

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA GLİKLAZİD,
METFORMİN VE PİOGLİTAZON MONOTERAPİLERİNİN
FİBRİNOLİZ, ENFLAMASYON VE ENDOTEL FONKSİYONLARI
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**THE COMPARISON OF EFFECTS OF GLICLAZIDE, METFORMIN
AND PIOGLITAZONE MONOTHERAPIES ON FIBRINOLYSIS,
INFLAMATION AND ENDOTHELIAL FUNCTIONS IN PATIENTS
WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Uzmanlık Tezi

Dr. Hasan Mücahit ÖZBAŞ

TRABZON - 2011

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA GLİKLAZİD,
METFORMİN VE PİOGLİTAZON MONOTERAPİLERİNİN
FİBRİNOLİZ, ENFLAMASYON VE ENDOTEL FONKSİYONLARI
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**THE COMPARISON OF EFFECTS OF GLICLAZIDE, METFORMIN
AND PIOGLITAZONE MONOTHERAPIES ON FIBRINOLYSIS,
INFLAMATION AND ENDOTHELIAL FUNCTIONS IN PATIENTS
WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Uzmanlık Tezi

Dr. Hasan Mücahit ÖZBAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cihangir EREM

TRABZON - 2011

Bu çalışma KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje Kod No: 2008.114.003.1).

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ADA:	Amerikan Diyabet Derneği
AGE:	İleri Glikozillenme Son Ürünleri
ADOPT:	Diyabet Sonuçları Progresyon Çalışması
ADVANCE:	İntensif Kan Şekeri Kontrolü ve Vasküler Sonuçlar
AT III:	Antitrombin III
ATP:	Adenozin Trifosfat
BKİ :	Beden Kitle İndeksi
CRP:	C-reaktif Protein
CPK:	Kreatinin Fosfokinaz
DAG:	Diaçil gliserol
DCCT:	Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması
DİK:	Disemine İntravasküler Koagülopati
DM:	Diyabetes Mellitus
DVT:	Derin Ven Trombozu
eNOS:	Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz
ET-1:	Endotelin-1
GM-CSF:	Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
G-CSF:	Granülosit koloni uyarıcı faktör
HMWK:	Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen
HOT:	Hipertansiyon Optimal Tedavi Çalışması
ICAM-1:	İntraselüler Adezyon Molekülü-1
IL-1:	İnterlökin-1
IL-6:	İnterlökin-6
IRS-1:	İnsülin Reseptör Substrat -1
IRS-2:	İnsülin Reseptör Substrat -2
KKH:	Koroner Kalp Hastalığı
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
MAP kinaz:	Mitojen Aktiviteli Protein Kinaz

MI:	Miyokard İnfarktüsü
NCEP:	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NO:	Nitrik Oksid
NFκB:	Nuklear Faktör Kappa B
NYHA:	New York Kalp Cemiyeti
NK:	Doğal öldürücü
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI:	Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PI-3K:	Fosfotidil İnositol 3 Kinaz
PKC:	Protein Kinaz C
PPAR-γ:	Peroksizom Proliferatör Aktiviteli Resptör Gamma
PROACTIVE:	Mikrovasküler Olaylarda Prospektif Pioglitazon Klinik Çalışması
SUR:	Sulfonilüre Reseptörü
SYA:	Serbest Yağ Asidi
TAFI:	Trombinle Aktive Edilebilen Fibrinoliz İnhibitörü
TF:	Doku Faktörü
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
t-PA:	Doku Plazminojen Aktivatörü
TURDEP:	Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
UKPDS:	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
VCAM:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
vWF:	Von Willebrand Faktör
vWH:	von Willebrand hastalığı

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitusun Tanım ve Sıklığı	3
2.2. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması	3
2.3. Diyabetes Mellitusun Tanısı	4
2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Etiyolojisi	5
2.5. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi	6
2.5.1. Beta Hücre Disfonksiyonu	6
2.5.2. İnsülin Direnci	7
2.6. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları	10
2.7. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Tedavisi	11
2.8. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalık Riski	13
2.9. Normal Hemostaz	14
2.9.1. Koagülasyon Sistemi	14
2.9.2. Antikoagülan Sistem.....	15
2.9.3. Fibrinolitik Sistem.....	16
2.10. Tip 2 Diyabetes Mellitusda Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem	18
2.11. İmmun Sistemin Genel Özellikleri ve İmmun Yanıt	19
2.12. Tip 2 Diyabetes Mellitus , Enflamasyon ve Ateroskleroz	20
2.13. Endotel Fonksiyonları	22
2.14. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu	24
2.15. Endotel Fonksiyon Bozukluğu ve Adezyon Molekülleri	24
2.16. Tip 2 Diyabetes Mellitus, Endotel Disfonksiyonu ve Mikroalbuminüri	25
2.17. Endotel Disfonksiyonu ve Hiperhomosisteinemi.....	25
2.18. Lipoprotein (a) ve Kardiyovasküler Risk	25
2.19. Tip 2 Diyabetes Mellitusda Kardiyovasküler Risk Yönetimi	26
2.19.1. Tip 2 Diyabette Hipertansiyon Tedavisi	26
2.19.2. Tip 2 Diyabetes Mellitusda Dislipidemi Tedavisi	27
2.19.3. Tip 2 Diabetes Mellitusda Glisemik Kontrol ve Oral Antidiyabetik Tedavi	28
2.19.4. Tedavi Hedefi Olarak İnsülin Sekresyon Bozukluğu.....	29
2.19.5. Tedavi Hedefi Olarak İnsülin Direnci.....	30
3. MATERYAL ve METOD.....	36

4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	81
7. TÜRKÇE ÖZET	85
8.İNGİLİZCE ÖZET.....	87
9. KAYNAKLAR.....	89

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisinde defekt sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır (1). Tip 2 DM günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Hızlı nüfus artışı, nüfusun yaşlanması, şehirleşme, obezite ve fiziksel inaktivite prevalansının artması nedeniyle diyabetik kişilerin sayısı giderek artmaktadır. Tüm yaş grupları için dünyada 2000 yılında %2.8 olan DM prevalansının, 2030 yılında %4.4 olacağı, diyabetli kişi sayısının ise 2000-2030 yılları arasında 171 milyondan 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (2).

Tip 2 diyabetli hastalarda genel popülasyona göre koroner kalp hastalığı (KKH) riski yaklaşık 2-4 kat artmıştır (3). DM, kardiyovasküler hastalık (KVH) için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetli hastaların %65'inde ölüm KVH nedeniyle meydana gelmektedir (4).

Tip 2 DM patogenezinde beta hücre disfonksiyonu ve insülin direnci rol oynamaktadır. Tip 2 DM ortaya çıkmadan yıllarca önce başlayan insülin direnci; dislipidemi, ateroskleroz, hipertansiyon ve protrombotik faktörler gibi diğer KVH risk faktörleri ile ilişkilidir (4). Tip 2 diyabetli hastalarda kan basıncının ve kan şekerinin kontrol altında tutulması KVH riskini azaltmaktadır (3).

Son yıllarda yapılan çalışmalar diyabette KVH için geleneksel olmayan risk faktörlerinin de önemini ortaya koymuştur. Bunlar; (i) mikroalbuminüri, (ii) hiperkoagulabilite ve fibrinoliz azalması (fibrinojen artışı, doku plazminojen aktivatörünün [t-PA] azalması, trombinle aktive edilebilen fibrinoliz inhibitörünün [TAFI] artması, plazminojen aktivatör inhibitör-1 [PAI-1] artışı), (iii) endotel disfonksiyonu (von Willebrand faktör [vWF], E-selektin ve interselüler adezyon molekülü-1 [ICAM-1] düzeylerinde artma), (iv) enflamasyon (C-reaktif protein [CRP], tümör nekroz faktör- α [TNF- α], interlökin -1 [IL-1] ve interlökin-6 [IL-6] düzeylerinde artma), (v) lipoprotein (a) düzeyinde artma ve (vi) homosistein düzeyinde artmadır (5).

Günümüzde Tip 2 DM'un oral tedavisinde kullanılan sülfonilüreler, biguanidler ve tiazolidinedionlar etkin glisemik kontrol sağladığı gösterilmiş ilaç gruplarıdır (6,7,8).

Sülfonilüreler pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımını arttırırlar. 2. kuşak bir sülfonilüre olan gliklazid bu etkiye ilave olarak insülin duyarlılığını da artırır. Ayrıca bu ilacın KVH riski üzerine olumlu etkileri de bilinmektedir (6,9).

Biguanidler hepatik glukoz üretim ve çıkışını azaltıp, iskelet kaslarına insülin aracılı glukoz alınımını ve iskelet kaslarında glukojenezi artırır. İnsülin direncini ise azaltırlar. Biguanid ilaç grubunda, metformin dışındaki diğer ilaçlar (fenformin, buformin vb.) yüksek laktik asidoz riski nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Ancak metformin 30 yılı aşkın süredir güvenle kullanılmaktadır. ADOPT çalışması metforminin etkin glisemik kontrolün yanında KVH riskinde anlamlı azalma sağladığını göstermiştir (7,10,11).

Tiazolidinedionlar (glitazonlar) PPAR- γ (peroksizom proliferatör aktiviteli reseptör-gamma) agonistidir. Bu grup ilaçlar karaciğer, yağ ve kas dokusunda PPAR- γ reseptörlerini uyararak, dokuların insüline karşı duyarlılığını artırır. Etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. Bu grup ilaçlardan pioglitazonun glisemik kontrolün yanında tip 2 diyabetli hastalarda KVH riski üzerine olumlu etkileri olduğu da bilinmektedir (8,12).

Literatürde yapılan çalışmalarda; gliklazid, metformin ve pioglitazonun ayrı ayrı kardiyovasküler hastalık riski üzerindeki olumlu etkileri bildirilmesine rağmen aynı anda bu üç ilacın karşılaştırıldığı bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada Tip 2 DM tedavisinde yer alan 3 ilaç grubundan, klinik pratikte çok sık olarak uygulanan gliklazid, metformin ve pioglitazon kullanıldı. Çalışmamızın amacı; tip 2 diyabetik hastalarda gliklazid, metformin ve pioglitazon monoterapilerinin glisemi üzerindeki etkilerinin yanında fibrinoliz, inflamasyon ve endotel fonksiyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitusun Tanımı ve Sıklığı

Diyabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisinde defekt sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır (1). Tip 2 DM günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Tüm yaş grupları için dünya genelinde 2000 yılında prevalans %2.8 iken bu prevalansın 2030 yılında %4.4 olacağı, diyabetik kişi sayısının ise 2000-2030 yılları arasında 171 milyondan 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (2). DM prevalansı tüm dünyada obezite prevalansına paralel olarak artmaktadır. Türkiye’de Eylül 1997-Mart 1998 tarihleri arasında yürütülen ve 2002’de yayınlanan Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasının (TURDEP-1) sonuçlarına göre Türkiye’de DM prevalansı % 7.2 ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansı % 6.7 olarak bulunmuştur (13). Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında yürütülen TURDEP-II çalışmasının ön raporuna göre Türk erişkin toplumunda DM sıklığının %13.7’ye ulaştığı görülmüştür. Son 12 yılda tüm önlemlere rağmen ülkemizde DM prevalansının yaklaşık 2 kat arttığı görülmektedir (14).

2.2. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) DM ile ilgili bir etyolojik sınıflama oluşturmuştur (1) (Tablo 1).

Tablo 1. Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması

-
- I. Tip 1 DM
- A- İmmün aracılıklı
 - B- İdiyopatik
- II. Tip 2 DM
- (insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterize)
- III. Diğer spesifik tipler
- A- Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt
 - B- İnsülin etkisinde genetik defekt
 - C- Ekzokrin pankreas hastalıkları
 - D- Endokrinopatiler
 - E- İlaç veya kimyasal ajanlar
 - F- Enfeksiyonlar
 - G- İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
 - H- DM ile ilişkili diğer genetik bozukluklar
- IV. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)
-

2.3. Diyabetes Mellitusun Tanısı

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2010 yılında DM için tanı kriterleri oluşturmuştur. Bu kriterler tablo 2’de belirtilmiştir (1).

Tablo 2. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

-
1. En az sekiz saat açlık sonrası plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması*.
 2. Oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması¹ *
 3. Klasik hiperglisemi semptomları bulunan veya hiperglisemik krizdeki bir hastada rastlantısal plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dl olması.
 4. HbA1c \geq % 6,5 (Test NGSP sertifikalı bir laboratuarda DCTT standardize bir metotla yapılmış olmalı)² *

¹ Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına uygun olarak suda çözülmüş 75 gr anhidroz glukoz ihtiva eden şeker yüklemesi ile yapılmalıdır.

² NGSP :National Glycohemoglobin Standardization Program DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

*Net hiperglisemi yokluğunda bu kriterler tekrar edilerek doğrulanmalıdır.

Bu kriterlerden bir veya birden fazlasının olması ile DM tanısı konulmaktadır (1). Eğer açlık plazma glukozu (APG) 100-125 mg/dl arasında ise oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilmektedir (15).

2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Etyolojisi

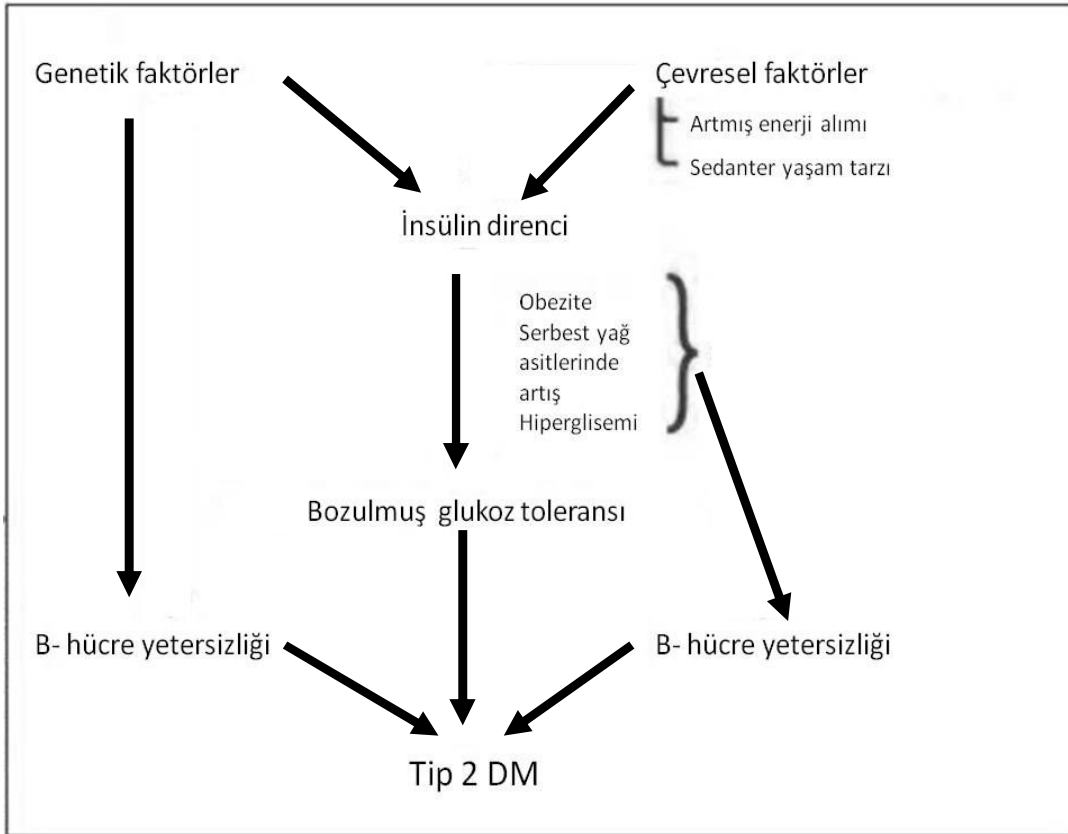
Daha önceleri insüline bağlı olmayan diyabet olarak adlandırılan tip 2 DM; insülin direnci ve mutlak insülin eksikliğinden ziyade göreceli insülin eksikliği sonucu oluşan kronik bir hastalıktır. İnsülinin hedef dokulardaki etkilerinde yetersizlik sonucu karbohidrat, yağ ve protein metabolizması bozulmuştur. Tüm diyabetli hastaların %90-95'ini oluşturur. Tip 2 DM gelişme riski; yaş, obezite ve fiziksel inaktivitenin artışı ile birlikte artar. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olan bireylerde tip 2 DM gelişme sıklığı artmıştır. Çeşitli ırk ve etnik gruplarda sıklığı değişkindir. Tip 1 DM'a oranla daha güçlü genetik predispozisyonla ilişkilidir ancak genetik özellikleri komplekstir ve açık olarak tanımlanamamıştır. Tip 2 diyabetli hastaların büyük bir çoğunluğunda (yaklaşık % 80-85) obezite mevcuttur. Obezite olmayan hastaların bir kısmında da normal vücut yağ dağılımı bozukluğuna bağlı olarak abdominal bölgede yağ birikmiştir (abdominal obezite, santral obezite) (1).

Hipergliseminin tedricen gelişmesi ve hastalığın başlangıcında semptom oluşturacak derecede ciddi olmaması nedeniyle hastalar yıllarca tanısız ve asemptomatik kalabilirler. Bu nedenle; hastalar poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı gibi diyabetin klasik semptomları ile başvurabilecekleri gibi hastaların bir bölümü tanı anında asemptomatik olabilir. Ketoasidoza meyilli değillerdir, fakat enfeksiyon gibi ciddi stres durumlarında ketoasidoz gelişebilir. Tip 2 DM hastalarında genellikle mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar birlikte bulunmaktadır (1).

2.5. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi

Tip 2 DM, çevresel ve genetik birçok faktörün etkisiyle insülin sekresyonunun bozulması ve insülinin hedef dokulardaki etkilerine karşı direnç gelişmesi sonucu oluşmaktadır (Şekil 1) (11).

Şekil 1. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patogenezi



2.5.1. Beta Hücre Disfonksiyonu

Tip 2 DM için karakteristik olan ilerleyici β -hücre yetmezliğinin patogenezinde ileri yaş önemli bir rol oynamaktadır. Birçok çalışmada β - hücre fonksiyonlarının ilerleyen yaşa bağlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Buna paralel olarak DM prevalansı da artmaktadır (16).

Tip 2 diyabetli ebeveynlerin birinci derece akrabaları ve ikizlerde yapılan çalışmalar, β - hücre disfonksiyonunun genetik temellerinin olduğunu göstermiştir. Yağ dokusunda oluşan

insülin direncine bağlı olarak insülinin antilipolitik etkisi azalır. Bunun sonucunda plazma serbest yağ asidi düzeyleri artar. Artan serbest yağ asitlerinin β -hücrelerinde birikmesi insülin sekresyonu bozmaktadır (lipotoksisite) . Plazma glukoz seviyelerinin kronik olarak yüksek seyretmesi β -hücre fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir (glukotoksisite). β -hücrelerinden insülinle beraber 1:1 oranında adacık amiloid polipeptid salgılanır. Tip 2 DM'da hiperinsülinemi ile beraber adacık amiloid polipeptid hipersekresyonu da gelişir ve bunun sonucunda amiloid birikimi tip 2 DM'da progresif β -hücre yetersizliğine katkıda bulunur (16).

Glukoz, oral olarak alındığında intravenöz infüzyona göre daha fazla insülin cevabına yol açmaktadır. Bu farklılık inkretin etkisi olarak bilinmektedir. Inkretin etkisinin büyük bir kısmından (> %99), ince barsak proksimal kısmında K hücrelerinde üretilen glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve ince barsak distal kısmındaki L hücrelerinde üretilen glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) sorumludur. GLP-1 ayrıca glukagon sekresyonunun potent bir inhibitörüdür ve hepatik glukoz üretiminin baskılanmasına katkıda bulunur. Tip 2 DM'da progresif β -hücre yetersizliği açısından inkretin aksındaki anormalliklerin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (16).

2.5.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, kas ve yağ dokusu gibi periferik hedef organlarda ve karaciğer gibi santral hedef organlarda endojen ve ekzojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır. Özellikle visceral veya santral obezitesi olan tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci oldukça yaygın olarak görülmektedir ve bu hastalarda DM gelişiminden yıllar öncesinde insülin direnci bulunmaktadır (1).

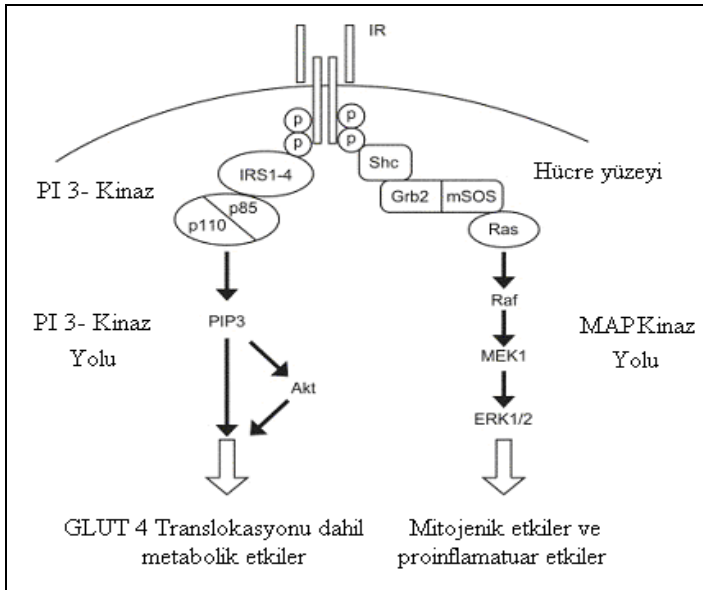
Normalde insülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozun kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda tutulmasını ve kullanımını arttırarak kas dokusunda glikojen ve yağ dokusunda trigliserid olarak depolanmasını sağlar (17).

İnsülin direnci durumunda ise, gerek hepatik glukoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci) gerekse kas ve yağ dokusu içine alınamayan glukoz (periferik insülin direnci) nedeniyle kanda hiperglisemi gelişmektedir (18). Tip 2 diyabetli hastalarda kas dokusunda

bir çok intramiyosellüler defektler sonucunda insülinin etkisini gösterememesi nedeniyle glikojen sentezinde azalma, glukoz transportu, glukoz fosforilasyonu ve oksidasyonu bozulmaktadır. Artmış hepatic glukoz çıkışı; artmış glukagon düzeyleri, lipotoksisite ve glukotoksisite nedeniyle oluşmaktadır (16). Artmış olan hepatic glukoz çıkışı özellikle açlık hiperglisemi düzeyleri ile ilişkilidir. Azalmış periferel glukoz kullanımı ise postprandiyal hiperglisemiye neden olmaktadır. Normal glukoz toleransını devam ettirmek için beta hücresinden daha fazla insülin salınımı gerçekleşmektedir. Beta hücresi fonksiyonlarını kaybetmeye başlayınca, insülin salınımında eksiklik ve bunun sonucunda da DM gelişmektedir (18).

İnsülin reseptörü tamamen hücre dışı yerleşimli olan α altbirim ve hücre membranından sitoplazmaya kadar uzanan ve hücre içi kısmında tirozin kinaz aktivitesine sahip β altbirimden oluşur. İnsülinin α altbirime bağlanması ile β altbirim kendisinin otofosforilasyonunu başlatır. Aktive olmuş β altbirim insülin reseptör substrat 1- 2 (IRS-1 ve IRS-2) ve diğer bazı substratları içeren protein komplekslerinin bir araya gelmesi ile metabolik yolların fosforile olmasını sağlar. Bu aktive olmuş substratlar genel olarak iki temel yolağı aktive eder. Mitojenik yolak insülinin büyüme etkilerine (mitojen aktiviteli protein kinaz (MAP kinaz)), metabolik yolak ise besin metabolizması üzerine etkilerine aracılık etmektedir (17) (Şekil 2).

Şekil 2. İnsülin Sinyalinin İki Ana Yolu



Metabolik sinyal yolağında fosfotidil inositol 3 kinazın (PI-3K) aktivasyonu glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) taşıyan veziküllerin hücre membranına hareketini başlatır. Glukozun hücre içine geçişi sağlanır. Glikojen ve lipid sentezini artırır ve diğer metabolik yolları uyarır (17).

Tip 2 DM'de IRS-1 aktivasyonunda ciddi bozulma olması nedeniyle hücre içine glukoz transportu bozulmakta sonuç olarak hiperglisemi oluşmaktadır. Oluşan hiperglisemi insülin sekresyonunu arttırmaktadır. Bununla beraber mitojenik yolağın (MAP kinaz yolları) insülin cevabı normaldir. Hiperinsülinemi nedeniyle mitojenik yolak uyarılır. İnflamasyon, hücrel proliferasyon ve ateroskleroza içeren birçok intraselüler yolak aktifleşir. Bu durum, insülin direnci ile aterosklerotik kardivasküler hastalık arasındaki kuvvetli ilişkiyi açıklar (16).

Viseral yağ dokusunun sistemik insülin direnci, insülin sekresyonu, hipertansiyon ve hiperlipidemi gelişimde aktif rol oynayan bir endokrin doku olduğu kabul edilmektedir. Adipositler insülin sekresyonunu, insülin etkisini ve vücut ağırlığını düzenleyen çok sayıda biyolojik ürün (TNF- α , serbest yağ asitleri, resistin, leptin, adiponektin, v.s) salgırlar (17,18). İnsülinin antilipolitik etkisine dirençli yağ hücreleri plazma serbest yağ asidi (SYA) düzeylerinin artışına neden olur. Kronik yüksek SYA düzeyleri bir taraftan glukoneogenezi arttırırken, diğer taraftan hepatik ve periferik insülin direncini arttırır. Pankreastan insülin sekresyonu bozular. Bu durum lipotoksisite olarak tanımlanır. Disfonksiyonel yağ hücrelerinde insülin direncini arttırıcı, inflamasyon ve ateroskleroza uyaran adipokinleri salınımı artarken, adiponektin gibi insülin duyarlaştırıcı sitokinlerin salınımı azalır (16).

Tip 2 diyabetli kişilerde pankreatik α hücrelerinden salgılanan glukagonun plazma düzeyleri artmıştır. Artan plazma glukagon düzeyleri hepatik glukoz üretimini arttırmaktadır. Somatostatin infüzyonu sonrası plazma glukagon düzeyinin % 44 düşürülmesi ile ilişkili olarak hepatik glukoz üretiminde % 58 düşüş izlenmiştir. Bu sonuçlar tip 2 diyabetli kişilerde açlık hiperglisemisinin patogenezinde hiperglukagoneminin kilit rol oynadığını göstermiştir. Tip 2 diyabetli kişilerde renal glukoz absorpsiyon kapasitesi de artmıştır. Bu durum hiperglisemiye katkıda bulunmaktadır. Son olarak obez kişilerde glukoz yüklemesi sonrası hipotalamusun iştah kontrolünde anahtar merkezleri olan ventromedial ve paraventriküler çekirdeklerinde oluşması gereken inhibisyonun şiddetinin azaldığı ve maksimum inhibitör yanıtı ulaşma

zamanın uzadığı gösterilmiştir. Bu durumun insülin direnci ve kilo alımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (16).

2.6. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Tip 2 DM; hızla tanı konup tedavi edilmesi gereken aksi halde mortaliteye yol açabilen akut komplikasyonlara ve birçok organ ve sistemi etkileyebilen kronik komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır (17,18). Kronik komplikasyonlar diyabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin çoğunluğundan sorumludur. DM, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 20-74 yaş arası körlüğün en sık nedenidir. Diyabetik nefropati ise ABD'de son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. (18). DM, kardiovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetli hastaların %65'inde ölüm kardiovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelmektedir (4). Kronik komplikasyonlar vasküler ve nonvasküler komplikasyonlar olarak ayrılabilir. Vasküler komplikasyonlar da ayrıca mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık) komplikasyonlar olarak ayrılır. Kronik komplikasyon riski hiperglisemi süresine bağlı olarak artar ve genellikle hipergliseminin ikinci dekadında ortaya çıkar. Tip 2 DM'da uzun bir asemptomatik hiperglisemi dönemi olabileceğinden hastaların bir çoğunda tanı anında kronik komplikasyonlar olabilir. Ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde DM sıklığı giderek artmaktadır. Kaynakları zaten kısıtlı olan bu toplumlarda, DM ve komplikasyonlarının tedavi maliyetleri nedeniyle sağlık harcamalarının artacağı, üretkenliğin azalacağı ve ülke ekonomilerinin olumsuz etkileneceği açıktır (19). Tip 2 DM'un akut ve kronik komplikasyonları Tablo 3 ve Tablo 4'de özetlenmiştir (17,18).

Tablo 3. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları

Hipoglisemi
Diyabetik ketoasidoz
Hiperglisemik hiperosmolar durum
Laktik asidoz

Tablo 4. Tip 2 DM'un Kronik Komplikasyonları

Mikrovasküler	Diğer
<ul style="list-style-type: none">• Göz Hastalığı<ul style="list-style-type: none">-Retinopati-Maküler ödem• Nöropati<ul style="list-style-type: none">-Duyusal ve motor (mono ve polinöropati)-Otonom• Nefropati	<ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal (gastroparezi, ishal)• Genitoüriner (üropati/seksüel disfonksiyon)• Dermatolojik• Enfeksiyöz• Katarakt• Glokom
Makrovasküler	
<ul style="list-style-type: none">• Koroner arter hastalığı• Periferik vasküler hastalık• Serebrovasküler hastalık	

2.7. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Tedavisi

Tip 2 DM toplumda geniş bir popülasyonu ilgilendiren, sıklığı giderek artış gösteren, ciddi organ fonksiyon kayıpları morbidite ve erken mortaliteye neden olabilen kronik bir hastalıktır. Bu özellikleri ile DM dünyadaki hemen hemen tüm ülkelerin sağlık politikalarında özel bir önem kazanmıştır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı DM'ü bir sağlık sorunu olarak kabul ederek 1995 yılından beri Ulusal bir DM programı yürütmektedir. Diyabetli hastaların yaşam kalitelerinin artırılması beslenme programı, eğitim, egzersiz ve tıbbi tedaviden oluşan dört temel öğenin koordinasyonu ile mümkündür (19).

