetes Metab* 1997; 23, 47-51.
184. O. Dupuy, H. Mayaudon, M. Palou, D. Sarret, L. Bordier, B. Bauduceau. Optimized transient insulin infusion in uncontrolled type 2 diabetes: evaluation of a pragmatic attitude. *Diabetes & Metabolism* 2000; 26: 371-375.
185. Valensi P, Moura I, Le Magoarou M, Paries J, Perret G, Attali JR. Short-term effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment on insulin secretion in non-insulin-dependent overweight patients with poor glycaemic control despite maximal oral anti-diabetic treatment. *Diabetes Metab* 1997; 23, 51-57.
186. Unger RH, and Grundy S. Hyperglycemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia* 1985; 28:119-121.
187. Leahy JL, Cooper HE, Deal DA, and Weir GC. Chronic hyperglycemia is associated with impaired glucose influence on insulin secretion. A study in normal rats using chronic in vivo glucose infusions. *J Clin Invest* 1986; 77:908-915.
188. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331: 1428-36.
189. Schranz DB, Lernmark A. Immunology in diabetes: an update. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14:3-29.
190. Rabinovitch A. An update on cytokines in the pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14:1537-43.
191. Chung YH, Jun SH, Kang Y, Hirasawa K, Lee BR, Rooijen NV. Role of macrophages-derived cytokines in the pathogenesis of Kilham Rat Virus induced Autoimmune Diabetes in Diabetes-Resistant Bio Breeding rats. *J Immunol* 1997; 159:466-471.
192. Loweth AC, Williams GT, James RFL, Scarpello J, Morgan NG. Human islets of Langerhans Express Fas Ligand and Undergo Apoptosis in Response to Interleukin-1 β and Fas Ligation. *Diabetes* 1998; 47:727-732.
193. Rieneck K, Bovin LF, Josefsen K, Buschard K, Svenson M, Bendtzen K. Massive parallel gene expression profiling of RINm5F pancreatic islet beta-cells stimulated with interleukin-1 β . *APMIS* 2000; 108:855-872.
194. Mathis D, Vence L, Benoist C. Beta cell death during progression to diabetes. *Nature* 2001; 414:792-798.

195. Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Pietropaolo SI, Kuller LH and Trucco M, et al. Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49:32-38.
196. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001; 44:914-22.
197. Rothe H, Burkart V, Faust A, Kolb H. Interleukin-12 gene expression is associated with rapid development of diabetes mellitus in NOD mice. *Diabetologia* 1996; 39:119-122.
198. Rothe H, O'Hara RM, Martin S, Kolb H. Suppression of cyclophosphamide induced diabetes development and pancreatic Th 1 reactivity in NOD mice treated with the interleukin (IL)-12 antagonist IL-12 (p40)2. *Diabetologia* 1997; 40:641-646.
199. Zipris D, Greiner DL, Malkani S, Whalen B, Mordes JD, Rossini AA. Cytokine gene expression in islets and thyroids of BB rats. IFN-gamma and IL-12 p40 mRNA increase with age in both diabetic and insulin treated nondiabetic BB rats. *J Immunol* 1996; 156:1315-1321.
200. Winkler G, Dworak O, Salamon F, Salamon D, Speer G, Cseh K. Increased interleukin-12 plasma concentrations in both, insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998; 41:488-492.
201. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe G. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51:1596-1600.
202. Moran MR, Guerrero Romero F. Elevated concentrations of C-reactive protein in subjects with type 2 diabetes mellitus are moderately influenced by glycaemic control. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(3):216-21.
203. Ebeling P, Teppo AM, Koistinen HA, Koivisto VA. Concentration of the complement activation product, acylation-stimulating protein, is related to C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2001; 50(3):283-7.
204. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156:259-264.
205. Lindstrom T, Nystrom FH, Olsson AG, Arnqvist HJ. The lipoprotein differs during insulin treatment alone and combination therapy with insulin and sulfonylureas in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:820-6.
206. Kahn SE, Leoneth DL, Fujimoto WY. Proinsulin as a marker for the development of NIDDM in Japanese American. *Diabetes* 1995; 44(2):173-9.

207. Dermendez G, Nades J. The Diabetes and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes. *Diabetologia* 1993; 954, 2000.
208. Maden M, Haklin H, Almog S. Hyperinsulinemia a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75:809-17.
209. UK Prospective Diabetes Study Group. High blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes, UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-713.
210. Hallenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1169-73.
211. Ferranini E, Buzzigali G, Bonadonna R. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-57.
212. Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Komatsu M, et al. Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment are useful indexes of insulin resistance in type 2 diabetic patients with wide range of fasting plasma glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3):1481-4.
213. Akira K, Yasuhiro S, Esteban GC, Shuichi M, Masahiko F, Hori R, et al. Homeostasis Model Assessment Is a Reliable Indicator of Insulin Resistance During Follow-up of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(2) 362-5.
214. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999; 22:818-822.
215. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23:57-63.
216. Yan-bing L, Zhi-hong L, Wen X, Bin Y, Wan-Ping D, Xiang-Zhong O, et al. Effects of short-term Insulin Pump intensive treatment on metabolism of glucose and lipid in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Med Sci* 2004; 25(4):359-363.