Tip 2 DM tedavisinde amaçlar şunlardır: (1) hiperglisemiye ilişkin semptomları gidermek, (2) akut komplikasyonların önlenmesi, (3) uzun dönemde gelişebilecek mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi, (4) Diyabete ait semptomların olmadığı normal yaşam kalitesinin sağlanması (18).

Tip 2 DM tedavisinde eğitim, kalori alımının optimal koordinasyonu olarak tanımlanan tıbbi beslenme tedavisi, bununla beraber obezitenin önlenmesi varsa uygun kilo kaybının sağlanması ve egzersizin yanında farmakolojik tedavi uygulanmaktadır. Tip 2 DM tedavisinde kullanılan ajanlar, etki mekanizmaları, glisemik kontrol yönünden etkinlikleri ve nispeten sık görülen yan etkileri tablo 5'de özetlenmiştir (17,18).

Tablo 5. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Tedavisinde Kullanılan Ajanlar ve Etki Mekanizmaları

Sınıf	Etki mekanizması	Örnek ilaç / Günlük Doz aralığı	HbA1c'de azalma	Sık görülen yan etkiler
Biguanidler	Hepatik glukoz üretimini azaltır, glukoz kullanımını artırır, insülin direnci azaltır	Metformin 500-2000mg	%1-1,5	GİS intoleransı (ishal, bulantı) Laktik asidoz (nadir)
Sülfonilüreler	İnsülin sekresyonunu artırır	Gliklazid 40-320mg MR formu 30-120mg Glimepirid 1-8 mg	%1-1,5	Hipoglisemi, kilo artışı
Meglitinid analogları (Glinidler)	İnsülin sekresyonunu artırır	Repaglinide 1.5-12mg Nateglinide 180-360mg	%0,5-1	Hipoglisemi, kilo artışı
Tiazolidinedionlar (Glitazonlar)	İnsülin direncini azaltır, glukoz kullanımını artırır	Roziglitazon 2-8 mg Pioglitazone: 15-45 mg	% 1-1,5	Kilo alımı, anemi, ödem, pulmoner ödem
A-glukozidaz inhibitörleri	İntestinal glukoz emiliminde azalma	Akarboz 25 mg-300mg	%0,5-1	GİS intoleransı
İnkretinler	Glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırır	Sitagliptin 100mg Exanatid 10-20 mcg	%0,5-1	Bulantı, ÜSYE sıklığında artış Şiddetli bulantı, kusma, pankreatit?
İnsülin	Hepatik glukoz üretiminde azalma, periferik glukoz alınımında artma, lipolizde azalma	0,3-0,5 ü/kg/gün		Kilo artışı

2.8. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalık Riski

Tip 2 diyabetli kişilerde, aterosklerotik koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler hastalıkların diğer formları mortalitenin, morbiditenin ve yaşam kalitesinde azalmanın major sebepleridir. Normal popülasyona göre, koroner arter hastalığı insidansı veya fatal koroner arter hastalığı riski yaklaşık 2-4 kat artmıştır. Miyokard enfarktüsü (MI) ölümlerin %60'undan sorumludur. Koroner olaydan sonra uzun dönem prognoz diyabetli kişilerde anlamlı olarak daha kötüdür. Tip 2 diyabetli hastalar MI riski açısından daha önce MI geçirmiş nondiyabetik hastalarla eşit riske sahiptir. Bu nedenle Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) rehberleri DM'u koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak sınıflandırmıştır. (5) Tip 2 diyabetli hastalarda KVH için farklı risk faktörleri belirlenmiştir (20) (Tablo 6) .

Tablo 6. Tip 2 Diyabetes Mellitusun İle İlişkili Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri

1. Geleneksel risk faktörleri:

Hipertansiyon
Dislipidemi
Obezite
Sigara kullanımı

2. Geleneksel olmayan risk faktörleri:

Hiperkoagülasyon
Anormal fibrinoliz
Enflamasyon
Endotel fonksiyon bozukluğu
Mikroalbuminüri
Homosistein düzeylerinde artma

İnsülin direnci olan Tip 2 diyabetli hastalar proaterojenik kardiyovasküler risk profiline sahiptir. Bu profil; hiperglisemi, abdominal obezite, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi, mikroalbuminüri, endotel hücrelerinde spesifik proenflamatuar ve protrombotik anormallikler ve vasküler fonksiyon bozukluklarını kapsar (5).

2.9. Normal Hemostaz

Hemostaz, kanın dolaşımında devamını sağlayan fizyolojik mekanizmadır. Bu mekanizmanın kanın sıvı halde kalmasını sağladığı gibi, kan damarlarında herhangi bir travma sonucu oluşan kanamayı durdurur ve daha sonra aynı damarın fonksiyonunu devam ettirmesi için damarın pıhtıdan temizlenerek açılmasını sağlar. Bu fonksiyonu da koagülasyon ve fibrinolitik aktivitelerin bir denge içinde çalışması aracılığı ile gerçekleştirdiği bilinmektedir. Hemostaz mekanizmasının önemli öğeleri vasküler endotelyum, trombositler, koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistemdir (21).

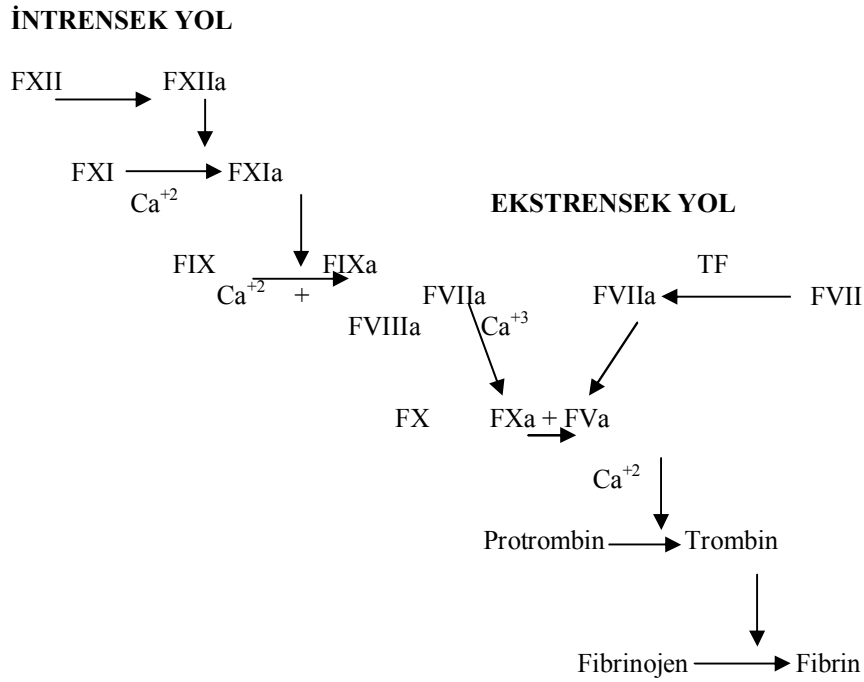
Travmadan sonraki 1-2 saniye içinde zedelene damarda refleks vazokonstriksiyon oluşur ve kan akımının yavaşlar. Dolaşımdaki trombositler subendotelyal kollajene von Willebrand faktör (vWF) aracılığıyla glikoprotein 1b-IX/V reseptörleri ile yapışırlar (21) .

Trombositlerin adezyonu ve aktivasyonu gerçekleşir. Aktive olan trombositler granüllerini boşaltır, böylece yeni trombositler hasarlı bölgeye çekilerek onların da aktive olması sağlanır. Adezyon olayını diğer trombositlerin yapışarak agregasyonu takip eder. Bu olay fibrinojenin trombosit yüzeyindeki glikoprotein 2b/3a ile kompleks oluşturmasını gerektirir. Trombositlerde fosfolipaz A2 enzim aktivasyonu, araşidonik asit üzerinden tromboksan A2 sentezine varacak reaksiyonlarla trombosit agregasyonuna neden olacaktır. Zedelene bölgede trombositlerin adezyonu ve agregasyonu sonucunda trombosit tıkaçı oluşur. Bu olaya primer hemostaz denilmektedir. Sekonder hemostaz koagülasyon faktörlerinin görev aldığı bir mekanizmadır ve faaliyete geçtiğinde fibrinojen fibrine dönüşür ve fibrin polimerize olarak sekonder tıkaçı oluşturur (21).

2.9.1. Koagülasyon Sistemi

Koagülasyon kaskadı intrensek ve ekstrensek olarak iki farklı yol sonucunda fibrin pıhtısının oluşmasına yol açmaktadır. Bu iki yol faktör X'un aktifleşmesi noktasında birleşerek, fibrin pıhtısı oluşumuna kadar devam eden olaylar bütünü ortak yol olarak adlandırılmaktadır. Koagülasyon kaskadı şekil 3'de gösterilmiştir (21).

Şekil 3. Koagülasyon Kaskadı



İntrensek yol yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) ve prekallikrein varlığında faktör XII'nin aktivasyonu ile başlar. Faktör XIIa, faktör XI'i faktör XIa'ya dönüştürür. Faktör XIa kalsiyum varlığında faktör IX'u FIXa'ya dönüştürür. FIXa kalsiyum varlığında trombosit membran yüzeyinde bulunan kofaktör faktör VIIIa'ya bağlanarak tenaz kompleksini oluşturur. Bu kompleks faktör X'u faktör Xa'ya dönüştürür. FXa, kalsiyum varlığında membran yüzeylerinde bulunan kofaktör FVa'ya bağlanarak protrombinaz kompleksini oluşturur. Bu kompleks protrombini trombine dönüştürür. Trombin fibrinojeni fibrin monomerlerine dönüştürür. Faktör XIIIa fibrin bağlarını çapraz kovalent olarak bağlanmasını sağlayarak fibrini stabilize eder (21) .

Ekstrensek yol doku faktörünün (TF) kan ile teması sonrasında başlar. Açığa çıkan TF dolaşımında bulunan faktör VIIa ile kompleks oluşturur. Bu kompleks faktör X'u faktör Xa'ya dönüştürür. Faktör Xa oluşumundan sonraki basamaklar ortaktır (21) .

2.9.2. Antikoagülan Sistem

Endotel, pıhtı oluşumunun yalnızca hasarlı bölgede lokalize kalmasında, pıhtının büyümesini önlemekte ve kan akımının devamını sağlamakta önemli bir rol oynamaktadır.

Bu görev sağlam endotel yzeyine bağlı olan u sistem tarafından gerçekleştirilmektedir: Antitrombin III, protein C/S sistemi ve doku faktoru yolak inhibitoru (TFPI). Trombin sağlam endotel yzeyinde bulunan trombomoduline (TM) bağlanır. Trombin-TM kompleksi protein C'yi aktive eder. Aktive protein C, endotel hücre membranında protein S ile kompleks oluşturarak faktor Va ve faktor VIIa'yı inaktive eder. Böylelikle vasküler yapıda ilave trombin üretimi nlenmiş olur (22).

Antitrombin sistemi endotel yzeyinde endojen heparan sülfatların varlığını gerektirmektedir. Antitrombin III /heparin kompleksi faktor VIIa hariç tüm vitamin K bağımlı proteazları (FII, IX, X, XI) inhibe etmektedir (22) .

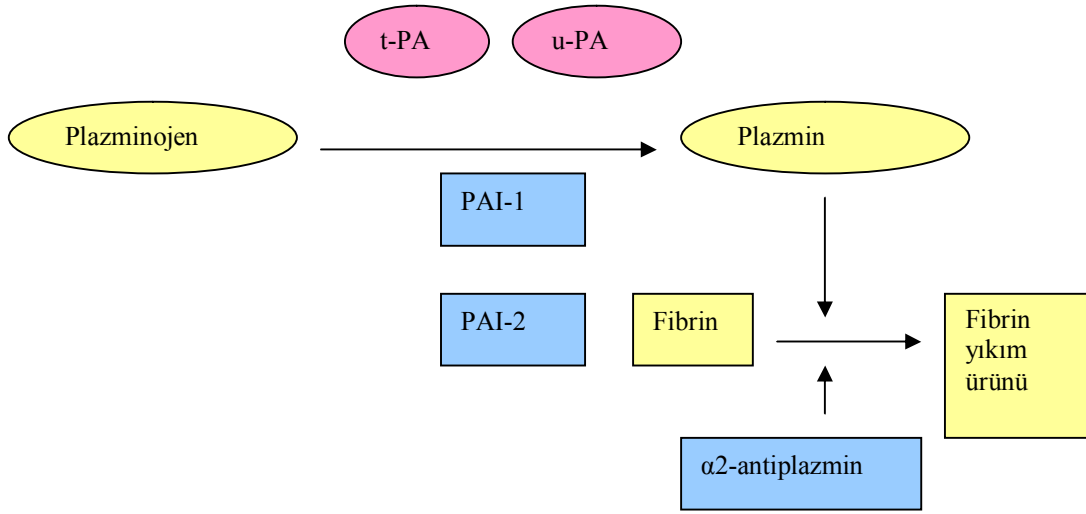
TFPI, TF/FVIIa/FXa kompleksini inaktive ederek antikoagülan rol oynamaktadır (22).

2.9.3. Fibrinolitik Sistem

Fibrinolitik sistem koagülasyon sisteminin regülasyonunda ve vasküler sistemin devamlılığında önemli bir rol oynamaktadır. Bu sistemde inaktif olarak bulunan plazminojen, endotelden salınan t-PA ile aktive edilerek plazmine dönüşür. Dolaşımdaki fibrinin znmesinde primer olarak t-PA bağımlı plazminojen aktivasyonu rol oynar. Fibrinin plazminle yıkımı sunucunda fibrin yıkım ürünleri oluşmaktadır. D-dimer spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür (23) .

Fibrinoliz inhibitörlerinden PAI-1 ve PAI-2 t-PA'yı inhibe etmektedir. Asıl tPA inhibitru PAI-1 olup PAI-2'nin konsantrasyonu gebelik süresince artmaktadır. Plazmin düzeyinde fibrinoliz inhibisyonu α 2-antiplazminle olmaktadır. Son zamanlarda yeni bir fibrinoliz inhibitru tanımlanmıştır. Bu inhibitör trombinle aktive edildikten sonra fibrinolizi inhibe ettiği için TAFI olarak adlandırılmıştır. Fibrinolitik sistem Şekil 4'de özetlenmiştir (23).

Şekil 4. Fibrinolitik Sistem



Fibrinojen karaciğerde sentezlenen bir moleküldür. Karaciğer hastalıklarında sentez kusuruna bağlı olarak, dissemine intravasküler koagulopati (DİK) ise tüketime bağlı olarak eksikliği görülebilir. Fibrinojenin konjenital eksikliği de görülebilmektedir. Fibrinojen eksikliğinde kanamaya eğilim görülmektedir (24). Fibrinojenin yüksek düzeyleri tromboza eğilim oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek plazma fibrinojen seviyelerinin artmış KVH, ateroskleroz (5), iskemik inme (25) ve derin ven trombozu (DVT) (26) riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. MI ve inmeli hastalarda fibrinojen seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (27).

VWF, endotel hücreleri ve megakaryositler tarafından sentezlenen glikoprotein yapısında bir moleküldür ve koagülasyon sisteminde önemli rol oynamaktadır. vWF eksikliğinde kanamaya eğilim görülmektedir. Von Willebrand Hastalığı (vWH)'nın kalıtsal ve edinsel formları bulunmaktadır (28).

VWF aktivite seviyeleri vWH tip 2B, hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı (HELLP) sendromu, malaria ve antifosfolipid antikor sendromunda (29), hiperlipidemik hastalarda (30) ve kronik karaciğer hastalıklarında yüksektir (31). VWF düzeylerinde artış ayrıca tip 2 diyabetli hastalarda bir artmış KVH riski ile ilişkilidir. Endotel disfonksiyonunda da vWF düzeyi artar (5).

t-PA eksikliğinde fibrinolizde meydana gelen azalma sonucunda tromboza eğilim oluşabilir (32). t-PA endotel hücrelerinde salgılanır ve endotel disfonksiyonunun bir belirteçidir. Karaciğerden PAI-1 salınımındaki artışla beraber t-PA düzeylerinde artmakta

ve kan dolaşımında inaktif t-PA-PAI-1 kompleksi olarak bulunmaktadır. t-PA düzeylerinde artış, tip 2 DM gelişimi ve KVH için bir risk faktörüdür (33) .

Artmış PAI-1 seviyeleri ateroskleroz ve tromboza eğilimle ilişkilidir (34). Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı, anjina, MI, inme, karotis ateroskleroza, DVT, tip 2 DM ve insülin direnci olan hastalarda PAI-1 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (27). PAI-1 çoğu solid organ tümöründe yükselmiştir ve kötü prognozla ilişkilidir (35).

TAFI karaciğerde 423 aminoasitten oluşan bir prepropeptid olarak sentezlenir (36). TAFI, fibrinolizi, fibrindeki bu karboksi terminal lizin rezidülerini ayırarak plazminojenin bağlanmasını ve dolayısıyla plazmin oluşumunu sınırlandırarak inhibe eder (37). Yapılan başka bir çalışmada, TAFI seviyeleri yüksek olan hastalarda rekürren venöz tromboemboli riski, TAFI seviyeleri düşük olanlara göre 2 kat yüksek bulunmuştur (38) . TAFI ve faktör XI seviyeleri artmış olan hastalarda ise risk 3 kat artmış olarak bulunmuştur (38). Benzer olarak TAFI ve faktör VIII seviyesi yüksek olan hastalarda da rekürren venöz tromboemboli riski artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca stabil anjina pektorisli erkek hastalarda, yaş ve cins uyumlu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında plazma TAFI seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (39).

2.10. Tip 2 Diyabetes Mellitusda Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem

Tip 2 diyabet aterotrombotik bir hastalıktır. Koroner arterlerdeki stabil olmayan plak ve pıhtılar MI'nün en önemli sebepleridir. Tip 2 diyabetteki en önemli prokoagulan durum artmış PAI-1 seviyeleridir (40). Türkiye'de yapılan bir çalışmada fibrinojen, antithrombin III (AT III), PAI-1, vWF plazma düzeylerinin tip 2 diyabetli hastalarda sağlıklı bireylere göre arttığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalarda plazma PAI-1 düzeyleri ve faktör V aktivitesinin mikrovasküler komplikasyonları olmayan diyabetik hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (41).

PAI seviyelerinin artmış olması pıhtının erken erimesini azaltmaktadır. PAI seviyelerindeki artış insülin direnci ve hiperinsülinemi durumunda daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Endotel hücreleri PAI-1, t-PA ve vWF gibi çok sayıda faktörü salgılamaktadır. Bu faktörler pıhtı formasyonunda yer alır ve tip 2 diyabetiklerde artmış olan seviyeleri proaterojenik duruma katkıda bulunmaktadır (42). PAI-1'in t-PA aracılığı

ile plazminojenin plazmine aşırı dönüşümü önlemek gibi bir görevi vardır. Artmış PAI-1 seviyeleri fibrinolizi bozar ve azalmış fibrinoliz (hipofibrinoliz) KVH için risk faktörüdür. İnsülin dirençli vakalarda yağ doku kitlesi ve disfonksiyonel endotelial hücrelerde PAI-1'in aşırı üretimi olmaktadır (40). Diyabetik ve nondiyabetik hastalarda fibrinolitik fonksiyonlarda azalma MI için bir risk faktörüdür. Fibrinolitik faktör düzeylerinin diyabetli hastaların sağkalımı üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir. TAFI yeni tanımlanmış potent bir fibrinoliz inhibitörüdür. Karaciğerden üretilen TAFI, glikoprotein yapısındadır. Artmış TAFI düzeyleri, Tip 2 DM, obezite ve insülin direncinde ortaya çıkan fibrinolitik aktivitede azalma ile ilişkilidir (43). İnsülin direncinin tedavisi ile plazma PAI-1 aktivitesi azalmakta ve fibrinolitik aktivite normale getirilmeye çalışılmaktadır (44).

2.11. İmmun Sistemin Genel Özellikleri ve İmmun Yanıt

İmmunite başta mikroorganizmalar olmak üzere her türlü yabancı maddeye verilen yanıtı tanımlamak için kullanılır. Geleneksel olarak immün sistem farklı fonksiyonlara sahip iki bölüme ayrılarak incelenir: 1- Doğal immünite, 2- Spesifik immünite (45,46).

Doğal immünite elemanları ilk savunmayı yapar ve bazı hallerde tek başına yeterli olabilirler. Deri ve müköz membranların oluşturduğu fiziksel engel, epitelyum yüzeylerindeki koruyucu maddeler, kan ve dokulardaki fagositik hücreler (makrofajlar ve nötrofiller), doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri), akut faz proteinleri (CRP ve diğerleri) ve kompleman sisteminden oluşur. Benzer mikroorganizmaların iyi korunmuş ortak bazı yapıları için reseptör taşıyan hücrelerce (makrofajlar, dendritik hücreler, NK hücreleri vs.) başlatılır. Spesifik immünite ise bir yabancı ajanla karşılaşıldığında uyarılan, sadece o antijene özgü olarak gelişen ve tekrar karşılaşma durumunda daha güçlü yanıt verilmesini sağlayan sistemdir. Spesifik İmmünite inflamatuvar yanıtı başlatan ve sürdüren immün sistem elemanlarına göre iki grupta incelenir. Humoral immünite ve hücrel immünite. Humoral immunitede efektör hücreler B lenfositler ve B lenfositlerden farklılaşarak oluşan plazma hücreleridir. Plazma hücrelerince üretilen immunglobulinler, immün yanıtı başlatan antijenin ortadan kaldırılmasını sağlayan moleküllerdir. Hücrel immunitede antijeni spesifik olarak tanıyan T hücreleri başlıca rolü oynar (45).

Sitokinler immün sistem hücrelerince salgılanan, immün sistem fonksiyonları üzerine hayati öneme sahip düzenleyici proteinlerdir. Antijen sunumu, immün sistem hücrelerinin

farklılaşması, olgunlaşması, aktivasyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve akut faz yanıtları gibi immün yanıtın ve inflamasyonun tüm safhalarında kilit rol oynarlar (45,46).

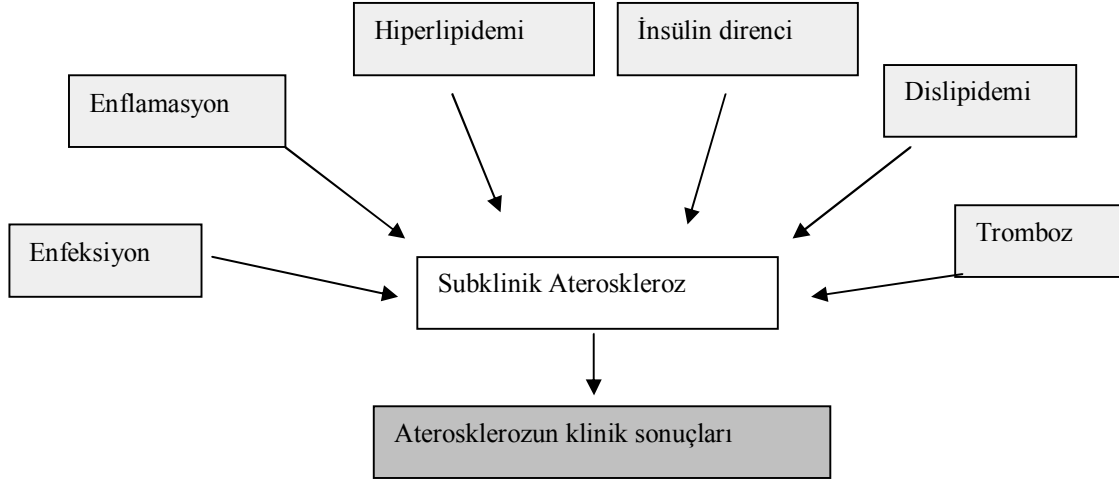
IL-1, IL-6 ve TNF- α major proinflamatuvar sitokinlerdir. IL-1, başta makrofajlar olmak üzere, B lenfositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve diğer birçok somatik hücre tarafından salgılanır. T lenfosit aktivasyonuna ve IL-2 yapımının artışına yol açar. B lenfositlerin proliferasyonu ve immunglobulin sentezini artırır, monosit/makrofajların aktivasyonunu ve sitokin yapımını uyarır. Nötrofillerin aktivasyonunu sağlar. Karaciğerden akut faz proteinlerinin yapımını uyarır. Hipotalamusu etkileyerek ateş oluşumuna katkıda bulunur. Kemik iliğinde hematopoezi artırır. IL-6 ise başlıca yardımcı T hücreleri (TH₂) ve makrofajlarca salgılanır. B lenfositlerin büyüme, farklılaşma ve immunglobulin yapımını artırır. Karaciğerden akut faz proteinlerinin üretimini artırır. Hipotalamusa etki ederek ateş oluşumuna katkıda bulunur. TNF- α , başlıca makrofajlar, nötrofiller, aktif lenfositler ve NK hücrelerince salgılanır. B lenfositlerin proliferasyonunu artırır. T lenfositlerin aktivasyonunu sağlar. Akut faz proteinlerinin sentezini artırır. İştahsızlık ve kilo kaybına yol açar. Proinflamatuvar sitokin yapımını uyarır (45,46). Kronik inflamatuvar bir hastalık olan tip 2 DM'da IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeyleri artmıştır ve kardiyovasküler riskin belirteçleri olarak kabul edilmektedir (47).

C-reaktif protein (CRP) karaciğer ve adipositlerden sentez edilen bir akut faz proteindir. Mikroorganizmaların membranlarında bulunan fosfokoline bağlanır ve makrofajlarca fagosite edilmesini sağlar. Kompleman aktivasyonuna yol açar. İnflamasyonun güvenilir bir belirteçidir. Romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik vaskülitler gibi kronik inflamasyona yol açan hastalıklarda CRP düzeyleri artar. Sistemik lupus eritematozus, skleroderma, dermatomyozit gibi hastalıklarda ise CRP düzeyleri azalmıştır (48). CRP, KVH için bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabetli hastalarda da CRP düzeyleri artmıştır ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (5).

2.12. Tip 2 Diyabetes Mellitus, Enflamasyon ve Ateroskleroz

Tip 2 diyabette mevcut olan hiperglisemi ve insülin direnci ile birlikte enflamasyon, enfeksiyon, dislipidemi ve tromboza yatkınlık, ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır (Şekil 5) (49).

Şekil 5. Ateroskleroz Gelişimi



Ateroskleroz enflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Vasküler endotel hücreleri hem proenflamatuar faktörlere maruz kalmakta hem de inflamasyona katkıda bulunabilmektedir. Vasküler endotel hücreleri, CRP ve TNF- α gibi proenflamatuar etkenlerle aktive olarak inflamasyonu arttırıcı adezyon molekülleri eksprese ederler ve birçok farklı mediyatörü salgırlar (50). Aktive olmuş endotel hücreleri monositlerin adezyon ve migrasyonunu sağlar. Bu noktada endotelin-1 (ET-1) monositler için önemli bir kemotaktik faktördür. Aktive endotel hücrelerine LDL-kolesterol okside olur ve birikmeye başlar. Monositler ise bu okside LDL-kolesterol partiküllerini ortadan kaldırma çalışır. Bu esnada IL-1 ve TNF- α gibi sitokinleri salgırlar. Bu mediatörler endotel ve düz kas hücrelerinden proenflamatuar süreci arttırıran büyüme faktörlerinin üretimini arttırır. Okside LDL, ET-1 ve E-selektin üretimini arttırır, nitrik oksid (NO) etkilerini azaltır ve nükleer faktör kappa B (NF κ B) yolağı üzerinden proenflamatuar süreçleri aktive eder (40). Sağlıklı endotelde NO, vazomotor tonusu kontrol etmede ana rolü üstlenmektedir. Vazorelaksan özelliğı dışında NO'in antiaterojenik etkileri de vardır. Trombosit agregasyonunun inhiye eder ve antienflamatuar özellikleri bulunmaktadır. E-selektin ve ICAM-1 gibi diğler lökosit adezyon moleküllerinin ve IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin endotelde yapımını da azaltmaktadır (49). NO, lökosit adezyonun ve inflamasyonu önleyici bu etkilerini immun ve enflamatuar yanıtları düzenleyen birçok sitokin, büyüme faktörü,

adhezyon molekülünün ve enzimin transkripsiyon faktörü olan NFκB yolağınının inhibitör altbirimini stabilize ederek yapar (40).

CRP, doku makrofajlarından IL-1 ve TNF-α salınımı arttırarak inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. CRP, DM'da oluşan protrombotik durum ile ilişkilidir ve PAI-1 üretimini artırarak fibrinolizi inhibe eder (5).

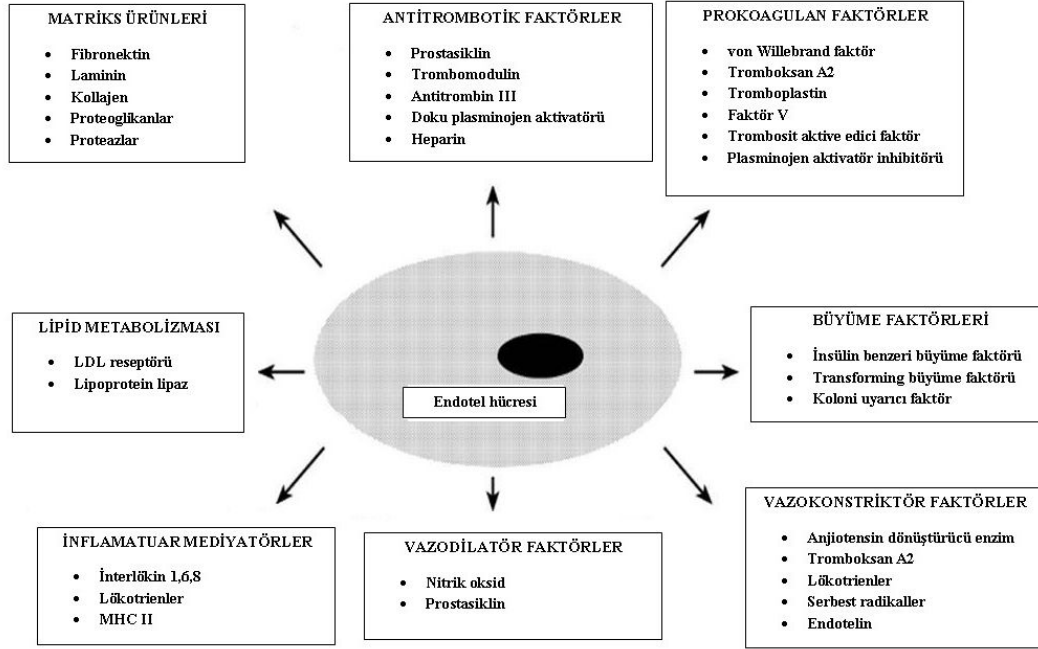
DM, insülin rezistansı ve glukoz intoleransının, global proaterosklerotik aktivitede önemli düzenleyici etkilerinin olduğu düşünülmektedir (49). Hiperglisemi varlığı ve insülin hemostazındaki dengesizlik TNF-α, IL-6, anjiotensin II ve ET-1 gibi bir çok sitokin ve vazoaktif peptidlerin sentez ve salınımında anormalliklere neden olmaktadır (49). Diyabetik hastalarda artan CRP, TNF-α, IL-1 ve IL-6 düzeyleri KVH riskinde artma ile birlikte (5). Aterosklerotik plaklardaki enflamatuvar hücrelerden IL-1 ve TNF-α üretilmekte ve düz kas hücrelerini de içerecek şekilde bir çok hücre tipinden IL-6 salınımını uyarmaktadır. Dolaşımdaki IL-6 ise hipotalamus-hipofiz-aksını stimüle etmekte ve bu durum da santral obezite, hipertansiyon ve insülin direncine katkıda bulunmaktadır (49).

Hiperglisemik hastalarda ileri glikozillenme son ürünleri (AGE), özellikle aterosklerotik plaklardaki enflamatuvar hücrelerde bulunur ve enflamatuvar ajanların salınımını indüklemektedirler. Bu moleküllerin oksidasyonu lipid oksidasyonunun başlamasında önemli rol oynamakta ve bu da diyabetiklerde aterojenik profile katkıda bulunmaktadır. Fare ve tavşanlarda yapılan bazı çalışmalar makromoleküllerin bazı spesifik reseptörleri olduğu ve bu moleküllerin endotelial VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonunu indükleyip ateroskleroz oluşumuna yol açtığını göstermiştir (49).

2.13. Endotel Fonksiyonları

Endotel hücrelerinin sadece tek sıra halinde kan damarların iç yüzünü örten etkisiz hücreler olmadığı, vasküler yapı ve tonusu devamlılığı yönünden çok önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (51) . Endotel hücreleri dinamik bir yapıya sahiptir. Metabolik ve çeşitli mediyatörleri sentez etme fonksiyonları vardır. Düz kas hücrelerinin, trombositlerin ve periferik lökositlerin fonksiyonlarını düzenleyen önemli otokrin, parakrin ve endokrin etkileri vardır. Bu etkiler ile tromboz, fibrinoliz, trombosit adezyonu, vasküler tonus ve kan akımını düzenler (Şekil 6) (40) .

Şekil 6. Endotel Hücrelerinin Fonksiyonları



Endotel hücreleri çeşitli moleküllerin ve hücrelerin kandan intersitisyuma geçişini yöneten önemli bir bariyerdir. Özelleşmiş transport mekanizmaları makromoleküllerin geçişini düzenlerken endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar seçici geçirgen bir bariyer görevi görür (40).

Yukarıda açıklandığı gibi endotel hücreleri hemostazın devamını sağlanmasında salgıladıkları birçok mediyatör aracılığı ile önemli bir rol oynamaktadır (40).

Endotel hücreleri vasküler tonusu düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. Vazoaktif birçok mediyatör salgırlar. Endotel hücrelerinden salgılanan en önemli vazodilatatör NO, en önemli vazokonstriktör ise ET-1'dir (40). Endotel hücreleri ayrıca adezyon moleküllerini eksprese ederek lökositlerin ilgili dokulara ulaşmasını sağlar. Bu adezyon moleküllerinden normal koşullarda E-selektin ve P- selektin daha fazla eksprese edilirken endotel hücreleri inflamatuvar süreçte uyarıldığında ICAM ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) ekspresyonu artar (40). Endotel hücreleri birçok sitokin ve büyüme faktörü salgılar. Bunların önde gelenleri; granulosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), granulosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), IL-1 ve IL-6 dir (40).

2.14. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Endotel disfonksiyonu sonucu enflamasyon ve tromboza meyil artar. Arteriyel tonus ve akımın regülasyonu bozular. Bu etkiler aterosklerotik vasküler hastalık patogenezine katkıda bulunur. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken dönem bulgusudur (50).

Endotel disfonksiyonun gelişimine önemli etkenlerden biri endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) aktivitesindeki değişikliklerdir. eNOS, endotel hücrelerinde spesifik plazma membran invajinasyonları olan kaveolalarda bulunur. NO, yalnızca vazodilatasyon sağlamaz aynı zamanda lökosit adezyonunu önler ve enflamasyonu baskılar (50). NO, lökosit adezyonun ve inflamasyonu önleyici bu etkilerini immun ve enflamatuvar yanıtları düzenleyen birçok sitokin, büyüme faktörü, adezyon molekülünün ve enzimin transkripsiyon faktörü olan NFκB yolağınıninhibitör altbirimi stabilize ederek yapar (40). İnsülin, reseptörüne bağlandıktan sonra 2 temel hücre içi yolağı aktive eder. PI-3K/Akt yolağı ve MAP kinaz yolağı. PI-3K /Akt yolağı aktivasyonu eNOS aktivitesini arttırarak NO sentezini arttırır. Tip 2 DM'da IRS-1 fosforilasyonunda bozukluk olması sonucunda PI-3K /Akt yolağı inhibe olur ve eNOS aktivitesi azalır ancak MAP kinaz yolağı inhibe olmaz ve hiperinsülinemi ile beraber ET-1 gibi vazokonstriktörlerin salınımında ve ICAM-1 gibi proenflamatuvar adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artışa yol açar (50).

Tip 2 DM'da kronik hipergliseminin sonucunda AGE'ler oluşur. Oluşan AGE'ler ile diaçilgliserol (DAG)- Protein kinaz C (PKC) yolağı aktive olur. PKC aktivasyonu ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktive olur ve sonucunda oksidatif strese yol açan süperoksitler oluşur. Oluşan AGE'ler bu etkilerinin yanında, çeşitli hücrelerde birikmesi oksidatif stres, enflamasyon LDL-kolesterolün oksidasyonu ve bunların sonucunda oluşan ateroskleroz gibi süreçlerin patogenezinde önemli rol oynar (51).

2.15. Endotel Fonksiyon Bozukluğu ve Adezyon Molekülleri

Selüler adezyon molekülleri, lökositlerin endotel yüzeyine bağlanması ve transmigrasyonunu sağlarlar. Aterogenezin erken basamaklarında önemli bir rol üstlendikleri düşünülmektedir (52). Endotel hücrelerinde E-Selektin, P-Selektin, ICAM-1

ve VCAM eksprese eder. (40) Bu adezyon moleküllerinden ICAM-1, E-Selektin ve P-Selektinin hiperinsülinemi ile ilişkili dislipidemi, obezite, hipertansiyon ve Tip DM gibi önemli kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Adezyon molekülleri MI'nü öngörmede bağımsız belirteçler olarak kabul edilmektedir (52) .

2.16. Tip 2 Diyabetes Mellitus, Endotel Disfonksiyonu ve Mikroalbuminüri

Üriner albumin atılımı glomerüler permeabilityyi gösterir. Artmış idrar albumin düzeyleri renal hasar ile ilişkilidir. Günlük 30 mg'in altındaki değerler normal kabul edilmekte, 30-300mg arasındaki değerler mikroalbuminüri olarak tanımlanmaktadır. Mikroalbuminüri renal hasarın erken belirteçidir. Proteinüri ve ilerleyici renal yetmezliğin gelişiminin öngörülmesinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda diyabetli hastalarda kardiyovasküler olayların önemli bir prediktörüdür (53). Mikroalbuminüri ; insülin direnci, endotel disfonksiyonu, santral obezite ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Mikroalbuminüri diyabetli hastalarda sistemik ateroskleroz ve renal glomerüloskleroz ile paralellik göstermektedir (51).

2.17. Endotel Disfonksiyonu ve Hiperhomosisteinemi

Homosistein, metyonin metabolizması sırasında ortaya çıkan bir amino asittir. Plasmada bulunan homosistein vasküler endotelyal hücrelerin fonksiyonlarının bozulmasını, LDL-kolesterolün oksidasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Ayrıca koagülasyon faktörlerini uyararak trombozu artırır. İnsülin 5,10 metilentetrahidrofolat redüktaz enziminin aktivitesi ve glomerüler filtrasyonunu değiştirir. İnsülin direnci olan durumlarda plazma homosistein düzeyi artar. Bu özellikleri ile plazma homosistein düzeyi aterosklerotik hastalıkların yeni tanımlanmış risk faktörlerinden biridir (54).

2.18. Lipoprotein (a) ve Kardiyovasküler Risk

Lipoprotein (a), kan dolaşımında bulunan çekirdek lipid içeriği ve yüzeyinde apolipoprotein B-100 bulunması yönüyle LDL-kolesterole benzer bir lipoproteindir. LDL

kolesterole benzemekle beraber apolipoprotein B-100'e bağlanan Apo (a) içerir. Apo (a) plasminojene benzeyen glikolize bir proteindir. Lipoprotein (a)'nın fizyolojik fonksiyonları henüz açık değildir. Ancak diyabetli hastalarda plasma düzeyi artmaktadır ve KVH açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (55) .

2.19. Tip 2 Diyabetes Mellitusda Kardiyovasküler Risk Yönetimi

Tip 2 DM'un etkili tedavisi bir klinisyen için büyük önem arz etmektedir. Bunun nedeni glisemik kontrolü sağlama ve kronik komplikasyonları önlemedeki zorluklardır. Bu yüzden tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler olayları azaltmak için çeşitli stratejiler belirlenmiştir (Tablo 7) (20).

Tablo 7. Tip 2 Diyabetes Mellitusda Makrovasküler Komplikasyonlara Yönelik Stratejiler

Hipertansiyon tedavisi
Dislipidemi tedavisi
Antitrombositler tedavi
Glisemik kontrol
Trombolitik bozuklukların tedavisi
Endotelial bozuklukların azaltılması
Postprandiyal metabolik bozuklukların tedavisi

2.19.1. Tip 2 Diyabette Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyon, tip 2 DM ile sıklıkla ilişkilidir ve insülin direnci sendromunun (metabolik sendrom) kriterlerinden biridir. Diyabetiklerde hipertansiyon sıklığı diyabetik olmayanlara göre iki kat daha yüksektir. Diyabetik hastalarda sempatik sinir sistem stimülasyonu, anjiotensine artmış cevap, vazodilatör mekanizmalardaki bozulma, sodyum ve su retansiyonu neticesinde hipertansiyonun daha sık görüldüğü düşünülmektedir (20).

Yüksek kan basıncının önlenmesi, tespiti, değerlendirilmesi ve tedavisi ile ilgili Birleşik Ulusal Komitenin yedinci raporu (JNC-7) ve ADA'ya göre diyabetik hastalarda hedef kan basıncı 130/80 mmHg'nın altı olarak önerilmiştir (56,57). Diyabetli hastalarda agresif hipertansiyon tedavisinin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları

azalttığını gösteren büyük çaplı çalışmalar vardır. Özellikle Birleşik Krallık prospektif diyabet çalışmasında (UKPDS) sistolik kan basıncında 10 mmHg azalmanın kardiyovasküler olaylarda % 12'lik bir azalma sağlandığı gözlenmiştir (58). Hipertansiyon optimal tedavi (HOT) çalışmasında eğer diyabetik bireylerde diyastolik kan basıncı 80 mmHg altına indirilirse, 4 yıl boyunca kardiyovasküler mortalitede % 67'lik azalma olduğu saptanmıştır (57). Yaşam tarzı değişiklikleri (tuz alımının azaltılması, alkol alımının azaltılması, potasyum alımının ve fiziksel aktivitenin artırılması) ile birlikte farmakolojik tedavide öncelikle seçilmesi gereken ilaç grupları anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerleridir (57) .

2.19.2. Tip 2 Diyabetes Mellitusda Dislipidemi Tedavisi

Tip 2 diyabetli hastalarda lipid anormalliklerinin prevalansı artmıştır. Bu durum tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunmaktadır. Düşük HDL-kolesterol ile birlikte yüksek trigliserid seviyeleri en çok saptanan lipid anormalliğidir. Geniş hasta grubunun alındığı büyük çalışmaların diyabetik alt gruplarında ve diyabetik hastalarla yapılan birçok çalışma; KVVH'nin primer ve sekonder olarak önlenmesinde farmakolojik tedavinin (başlıca statin olmak üzere) önemini göstermiştir. Amerikan Diyabet Derneğinin diyabetli erişkinlerdeki hedef lipoprotein düzeyleri Tablo 8'de verilmiştir (57).

Tablo 8. Diyabetli Hastalardaki Hedef Serum Lipoprotein Düzeyleri

-
1. LDL kolesterol <100 mg/dl
 2. HDL kolesterol, erkekte >40 mg/dl ve kadında >50 mg/dl
 3. Trigliserid <150mg/dl
-

Tedavide kolesterol, sature ve trans yağların alımının azaltılması, n-3 yağ asitlerinin, visköz lif ve bitkisel stanol/sterollerin alımının artırılması, eğer gerekli ise kilo kaybının sağlanması ve fiziksel aktivitenin artırılmasını içeren yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Hedef değerlere ulaşamadığında yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak farmakolojik tedavide ilk seçilecek ilaç grubu statinlerdir. Aşırı kardiyovasküler hastalığı

olan veya aşikar kardiyovasküler hastalığı olmayıp; 40 yaş üstü, DM ile birlikte bir veya birden çok başka kardiyovasküler risk faktörü olan bireylerde bazal lipid düzeylerine bakılmaksızın yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte statin tedavisi önerilmektedir (57) .

2.19.3. Tip 2 Diabetes Mellitusda Glisemik Kontrol ve Oral Antidiyabetik Tedavi

Glisemik kontrolün değerlendirilmesinde hastanın kendi kendine kan glukozunu takip etmesi ile elde edilen açlık ve postprandiyal kan şekeri değerleri ile birlikte Hb A1c değeri kullanılmaktadır (57).

Glisemik kontrol hedefi ile ilgili olarak çeşitli kuruluşlar tarafından bir çok öneri ileri sürülmüştür. ADA'ya göre yemek öncesi plazma glukozu 70-130 mg/dl, pik postprandial plazma glukozu <180 mg/dl, ve HbA1c <%7 olmalıdır. HbA1c'yi %7 civarına düşürmenin DM'un mikrovasküler ve nöropatik komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Diyabet kontrol ve komplikasyonları çalışmasının (DCCT) uzun dönem takiplerinin ve UKPDS çalışmasının sonuçlarına göre DM tanısı konduktan sonraki ilk yıllarda HbA1c'nin %7 civarına düşürülmesinin uzun dönem makrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. DCCT, UKPDS ve tip 2 diyabetli hastalarda intensive kan şekeri kontrolü ve vasküler sonuçlar (ADVANCE) çalışmalarının alt grup analizleri incelendiğinde HbA1c'nin %7'nin daha da altına indirilmesinin mikrovasküler komplikasyonlar açısından küçük ama artan bir yarar sağladığı gösterilmiştir. Ancak bu durumda artacak olan hipoglisemi ve diğer yan etkiler nedeniyle, hipoglisemi ve diğer yan etkilerin gelişmediği gösterilen sadece seçilmiş bazı hastalarda HbA1c'nin %7 değerinin daha da altına indirilmesi önerilmektedir (57).

Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişiklikleri tip 2 diyabet tedavisinin temelini teşkil etmektedir. Glisemik kontrolün sağlanmasında birinci basamakta yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte metformin önerilmektedir. Bu tedavi ile glisemik kontrol sağlanamadığında diğer medikal tedavilerle kombine edilmesi önerilmektedir (59).

2.19.4. Tedavi Hedefi Olarak İnsülin Sekresyon Bozukluğu

Tip 2 DM'de β -hücre disfonksiyonu ve sonucunda oluşan insülin sekresyonunda bozulma patogeneizde önemli rol oynamaktadır (16). Yukarıda bahsedildiği gibi β -hücre disfonksiyonuna birçok faktör yol açmaktadır (16). Sulfonüreler insülin sekresyon bozukluğunu gidermek amacıyla üretilmiş ilaç grubudur.

Sulfonilüreler

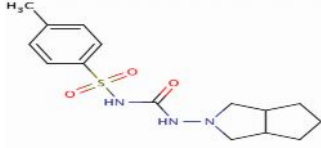
Sulfonilüreler, β -hücreleri üzerinde bulunan sulfonilüre reseptörlerine (SUR) bağlanarak etki gösterirler. Reseptörüne bağlanması ile ilişkili olduğu adenzin trifosfat (ATP) duyarlı potasyum kanallarının kapanmasına yol açar. Bunun sonucunda hücre depolarizasyonu gelişir. Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının açılması ile birlikte hücre içi kalsiyum düzeyi artar. Bunun sonucunda mikrotübül kasılması ile insülin hücre yüzeyinden ekzositoz ile kana salgılanır (11). Sulfonilüreler glisemik kontrolde etkin ilaçlardır. Açlık kan şekeri 50-70 mg/dl ve HbA1c'de %1-1,5'lük düşme sağlarlar. Temel yan etkileri; hipoglisemi ve kilo artışıdır. Sulfonilürelerin kontrendikasyonları Tablo 9'da gösterilmiştir (11,17,18).

Tablo 9. Sulfonilürelerin Kontrendikasyonları

-
- Tip 1 Diyabetes Mellitus
 - Sekonder (pankreatik, insülin eksikliği dahil) diyabet
 - Diyabetik komalar
 - Gebelik
 - Majör cerrahi veya genel anestezi
 - Şiddetli enfeksiyon, stres, travma
 - Şiddetli hipoglisemiye zemin hazırlayan kronik karaciğer (orta ve ciddi KC disfonksiyonu) ve böbrek yetmezliği gibi hastalıklar
 - Sulfonamid grubu ilaçlara allerji/yan etkiler
-

Sulfonilüre grubundan gliklazid etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir ilaçtır (Şekil 7) (6).

Şekil 7. Gliklazid'in Biyokimyasal Yapısı



Günlük dozu 40- 320 mg'dır ve doz genellikle ikiye bölünerek yemekten 30 dakika önce uygulanır. Gliklazidin modifiye salınımlı tabletleri günlük dozu 30-120 mg tek doz sabah kahvaltıdan yada ilk ana öğünden 30 dk önce kullanılır (11). İlacın glisemik kontrolün yanında birçok potasyel kardivasküler faydaları da vardır (Tablo 10) (60).

Tablo 10. Gliklazidin Potasyel Kardivasküler Faydaları

-
- Oksidatif stresi azaltır
 - Dislipidemi üzerine faydalı etkileri vardır (HDL-kol↑, LDL-kol↓, Trigliserid↓)
 - Trombosit adezyon ve agregasyonunu azaltır
 - Fibrinolizi artırır (t-PA düzeyini arttırır)
 - Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır (ICAM-1, E-selektin ve P-selektin ekspresyonunu azaltır)
-

Gliklazidin; ADVANCE çalışmasında glisemik kontrolün yanında major mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda azalma sağladığı gösterilmiştir (6).

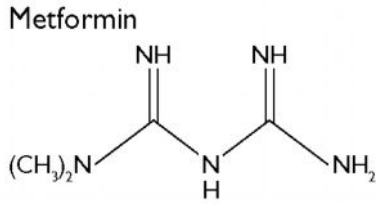
2.19.5. Tedavi Hedefi Olarak İnsülin Direnci

Tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci oldukça yaygın olarak görülmektedir ve bu hastalarda diyabet gelişiminden yıllar öncesinde insülin direnci bulunmaktadır (1). İnsülin direncinin tedavisi ile birlikte glisemik kontrol kardiyovasküler komplikasyonları azaltmaktadır (7,12). Bu nedenle insülin direncini hedef alan farklı ilaç grupları oluşturulmuştur. Günümüzde insülin direncini hedef alan iki ilaç grubu vardır. Bunlar biguanidler ve tiazolidinedionlardır (11).

Biguanidler

Biguanidler 30 yılı aşkın süredir DM tedavisinde kullanılmaktadır. 1970'lerden sonra artmış laktik asidoz riski nedeniyle metformin dışındaki biguanidler (fenformin ve buformin) kullanımdan kalkmıştır. Metformin, 30 yılı aşkın süredir güvenle kullanılmaktadır (Şekil 8) (11).

Şekil 8. Metforminin Biyokimyasal Yapısı



Kanada, Avrupa ve diğer dünya bölgelerinde 1978-1995 yılları arasında rahatlıkla kullanılıyorken ABD de 1995'de lisans almıştır (61). Günlük önerilen dozu 500- 2000 mg/gündür. Genellikle günde tek doz 500 mg olarak başlanır, hastanın tolerans ve takibine göre günde iki kez 1000 mg kadar doz arttırılabilir. Yemekle birlikte yada tok olarak kullanılır. Sık gözlenen yan etkisi gastrointestinal intoleranstır (iştahsızlık, ağızda metalik tat, bulantı, gaz, şişkinlik, karın ağrısı ve diyare [%10-15]). B12 vitamini eksikliği ve laktik asidoz nadir görülen yan etkileridir (17,18). Metforminin kontrendikasyonları Tablo 11'de özetlenmiştir. (17,18)

Tablo 11. Metforminin Kontrendikasyonları

- Böbrek yetmezliği (serum Cr>1.4, kadın; >1.5, erkekte; CrCl<60 ml/dk.)	- Sistemik enfeksiyon, sepsis, akut hastalık
- Karaciğer yetersizliği	- Kronik alkol kullanımı
- Vitamin B12 eksikliği	- Hamilelik ve emzirme dönemi
- Kalp yetmezliği (KKY)	- Majör cerrahi girişim
- Ciddi travma, şok,	- ≥ 80 yaş hastalar
- Ciddi Akciğer Hast. (solunum yetmez.)	- Periferik vasküler hastalık
	- İyotlu kontrast madde kullanımını gerektiren görüntüleme süresince

Metformin glisemik kontrolü sağlamada oldukça etkili olmasının yanında 1-2 kg kadar kilo kaybına da yol açmaktadır UKPDS çalışmasında kullanılan ajanlar içinde MI ve diyabete bağlı ölümleri belirgin olarak azaltan tek ajandır. Açlık kan şekerinde 60-70 mg/dl ve HbA1c'de % 1-1,5'lük azalma sağlar (17,18). Bu çalışmada makrovasküler komplikasyonları % 30 oranında azalttığı saptanmıştır (10). Fakat aynı çalışmada glisemi üzerine olan etkisi diğer ajanlardan çok farklı bulunmamıştır. Bu nedenle metforminin kardiyoprotektif etkiye sebep olan kan şekeri düşürücü etkisi dışında bazı başka özellikleri olduğu da düşünülmektedir (Tablo 12) (10).

Tablo 12. Metforminin Potansiyel Kardiyovasküler Faydaları

-
- İnsülin direncini ve dolaşımdaki insülin seviyelerini azaltır
 - Dislipidemi üzerine faydalı etkileri vardır (HDL-kol↑, LDL-kol↓, Trigliserid↓)
 - Vücut yağ dağılımı düzeltir
 - Trombosit agregasyonunu azaltır
 - Faktör VII ve Faktör XIII aktivitesini azaltır
 - PAI-1 seviyelerini azaltır, t-PA seviyelerini arttırır
 - AGE formasyonunu azaltır
 - Endotelial hücrelerin adezyon moleküllerini ekspresyonunu azaltır (ICAM, VCAM E-Selektin)
 - Mikrosirkülasyonu düzeltir
- UKPDS çalışmasında da gösterildiği üzere kardiyak olaylarda azalmaya yol açar
-

Metformin, hepatik glukoz üretiminde azalma ve iskelet kasında insüline bağlı glukoz alınımında artış yaparak kan şekerini düşürücü etki göstermektedir (10). İnsüline duyarlı olan dokularda insülin reseptör fosforilasyonunda ve tirozin kinaz aktivitesinde artış sağlayarak insülinin etkisini artırmaktadır (10). Kas ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu azaltmakta, aynı zamanda LDL ve VLDL'yi azaltarak plazma lipid profili üzerine olumlu etkiler göstermektedir (10).

Metformin, PAI-1 seviyelerini, fibrinojeni ve platelet agregasyonunu azaltarak antitrombotik etki göstermektedir (10). Diğer potansiyel vasküloprotektif etkisi ise CRP gibi enflamasyon belirteçlerini azaltmaktır. Bu etkisi metabolik etkilerinden bağımsız gibi

görülmektedir (62). Ayrıca damar duvarında oksidatif stresi, glikozilasyonu, trombosit agregasyonunu azalttığı ve monositlerin makrofajlara dönüşümünü yavaşlattığı bildirilmiştir (63). Metforminin aterom plağının hücre içi ve hücre dışı komponentlerine lipid geçişini azalttığı, bir çok hayvan çalışmasında aterogenezi azalttığı ve hücre kültürlerinde vasküler düz kas proliferasyonunu azalttığı da saptanmıştır (63).

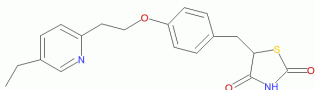
Yapılan bir çok çalışmada kan basıncı üzerine etkisi olmamakla beraber özellikle kilo kaybı olan hastalarda kan basıncını da bir miktar düşürdüğü görülmüştür (63). Kan basıncındaki düşüklük de diyabetli hastalarda kardiyovasküler risk yönetiminin önemli bir parçasını oluşturmaktadır.

Tiazolidinedionlar

Tiazolidinedionlar, PPAR γ agonistleri olarak da adlandırılmaktadırlar. Etkilerini esas olarak bu reseptörlerin aktive olması ile gösterirler. Nükleer PPAR γ 'yı hedef alarak insülin sensitif genlerin transkripsiyonunu artırır (62). Ayrıca yağ dokusunda adipositlerden salgılanan adipokinlerin salınımı değiştirirler. TNF- α ve leptin seviyelerini azaltır, adiponektin seviyelerini artırır. Sonuçta dolaşan SYA seviyeleri düşer, yağ doku ve kaslar tarafından glukoz kullanımı artar. Ayrıca β -hücre fonksiyonlarını düzelttiği de hayvan modellerinde gösterilmiştir (11).

Tiazolidinedionlar, dolaşımdaki insülinin etkisini artırarak glisemik kontrolü sağlamaktadırlar. Eğer β -hücre fonksiyonlarının %50'si normal ise monoterapi ile HbA1c de % 1.5 lik azalma ve açlık kan şekerinde ortalama 45 mg/dl düşme sağlarlar. β -hücre fonksiyonları daha bozuk ise diğer ajanlarla kombine edilmelidir (64). Tiazolidinedionlar grubundan pioglitazon etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir ilaçtır (12) (Şekil 9).

Şekil 9. Pioglitazonun Biyokimyasal Yapısı



Pioglitazonun günlük dozu 15-45 mg'dır. Öğünle yada öğün dışı günün herhangi bir saatinde tek doz olarak kullanılır. Nispeten daha sık görülen yan etkileri kilo alımı (1-4

kg), ödem ve su tutulumudur. Diğer yan etkileri ise anemi (dilüsyonel), akciğer ödemi ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) (özellikle yoğun insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında), karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükselme, pnömoni kreatin fosfokinazda (CPK) yükselme ve LDL-kolesterolde artıştır. New York Kalp Cemiyeti (NYHA) Class II, III ve IV Kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu (ALT>normalin üst sınırından 2.5 kat yüksek olması), ciddi KBY, Tip 1 DM, gebelik, çocuklar ve adolesanlarda ilacın kullanımı önerilmemektedir (17,18). Çok yeni olarak roziglitazonun kalp yetmezliğinin tüm evrelerinde kullanımı yasaklanmıştır.

Glitazonların glisemik kontrolü sağlamak dışında insülin direncini azaltmak gibi ek etkileri de vardır. İnsülin direnci olan bireyler bu ajan ile tedavi edildiklerinde lipid profillerinde dramatik iyileşme sağlanmaktadır. Küçük ve yoğun LDL'yi daha büyük forma dönüştürmektedirler. Plazma HDL-kolesterol seviyeleri pioglitazon ve roziglitazon tedavisi ile %10-%20 oranında artmakta ve bu artış özellikle antiaterojenik olan HDL2 komponentinde görülmektedir. Eğer tedavi öncesi trigliserid düzeyleri yüksek ise tedavi sonrasında trigliserid düzeylerinde azalma olmaktadır (64).

Glitazonların kardiyovasküler ve endotel fonksiyonları üzerinde de olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir (Tablo 13) (5).

Tablo 13. Tiazolidinedionların Potansiyel Kardiyovasküler Faydaları

İnsülin direncinde azalma
Dolaşımdaki insülin seviyelerinde azalma
Dislipideminin düzenlenmesi (HDL-kol↑, LDL yoğunluğunda ↓)
Mikroalbuminüride azalma
Kan basıncında azalma
Düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunda azalma
PAI-1 seviyelerinde azalma
Enflamatuar belirteçlerde azalma (TNF- α ↓, CRP↓)
Anjiyoplasti sonrası stenoz oranında azalma

Tip 2 diyabetli hastalarda bu ilaçlar, non-glisemik mekanizmalar ile endotel fonksiyon bozukluğunu iyileştirebilmektedirler. VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini azaltmakta ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe etmektedirler (64). Tip 2 diyabetli hastalarda stent implantasyonu sonrası neointimal doku proliferasyonunu % 50-

70 oranında azaltılmaktadırlar (64). Bir çok çalışmada tiazolidinedionların vasküler endotelyal hücre büyüme faktörünü de azalttığı tespit edilmiştir (64).

Tiazolidinedionların tip 2 diyabeti olan veya diyabeti olmayıp insülin direnci olan bireylerde CRP düzeylerini % 25-30 oranında azalttığı tespit edilmiştir (65). Enflamasyonun diğer belirteçleri olan beyaz küre sayısı ve metalloproteinaz-9 seviyelerinde de düşme gözlenmiştir (65). Bu ajanlar yağ dokusu, endotel ve diğer bölgelerden bir çok proenflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınımını azaltmakta, TNF- α ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokin düzeylerini düşürmektedirler (63). Yine tiazolidinedionlar ile tedavi sırasında PAI-1 seviyelerinde yaklaşık % 25'lik bir azalma saptanmakta ve bunun sonucunda daha normal bir fibrinolitik aktiviteye neden olmaktadır (64). Potent bir tiazolidinedion olan pioglitazon, mikrovasküler olaylarda prospektif pioglitazon klinik çalışması (PROACTIVE) ile gösterildiği üzere glisemik kontrol yanında Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler komplikasyonları da azaltmaktadır (12).

3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırma, Mayıs 2009-Ocak 2011 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD ve Biyokimya AbD tarafından yürütülmüştür. Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (24.09.2009 tarih ve 2005/51 sayılı dosya numarası ile).

KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, açlık kan şekeri (AKŞ) ≥ 140 mg/dl, hemoglobin A1c (HbA1c) \geq % 8 olan veya AKŞ 126-139 mg/dl veya HbA1c %7-%7,9 arasında olup, HOMA-IR ≥ 3 olan, herhangi bir antidiyabetik ilaç kullanmayan ve 30-75 yaş arası yeni tanı tip 2 DM'li hastalar çalışmaya dahil edildi (Tablo 14). Böbrek fonksiyon bozukluğu (kadınlar için serum kreatinin $> 1,4$ mg/dl ve erkekler için serum kreatinin $> 1,5$ mg/dl), karaciğer fonksiyon bozukluğu (ALT, AST normalin üst sınırının 2 katından yüksek), kalp yetmezliği, malignensi, kronik inflamatuvar hastalıklar, aktif enfeksiyonu olanlar, hamile olanlar veya gebe kalmak isteyenler, psikiyatrik hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi (Tablo 15). Uygun hastalara bu çalışma için daha önce hazırlanmış olan ayrıntılı aydınlatılmış onam formu okutuldu ve imzaları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Tablo 14. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 30-75 yaş arası, herhangi bir antidiyabetik ilaç kullanmayan ve aşağıdaki kriterlerden birini taşıyan Tip 2 diyabetli hastalar;
 2. Açlık kan şekeri (AKŞ) ≥ 140 mg/dl
 3. Hemoglobin A1c (HbA1c) \geq % 8
 4. AKŞ 126-139 mg/dl veya HbA1c % 7 - % 7,9 arası olup HOMA-IR ≥ 3
-

Tablo 15. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

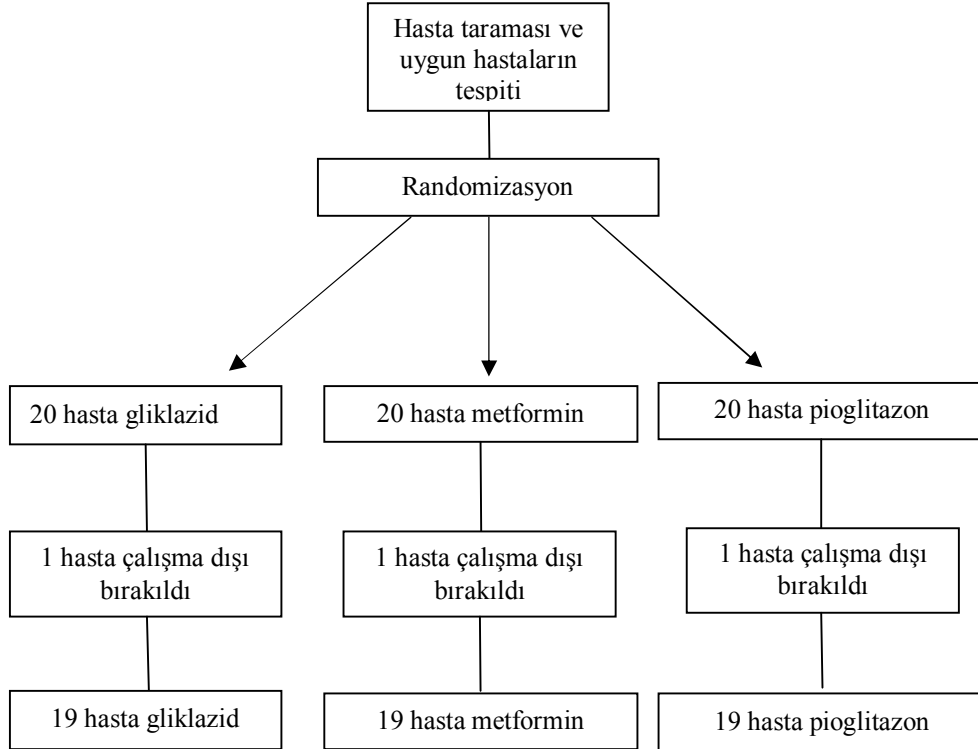
-
1. 30 yaşın altında veya 75 yaşın üzerindeki hastalar
 2. Böbrek fonksiyon bozukluğu (kadınlar için serum kreatinin > 1.4 mg/dl, erkekler için serum kreatinin > 1.5 mg/dl) olanlar
 3. Karaciğer fonksiyon bozukluğu (ALT, AST normalin üst sınırının 2 katından yüksek)
 4. Kalp yetmezliği
 5. Malignensi
 6. Kronik inflamatuvar hastalıklar
 7. Aktif enfeksiyonu olanlar
 8. Hamile olanlar yada gebe kalmak isteyenler
 9. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunanlar
-

Çalışma başlangıcında deneklerin adı, soyadı, yaşı, sigara ve alkol alışkanlığı, hastalık ve ilaç öyküsü kaydedildi. Ayrıca hastaların boy, ağırlık ve kan basıncı ölçüldü. Bu değerlerden beden kitle indeksi (BKİ) kg/m^2 olarak hesaplandı. Hastaların antropometrik ölçümleri de (bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ oranı) yapıldı. Bu ölçümler 0, 3, 6 ve 12. aylarda tekrar edildi.

Çalışmaya alınan toplam 60 hasta tarama dönemini takiben rastgele 20'şer kişilik gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarına randomize edildi. Bu hastaların takip ve tedavisine Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde devam edildi. Hastalarda oluşabilecek yan etkiler de dikkate alınarak bu ilaçlar düşük dozda başlanıp, maksimal etkinliğin alındığı dozlara çıkılması planlandı. Metformin 500 mg dozunda başlanarak hastalar 4 hafta takip edilerek yan etki gözlenmedi ise maksimal etkinliğin elde edildiği doza (2 x 1000 mg'a kadar) ulaşıldı. Pioglitazon günde bir kez 15mg dozunda başlanarak hastalar 4 hafta takip edilerek yan etki gözlenmedi ise doz kademeli olarak maksimal etkinliğin gözlendiği doza (45 mg/gün'e kadar) çıkılması planlandı. Gliklazid 30 mg MR tb 1x1 olarak başlanarak hastalar 4 hafta takip edilerek yan etki gözlenmedi ise maksimal etkinliğin gözlendiği doza (1x120mg'a kadar) çıkılması planlandı. Çalışmaya alınan hastalara yeni statin, ezetimib, anjiotensin reseptör blokörü (ARB), anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACE inhibitörü) başlanılmadı fakat bu ilaçları başlangıçta kullanan hastaların ilaçları kullanmaya devam etmelerine izin verildi. Tedavi

başlangıcından sonra 4 haftalık sürede diyet ve egzersiz önerilerinde bulunuldu. Hastalarda tedavi uyumu sağlandı ve optimal ilaç dozlarına ulaşıldı. Optimal ilaç dozlarına ulaşıldıktan sonra 55 hasta 3 ay, 47 hasta 6 ay 24 hasta 12 ay süre ile takip edildi. Çalışma süresince ilaçların yan etkileri de sorgulandı. Yan etkiler gözlenir ise ilaç kesilerek hastaların çalışma dışında bırakılması ve başka bir tedavi yöntemi uygulanması planlandı. Bu tedavi yöntemleri DM tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği bilinen oral antidiyabetikler ve insülin tedavisi şeklinde olması planlandı. Ancak çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde yan etki gözlenmedi. 3 hasta (gliklazid grubunda 1, metformin grubunda 1, pioglitazon grubunda 1 kişi olmak üzere) takipler esnasında randevularına zamanında gelmemeleri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Etkin ilaç dozuna ulaşıldıktan sonra ilaç dozları değiştirilmedi. Etkin ilaç dozuna ulaşılmasına, ilacın uygun şekilde kullanılmasına ve diyet uyumunun sağlanmasına rağmen devam eden takiplerde açlık kan şekeri ≥ 180 mg/dl olan hastalar tedavi başarısızlığı olarak kabul edilerek çalışmadan çıkarılması ve diğer oral antidiyabetik ilaç gruplarına geçilmesi, kombinasyon yapılması veya insülin tedavisine geçilmesi planlandı. Ancak takipler esnasında hiçbir hastada bu durum oluşmadı. 12 aylık takip ve tedavi süresi sonunda hastaların poliklinikte rutin takiplerine devam edildi. Çalışma protokolü şema halinde Şekil 10'da gösterilmiştir.

Şekil 10. Çalışma Şeması



Çalışmaya dahil edilen hastaların her birinden gece 12 saat açlığı takiben sabah saat 08.00-10.00 arasında 12 ml kan örneği alındı. Ayrıca yemek başlangıcından 2 saat sonra tokluk kan şekeri için 2 ml kan örneği alındı. Klinik ve laboratuvar özellikleri çalışma protokolüne uygun olan hastalara yukarıda bahsedilen 3 ilaçtan biri başlanarak kan şekeri regülasyonu sağlanıncaya kadar doz titrasyonu ile birlikte 1-2 haftalık aralarla açlık ve/veya tokluk kan şekeri ölçümleri yapıldı. Tüm istenen tetkikler aynı gün içinde yapıldı. Alınan kan örneklerinde ek istenecek tetkikler için örnekler ayrılarak bekletilmeden EDTA'lı plazma için 4000 rpm'de 10 dk, serum için ise 3200 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra örnekler -80°C'de saklandı.

Çalışmada ilk başvuruda ve sonrasında 0, 3, 6 ve 12. aylarda hastaların serum AKŞ, TKŞ, HbA1c, insülin, C-peptid, ALT, AST, BUN, kreatinin, total-K, trigliserid, LDL-K, HDL-K, idrarda mikroalbümin ve kreatinin düzeylerine bakıldı.

Bu tetkiklerden serumda AKŞ, TKŞ, ALT, AST, BUN, kreatinin, lipid düzeyleri (total-K, trigliserid, LDL-K, HDL-K), idrarda mikroalbümin ve kreatinin Cobas 8000 cihazında spektrofotometrik yöntem ile cihazla uyumlu Roche Diagnostica kitleri kullanılarak ölçüldü. HbA1c düzeyleri Ultra²- Primus Cihazla uyumlu Trinity Biotech Affinity Boronate kolonları ile yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi kullanılarak ölçüldü. İnsülin ve C-peptid düzeyleri Immulyte 2000 cihazında cihaz ile uyumlu Simens Immulyte 2000 sistem kitleri kullanılarak kemilüminesans immün assay yöntemi kullanılarak ölçüldü. Çalışmada istenen biyokimyasal tetkikler, kullanılan cihaz, yöntem ve normal değer aralıkları Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. Çalışmada istenen biyokimyasal parametreler, kullanılan cihaz, yöntem ve normal değerleri

Parametre	Cihaz	Yöntem	Kit Adı	Normal Değerler
Glukoz	Cobas 8000	Spektrofotometri	Roche Diagnostica Kitleri	70-110 mg/dL
ALT				5-40 U/L
AST				5-40 U/L
BUN				4,7-20 mg/dL
Kreatinin				Serum: 0,6-1,2 mg/dL
				İdrar: 28-259 mg/dL
Total kolesterol				120-200 mg/dL
Trigliserid				50-150 mg/dL
LDL-kol				65-175 mg/dL
HDL-kol				45-65 mg/dL
İdrarda	< 3 mg/dL			
Mikroalbumin	Ultra ² primius	HPLC	Trinity Biotech Affinity Boronate Kolonları	% 4,8-6,0
HbA1c				
İnsülin	Immulyte 2000	Kemilüminesans	Immulyte 2000 Sistem Kitleri	6-27 uIU/mL
C-peptid				1,1-5 ng/mL
Fibrinojen	STA	Turbidimetri	Fibrinojen Diagnostiga Stago Kiti	200-400 mg/dL
Lipoprotein (a)	BN- II	Nefelometri	Siemens BN-II Kitleri	< 30 mg/dL
hsCRP				<0,32 mg/dL

Optimal ilaç dozuna ulaşıldıktan sonra ilave olarak lipoprotein (a), TAFI, t-PA, PAI-1, fibrinojen vWF, IL-1, IL-6, TNF- α , hsCRP ICAM-1, E-selektin, ve homosistein düzeylerine 0, 3, 6 ve 12. aylarda bakıldı.

Fibrinojen düzeyleri STA cihazında, cihazı ile uyumlu Fibrinojen Diagnostica Stago kiti turbidimetrik yöntemle ölçüldü. Lipoprotein (a) ve hsCRP BN-II cihazında, cihaz ile uyumlu Siemens BN-II kitleri kullanılarak nefelometrik yöntem ile ölçüldü.

Plazma TAFI düzeyleri, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA yöntemi ile (Imuclone Product no:873 American Diagnostica inc, Stamford, USA) saptandı. Plazma örneklerinin absorbansı 450 nm'de VERSA max tunable mikropate okuyucu cihazı (Designed by molecular Devices, California, USA) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar % olarak hesaplandı (Normal referans aralığı %40-250).

Plazma t-PA düzeyleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA yöntemi ile (Imubind ref: 860 American Diagnostica inc. Pfungstadt, Germany) saptandı. Plazma örneklerinin absorbansı 490 nm'de VERSA max tunable mikropate okuyucu cihazı (Designed by molecular Devices, California, USA) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ng/mL olarak ölçüldü (Normal referans aralığı < 9ng/mL).

Plazma PAI-1 düzeyleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA yöntemi ile (Assaypro catalog no: EP1100-1 USA) saptandı. Plazma örneklerinin absorbansı 450 nm'de VERSA max tunable mikropate okuyucu cihazı (Designed by molecular Devices, California, USA) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ng/mL olarak ölçüldü (Normal referans aralığı 5-40 ng/mL).

Serum vWF düzeyleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA yöntemi ile (Assaypro catalog : EV2030-1 USA) saptandı. Plazma örneklerinin absorbansı 450 nm'de VERSA max tunable mikropate okuyucu cihazı (Designed by molecular Devices, California, USA) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar IU/mL olarak ölçüldü (Normal referans aralığı 0.3-1.57 IU/mL).

Serum IL-1 düzeyleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA yöntemi ile (Assaypro catalog no: EI2200-1 USA) saptandı. Plazma örneklerinin absorbansı 450 nm'de VERSA max tunable mikropate okuyucu cihazı (Designed by molecular Devices, California, USA) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar pg/mL olarak ölçüldü (minimum ölçülebilen düzey tipik olarak < 3pg/mL).

Serum IL-6 düzeyleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA yöntemi ile (Biosource catalog no: KAP1261 Belgium) saptandı. Serum örneklerinin absorbansı 450 ve 490 nm'de VERSA max tunable mikropate okuyucu cihazı (Designed by molecular

Devices, California, USA) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar pg/mL olarak ölçüldü (normal referans aralığı 0-50 pg/mL).

Serum TNF- α düzeyleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA yöntemi ile (Biosource catalog no: KAP1751 Belgium) saptandı. Serum örneklerinin absorbansı 450 ve 490 nm'de VERSA max tunable mikropate okuyucu cihazı (Designed by molecular Devices, California, USA) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar pg/mL olarak ölçüldü (normal referans aralığı 4.6-12.4 pg/mL).

Serum ICAM-1 düzeyleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA yöntemi ile (RayBio catalog no: ELH-sICAM-001 USA) saptandı. Serum örneklerinin absorbansı 450 nm'de VERSA max tunable mikropate okuyucu cihazı (Designed by molecular Devices, California, USA) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ng/mL olarak ölçüldü (minimum ölçülebilen düzey tipik olarak < 0.004 ng/mL).

Serum E-selektin düzeyleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA yöntemi ile (RayBio catalog no: ELH-Eselectin-001 USA) saptandı. Serum örneklerinin absorbansı 450 nm'de VERSA max tunable mikropate okuyucu cihazı (Designed by molecular Devices, California, USA) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ng/mL olarak ölçüldü (minimum ölçülebilen düzey tipik olarak < 0.03 ng/mL).

Serum homosistein düzeyleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA yöntemi ile (Axis referans no: FHCY 100 United Kingdom) saptandı. Serum örneklerinin absorbansı 450 nm'de VERSA max tunable mikropate okuyucu cihazı (Designed by molecular Devices, California, USA) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar μ mol/L olarak ölçüldü (normal referans aralığı 5-15 μ mol/L).

İstatistiksel Analiz

Bu çalışma, deneysel tipte bir araştırma olarak planlanmıştır. Grupların ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında (metformin, gliklazid ve pioglitazon grupları) normal dağılıma uygunluk, Kolmogrov Simirnov testi ile saptanıp; normal dağılıma uyuyorsa, tek yönlü varyans analizi (posthoc Bonferroni), normal dağılıma uymuyorsa, Kruskal Wellis (posthoc Mann Whintey U) testi kullanıldı.

Grupların kendi içindeki karşılaştırmalarında, (0, 3, 6 ve 12. ayda) normal dağılımına uyuyorsa, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (poshoc huct paired T testi), normal dağılıma

uymuyorsa, Friedman testi (posthoc Wilcoxon testi) kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sayımla elde edilen veriler sayı ve yüzdeyle, ölçümle elde edilen veriler ise ortalama ve standart sapma ile ifade edildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alındı. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analiz testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 60 hasta alındı (gliklazid grubuna 20, metformin grubuna 20 ve pioglitazon grubuna 20 hasta) ancak 3 hasta (gliklazid grubunda 1 hasta, metformin grubunda 1 hasta ve pioglitazon grubunda 1 hasta) randevularına gelmemeleri nedeniyle çalışmanın çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya 57 hasta ile devam edildi. Çalışmaya alınan hastaların %68,4'ü kadın (n: 39), % 31,6'sı erkekti (n: 18). Gliklazid, metformin ve pioglitazon grubuna alınan hastaların çalışmanın başlangıcında demografik verileri, antropometrik ölçümleri ve başlangıç biyokimyasal değerleri birbirine oldukça benzerdi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi (Tablo 17) ($p>0,05$).

Tablo 17. Hastaların Başlangıç Demografik Özellikleri, Antropometrik Ölçümleri ve Biyokimyasal Parametreleri

Parametre	Gliklazid Grubu	Metformin Grubu	Pioglitazon Grubu
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	7/12	6/13	5/14
Yaş (yıl)	55 ± 8,7	52,2 ± 10,5	52,5 ± 5,2
HT	% 42,1 (n:5)	% 52,6 (n:10)	% 47,4 (n:9)
KAH	% 10,5 (n:2)	% 10,5 (n:2)	% 0 (n:0)
Hiperlipidemi	% 15,8 (n:3)	% 10,5 (n:2)	% 10,5 (n:2)
Kullandığı ilaç (ACE/ARB)	% 21,1 (n:4)	% 26,3 (n:5)	% 42,1 (n:8)
Kullandığı ilaç (Statin)	% 10,5 (n:2)	% 10,5 (n:2)	% 15,8 (n:3)
Sigara kullanımı	% 0 (n:0)	% 10,5 (n:2)	% 15,8 (n:3)
Alkol kullanımı	% 0 (n:0)	% 0 (n:0)	% 0 (n:0)
Boy (cm)	165,7 ± 9,4	161,5 ± 8,9	161,6 ± 7,7
Ağırlık (kg)	90,06 ± 18,13	87,47 ± 12,93	81,93 ± 13,43
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	32,72 ± 3,86	33,56±4,56	31,31 ± 4,69
Bel çevresi (cm)	101,37 ± 12,42	102,89±10,91	98,89 ± 11,05
Kalça çevresi (cm)	111,74 ± 16,08	111,26±8,83	107,63 ± 10,2
Bel /kalça oranı	0,903 ± 0,67	0,919 ± 0,56	0,920 ± 0,50
Vücut Yağ Oranı (%)	38,43 ± 6,07	39,41 ± 7,77	37,27 ± 6,65
Sistolik Kan Basıncı (mmhg)	143,4 ± 14,3	133,7 ± 18,6	130,8 ± 11,9

Tablo 17'nin devamı

Parametre	Gliklazid Grubu	Metformin Grubu	Pioglitazon Grubu
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	86,84±10,6	86,32±10,1	82,37±11
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	172,21 ± 55,2	172,68 ± 37,6	165,74 ± 34,2
Tokluk Kan Şekeri (mg/dl)	233,63 ± 77	211,58±52,2	218 ± 62,3
Hemoglobin A1c (%)	8,26 ± 1,65	7,62 ± 1,06	8,03 ± 1,7
İnsülin (uIU/ml)	17,78 ± 13,5	14,68 ± 12,9	15,35 ± 16,2
C-peptid (ng/ml)	3,96 ± 1,8	3,54 ± 1,9	3,86 ± 2,5
HOMA skoru	8,15 ± 7,3	5,82 ± 5	6,23 ± 6,6
Mikroalbuminüri varlığı	% 15,8 (n:3)	% 21,1(n:4)	% 15,8 (n:3)
ALT (U/L)	32,6 ± 21,6	31,8 ± 19,8	28,4 ± 8,9
AST (U/L)	28,2 ± 16	24,9 ± 11,4	23,1 ± 5,7
BUN (mg/dl)	15,8 ± 4,7	13,5 ± 3,27	14,5 ± 4,8
Kreatinin (mg/dl)	0,81 ± 0,1	0,72 ± 0,4	0,77 ± 0,1
Total-K (mg/dl)	190,7 ± 40,8	197,8 ± 44,9	206,4 ± 43,2
Trigliserid (mg/dl)	187,7 ± 116,5	205,5 ± 132,3	208,3 ± 89
HDL-K (mg/dl)	44 ± 6,9	43,9 ± 10,2	42,4 ± 9
LDL-K (mg/dl)	121,6 ± 32,9	125,3 ± 37	144,4 ± 33,3

Çalışmaya alınan hastalar 4 hafta boyunca 1-2 haftalık aralıklarla açlık ve tokluk kan şekeri ölçümleri yapılarak etkin ilaç dozlarına çıkıldı. Gliklazid grubunda optimal ilaç dozu 14 hastada 30mg/gün, 5 hastada ise 60mg/gün olarak belirlendi. Metformin grubunda optimal ilaç dozu 16 hastada 2000 mg/gün, 3 hasta ise 1000 mg/gün olarak belirlendi. Pioglitazon grubunda ise optimal ilaç dozu 12 hastada 30 mg/gün, 6 hastada 15 mg/gün ve 1 hastada 45 mg/gün olarak belirlendi. 4 hafta sonunda hastalardan ek olarak lipoprotein (a), TAFI, t-PA, PAI-1, fibrinojen vWF, IL-1, IL-6, TNF- α , hsCRP, ICAM-1, E-selektin, ve homosistein düzeylerine bakıldı. Bu parametrelerin ilk ölçümlerinde ICAM-1 dışında (metformin ile gliklazid grubu arasında p: 0.039) gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (Tablo 18).

Tablo 18. Optimal İlaç Dozuna Ulaşıldıktan Sonra Ek Olarak Bakılan Biyokimyasal Parametrelerin Başlangıç Değerleri

Parametre	Gliklazid Grubu	Metformin Grubu	Pioglitazon Grubu
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	139,94 ± 35,5	129,69 ± 25,4	130,17 ± 23,7
Tokluk Kan Şekeri (mg/dl)	189,39 ± 82,6	169,11 ± 27,2	196,38 ± 61,7
Lipoprotein (a) pozitifliği	% 63,2 (n:12)	% 47,4 (n:9)	%78,9 (n:15)
Lipoprotein (a) (mg/dl)	39,05 ± 37,5	23,82 ± 16,1	32,2 ± 12
Fibrinojen (mg/dL)	402,79 ± 95,8	351,74 ± 45,8	377,74 ± 51,7
TAFI (%)	132,97 ± 29,7	123,84 ± 29,9	137,54 ± 27,3
t-PA (ng/mL)	47,68 ± 22,2	41,27 ± 19,3	35,7 ± 21,5
PAI-1(ng/mL)	67,29 ± 21,5	57,32 ± 24,8	67,35 ± 25
vWF (IU/mL)	0,844 ± 0,7	0,881 ± 0,7	0,824 ± 0,6
IL-1 (pg/mL)	11,14 ± 6	13,67 ± 8,6	14,77 ± 10
IL-6 (pg/mL)	56,86 ± 23,8	68,01 ± 55,3	218,6 ± 710,6
TNF-α (pg/mL)	34,22 ± 10,3	39,41 ± 16,2	91,3 ± 231,4
hsCRP pozitifliği	% 47,4 (n:9)	% 21,1 (n:4)	% 42,1 (n:8)
ICAM-1 (ng/mL)	77,14 ± 63,1	196,16 ± 213,3*	102,26 ± 123,8
E-selektin (ng/mL)	130,86 ± 85,2	106,41 ± 62,3	104,85 ± 69
Homosistein (µmol/L)	38,42 ± 14,7	42,05 ± 12,4	38,45 ± 15,2

*P= 0,039 (gliklazid grubuna göre)

Gliklazid grubunda 0, 3, 6, 12. aylarda hastaların ölçülen ağırlık, BKİ, bel çevresi ve vücut yağ oranlarında istatistiksel anlamlı fark saptanamadı. Sadece kalça çevresi ölçümlerinde 6. aydan itibaren istatistiksel anlamlı düşme saptandı (p= 0,026) (Tablo 19a).

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
Ağırlık (kg)	90,06 ± 18,1	89,41 ± 18,5	88,72 ± 19,7	91,01 ± 26,2	0,472
BKİ (kg/m ²)	32,72 ± 3,9	32,37 ± 3,7	32,35 ± 3,8	31,64 ± 4,8	0,229
Bel çevresi(cm)	101,4 ± 12,4	98,2 ± 10,7	98,7 ± 10,6	98,6 ± 14	0,89
Kalça çevresi (cm)	111,7 ± 16,1	106,7 ± 9	107,3 ± 9,9	107 ± 13	0,026
Vücut yağ oranı (%)	38,43 ± 6,1	38,43 ± 5,8	38,01 ± 5,8	37,03 ± 7,8	0,822

Tablo 19a. Gliklazid Grubunun Antropometrik Ölçümleri

Metformin grubunda 0, 3, 6 ve 12. aylarda hastaların ölçülen ağırlık ve vücut yağ oranı ölçümlerinde düşme olsa da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. BKİ'nde 6. aydan itibaren ($p=0,019$), bel çevresi ölçümlerinde 3. aydan itibaren ($p<0,001$) başlayan anlamlı düşme saptandı. Kalça çevresi ölçümlerindeki düşme istatistiksel olarak sınırda anlamsız olarak saptandı ($p= 0,053$) (Tablo 19b).

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
Ağırlık (kg)	87,47 ± 12,9	85,9 ± 12,6	84,66 ± 12,4	83,43 ± 13,3	0,162
BKİ (kg/m ²)	33,56 ± 4,6	33,03 ± 4,2	33,3 ± 4,2	31,92 ± 4	0,019
Bel çevresi(cm)	102,9 ± 10,9	98,5 ± 9,4	97,1 ± 10	95,2 ± 7,7	< 0,001
Kalça çevresi (cm)	111,3 ± 8,8	107,4 ± 8,3	106,2 ± 8,8	104,9 ± 7,8	0,053
Vücut yağ oranı (%)	39,41 ± 7,8	36,79 ± 9,2	36,18 ± 9	34,53 ± 8,9	0,097

Tablo 19b. Metformin Grubunun Antropometrik Ölçümleri

Pioglitazon grubunda 0, 3, 6, 12. aylarda hastaların ölçülen ağırlık, BKİ ve vücut yağ oranlarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bel çevresi ($p<0,001$) ve kalça çevresi ($p<0,001$) ölçümlerinde 3. aydan başlayan anlamlı düşme saptandı (Tablo 19 c). Hastaların 0, 3, 6, 12. aylarda yapılan ağırlık, BKİ, vücut yağ oranı, bel ve kalça çevresi ölçümlerinde gruplar arasında bu takiplerin herbirinde anlamlı farklılık saptanmadı.

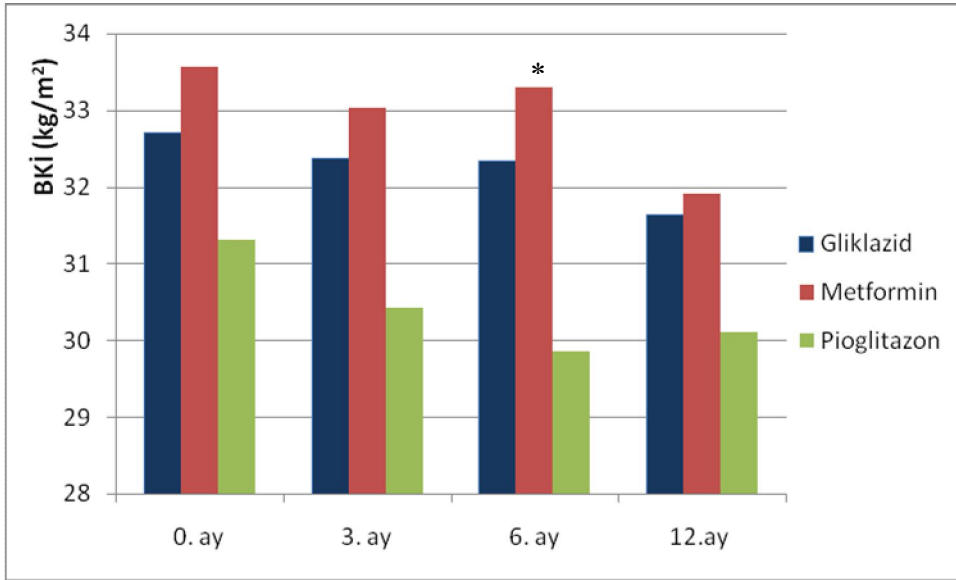
Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
Ağırlık (kg)	81,93 ±13,4	78,79 ± 13,8	77,33 ± 14,3	76,8 ± 14,7	0,109
BKİ (kg/m ²)	31,31 ± 4,7	30,43 ± 4,8	29,85 ± 5	30,11 ± 5	0,132
Bel çevresi(cm)	98,9 ± 11,1	95,6 ± 12,7	93,7 ± 13,1	91,8 ± 12,7	< 0,001

Tablo 19c. Pioglitazon Grubunun Antropometrik Ölçümleri

Kalça çevresi (cm)	107,6 ± 10,2	103,4 ± 11,4	101,9 ± 11,4	101,1 ± 11,4	< 0,001
Vücut yağ oranı (%)	37,27 ± 6,6	35,9 ± 7,1	34,61 ± 7,1	33,51 ± 7,1	0,390

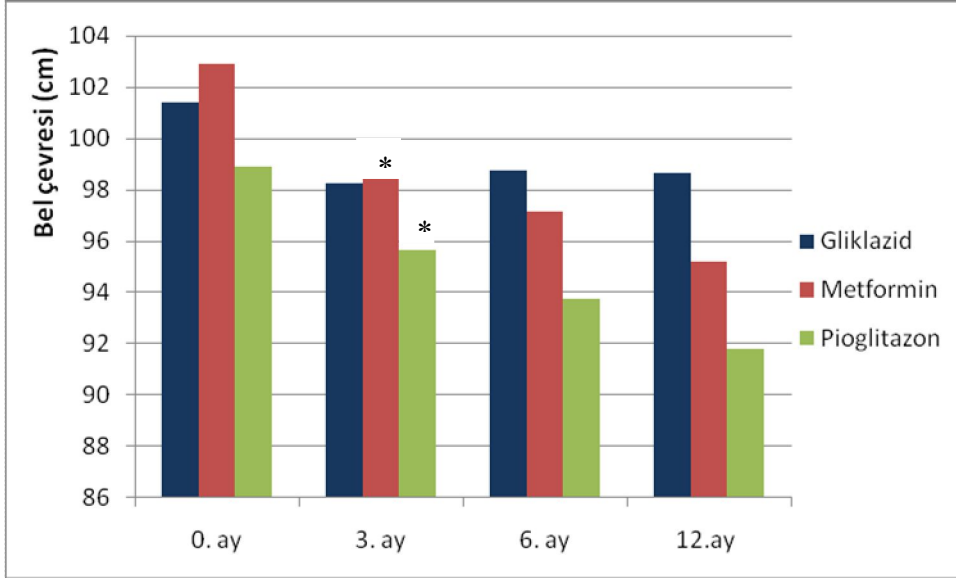
Gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarında istatistiksel olarak anlamlı çıkan antropometrik ölçümler grafik olarak şekil 11, 12, 13’de gösterilmiştir.

Şekil 11. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12. Aylardaki Beden Kitle İndeksi Ölçümleri



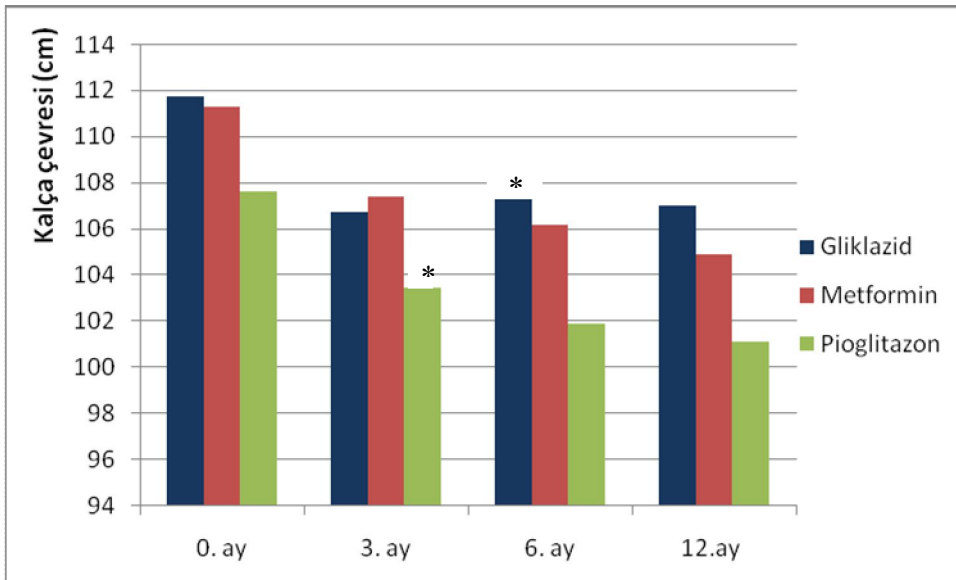
* p < 0,05

Şekil 12. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12. Aylardaki Bel Çevresi Ölçümleri



* p < 0,05

Şekil 13. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12. Aylardaki Kalça Çevresi Ölçümleri



* p < 0,05

Gliklazid grubunda 0, 3, 6, 12. aylarda hastaların ölçülen açlık kan şekeri(p < 0.001) ve HbA1c (p= 0,045) ölçümlerinde ilk 4 haftalık takip sonrasında itibaren istatistiksel

anlamli düşme saptandı. Ancak tokluk kan şekeri ölçümlerinde düşme izlense de

Parametre	ilk	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
AKŞ (mg/dl)	172,68 ± 37,6	129,69 ± 25,4	114,59 ± 25,9	119,29 ± 28,2	113,45 ± 19,6	< 0,001
TKŞ (mg/dl)	211,58±52,2	169,11 ± 27,2	151,88 ± 48,7	150,35 ± 32,4	147,64± 34,3	0,012
HbA1c (%)	7,62 ± 1,06		6,67 ± 1,2	6,42 ± 0,71	6,40 ± 0,7	0,001

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. (Tablo 20a)

Tablo 20a. Gliklazid Grubunun Açlık Kan Şekeri, Tokluk Kan Şekeri ve HbA1c Değerleri

Metformin grubunda 0, 3, 6, 12. aylarda hastaların ölçülen açlık kan şekeri ($p < 0.001$), tokluk kan şekeri ($p=0,012$) ve HbA1c ($p= 0,001$) ölçümlerinde ilk 4 haftalık takip sonrasında itibaren istatistiksel anlamlı düşme saptandı (Tablo 20b).

Parametre	ilk	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
-----------	-----	-------	-------	-------	--------	----------

Tablo 20b. Metformin Grubunun Açlık Kan Şekeri, Tokluk Kan Şekeri ve HbA1c Değerleri

Parametre	ilk	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
AKŞ (mg/dl)	172,21 ± 55,2	139,94 ± 35,5	123,78 ± 23,3	122,93 ± 31,6	109 ± 13,4	< 0,001
TKŞ (mg/dl)	233,63 ± 77	189,39 ± 82,6	173,67 ± 48,4	171,87 ± 43,3	147,38 ± 43	0,075
HbA1c (%)	8,26 ± 1,65		6,93 ± 0,9	6,92 ± 0,6	6,98 ± 0,5	0,045

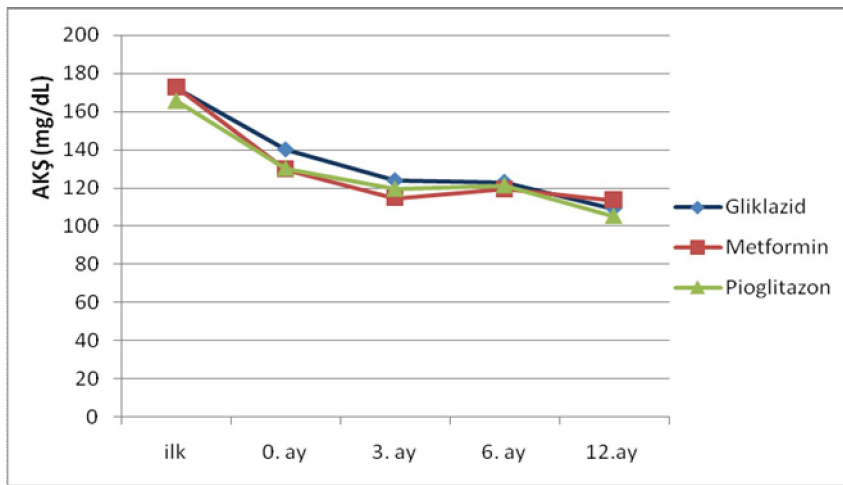
Pioglitazon grubunda 0, 3, 6, 12. aylarda hastaların ölçülen açlık kan şekeri ($p= 0,001$), tokluk kan şekeri ($p < 0,001$) ve HbA1c ($p= 0,033$) ölçümlerinde ilk 4 haftalık takip sonrasında itibaren istatistiksel anlamlı düşme saptandı (Tablo 20c). Hastaların 0, 3, 6 ve 12. aylarda yapılan AKŞ, TKŞ ve HbA1c ölçümlerinde tedavi grupları arasında bu takiplerin hiçbirinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 20c. Pioglitazon Grubunun Açlık Kan Şekeri, Tokluk Kan Şekeri ve HbA1c Değerleri

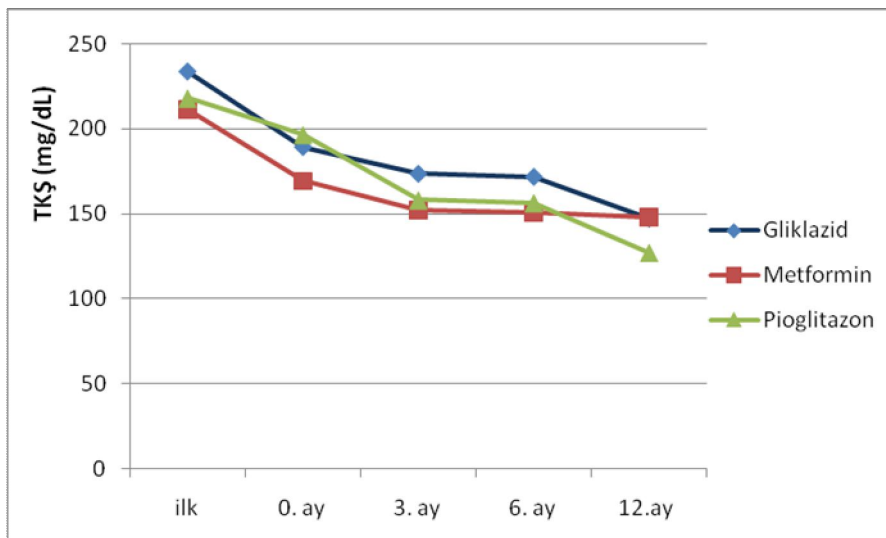
AKŞ (mg/dl)	165,74 ± 34,2	130,17 ± 23,7	119,38 ± 32,1	121,2 ± 25,6	105,11 ± 20,4	0,001
TKŞ (mg/dl)	218 ± 62,3	196,38 ± 61,7	157,94 ± 48	156,2 ± 39,7	126,89 ± 28,3	< 0,001
HbA1c (%)	8,03 ± 1,7		6,88 ± 1,09	6,85 ± 1,15	6,46 ± 0,56	0,033

Gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarında AKŞ, TKŞ ve HbA1c ölçümleri grafik olarak şekil 14,15 ve 16'da gösterilmiştir.

Şekil 14. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12. Aylardaki Açlık Kan Şekeri Seviyeleri



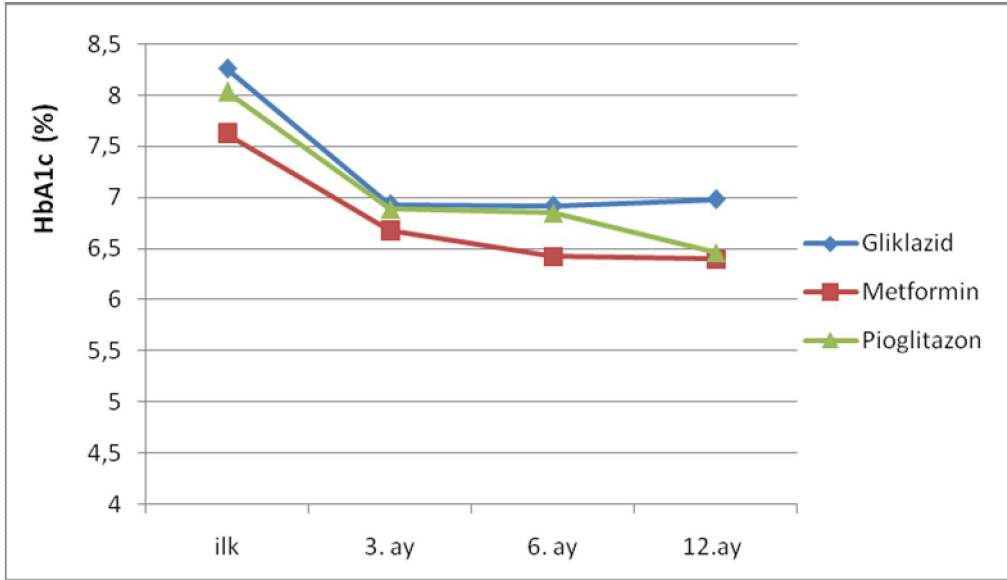
Şekil 15. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12. Aylardaki Tokluk Kan Şekeri Seviyeleri



Şekil 16. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12.

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
İnsülin (uIU/ml)	17,78 ± 13,5	11,65± 6,9	10,93 ± 6,5	11,51 ± 5,4	0,026
C peptid (ng/ml)	3,96 ± 1,8	3 ± 0,8	2,75 ± 0,9	2,52 ± 0,9	0,057
HOMA skoru	8,15 ± 7,3	3,5 ± 2,4	3,52 ± 2,4	3,06 ± 1,5	0,036

Aylardaki HbA1c Ölçümleri



Gliklazid grubunda 0, 3, 6, 12. aylarda hastaların ölçülen insülin ($p=0,026$) ve HOMA skorunda ($p=0,036$) 3. aydan itibaren anlamlı düşme saptandı. C-peptid düzeylerindeki düşme ise sınırda anlamsız olarak saptandı ($p=0,057$) (Tablo 21a).

Tablo 21a. Gliklazid Grubunun İnsülin, C-peptid ve HOMA Skoru Değerleri

Metformin grubunda 0, 3, 6, 12. aylarda hastaların ölçülen insülin, C-peptid ve HOMA skorunda düşme gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 21b).

Tablo 21b. Metformin Grubunun İnsülin, C-peptid ve HOMA Skoru Değerleri

Pioglitazon grubunda 0, 3, 6, 12. aylarda hastaların ölçülen C-peptid ($p=0,032$) ve HOMA skorunda ($p=0,014$) 3. aydan itibaren anlamlı düşme saptandı. İnsülin düzeylerindeki düşme ise sınırdan anlamsız olarak saptandı ($p=0,057$) (Tablo 21c). 12. ay insülin düzeyleri ($p=0,030$) ve HOMA skoru ($p=0,044$) ölçümlerindeki düşme pioglitazon grubunda gliklazid grubuna göre daha anlamlı olduğu saptandı. 12. ay C-peptid ölçümlerindeki düşme pioglitazon grubunda metformin grubuna göre daha anlamlı olduğu saptandı ($p=0,033$). Diğer takip ve parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

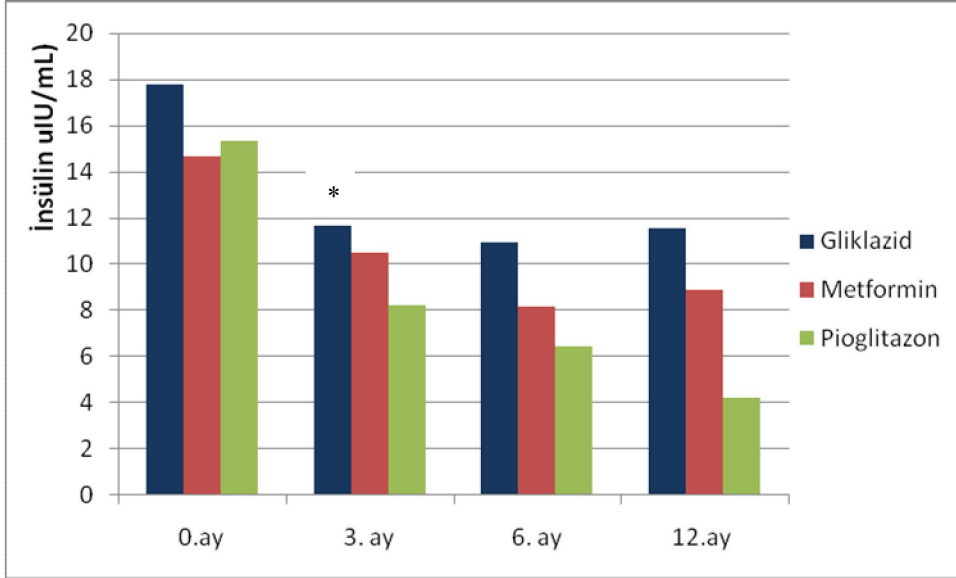
Tablo 21c. Pioglitazon Grubunun İnsülin, C-peptid ve HOMA Skoru Değerleri

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
İnsülin (uIU/ml)	14,68 ± 12,9	10,48 ± 6,9	8,15 ± 7,4	8,87 ± 6,8	0,129
C peptid (ng/ml)	3,54 ± 1,9	2,84 ± 1,3	2,68 ± 1,1	2,64 ± 0,9	0,255
HOMA skoru	5,82 ± 5	2,96 ± 2,1	2,49 ± 2,2	2,53 ± 1,9	0,111

Gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarında insülin, C-peptid ve HOMA skoru ölçümleri grafik olarak şekil 17,18 ve 19’da gösterilmiştir.

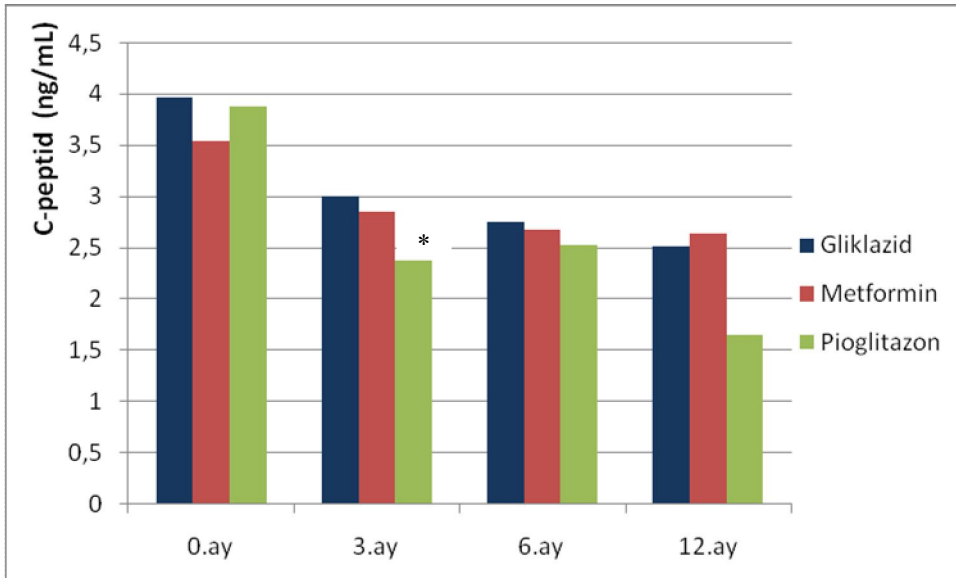
Şekil 17. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12. Aylardaki İnsülin Düzeyleri

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
İnsülin (uIU/ml)	15,35 ± 16,2	8,17 ± 5,9	6,4 ± 4,8	4,18 ± 3	0,057
C peptid (ng/ml)	3,86 ± 2,5	2,38 ± 1,6	2,53 ± 1,2	1,65 ± 0,5	0,032
HOMA skoru	6,23 ± 6,6	2,27 ± 1,4	2,56 ± 3,3	1,15 ± 1	0,014



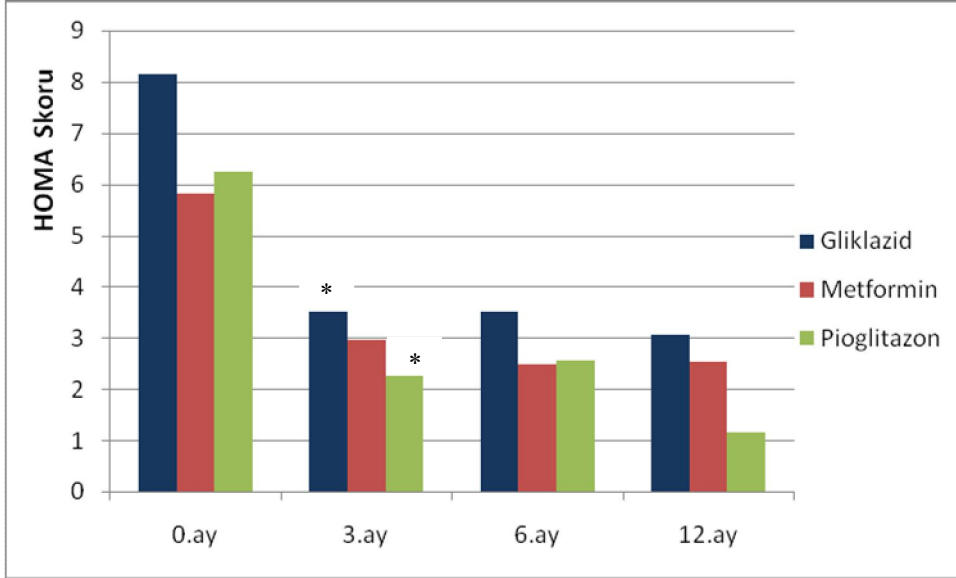
* p < 0,05

Şekil 18. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12. Aylardaki C-Peptid Düzeyleri



* p < 0,05

Şekil 19. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12. Aylardaki HOMA Skoru Ölçümleri



* p < 0,05

Çalışmanın başlangıcında mikroalbuminüri saptanan hasta sayısının (toplam 10 hasta) (%17,5) az olması nedeniyle istatistik yapılamadı. Gliklazid grubunda çalışma başlangıcında 3 hastada (%15,8) mikroalbuminüri vardı. 6. ayın sonunda 1 hastada, 12. ayın sonunda ise 1 hastada mikroalbuminüri düzeyinde azalma saptandı. Metformin grubunda çalışmanın başlangıcında 4 hastada (%21,1) mikroalbuminüri vardı. 3. ayın sonunda 1 hastada, 6. ayın sonunda 1 hastada mikroalbuminürinin kaybolduğu ve 1 hastada 3. ayda itibaren mikroalbuminüri düzeyinde azalmanın başladığı, 12. ayın sonuna kadar bu azalmanın devam ettiği saptandı. Pioglitazon grubunda çalışma başlangıcında 3 (%15,8) hastada mikroalbuminüri vardı. 3. ayın itibaren 1 hastada mikroalbuminürinin kaybolduğu, 2 hastada mikroalbuminürinin azaldığı ve bu hastalardan birinde 6. ayın sonunda mikroalbuminürinin kaybolduğu saptandı.

Gliklazid grubunda hastaların 0, 3, 6, 12. aylarda ölçülen LDL-K düzeylerinde düşme izlemesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yine HDL-K düzeylerinde anlamlı fark yoktu. Total kolesterol düzeylerinde 6. aydan sonra başlayan anlamlı düşme izlendi (p=0,036). Aynı zamanda 6. ayda gliklazid grubunda total-K ve LDL-K düzeylerinde gözlenen bu düşme pioglitazon grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı sırasıyla p=0,012 ve p=0,024. Trigliserid düzeylerinde takiplerde belirgin azalma izlenmesine rağmen istatistiksel olarak sınırdan anlamsız olarak değerlendirildi (p=0,05). Lipoprotein (a) düzeylerinde 12. ayda anlamlı düşme saptandı (p=0,038) (Tablo 22a).

Tablo 22a. Gliklazid Grubunun Total-K, Triglisericid, HDL-K, LDL-K ve Lipoprotein (a) Seviyeleri

Metformin grubunda 0, 3, 6, 12. aylarda hastaların ölçülen total-kol, Triglisericid, HDL-K, LDL-K ve lipoprotein (a) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 22b). Ölçülen lipid düzeylerinde metformin grubu ile diğer gruplar

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
Total- K (mg/dL)	190,7 ± 40,8	181,1 ± 38,6	172,1 ± 30	166,4 ± 39,7	0,036
Triglisericid (mg/dL)	187,7 ± 116,5	139,2 ± 73,3	144,7 ± 67,6	136,7 ± 68,5	0,05
HDL-K (mg/dL)	44 ± 6,9	46,4 ± 7,5	44,7 ± 7,9	44,9 ± 7,7	0,453
LDL-K (mg/dL)	121,6 ± 32,9	111,5 ± 37	106,9 ± 30,9	103,5 ± 36,4	0,170
Lipoprotein (a) (mg/dL)	39,05 ± 37,5	37,26 ± 38,5	38,09 ± 44,6	18,89 ± 13,5	0,038

arasında takiplerde anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 22b. Metformin Grubunun Total-K, Triglisericid, HDL-K, LDL-K ve Lipoprotein (a) Seviyeleri

Pioglitazon grubunda 0, 3, 6 ve 12. aylarda hastaların ölçülen total-K, LDL-K ve lipoprotein (a) düzeylerinde düşme izlenmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Serum HDL-K düzeyleri 6. aydan itibaren istatistiksel anlamlı olarak artarken

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
Total-K (mg/dL)	197,8 ± 44,9	181,5 ± 29,3	180,5 ± 32,2	178,6 ± 27,5	0,078
Triglisericid (mg/dL)	205,5 ± 132,3	156,8 ± 66,3	161,6 ± 75,9	136,3 ± 85,7	0,083
HDL-K (mg/dL)	43,9 ± 10,2	44,2 ± 9,4	41,7 ± 8,2	45 ± 11,3	0,259
LDL-K (mg/dL)	125,3 ± 36,9	115,3 ± 28	116,4 ± 29	111,4 ± 21,9	0,094
Lipoprotein (a) (mg/dL)	23,82 ± 16,1	23,99 ± 15,1	23,81 ± 14,9	27,88 ± 10,9	0,279

(p= 0,033), serum triglisericid düzeyleri anlamlı olarak azaldı. (p=0,038) (Tablo 22c).

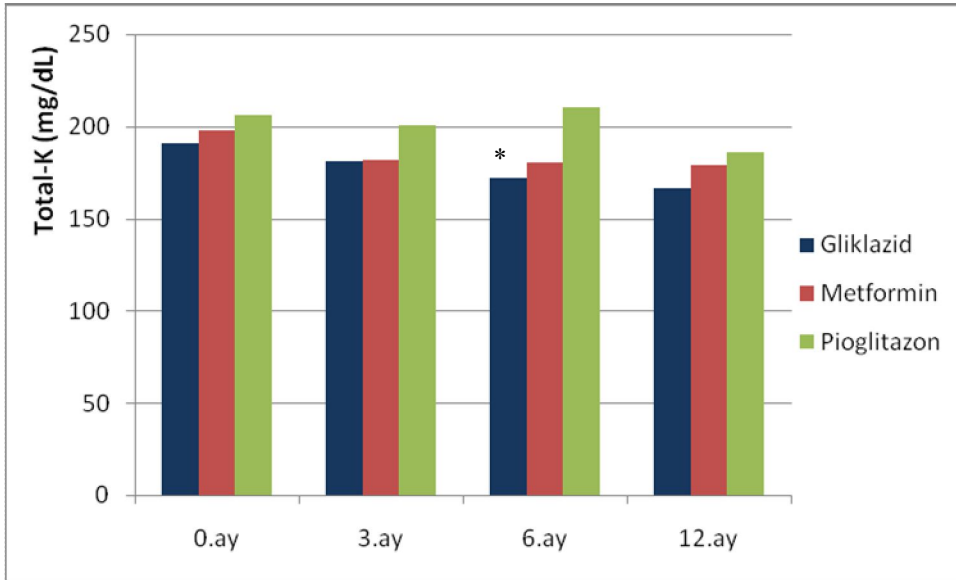
Tablo 22c. Pioglitazon Grubunun Total-K, Triglisericid, HDL-K, LDL-K ve Lipoprotein (a) Seviyeleri

Gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarında total-K, trigliserid, HDL-K ve lipoprotein (a) düzeyleri grafik olarak şekil 20, 21, 22 ve 23’da gösterilmiştir.

Şekil 20. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12.

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
Total-K (mg/dL)	206,4 ± 43,2	200,3 ± 38,4	210,2 ± 42,2	186,2 ± 28,7	0,639
Trigliserid (mg/dL)	208,3 ± 89	160,5 ± 51,4	163,9± 59,4	135,7 ± 47,8	0,038
HDL-K (mg/dL)	42,5 ± 9	45,2 ± 9	47 ± 12,2	45,2 ± 10,3	0,033
LDL-K (mg/dL)	144,4 ± 33,3	134,7 ± 33,2	137,5 ± 30,9	115,6 ± 26,3	0,124
Lipoprotein (a) (mg/dL)	32,23 ± 12	27,99 ± 15,13	24,38 ± 15,8	24,87 ± 16,5	0,641

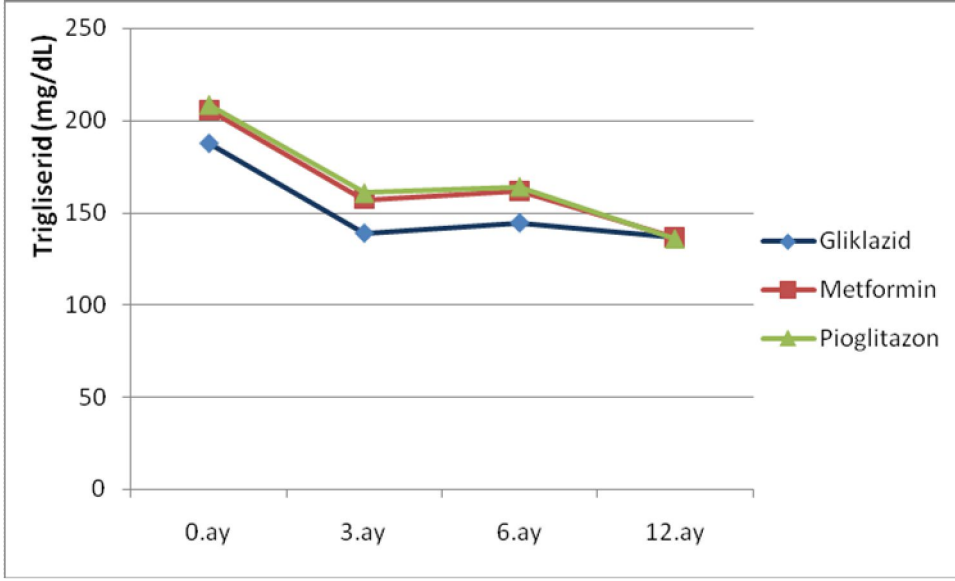
Aylardaki Serum Total-K Seviyeleri



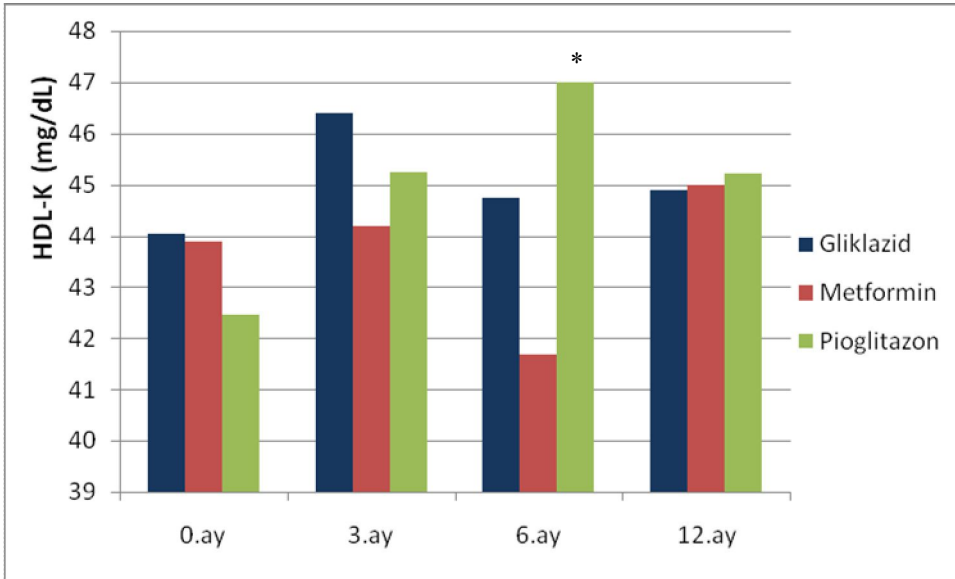
* p < 0,05

Şekil 21. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12.

Aylardaki Serum Trigliserid Seviyeleri

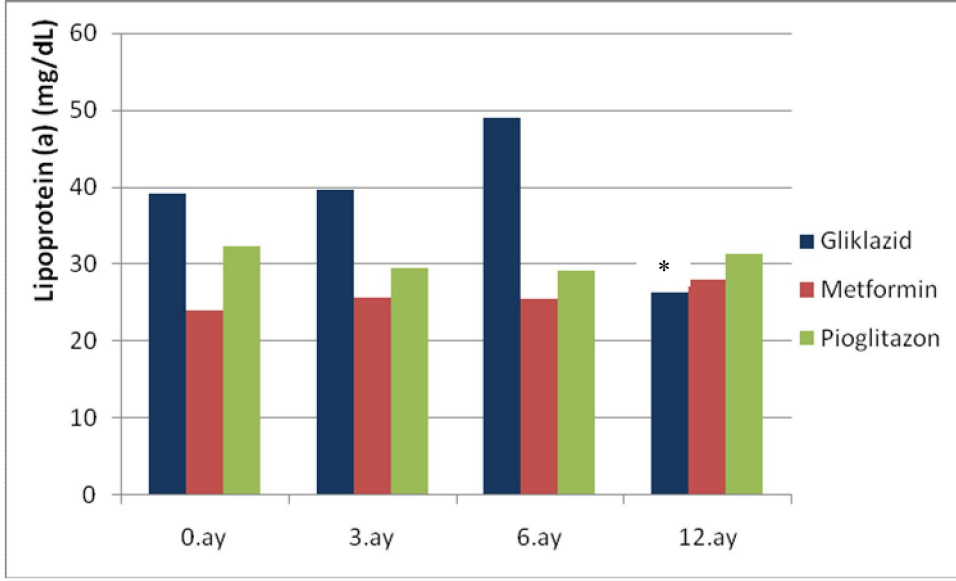


Şekil 22. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12. Aylardaki Serum HDL-K Seviyeleri



* p < 0,05

Şekil 23. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12. Aylardaki Serum lipoprotein (a) Seviyeleri



* p < 0,05

Gliklazid ve metformin grubunda 0, 3, 6, 12. aylarda hastaların ölçülen fibrinojen, TAFI, t-PA, PAI ve vWF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23a ve Tablo 23b).

Tablo 23a. Gliklazid Grubunun Fibrinojen, TAFI, t-PA, PAI ve vWF Düzeyleri

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
Fibrinojen (mg/dL)	402,79 ± 95,8	363,39 ± 61,3	365,14 ± 78,8	368,56 ± 78,5	0,600
TAFI (%)	132,97 ± 29,7	144,93 ± 34,5	124,31 ± 34,3	110,65 ± 35,6	0,522
t-PA (ng/mL)	47,68 ± 22,2	31,66 ± 12,2	30,46 ± 12,6	34,22 ± 14,4	0,143
PAI-1(ng/mL)	67,29 ± 21,5	84,37 ± 30,3	67,69 ± 40,4	60,06 ± 31,4	0,661
vWF (IU/mL)	0,844 ± 0,7	0,782 ± 0,5	0,737 ± 0,4	0,5 ± 0,3	0,082

Tablo 23b. Metformin Grubunun Fibrinojen, TAFI, t-PA, PAI ve vWF Düzeyleri

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
Fibrinojen (mg/dL)	351,74 ± 45,8	349,29 ± 45,8	342,41 ± 58,3	353,45 ± 88,6	0,139
TAFI (%)	123,84 ± 29,9	143 ± 37	127,32 ± 29,3	122,31 ± 39,6	0,368
t-PA (ng/mL)	41,27 ± 19,3	38,24 ± 14	29,67 ± 11,6	38,05 ± 10,2	0,871
PAI-1(ng/mL)	57,32 ± 24,8	82,46 ± 27,1	76,53 ± 23,6	73,27 ± 16,5	0,059
vWF (IU/mL)	0,881 ± 0,7	0,582 ± 0,5	0,5 ± 0,3	0,308 ± 0,4	0,146

Pioglitazon grubunda 0, 3, 6, 12. aylarda hastaların ölçülen fibrinojen, TAFI, t-PA ve PAI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. vWF düzeylerinde 3. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı ($p < 0,001$). Ayrıca 6. ay ölçümlerinde pioglitazon grubundaki vWF düzeylerindeki düşme gliklazid grubuna göre üstün olduğu saptandı ($p= 0,033$) (Tablo 23c).

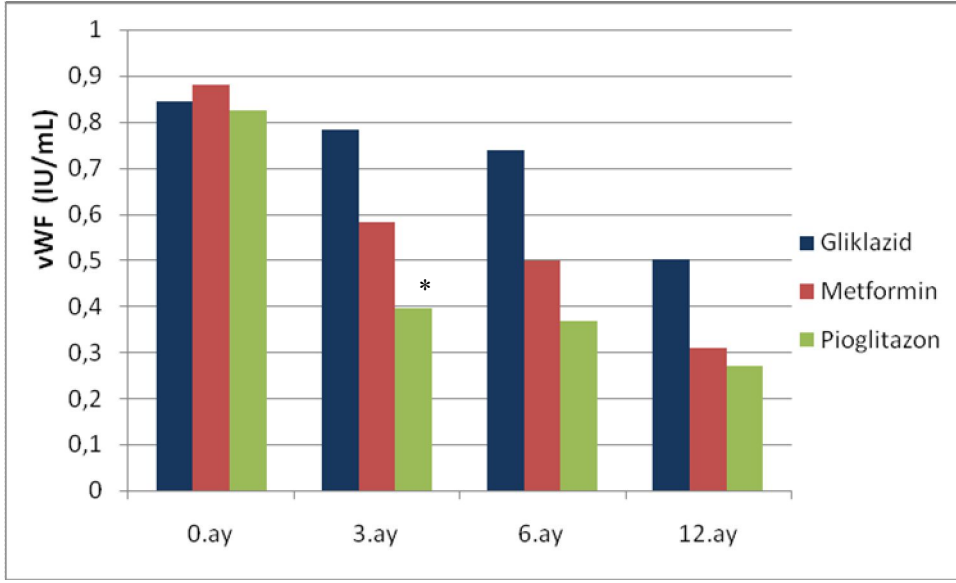
Tablo 23c. Pioglitazon Grubunun Fibrinojen, TAFI, t-PA, PAI ve vWF Düzeyleri

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
Fibrinojen (mg/dL)	377,74 ± 51,7	394,81 ± 74,5	368,07 ± 67,3	358,44 ± 65,3	0,145
TAFI (%)	137,54 ± 27,3	145,65 ± 56,6	136,2 ± 42,5	122,82 ± 50,1	0,557
t-PA (ng/mL)	35,7 ± 21,5	34,31 ± 17,2	38,84 ± 13,2	42,53 ± 27,9	0,920
PAI-1(ng/mL)	67,35 ± 25	76,31 ± 26,3	69,53 ± 22,3	62,39 ± 39	0,657
vWF (IU/mL)	0,824 ± 0,6	0,397 ± 0,3	0,369 ± 0,3	0,271 ± 0,3	<0,001

Gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarında vWF düzeyleri şekil 24’de gösterilmiştir.

Şekil 24. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12.

Aylardaki Serum vWF Seviyeleri



* p < 0,05

Gliklazid ve metformin gruplarında 0, 3, 6 ve 12. aylarda hastaların ölçülen IL-6 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Gliklazid (p= 0,004) ve metformin (p= 0,002) grubunda IL-1 düzeylerinde anlamlı artış olduğu saptandı (Tablo 24a ve 24b).

Tablo 24a. Gliklazid Grubunda Aylara Göre IL-1, IL-6 ve TNF- α Düzeyleri

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
IL-1 (pg/mL)	11,14 \pm 6	25,09 \pm 11,1	75,19 \pm 151,5	31,5 \pm 14,7	0,004
IL-6 (pg/mL)	56,86 \pm 23,8	154,33 \pm 284	79,11 \pm 70,3	55,17 \pm 43,5	0,522
TNF- α (pg/mL)	34,22 \pm 10,3	65,21 \pm 67,6	45,9 \pm 33,5	44,5 \pm 31,3	0,128

Tablo 24b. Metformin Grubunda Aylara Göre IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeyleri

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
IL-1 (pg/mL)	13,67 ± 8,6	21,31 ± 11,5	32,81 ± 26,15	29,29 ± 17,6	0,002
IL-6 (pg/mL)	68,01 ± 55,3	59,31 ± 36,3	48,42 ± 38,9	64,07 ± 23,12	0,813
TNF-α (pg/mL)	39,41 ± 16,2	30,87 ± 4,4	50,24 ± 51,5	29,09 ± 5,4	0,706

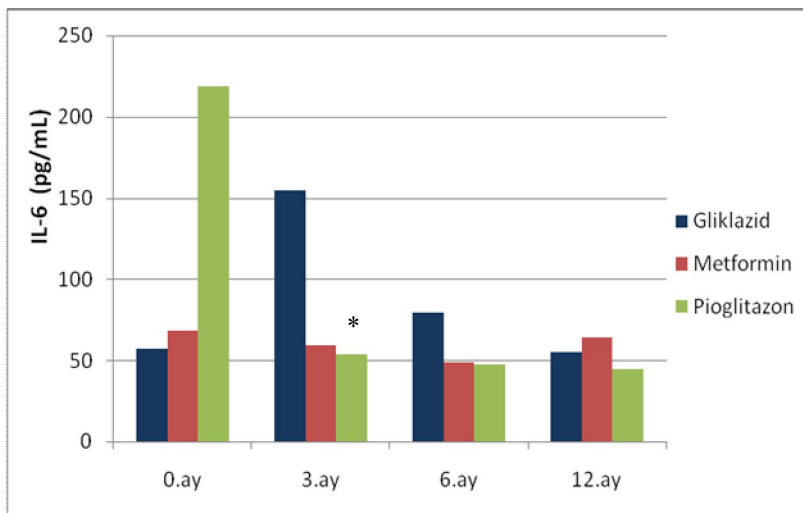
Pioglitazon grubunda 0, 3, 6, 12. aylarda hastaların ölçülen IL-1 düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. TNF-α düzeylerinde düşme olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak IL-6 düzeylerinde 3. aydan itibaren istatistiksel anlamlı düşme bulundu (p=0,018).

Tablo 24c. Pioglitazon Grubunda Aylara Göre IL-1, IL-6 ve TNF-α düzeyleri

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
IL-1 (pg/mL)	14,77 ± 10	29,83 ± 36,3	24,44 ± 14,5	27,73 ± 20,3	0,054
IL-6 (pg/mL)	218,6 ± 710,6	53,4 ± 33,9	47,34 ± 25	44,36 ± 25,3	0,018
TNF-α (pg/mL)	91,3 ± 231,4	44,23 ± 36,5	25,26 ± 9,6	24,43 ± 14,1	0,116

Gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarında IL-6 düzeyleri şekil 25’de gösterilmiştir.

Şekil 25. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6, 12. Aylardaki Serum IL-6 Seviyeleri



* p < 0,05

Çalışmanın başlangıcında hsCRP ölçülen hasta sayısının (toplam 21 hasta) (%17,5) az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı. Gliklazid grubunda çalışma başlangıcında 9 (%47,4) hastada hsCRP pozitifliği vardı. 3. ayın sonunda 6 hastada, 6. ayın sonunda ek olarak 2 hastada hsCRP'nin negatifleştiği ve 1 hastada hsCRP yüksekliğinin devam ettiği izlendi. Metformin grubunda çalışmanın başlangıcında 4 (%21,1) hastada hsCRP pozitifliği vardı. 3. ayın sonunda 3 hastada hsCRP'nin negatifleştiği ve 1 hastada hsCRP yüksekliğinin devam ettiği izlendi. Pioglitazon grubunda çalışma başlangıcında 8 (%42,1) hastada hsCRP pozitifliği vardı. 3. ayın sonunda 5 hastada, 6. ayın sonunda ek olarak 2 hastada hsCRP'nin negatifleştiği ve 1 hastada hsCRP yüksekliğinin devam ettiği izlendi.

Gliklazid grubunda hastaların 0, 3, 6, 12. aylarda ölçülen ICAM-1 düzeylerinde belirgin düşme izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. E- selektin düzeylerinde 12. ayda ($p=0,020$) ve homosistein düzeylerinde 3. aydan itibaren ($p < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu saptandı (Tablo 25a)

Tablo 25a. Gliklazid Grubunun ICAM-1, E-selektin ve Homosistein Düzeyleri

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
ICAM-1 (ng/mL)	77,14 ± 63,1	30,6 ± 44,2	16,61 ± 15,5	25,66 ± 23,6	0,543
E-selektin (ng/mL)	130,86 ± 85,2	107,08 ± 64,2	96,7 ± 55,9	66,76 ± 37,6	0,020
Homosistein (µmol/L)	38,42 ± 14,7	24,34 ± 22,5	10,86 ± 7,6	9,32 ± 6,2	< 0,001

Metformin grubunda hastaların 0, 3, 6 ve 12. aylarda ölçülen ICAM-1 düzeylerinde metformin grubunun başlangıç değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. ICAM-1 düzeylerin 3. aydan itibaren istatistiksel anlamlı düşme saptandı ($p=0,013$) ve 6. ay ölçümlerinde gliklazid ve pioglitazon grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı düzelme sağladığı saptandı ($p=0,011$). E-selektin düzeylerinde takiplerde düşme izlense de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Homosistein düzeylerinde ise 3. aydan itibaren anlamlı düşme sağlandığı görüldü ($p < 0,001$) (Tablo 25b).

Tablo 25b. Metformin Grubunun ICAM-1, E-selektin ve Homosistein Düzeyleri

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
ICAM-1 (ng/mL)	196,16 ± 213,3	28,45 ± 60,3	22,36 ± 50,4	9,03 ± 12,3	0,013
E-selektin (ng/mL)	106,41 ± 62,3	84,78 ± 50,8	91,63± 91,2	77,25 ± 44,1	0,173
Homosistein (µmol/L)	42,05 ± 12,4	20,84 ± 14,9	10,32 ± 7,2	7,67 ± 6,4	< 0,001

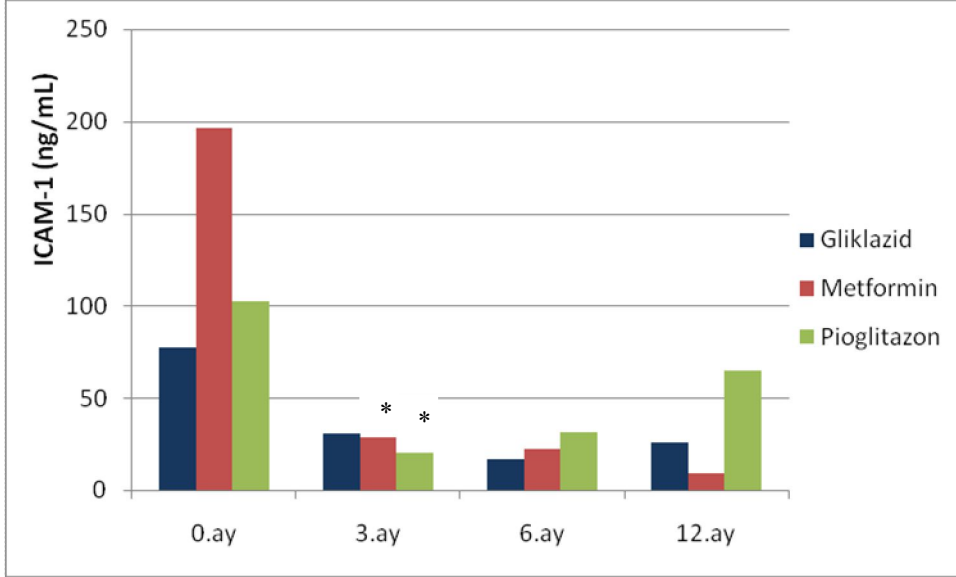
Pioglitazon grubunda hastaların 0, 3, 6, 12. aylarda ölçülen ICAM-1 düzeylerinde 3. ayda (p= 0,025), E-selektin düzeylerinde 12. ayda (p= 0,04) ve homosistein düzeylerinde 3. aydan itibaren belirgin düşme olduğu görüldü (p=0,005) (Tablo25c).

Tablo 25c. Pioglitazon Grubunun ICAM-1, E-selektin ve Homosistein Düzeyleri

Parametre	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	P değeri
ICAM-1 (ng/mL)	102,26 ± 123,8	20,7 ± 23,81	31,02 ± 60,5	65,07 ± 156	0,025
E-selektin (ng/mL)	104,85 ± 69	78,69 ± 35,8	75,04± 46,8	51,67 ± 23,4	0,04
Homosistein (µmol/L)	38,45 ± 15,2	18,06 ± 17,5	8,9 ± 7	6,33 ± 4,9	0,005

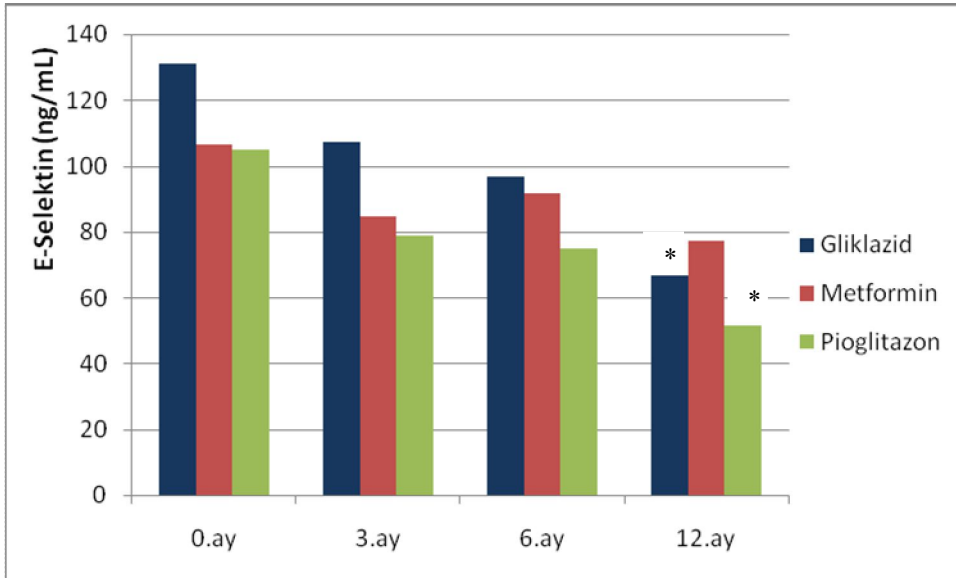
Gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarında ICAM-1, E-selektin ve homosistein düzeyleri şekil 26, 27 ve 28'de gösterilmiştir.

Şekil 26. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12. Aylardaki Serum ICAM-1 Seviyeleri



* p < 0,05

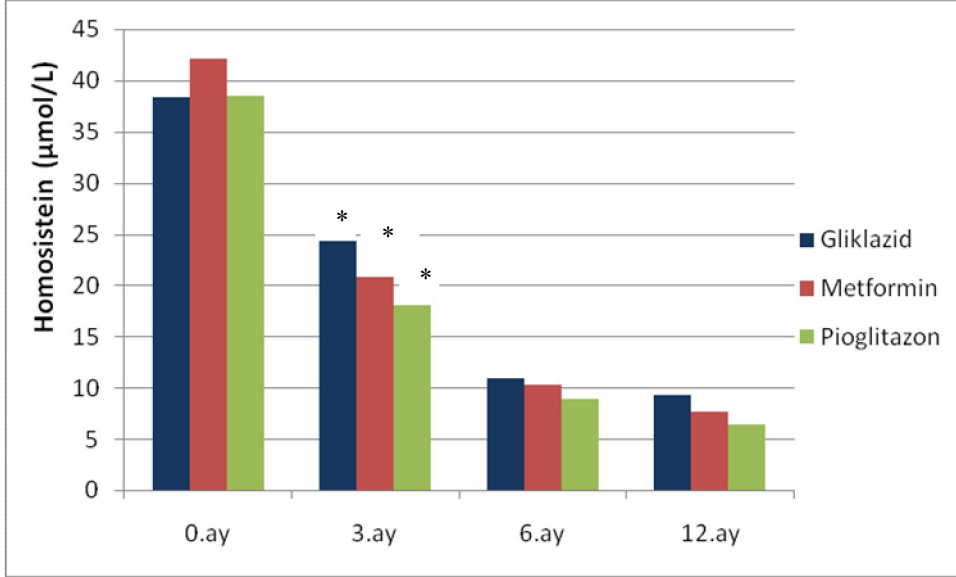
Şekil 27. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12. Aylardaki Serum E-selektin Seviyeleri



* p < 0,05

Şekil 28. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 0, 3, 6 ve 12.

Aylardaki Serum Homosistein Seviyeleri



Gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarının, AKŞ ve HbA1c ölçümlerinin 6. ayında başlangıca göre oluşan fark ile lipoprotein (a), TAFI, t-PA, PAI, fibrinojen, vWF, IL-1, IL-6, TNF- α , ICAM-1, E-selektin ve homosistein düzeylerinin 6. ayında başlangıca göre oluşan fark arasında korelasyon analizi yapıldı. Anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarının, AKŞ ve HbA1c ölçümlerinin 12. ayında başlangıca göre oluşan fark ile lipoprotein (a), TAFI, t-PA, PAI, fibrinojen, vWF, IL-1, IL-6, TNF- α , ICAM-1, E-selektin ve homosistein düzeylerinin 12. ayında başlangıca göre oluşan fark arasında korelasyon analizi yapıldı. Metformin grubunda HbA1c ile E-selektin arasında anlamlı ($p=0,002$) ve yüksek pozitif korelasyon (pearson korelasyonu: 0,871) olduğu saptandı. Pioglitazon grubunda ise HbA1c ile PAI-1 arasında anlamlı ($p=0,005$) ve yüksek pozitif korelasyon (Pearson korelasyonu: 0,907) olduğu saptandı. Diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

Gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarında 3, 6 ve 12. aylarda ölçülen parametrelerin karşılaştırılması tablo 26a, 26b, 26c'de gösterilmiştir.

Tablo 26a. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 3. Ayda Ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Gliklazid Grubu	Metformin Grubu	Pioglitazon Grubu	P Değeri
Ağırlık (kg)	89,41 ± 18,5	85,9 ± 12,6	78,79 ± 13,8	0,134
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	32,37 ± 3,7	33,03 ± 4,2	30,43 ± 4,8	0,197
Bel çevresi (cm)	98,2 ± 10,7	98,5 ± 9,4	95,6 ± 12,7	0,714
Kalça çevresi (cm)	106,7 ± 9	107,4 ± 8,3	103,4 ± 11,4	0,454
Vücut Yağ Oranı (%)	38,43 ± 5,8	36,79 ± 9,2	35,9 ± 7,1	0,634
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	123,78 ± 23,3	114,59 ± 25,9	119,38 ± 32,1	0,610
Tokluk Kan Şekeri (mg/dl)	173,67 ± 48,4	151,88 ± 48,7	157,94 ± 48	0,394
Hemoglobin A1c (%)	6,93 ± 0,9	6,67 ± 1,2	6,88 ± 1,09	0,745
İnsülin (uIU/ml)	11,65 ± 6,9	10,48 ± 6,9	8,17 ± 5,9	0,309
C-peptid (ng/ml)	3 ± 0,8	2,84 ± 1,3	2,38 ± 1,6	0,353
HOMA skoru	3,5 ± 2,4	2,96 ± 2,1	2,27 ± 1,4	0,222
Total-K (mg/dl)	181,1 ± 38,6	181,5 ± 29,3	200,3 ± 38,4	0,220
Trigliserid (mg/dl)	139,2 ± 73,3	156,8 ± 66,3	160,5 ± 51,4	0,587
HDL-K (mg/dl)	46,4 ± 7,5	44,2 ± 9,4	45,2 ± 9	0,752
LDL-K (mg/dl)	111,5 ± 37	115,3 ± 28	134,7 ± 33,2	0,111
Lipoprotein (a) (mg/dl)	37,26 ± 38,5	23,99 ± 15,1	27,99 ± 15,13	0,445
Fibrinojen (mg/dL)	363,39 ± 61,3	349,29 ± 45,8	394,81 ± 74,5	0,105
TAFI (%)	144,93 ± 34,5	143 ± 37	145,65 ± 56,6	0,983
t-PA (ng/mL)	31,66 ± 12,2	38,24 ± 14	34,31 ± 17,2	0,412
PAI-1(ng/mL)	84,37 ± 30,3	82,46 ± 27,1	76,31 ± 26,3	0,689
vWF (IU/mL)	0,782 ± 0,5	0,582 ± 0,5	0,397 ± 0,3	0,069
IL-1 (pg/mL)	25,09 ± 11,1	21,31 ± 11,5	29,83 ± 36,3	0,555
IL-6 (pg/mL)	154,33 ± 284	59,31 ± 36,3	53,4 ± 33,9	0,292
TNF-α (pg/mL)	65,21 ± 67,6	30,87 ± 4,4	44,23 ± 36,5	0,087
ICAM-1 (ng/mL)	30,6 ± 44,2	28,45 ± 60,3	20,7 ± 23,81	0,334
E-selektin (ng/mL)	107,08 ± 64,2	84,78 ± 50,8	78,69 ± 35,8	0,252
Homosistein (µmol/L)	24,34 ± 22,5	20,84 ± 14,9	18,06 ± 17,5	0,482

Tablo 26b. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 6. Ayda Ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Gliklazid Grubu	Metformin Grubu	Pioglitazon Grubu	P Değeri
Ağırlık (kg)	88,72 ± 19,7	84,66 ± 12,4	77,33 ± 14,3	0,141
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	32,35 ± 3,8	33,3 ± 4,2	29,85 ± 5	0,204
Bel çevresi (cm)	98,7 ± 10,6	97,1 ± 10	93,7 ± 13,1	0,469
Kalça çevresi (cm)	107,3 ± 9,9	106,2 ± 8,8	101,9 ± 11,4	0,304
Vücut Yağ Oranı (%)	38,01 ± 5,8	36,18 ± 9	34,61 ± 7,1	0,507
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	122,93 ± 31,6	119,29 ± 28,2	121,2 ± 25,6	0,937
Tokluk Kan Şekeri (mg/dl)	171,87 ± 43,3	150,35 ± 32,4	156,2 ± 39,7	0,280
Hemoglobin A1c (%)	6,92 ± 0,6	6,42 ± 0,71	6,85 ± 1,15	0,204
İnsülin (uIU/ml)	10,93 ± 6,5	8,15 ± 7,4	6,4 ± 4,8	0,160
C-peptid (ng/ml)	2,75 ± 0,9	2,68 ± 1,1	2,53 ± 1,2	0,852
HOMA skoru	3,52 ± 2,4	2,49 ± 2,2	2,56 ± 3,3	0,491
Total-K (mg/dl)	172,1 ± 30	180,5 ± 32,2	210,2 ± 42,2	0,012*
Trigliserid (mg/dl)	144,7 ± 67,6	161,6 ± 75,9	163,9 ± 59,4	0,702
HDL-K (mg/dl)	44,7 ± 7,9	41,7 ± 8,2	47 ± 12,2	0,313
LDL-K (mg/dl)	106,9 ± 30,9	116,4 ± 29	137,5 ± 30,9	0,024*
Lipoprotein (a) (mg/dl)	38,09 ± 44,6	23,81 ± 14,9	24,38 ± 15,8	0,222
Fibrinojen (mg/dL)	365,14 ± 78,8	342,41 ± 58,3	368,07 ± 67,3	0,508
TAFI (%)	124,31 ± 34,3	127,32 ± 29,3	136,2 ± 42,5	0,648
t-PA (ng/mL)	30,46 ± 12,6	29,67 ± 11,6	38,84 ± 13,2	0,201
PAI-1 (ng/mL)	67,69 ± 40,4	76,53 ± 23,6	69,53 ± 22,3	0,688
vWF (IU/mL)	0,737 ± 0,4	0,50 ± 0,3	0,369 ± 0,3	0,033**
IL-1 (pg/mL)	75,19 ± 151,5	32,81 ± 26,15	24,44 ± 14,5	0,160
IL-6 (pg/mL)	79,11 ± 70,3	48,42 ± 38,9	47,34 ± 25	0,142
TNF-α (pg/mL)	45,9 ± 33,5	50,24 ± 51,5	25,26 ± 9,6	0,249
ICAM-1 (ng/mL)	16,61 ± 15,5	22,36 ± 50,4	31,02 ± 60,5	0,011***
E-selektin (ng/mL)	96,7 ± 55,9	91,63 ± 91,2	75,04 ± 46,8	0,677
Homosistein (µmol/L)	10,86 ± 7,6	10,32 ± 7,2	8,9 ± 7	0,278

* gliklazid grubunda pioglitazon grubuna göre anlamlı fark saptandı.

** pioglitazon grubunda gliklazid grubuna göre anlamlı fark saptandı.

*** metformin grubunda gliklazid ve pioglitazon grubuna göre anlamlı fark saptandı.

Tablo 26c. Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Gruplarında 12. Ayda Ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Gliklazid Grubu	Metformin Grubu	Pioglitazon Grubu	P Değeri
Ağırlık (kg)	91,01 ± 26,2	83,43 ± 13,3	76,8 ± 14,7	0,295
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	31,64 ± 4,8	31,92 ± 4	30,11 ± 5	0,656
Bel çevresi (cm)	98,6 ± 14	95,2 ± 7,7	91,8 ± 12,7	0,381
Kalça çevresi (cm)	107 ± 13	104,9 ± 7,8	101,1 ± 11,4	0,516
Vücut Yağ Oranı (%)	37,03 ± 7,8	34,53 ± 8,9	33,51 ± 7,1	0,695
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	109 ± 13,4	113,45 ± 19,6	105,11 ± 20,4	0,604
Tokluk Kan Şekeri (mg/dl)	147,38 ± 43	147,64 ± 34,3	126,89 ± 28,3	0,367
Hemoglobin A1c (%)	6,98 ± 0,5	6,40 ± 0,7	6,46 ± 0,56	0,121
İnsülin (uIU/ml)	11,51 ± 5,4	8,87 ± 6,8	4,18 ± 3,0	0,030*
C-peptid (ng/ml)	2,52 ± 0,9	2,64 ± 0,9	1,65 ± 0,5	0,033**
HOMA skoru	3,06 ± 1,5	2,53 ± 1,9	1,15 ± 1,0	0,044*
Total-K (mg/dl)	166,4 ± 39,7	178,6 ± 27,5	186,2 ± 28,7	0,444
Trigliserid (mg/dl)	136,7 ± 68,5	136,3 ± 85,7	135,7 ± 47,8	0,999
HDL-K (mg/dl)	44,9 ± 7,7	45 ± 11,3	45,2 ± 10,3	0,997
LDL-K (mg/dl)	103,5 ± 36,4	111,4 ± 21,9	115,6 ± 26,3	0,673
Lipoprotein (a) (mg/dl)	18,89 ± 13,5	27,88 ± 10,9	24,87 ± 16,5	0,855
Fibrinojen (mg/dL)	368,56 ± 78,5	353,45 ± 88,6	358,44 ± 65,3	0,912
TAFI (%)	110,65 ± 35,6	122,31 ± 39,6	122,82 ± 50,1	0,807
t-PA (ng/mL)	34,22 ± 14,4	38,05 ± 10,2	42,53 ± 27,9	0,683
PAI-1(ng/mL)	60,06 ± 31,4	73,27 ± 16,5	62,39 ± 39	0,620
vWF (IU/mL)	0,5 ± 0,3	0,308 ± 0,4	0,271 ± 0,3	0,344
IL-1 (pg/mL)	31,5 ± 14,7	29,29 ± 17,6	27,73 ± 20,3	0,916
IL-6 (pg/mL)	55,17 ± 43,5	64,07 ± 23,12	44,36 ± 25,3	0,484
TNF-α (pg/mL)	44,5 ± 31,3	29,09 ± 5,4	24,43 ± 14,1	0,139
ICAM-1 (ng/mL)	25,66 ± 23,6	9,03 ± 12,3	65,07 ± 156	0,429
E-selektin (ng/mL)	66,76 ± 37,6	77,25 ± 44,1	51,67 ± 23,4	0,405
Homosistein (µmol/L)	9,32 ± 6,2	7,67 ± 6,4	6,33 ± 4,9	0,476

* pioglitazon grubunda gliklazid grubuna göre anlamlı fark saptandı.

** pioglitazon grubunda metformin grubuna göre anlamlı fark saptandı.

TARTIŞMA

Tip 2 DM günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Hızlı nüfus artışı, nüfusun yaşlanması, şehirleşme, fiziksel inaktivite ve obezite prevalansının artması nedeniyle diyabetik kişilerin sayısı giderek artmaktadır. Tüm yaş grupları için dünyada 2000 yılında %2.8 olan DM prevalansının, 2030 yılında %4.4 olacağı, diyabetli kişi sayısının ise 2000-2030 yılları arasında 171 milyondan 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (2). Türkiye’de Eylül 1997-Mart 1998 tarihleri arasında yürütülen ve 2002’de yayınlanan Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasının (TURDEP-1) sonuçlarına göre Türkiye’de DM prevalansı % 7.2 ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansı % 6.7 olarak bulunmuştur (13). Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında yürütülen TURDEP-II çalışmasının ön raporuna göre Türk erişkin toplumunda DM sıklığının %13.7’ye ulaştığı görülmüştür. Son 12 yılda tüm önlemlere rağmen ülkemizde DM prevalansının yaklaşık 2 kat arttığı görülmektedir (14).

Tip 2 diyabetli hastalarda genel popülasyona göre KKH riski yaklaşık 2-4 kat artmıştır (3). DM, KKH için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetli hastaların %65’inde ölüm KKH nedeniyle meydana gelmektedir (4). Bu hasta grubunda, kardiyovasküler hastalıklar için dislipidemi, hipertansiyon, obezite gibi geleneksel risk faktörleri dışında, endotelial fonksiyon bozukluğu, enflamasyon, bozulmuş fibrinoliz gibi geleneksel olmayan risk faktörleri de belirlenmiştir (5,19).

Tip 2 DM, çevresel ve genetik birçok faktörün etkisiyle insülin sekresyonun bozulması ve insülinin hedef dokulardaki etkilerine karşı direnç gelişmesi sonucu oluşmaktadır (11). Tip 2 DM’de β -hücre disfonksiyonu sonucu oluşan insülin sekresyon bozukluğu patogeneizde önemli rol oynamaktadır (16). Sülfonilüreler insülin sekresyon bozukluğunu gidermek amacıyla üretilmiş ilaç grubudur. Sülfonilüre grubundan glüklazid etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Glüklazidin; ADVANCE çalışmasında glisemik kontrolün yanında major mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda azalma sağladığı da gösterilmiştir (6). Tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci oldukça yaygın olarak görülmektedir ve bu hastalarda diyabet gelişiminden yıllar öncesinde insülin direnci bulunmaktadır (1). Günümüzde insülin direncini hedef alan iki ilaç grubu vardır. Bunlar biguanidler ve tiazolidinedionlardır. Biguanid grubundan metformin, 30 yılı aşkın süredir güvenle kullanılmaktadır (11). UKPDS çalışmasında kullanılan ajanlar içinde MI

ve diyabete bağlı 6l6mleri belirgin olarak azaltan tek ajandır (17,18). Tiazolidinedionlar grubundan pioglitazon etkinliği ve g6venilirliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Pioglitazon PROACTIVE çalışması ile g6sterildiği gibi glisemik kontrol yanında Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovask6ler komplikasyonları da azaltmaktadır (12).

Yapılan çalışmaların sonucunda her 6ç ajanın (glilazid, metformin ve pioglitazon) v6cut ağırlığı 6zerine etkileri olduğu saptanmıştır. Yapılan pek 6ok çalışmada ve UKPDS çalışmasında g6sterildiği gibi s6lfonil6re kullanan ve 6zellikle diyet ve egzersiz 6nerilerine uymayan hastalarda v6cut ağırlığında artış olduğu saptanmıştır (2-5 kg) (19). Yapılan bir6ok çalışmada tiazolidinedionların v6cut ağırlığında artışa neden oldukları (1-4 kg) g6sterilmiştir. 6zellikle s6lfonil6re ve ins6linle beraber kullanıldıklarında bu etki daha belirgin olmaktadır. Kilo alımının nedeni periferik 6dem, yeni adiposit proliferasyonu ve yağ dağılımındaki değişiklidir. Tiazolidinedionlar viseral yağ dokusunu azaltmakta periferik ve subkutan yağ dokusunu arttırmaktadır (17,18,19). G. Perriello ve arkadaşlarının yaptığı 283 tip 2 diyabetli hastada, 6ift-k6r, 6ok merkezli bir çalışmada 1 yıllık takip sonunda pioglitazon ve gliklazid kullanan hasta gruplarında birbirine benzer olarak v6cut ağırlığında 2 kg kadar artış olduğu saptanmıştır (66). Yapılan bir6ok çalışmada metforminin v6cut ağırlığda artışa sebep olmadığı ve bazı çalışmalarda hafif kilo kaybına yol a6tığı, BKİ'ni azalttığı g6sterilmiştir (10). Gliklazid, metformin ve pioglitazon başlanan 1 yıl takip edilen ve 3700 tip 2 diyabetli hastanın yer aldığı 4 çalışmanın verilerinin değerlendirildiği bir metaanalizde metforminin 2,5 kg kadar kilo kaybına yol a6arken, pioglitazon ve gliklazidin birbirine benzer olarak 1,9 kg kadar kilo artışına sebep oldukları g6sterilmiştir (67). Bazı çalışmalarda ise pioglitazon ve gliklazidin anlamlı kilo artışına yol a6madığı saptanmıştır. Li GW ve arkadaşlarının 159 tip 2 diyabetli hastada gliklazid MR ile gliklazidin karşılaştırıldığı bir çalışmada 12 hafta sonunda her iki grupta da belirgin kilo artışı olmadığı g6sterilmiştir (68). McGavin JK ve arkadaşlarının yaptığı 6ok merkezli, randomize 6ift k6r bir çalışmada 10 aylık takip sonunda gliklazidin kilo artışına yol a6madığı saptanmıştır (69). Gupta A K ve arkadaşlarının 51 tip 2 diyabetli hastada yaptığı randomize bir çalışmada; bir gruba pioglitazon+standart diyet, bir gruba pioglitazon+ kilo kaybettirici diyet (porsiyon kontrol diyeti) ve diğer bir gruba da metformin+standart diyet verilmiştir. 16 hafta takip sonunda; pioglitazon+standart diyet verilen grupta v6cut ağırlığında 2,15 kg artış olduğu, metformin grubunda v6cut ağırlığında 3,21 kg azalma olduğu, kilo kaybettirici diyet uygulanan pioglitazon grubunda

ise 2,59 kg'lık kilo kaybı olduğu saptanmıştır. Ayrıca bel çevresi ve viseral yağ dokusunda da anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (70). Bununla birlikte, literatürde gliklazid, metformin ve pioglitazonun vücut ağırlığı dışında bel çevresi, kalça çevresi ve vücut yağ oranı üzerine etkileri ile ilgili yeterli veri bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda gliklazid grubunda vücut ağırlığında 12. ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. BKİ'de anlamlı fark yoktu. Diğer antropometrik ölçümlerden bel çevresinde ortalama 2,8 cm azalma saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kalça çevresinde ise ortalama 4,7 cm'lik anlamlı azalma saptandı ($p=0,026$). Vücut yağ oranında anlamlı azalma saptanmadı. Metformin grubunda literatür ile uyumlu olarak vücut ağırlığında 12. ayın sonunda 4 kg kadar azalma saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte BKİ'de yaklaşık 2,5 kg/m^2 'lik anlamlı azalma tespit edildi. Bunun yanında bel çevresinde 6,7 cm'lik anlamlı azalma gözlemlendi ($p < 0,001$). Kalça çevresinde ise 6,7 cm'lik azalma vardı ancak istatistiksel olarak sınırda anlamlı değildi ($p=0,053$). Vücut yağ oranında anlamlı azalma saptanmadı. Pioglitazon grubunda ise vücut ağırlığında 12. ayın sonun yaklaşık ortalama 5 kg azalma görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. BKİ'de yine anlamlı fark yoktu. Bel çevresinde ortalama 7,1 cm kalça çevresinde ise 6,5 cm'lik anlamlı azalma saptandı ($p < 0,001$). Vücut yağ oranında anlamlı azalma yoktu. Pioglitazon ve gliklazid grubunda genel literatür bilgisine ters olarak kilo artışının gözlenmemesi çalışmamıza dahil edilen hastaların diyet ve egzersiz önerilerine uymasına bağlı olabilir. Bel ve kalça çevresi ölçümlerinde tüm gruplarda gözlenen düşme de bu görüşü desteklemektedir.

Glisemik kontrolün değerlendirilmesinde hastanın kendi kendine kan glukozunu takip etmesi ile elde edilen açlık ve postprandiyal kan şekeri değerleri ile birlikte HbA1c değeri kullanılmaktadır (57). Glisemik kontrol hedefi ile ilgili olarak çeşitli kuruluşlar tarafından bir çok öneri ileri sürülmüştür. ADA'ya göre yemek öncesi plazma glukozu 70-130 mg/dl pik postprandial plazma glukozu < 180 mg/dl ve HbA1c $< \%7$ olmalıdır. HbA1c'yi $\%7$ civarına düşürmenin DM'un mikrovasküler ve nöropatik komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (57). Sülfonilüreler glisemik kontrolde etkin ilaçlardır. Açlık kan şekerinde 50-70 mg/dl ve HbA1c'de $\%1-1,5$ 'luk düşme sağlarlar (11,17,18). Lu CH ve arkadaşlarının 63 tip 2 diyabetli hastada gliklazid MR ve Gliklazid gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışmada 20 hafta sonunda gliklazid MR'nin HbA1c'de ortalama $\%1,6$ açlık kan şekerinde ise ortalama 40,8 mg/dl düşme sağladığı gösterilmiştir (71).

Biguanid grubundan metformin glisemik kontrolde etkin bir ilaçtır. Açlık kan şekerinde 60-70 mg/dl ve HbA1c'de % 1-1,5'luk azalma sağlar (11,17,18). Ito H ve arkadaşlarının 105 obez ve 108 non-obez tip diyabetli hasta gruplarında yaptığı bir çalışmada hastalar 1-3 yıl takip edilmiş ve 1 yılın sonunda HbA1c obez hasta grubunda %1,1 nonobez hasta grubunda ise %1,2 azaldığı gösterilmiştir (72). Tiazolidinedionlar monoterapi ile HbA1c de % 1.5 lik azalma ve açlık kan şekerinde ortalama 45 mg/dL düşme sağlarlar (64). Tiazolidinedionlar grubundan pioglitazon glisemik kontrolde etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır (12). PROACTIVE çalışmasında pioglitazonun HbA1c'de %0,8 düşme sağladığı, Pavo I ve arkadaşlarının 205 yeni tanı tip 2 diyabetli hastada yaptığı bir çalışmada da 32 hafta sonunda HbA1c'de yaklaşık %1,2 düşme sağladığı gösterilmiştir (12,73).

Bizim çalışmamızda 0, 3, 6 ve 12. aylarda gliklazid grubunda hastaların ölçülen AKŞ ($p<0.001$) ve HbA1c ($p=0,045$) ölçümlerinde ilk 4 haftalık takip sonrasında itibaren istatistiksel anlamlı düşme saptandı. Ancak TKŞ'inde düşme izlense de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. Ortalama AKŞ'inde 63mg/dL, TKŞ'inde 88mg/dL ve HbA1c'de %1,3 düşme sağlandı. Metformin grubunda AKŞ ($p<0.001$), TKŞ ($p=0,012$) ve HbA1c'de ($p= 0,001$) ilk 4 haftalık takip sonrasında itibaren istatistiksel anlamlı düşme saptandı. Ortalama AKŞ'inde 59 mg/dL, TKŞ'inde 64 mg/dL ve HbA1c'de %1,2 düşme sağlandı. Pioglitazon grubunda AKŞ ($p= 0,001$), TKŞ ($p < 0,001$) ve HbA1c'de ($p= 0,033$) ilk 4 haftalık takip sonrasında itibaren istatistiksel anlamlı düşme saptandı. AKŞ'de ortalama 60 mg/dL, TKŞ'de 91 mg/dL ve HbA1c'de %1,5 düşme sağlandı. Hastaların 0, 3, 6 ve 12. aylarda yapılan AKŞ, TKŞ ve HbA1c ölçümlerinde tedavi grupları arasında bu takiplerin hiçbirinde anlamlı farklılık saptanmadı. Bu veriler ışığında genel literatür bilgisine uygun olarak çalışmamıza dahil edilen hastalarda ilk 1 ayda glisemik kontrol sağlanmış ve 12. ay sonuna kadar devam etmiştir. Gliklazid grubunda TKŞ'deki düşmenin anlamlı olmaması hasta sayısının azlığına bağlı olabilir.

Tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci oldukça yaygın olarak görülmektedir ve bu hastalarda diyabet gelişiminden yıllar öncesinde insülin direnci bulunmaktadır (1). İnsülin direncinin tedavisi ile birlikte glisemik kontrol kardiyovasküler komplikasyonları azaltmaktadır (7,12). İnsülin direnci ve sonucunda oluşan hiperinsülinemi nedeniyle mitojenik yolağın (MAP kinaz yolakları) aktivitesi artarak devam etmektedir. Mitojenik yolağın uyarılması; inflamasyon, hücresel proliferasyon ve ateroskleroza ile ilişkilidir. Bu durum, insülin direnci ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalık arasındaki kuvvetli ilişkiyi

açıklamaktadır (16). Biguanidler (metformin) ve tiazolidinediyolar (pioglitazon) birçok çalışmada insülin direncini azalttığı gösterilmiş iki ilaçtır (19). Pavo I ve arkadaşlarının 205 yeni tanı tip 2 diyabetli hastada yaptığı bir çalışmada 24 hafta sonunda pioglitazon grubunda HOMA skorunda %17,4 metformin grubunda ise %8,9 oranında düzelme olduğu gösterilmiştir (73). Sulfonilürelerin (Gliklazid) esas etkisini β -hücrelerinde insülin sekresyonunu arttırarak gösterir. Ancak sulfonilürelerin karaciğer, periferik yağ ve kas dokusunda insülin duyarlılığını arttırdıkları da ileri sürülmektedir. Bu etkilerinin birincil bir etki mi olduğu yoksa glukotoksisitenin azalmasına ikincil mi geliştiği konusu net değildir. Bununla beraber bazı invitro çalışmalar insülin duyarlılığına direkt etkileri olduğu görüşünü desteklemektedir (19).

Bizim çalışmamızda; gliklazid grubunda 0, 3, 6 ve 12. aylarda hastaların ölçülen insülin ($p=0,026$) ve HOMA skorunda ($p=0,036$) 3. aydan itibaren anlamlı düşme saptandı. C-peptid düzeylerindeki düşme ise sınırda anlamsız olarak saptandı ($p=0,057$). Bu sonuç gliklazid grubunda glisemik kontrolün iyi sağlanmasına, diyet ve egzersiz önerilerinin olumlu etkisine, glukotoksisitenin insülin duyarlılığı üzerine olumsuz tesirinin düzelmesine ve olası gliklazidin birincil olarak insülin direnci üzerine etkisine bağlı geliştiği düşünülmüştür. Metformin grubunda insülin, C-peptid ve HOMA skorunda düşme gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Her üç parametrede belirgin düşme saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamasının hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Pioglitazon grubunda C-peptid ($p=0,032$) ve HOMA skorunda ($p=0,014$) 3. aydan itibaren anlamlı düşme saptandı. İnsülin düzeylerinde belirgin düşme izlense de sınırda anlamsız olarak saptandı ($p=0,057$). 12. ay insülin düzeyleri ($p=0,030$) ve HOMA skoru ($p=0,044$) ölçümlerindeki düşmenin pioglitazon grubunda gliklazid grubuna göre daha anlamlı olduğu saptandı. 12. ay C-peptid ölçümlerindeki düşmenin pioglitazon grubunda metformin grubuna göre daha anlamlı olduğu saptandı ($p=0,033$). Diğer takip ve parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bu sonuç insülin direncinin tedavisinde literatürle uyumlu olarak pioglitazonun, gliklazid ve metformine göre daha etkin olduğunu göstermektedir.

Artmış idrar albumin düzeyleri renal hasar ile ilişkilidir. Aynı zamanda tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler olayların önemli bir prediktörüdür (53). Mikroalbuminüri; insülin direnci, endotel disfonksiyonu, santral obezite ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Mikroalbuminüri diyabetli hastalarda sistemik ateroskleroz ve renal glomerüloskleroz ile

paralellik göstermektedir (51). Yapılan bir çok çalışmada gliklazid, metformin ve pioglitazonun mikroalbuminüri üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Pioglitazonun etkisinin diğer ilaçlara göre daha belirgin olduğu saptanmıştır (53). Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen hastaların çok azında mikroalbuminüri mevcut olduğundan (gliklazid grubunda 3 hasta, metformin grubunda 4 hasta ve pioglitazon grubunda 3 hasta) istatistiksel analiz yapılamamıştır. Ancak her üç ilaç grubunda mikroalbuminürinin belirgin olarak düzeldiği gözlemlenmiştir.

Tip 2 diyabetli hastalarda lipid anormalliklerinin sıklığı artmıştır. Bu durum tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunmaktadır. Düşük HDL-kolesterol ile birlikte yüksek trigliserid seviyeleri en çok saptanan lipid anormalliğidir (57). Gliklazid, metformin ve pioglitazonun lipid profili üzerine olumlu etkileri bilinmektedir (5, 10, 60). Lipoprotein (a)'nın fizyolojik fonksiyonları henüz açık değildir. Ancak diyabetli hastalarda plazma düzeyi artmaktadır ve KVH açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (55) .

Bizim çalışmamızda 0, 3, 6 ve 12. aylarda gliklazid grubunda hastaların ölçülen LDL-K düzeylerinde düşme izlemesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yine HDL-K düzeylerinde anlamlı fark yoktu. Total kolesterol düzeylerinde 6. aydan sonra başlayan anlamlı düşme izlendi ($p=0,036$). Aynı zamanda 6. ayda gliklazid grubunda total-K ve LDL-K düzeylerinde gözlenen bu düşme pioglitazon grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,012$). Trigliserid düzeylerinde takiplerde belirgin azalma izlenmesine rağmen istatistiksel olarak sınırdan anlamsız olarak değerlendirildi ($p=0,05$). Lipoprotein (a) düzeylerinde 12. ayda anlamlı düşme saptandı ($p=0,038$). Metformin grubunda total-K, Trigliserid, HDL-K, LDL-K ve lipoprotein (a) düzeylerinde belirgin düşme izlense de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ölçülen lipid düzeylerinde metformin grubu ile diğer gruplar arasında takiplerde anlamlı fark saptanmadı. Pioglitazon grubunda total-K, LDL-K ve lipoprotein (a) düzeylerinde azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Serum HDL-K düzeyleri 6. aydan itibaren istatistiksel anlamlı olarak artarken ($p= 0,033$), serum trigliserid düzeyleri anlamlı olarak azaldı ($p=0,038$). Gliklazidin serum LDL-K seviyelerinin %5'e kadar düşürdüğü ayrıca trigliserid düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (60). Gliklazidin etkin glisemik kontrol sağlaması ve okside LDL oluşumunu azaltması (antioksidan etkileriyle) ve LDL-K ve HDL-K içinde bulunan lipid peroksidasyon belirteçlerini azaltması bu ilacın lipid

parametreleri üzerine olan olumlu etkilerini açıklayabilir (74). Gliklazid lipoprotein (a) üzerine etkisi ile ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Pioglitazon, PPAR γ agonistidir. Etkisini esas olarak bu reseptörlerin aktive olması ile gösterir. Nükleer PPAR γ 'yı hedef alarak karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerine etkili genlerin ekspresyonunu değiştirir. Ayrıca yağ dokusunda adipositlerden salgılanan adipokinlerin salınımı değiştirir. TNF- α ve leptin seviyelerini azaltır, adiponektin seviyelerini artırır. Sonuçta dolaşan SYA seviyeleri düşer, yağ doku ve kaslar tarafından glukoz kullanımı artar (11). Pioglitazonun bu etkilerinin sonucunda serum trigliserid seviyelerini azalttığı ve HDL-K'u arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (5). Betteridge D J ve arkadaşlarının, gliklazid, metformin ve pioglitazon kullanan 1269 tip 2 diyabetli hastada, yine bu ilaçların eklenerek oluşturulan gruplarda, lipid profilleri 104 hafta takip edilmiş her üç ilacın lipid profiline olumlu etki gösterdiği ancak pioglitazonun etkisinin daha belirgin ve uzun süreli olduğu saptanmıştır (75). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya uygun olarak pioglitazon grubunun lipid profili üzerine etkisi diğer gruplara göre daha belirgin olduğu söylenebilir. Lipoprotein (a) için ise gliklazid grubunun diğer gruplara göre daha anlamlı bir azalma sağladığı saptandı.

Tip 2 diyabet aterotrombotik bir hastalıktır. Koroner arterlerdeki stabil olmayan plak ve pıhtılar MI'nün en önemli sebepleridir. Tip 2 diyabetteki en önemli prokoagülan durum artmış PAI-1 seviyeleridir (40). Türkiye'de yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda fibrinojen, antitrombin III (AT III), PAI-1, vWF plazma düzeylerinin sağlıklı bireylere göre arttığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalarda plazma PAI-1 düzeyleri ve faktör V aktivitesinin mikrovasküler komplikasyonları olmayan diyabetik hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (41). Endotel hücreleri; PAI-1, t-PA ve vWF gibi çok sayıda faktörü salgılamaktadır. Bu faktörler pıhtı formasyonunda yer alır ve tip 2 diyabetiklerde artmış olan seviyeleri proaterojenik duruma katkıda bulunmaktadır (42). PAI-1'in t-PA aracılığı ile plazminojenin plazmine aşırı dönüşümü önlemek gibi bir görevi vardır. Artmış PAI-1 seviyeleri fibrinolizi bozar ve azalmış fibrinoliz (hipofibrinoliz) KVH için risk faktörüdür. Gliklazidin literatürde PAI-1 düzeyini azalttığı ve t-PA düzeyini arttığı gösterilmiştir (60). Konya H ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6 aylık takip sonunda gliklazidin trombosit agregasyonunu ve plazma PAI-1 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (76). Diğer parametreler üzerine etkisi bilinmemektedir. Metforminin fibrinojen, PAI-1 düzeylerini

trombosit agregasyonunu azalttığı ve t-PA düzeylerini arttığı gösterilmiştir (10,60). Ersoy C ve arkadaşlarının Türkiye’de yaptığı bir çalışmada 24 tip 2 diyabetli hastanın 12 hafta takibi sonunda metforminin plazma PAI-1 seviyelerinde anlamlı düşme olduğu gösterilmiştir (77). Yener S ve arkadaşlarının yine Türkiye’de yaptığı bir çalışmada 40 tip 2 diyabetli hastada yaptıkları bir çalışmada 12 hafta sonunda TAFI düzeylerinde anlamlı azalma olmadığı saptanmıştır (78). Metforminin diğer koagülasyon parametrelerine etkisi bilinmemektedir. Pioglitazonun trombosit agregasyonunu ve plazma PAI-1 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (5,60). Perriello G ve arkadaşlarının 283 tip 2 diyabetli hastada gliklazid ve pioglitazonun koagülasyon parametrelerini karşılaştırdıkları bir çalışmada PAI-1 ve vWF düzeylerinin pioglitazon grubunda gliklazid grubunda göre daha belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (79).

Bizim çalışmamızda gliklazid grubunda TAFI, fibrinojen, PAI-1 ve vWF düzeylerinde metformin grubunda ise sadece vWF düzeylerinde azalma vardı. Fakat bu azalmalar istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Pioglitazon grubunda tüm parametrelerde düzelme (fibrinojen, TAFI, PAI-1, vWF’de azalma t-PA’da artma) izlendi ancak fibrinojen, TAFI, t-PA ve PAI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. vWF düzeylerinde 3. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı ($p < 0,001$). Ayrıca 6. ay ölçümlerinde Perriello G ve arkadaşlarının çalışmasına uygun olarak pioglitazon grubundaki vWF düzeylerindeki düşmenin gliklazid grubuna göre üstün olduğu saptandı ($p = 0,033$). Mieszczanska H ve arkadaşlarının obez ve koroner arter hastalığı olan 20 hastada yaptığı bir çalışmada pioglitazon verilerek 12. hafta sonunda insülin direncinde anlamlı düzelme ile birlikte vWF düzeylerinde de anlamlı düşme olduğu gösterilmiştir (80). Bizim çalışmamızda da pioglitazon grubunda vWF düzeylerindeki anlamlı düşme saptandı. Bunun nedeni; pioglitazonun insülin direnci, enflamasyon ve endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkileri sonucunda endotel disfonksiyonun düzelmesi ile açıklanabilir (60). Bizim çalışmamızda ölçülen diğer koagülasyon parametrelerinde özellikle gliklazid ve pioglitazon grubunda belirgin düzelme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuçların elde edilememesi hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

İnsülin direnci ve glukoz intoleransının, global proaterosklerotik aktivitede önemli düzenleyici etkilerinin olduğu düşünülmektedir (49). Hiperglisemi varlığı ve insülin hemostazındaki dengesizlik TNF- α , IL-6, anjiotensin II ve ET-1 gibi bir çok sitokin ve vazoaktif peptidlerin sentez ve salınımlarında anormalliklere neden olmaktadır (49).

Diyabetik hastalarda artan CRP, TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeyleri KVH riskinde artma ile birlikte (5). Aterosklerotik plaklardaki enflamatuar hücrelerden IL-1 ve TNF- α üretilmekte ve düz kas hücrelerini de içerecek şekilde birçok hücre tipinden IL-6 salınımını uyarmaktadır. Dolaşımdaki IL-6 ise hipotalamus-hipofiz-aksını stimüle etmekte ve bu durum da santral obezite, hipertansiyon ve insülin direncine katkıda bulunmaktadır (49). Sulfonilürelerin TNF- α ve CRP düzeylerini azaltıcı etkisi bilinmektedir ancak bu konuda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (60). Serri O ve arkadaşlarının 46 tip 2 diyabetli hastada yaptığı bir çalışmada 18 ay sonunda gliklazidin CRP düzeylerini düşürdüğü ancak glibenklamidin bu etkisinin olmadığı saptanmıştır (81). Drzewoski J ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 24 tip 2 diyabetli hastada 12 hafta sonunda IL-6 düzeylerinde anlamlı düşme sağlandığı TNF- α düzeylerinde düşme olsa da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (82). Metforminin inflammatuar belirteçler üzerine etkisi ile ilgili literatürde sınırlı veri mevcuttur. Metforminin CRP düzeylerini azalttığı bir çalışmada gösterilmiştir (20). Pioglitazonun CRP ve TNF- α düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (60). Hanefeld M ve arkadaşlarının 125 tip 2 diyabetli hastada yaptığı bir çalışmada 12. hafta sonunda pioglitazonun CRP düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (83). You SH ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pioglitazon başlanan 19 tip 2 diyabetli hastada 8. ayın sonunda TNF- α ve IL-6 düzeylerinde anlamlı düşme saptanmıştır (84). Zeender E ve arkadaşları β -hücre serilerinde pioglitazonun β -hücrelerini IL-1'in zararlı etkilerinden koruduğu monositlerde IL-1, IL-6 ve IL-8 gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (85). Bizim çalışmamızda gliklazid ve metformin gruplarında 0, 3, 6 ve 12. aylarda hastaların ölçülen IL-6 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Gliklazid ($p=0,004$) ve metformin ($p=0,002$) grubunda IL-1 düzeylerinde anlamlı artış olduğu saptandı. Pioglitazon grubunda 0, 3, 6, 12. aylarda hastaların ölçülen IL-1 düzeylerinde artış vardı ancak anlamlı değişiklik saptanmadı. TNF- α düzeylerinde düşme olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak IL-6 düzeylerinde 3. aydan itibaren istatistiksel anlamlı düşme bulundu ($p=0,018$). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda başlangıçta hsCRP pozitifliği (cut-off değeri =0,32 mg/dL) çok az hastada saptandığında istatistiksel analiz yapılamadı. Ancak her üç grupta da hsCRP pozitifliği olan hasta sayısının belirgin azaldığı izlendi. Bu sonuçlar ışığında pioglitazonun inflamasyon üzerine etkilerinin gliklazid ve metformin grubuna göre daha üstün olduğu görüldü. Pioglitazon PPAR γ reseptörüne bağlandığında adiposit farklılaşmasını uyararak ve GLUT-4 kodlayan genlerin regülasyonu

yoluyla insulin direncini düzeltmektedir (84). Tip 2 diyabetli hastalarda insülin direncinin düzelmesi ile PI-3K/Akt aktivasyonu tekrar sağlanarak NO sentezi artabilir. NO, immun ve enflamatuvar yanıtları düzenleyen birçok sitokin, büyüme faktörü, adezyon molekülünün ve enzimin transkripsiyon faktörü olan NFκB yolağının inhibitör altbirimini stabilize eder (40). Pioglitazon grubunda IL-6 düzeylerinde anlamlı azalma saptanması bu mekanizma ile açıklanabilir. Tüm gruplardaki IL-1 düzeylerindeki artımanın nedeni izah edilememiştir. Bu sonuç her üç ilacın olumsuz bir etkisi olarak da düşünülebilir.

Selüler adezyon molekülleri, lökositlerin endotel yüzeyine bağlanması ve transmigrasyonunu sağlarlar. Aterogenezin erken basamaklarında önemli bir rol üstlendikleri düşünülmektedir (52). Endotel hücrelerinde E-Selektin, P-Selektin, ICAM-1 ve VCAM ekspresyonu vardır (40). Bu adezyon moleküllerinden ICAM-1, E-Selektin ve P-Selektinin hiperinsülinemi ile ilişkili dislipidemi, obezite, hipertansiyon ve Tip 2 DM gibi önemli kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Adezyon molekülleri MI'nü öngörmede bağımsız belirteçler olarak kabul edilmektedir (52). Plazmada bulunan homosistein, vasküler endotel hücrelerinin fonksiyonlarının bozulmasını, LDL-kolesterolün oksidasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Ayrıca koagülasyon faktörlerini uyararak trombozu artırır. İnsülin direnci olan durumlarda plazma homosistein düzeyi artar. Bu özellikleri ile plazma homosistein düzeyi aterosklerotik hastalıkların yeni tanımlanmış risk faktörlerinden biridir (55). Gliklazidin ICAM-1 ve E-selektin düzeyleri üzerine olumlu etkisi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda veri mevcuttur. Papnas N ve arkadaşlarının 104 tip 2 diyabetli hastada gliklazid ve glibenklamid gruplarını karşılaştırdığı bir çalışmada 6 ay sonunda gliklazid grubunda ICAM-1 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı ancak glibenklamid grubunda anlamlı azalmanın olmadığı görülmüştür (86). Renier G ve arkadaşlarının monosit hücre serilerinde yaptığı bir çalışmada gliklazidin ICAM-1 ve E-selektin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (87). Gliklazidin serum homosistein düzeyleri üzerine etkisi ile ilgili literatürde bilimsel bir çalışma bulunmamaktadır. Metforminin ICAM-1 ve E-selektin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (10). Metforminin serum homosistein düzeyleri üzerine etkisi ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Wulffélé MG ve arkadaşlarının 745 tip 2 diyabetli hastada yaptığı bir çalışmada 16 hafta sonunda metforminin homosistein düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (88). Pongchaidecha M ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 152 tip 2 diyabetli hastada 6 ay sonunda metforminin serum homosistein

düzeylerinde anlamlı artışa yol açmadığı sonucuna varılmıştır (89). Pioglitazonun ICAM-1 ve E-Selektin üzerine etkisi ile ilgili literatür kontrollü randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Imamoto E ve arkadaşlarının endotel hücre serilerinde yaptığı bir çalışmada pioglitazonun VCAM-1 ekspresyonunu azalttığı, ICAM-1 ve E-selektin ekspresyonu üzerine minimal azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (90). Pioglitazonun serum homosistein düzeylerini üzerine etkisi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Derosa G ve arkadaşlarının 91 tip 2 diyabetli hastada yaptığı bir çalışmada pioglitazonun homosistein düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (91).

Bizim çalışmamızda; gliklazid grubunda hastaların 0, 3, 6 ve 12. aylarda ölçülen ICAM-1 düzeylerinde belirgin azalma izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. E-selektin düzeylerinde 12. ayda ($p=0,020$) ve homosistein düzeylerinde 3. aydan itibaren ($p < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu saptandı. Metformin grubunda ICAM-1'in başlangıç değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. ICAM-1 düzeylerin 3. aydan itibaren istatistiksel anlamlı düşme saptandı ($p=0,013$) ve 6. ay ölçümlerinde gliklazid ve pioglitazon grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı düzelme sağladığı saptandı ($p=0,011$). E-selektin düzeylerinde takiplerde düşme izlense de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Homosistein düzeylerinde ise 3. aydan itibaren anlamlı düşme sağlandığı görüldü ($p < 0,001$). Pioglitazon grubunda hastaların 0, 3, 6 ve 12. aylarda ölçülen ICAM-1 düzeylerinde 3. ayda ($p= 0,025$), E-selektin düzeylerinde 12. ayda ($p= 0,04$) ve homosistein düzeylerinde 3. aydan itibaren belirgin düşme sağlandığı görüldü. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde ICAM-1, E-selektin ve homosistein düzeyleri açısından üç grubun da birbirine benzer olarak bu parametrelerde düzelme sağladığı görülmüştür. Tip 2 diyabetli hastalarda ortaya çıkan oksidatif stres (okside LDL artışı) ve MAP kinaz yolağının artmış aktivitesi sonucunda proinflamatuvar adezyon molekülleri olan ICAM-1 ve E-selektin düzeyleri artmaktadır (40,50). Çalışmamızda üç ilaç grubunda da ICAM-1 ve/veya E-selektin düzeylerindeki ortaya çıkan anlamlı azalma; üç ilacın da oksidatif stres ve/veya insülin direnci üzerine olumlu etkileri ile açıklanabilir (5,10,86). Plazma insülin konsantrasyonun, homosisteinin glomerüler filtrasyon oranı ve 5,10 metilentetrahidrofolat redüktaz aktivitesi üzerinde etkileri vardır. Rat modellerinde insülinin homosistein döngüsünde görevli enzimlerin aktivitesini değiştirdiği gösterilmiştir. İnsülin direnci olan kişilerde homosistein düzeyleri artmaktadır (54). Bu bilgiler ışığında

üç ilaç grubunda da homosistein düzeylerinin anlamlı olarak azalması; bu ilaç gruplarının insülin sekresyonu ve/veya insülin direnci üzerine olumlu etkileri ile açıklanabilir.

Glisemik kontrol ile inflamasyon, fibrinoliz ve endotel fonksiyon belirteçleri arasında patofizyolojik ilişki bilinmektedir. Literatürde yapılan sınırlı sayıda yapılan çalışmada HbA1c ile ICAM-1, E-selektin VCAM-1 CRP IL-6 arasında korelasyon olduğu saptanmış ancak HbA1c ve fibrinoliz belirteçleri arasında anlamlı korelasyon saptanamamıştır (92,93,94). Bizim çalışmamızda gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarının, AKŞ ve HbA1c ölçümlerinin 6. ayında başlangıca göre oluşan fark ile lipoprotein (a), TAFI, t-PA, PAI, fibrinojen, vWF, IL-1, IL-6, TNF- α , ICAM-1, E-selektin ve homosistein düzeylerinin 6. ayında başlangıca göre oluşan fark arasında korelasyon analizi yapıldı. Anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarının, AKŞ ve HbA1c ölçümlerinin 12. ayında başlangıca göre oluşan fark ile lipoprotein (a), TAFI, t-PA, PAI, fibrinojen, vWF, IL-1, IL-6, TNF- α , ICAM-1, E-selektin ve homosistein düzeylerinin 12. ayında başlangıca göre oluşan fark arasında korelasyon analizi yapıldı. Metformin grubunda HbA1c ile E-selektin arasında anlamlı ($p=0,002$) ve yüksek pozitif korelasyon (pearson korelasyonu: 0,871) olduğu saptandı. Pioglitazon grubunda ise HbA1c ile PAI-1 arasında anlamlı ($p=0,005$) ve yüksek pozitif korelasyon (Pearson korelasyonu: 0,907) olduğu saptandı. Diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Gliklazid grubunda vücut ağırlığında değişiklik olmadığı görüldü. Metformin ve pioglitazon gruplarında ise vücut ağırlığında belirgin azalma izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Metformin grubunda BKİ'inde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken gliklazid ve pioglitazon gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Diyet ve egzersiz önerileri ile birlikte üç ilaç grubunda da bel çevresi ve kalça çevresi ölçümlerinde azalma gözlemlendi ancak gliklazid grubunda kalça çevresi ölçümlerinde, metformin grubunda bel çevresi ölçümlerinde, pioglitazon grubunda ise hem bel hem de kalça çevresi ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı.
- Gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarında AKŞ ve HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Metformin ve pioglitazon gruplarında ise TKŞ'inde de istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenirken; gliklazid grubunda TKŞ ölçümlerinde düşme izlense de istatistiksel olarak anlamlı değildir. Gliklazid, metformin ve pioglitazonun birbirine benzer olarak glisemik kontrolün sağlanmasında etkin olduğu ancak özellikle hem AKŞ ve hem de TKŞ yüksekliği olan hastalarda metformin ve pioglitazonun gliklazide göre daha etkin olabileceği sonucuna varıldı.
- Gliklazid grubunda insülin düzeyinde ve HOMA skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı ancak C-peptid düzeyinde gözlenen düşme istatistiksel olarak sınırda anlamsız olarak saptandı. Metformin grubunda insülin, C-peptid ve HOMA skorunda düşme izlense de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Pioglitazon grubunda ise C-peptid ve HOMA skorunda izlenen azalmalar istatistiksel olarak anlamlı iken insülin düzeyinde izlenen düşme istatistiksel olarak sınırda anlamsız olarak saptandı. Buna rağmen 12. ayda insülin ve HOMA skorunda izlenen düşme pioglitazon grubunda gliklazid grubunda göre daha anlamlı idi. Yine 12. ayda C-Peptid düzeylerinde pioglitazon grubunda izlenen düşme metformin grubuna göre daha anlamlı olduğu saptandı. Bu sonuçlar ışığında 3 ilacın da insülin direnci üzerine olumlu etkisinin olduğu ancak pioglitazonun insülin direnci üzerine daha etkin olduğu sonucuna varıldı. İnsülin direncinin KVH ile ilişkisi göz önüne

alındığında pioglitazon KVH riskinin azaltılmasında gliklazid ve metformine göre daha etkili olabilir.

- Çalışmanın başlangıcında mikroalbuminürisi olan hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı. Ancak her üç grupta da mikroalbuminürisi olan hasta sayısının takipler esnasında azaldığı veya mikroalbuminüri düzeylerinde düşme olduğu gözlemlendi. Bu KVH riskinin azaltılması açısından pozitif bir bulgu olarak değerlendirilebilir.
- Serum lipid düzeyleri değerlendirildiğinde gliklazid grubunda total-K ve lipoprotein (a) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. HDL-K düzeylerinde anlamlı artış yoktu. Trigliserid düzeylerinde ise belirgin azalma gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Metformin grubunda tüm lipid değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Pioglitazon grubunda ise HDL-K düzeylerinde anlamlı artış ve trigliserid düzeylerinde ise anlamlı azalma saptadı. Her üç ilacın da Total-K, LDL-K ve trigliserid düzeylerinde artışa yol açmaması olumlu bir sonuçtur ve kardiyovasküler risk faktörlerini azaltma açısından pozitif bir bulgudur. Bununla beraber pioglitazonun HDL-K ve trigliserid düzeyleri üzerine olumlu etkisi gliklazid ve metformine göre daha belirgin olduğu görülmüştür. Bu sonuç tip 2 diyabetli hastalarda görülen dislipidemi tedavisi ve KVH riskinin azaltılması açısından önemlidir. KVH için bağımsız bir risk faktörü olan lipoprotein (a) için ise gliklazidin olumlu etkisinin pioglitazon ve metformine göre daha belirgin olduğu görülmüştür.
- Gliklazid grubunda TAFI, fibrinojen, PAI-1 ve vWF düzeylerinde, metformin grubunda ise sadece vWF düzeylerinde azalma vardı. Ancak bu değişiklikler istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Pioglitazon grubunda tüm parametrelerde düzelleme (fibrinojen, TAFI, PAI-1, vWF’de azalma t-PA’da artış) olmakla birlikte sadece vWF düzeylerinde 3. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı. Bu sonuçlar; tip 2 diyabetik hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu, prokoagulan durum ve bozulmuş fibrinolizin tedavisinde pioglitazonun gliklazid ve metformine göre daha etkin olabileceğini düşündürmektedir.
- Gliklazid ve metformin gruplarında IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı bir düzelleme gözlenmedi. Pioglitazon grubunda TNF- α düzeylerinde düşme olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak IL-6 düzeylerinde 3. aydan itibaren

istatistiksel anlamlı düşme bulundu. Başlangıçta hsCRP pozitifliği çok az hastada saptandığından istatistiksel analiz yapılamadı. Ancak her üç grupta da hsCRP pozitifliği olan hasta sayısının belirgin azaldığı izlendi. Bu sonuçlar ışığında pioglitazonun enflamasyon, dolayısı ile ateroskleroz ve KVH riski üzerine olan olumlu etkilerinin gliklazid ve metformin grubuna göre daha üstün olduğu görüldü.

- Gliklazid grubunda E-selektin düzeyinde, metformin grubunda ICAM-1 düzeyinde ve pioglitazon grubunda ICAM-1 ve E-selektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme sağlandığı izlendi. Ayrıca metforminin ICAM-1 de sağladığı düşme diğer gruplara göre daha anlamlıydı. Üç ilacın da selüler adezyon molekülleri üzerine yaptığı bu olumlu etkiler tip 2 diyabetli hastalarda KVH riskinin azaltılması açısından önemlidir.
- Üç ilaç grubunda da homosistein seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak düştüğü saptandı. Bu sonuç tip 2 diyabetli hastalarda KVH riskinin azaltılması açısından önemlidir.
- Gliklazid, metformin ve pioglitazon gruplarında, AKŞ ve HbA1c düzeyleri bu çalışmada ölçülen geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Gliklazid grubunda anlamlı korelasyon yoktu. Metformin grubunda HbA1c ile E-selektin arasında anlamlı ve yüksek pozitif korelasyon olduğu saptandı. Pioglitazon grubunda ise HbA1c ile PAI-1 arasında anlamlı ve yüksek pozitif korelasyon olduğu saptandı. Bu sonuç etkin glisemik kontrolün geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde olumlu etkilerinin olabileceğini gösterebilir.
- Çalışma boyunca gliklazid, metformin veya pioglitazon alan hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmedi. İlaç yan etkilerinin ortaya çıkmaması uygun hasta seçimine bağlı olabilir.
- Sonuç olarak; bu çalışmada gliklazid, metformin ve pioglitazon monoterapilerinin geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olumlu etkileri olduğu ancak pioglitazonun daha etkin olabileceğini düşündürmektedir.
- Literatürde gliklazid, metformin ve pioglitazon monoterapilerinin bizim çalışmamızda olduğu gibi fibrinoliz, enflamasyon ve endotel fonksiyonları üzerindeki etkilerinin karşılaştıran bir klinik çalışma mevcut değildir.

- Tip 2 diyabetli hastalarda gliklazid, metforminin ve pioglitazon monoterapilerinin geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkilerini karşılaştıran, kardiyovasküler son noktaları da içeren daha uzun süreli ve vaka sayısının daha fazla olduğu klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA GLİKLAZİD, METFORMİN VE PİOGLİTAZON MONOTERAPİLERİNİN FİBRİNOLİZ, ENFLAMASYON VE ENDOTEL FONKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Diyabetes mellitus karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasındaki anormallikler ile karakterize kronik bir hastalıktır. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinde belirgin artış söz konusudur. Tip 2 diyabet patogeneğinde β hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci önemli rol oynamaktadır. Sulfonilüreler β hücre fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan insülin sekresyon yetersizliğini gidermek amacıyla üretilmiş ilaç grubudur. İnsülin direncini hedef alan iki ilaç grubu vardır. Bunlar biguanidler ve tiazolidinedionlardır. Gliklazid, metformin ve pioglitazonun kan şekeri düşürücü etkileri dışında kardiyovasküler risk faktörlerini azaltıcı etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı; tip 2 diyabetik hastalarda gliklazid, metformin ve pioglitazon monoterapilerinin glisemi üzerindeki etkilerinin yanında fibrinoliz, inflamasyon ve endotel fonksiyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve karşılaştırmaktır. Toplam 60 yeni tanı tip 2 diyabetli hasta tarama dönemini takiben gliklazid (20 hasta), metformin (20 hasta) ve pioglitazon (20 hasta) gruplarına randomize edildi. Hastaların boy, ağırlık ve kan basıncı ölçüldü. BKİ'leri hesaplandı. Hastaların antropometrik ölçümleri de (bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ oranı) alındı. Bu ölçümler 0, 3, 6 ve 12. aylarda tekrar edildi. 3 hasta (gliklazid grubunda 1, metformin grubunda 1, pioglitazon grubunda 1 kişi olmak üzere) randevularına zamanında gelmemeleri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Optimal ilaç dozlarına ulaşıldıktan sonra 55 hasta 3 ay, 47 hasta 6 ay, 24 hasta 12 ay süre ile takip edildi. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde yan etki gözlenmedi. Çalışmada hastalardan alınan kan örneklerinde ilk başvuruda ve sonrasında 0, 3, 6 ve 12. aylarda AKŞ, TKŞ, HbA1c, insülin, C-peptid, ALT, AST, BUN, kreatinin, total-K, trigliserid, LDL-K, HDL-K, idrarda mikroalbümin ve kreatinin düzeylerine bakıldı. Optimal ilaç dozuna ulaşıldıktan sonra ilave olarak lipoprotein (a), TAFI, t-PA, PAI-1, fibrinojen vWF, IL-1, IL-6, TNF- α , hsCRP ICAM-1, E-selektin ve homosistein düzeylerine 0, 3, 6 ve 12. aylarda bakıldı. Gliklazid grubunda vücut ağırlığında değişiklik olmadığı görüldü. Metformin ve pioglitazon gruplarında ise vücut ağırlığında belirgin azalma izlenmesine rağmen

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Metformin grubunda BKİ ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı fakat gliklazid ve pioglitazon gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gliklazid grubunda kalça çevresi ölçümlerinde, metformin grubunda bel çevresi ölçümlerinde, pioglitazon grubunda ise bel ve kalça çevresi ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu bulundu. Metformin ve pioglitazon gruplarında AKŞ, TKŞ ve HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptandı. Gliklazid grubunda sadece AKŞ ve HbA1c’de anlamlı azalma saptandı. Gliklazid ve pioglitazon grubunda HOMA skorunda anlamlı düşme vardı fakat metformin grubunda anlamlı düşme yoktu. Gliklazid grubunda total-K ve lipoprotein (a) düzeylerinde anlamlı düşme saptandı. Pioglitazon grubunda serum HDL-K’de anlamlı artış ve trigliserid düzeylerinde anlamlı düşme saptandı. Metformin grubunda lipid parametrelerinde anlamlı fark yoktu. Pioglitazon grubunda vWF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı. Gliklazid ve metformin gruplarında IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı bir düzelme gözlenmedi. Pioglitazon grubunda TNF- α düzeylerinde düşme izlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Pioglitazon grubunda IL-6 düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak azaldı. Gliklazid grubunda E-selektin düzeyinde, metformin grubunda ICAM-1 düzeyinde ve pioglitazon grubunda ICAM-1 ve E-selektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşmeler saptandı. Üç grupta da homosistein seviyeleri istatistiksel anlamlı olarak azaldığı bulundu. Metformin grubunda HbA1c ile E-selektin arasında anlamlı korelasyon olduğu saptandı. Pioglitazon grubunda HbA1c ile PAI-1 arasında anlamlı korelasyon olduğu bulundu. Sonuç olarak; tip 2 diyabetli hastalarda gliklazid, metformin ve pioglitazon monoterapilerinin glisemi üzerindeki yararlı etkilerinin yanında, geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olumlu etkileri olabileceği ve pioglitazonun gliklazid ve metformine göre daha etkin olduğu görülmüştür.

8. SUMMARY

THE COMPARISON OF EFFECTS OF GLICLAZIDE, METFORMIN AND PIOGLITAZONE MONOTHERAPIES ON FIBRINOLYSIS, INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL FUNCTIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by abnormalities in metabolisms of carbohydrate, lipid and protein. In diabetic patients, there is a markedly increased risk of cardiovascular disease. β -cell dysfunction and insulin resistance play an important role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Sulfonylureas are a group of drug that produced for ameliorate insulin secretion failure which was the result of β -cell dysfunction. Two drug groups, biguanides and thiazolidinediones are targeting the insulin resistance. It has been shown that gliclazide, metformin and pioglitazone have lowering effects on cardiovascular risk factors as well as decreasing blood glucose. The aim of our study is to assess and compare the effects of gliclazide, metformin and pioglitazone monotherapies on fibrinolysis, inflammation and endothelial functions with their known effects on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. After screening period, 60 newly diagnosed type 2 diabetic patients were randomized into gliclazide (20 patients), metformin (20 patients) and pioglitazone (20 patients) groups. Height, weight and blood pressure of the patients were measured. Their BMI's were calculated. Also anthropometric measures (waist circumference, hip circumference and body fat ratio) were taken. These measurements were repeated in 0, 3, 6 ve 12. months. Three patients (1 patient in gliclazide group, 1 patient in metformin group and 1 patient in pioglitazone group) were excluded because of being late to their engagements. After reached the optimal doses, 55 patient were followed 3 months, 47 patients for 6 months and 24 patient for 12 months. Any side effect was seen for the patients. At the first application and after 0, 3, 6 and 12. months fasting plasma glucose (FPG), postprandial plasma glucose (PPG), HbA1c, insulin, C-peptide, ALT, AST, BUN, creatinine, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglyceride in blood samples microalbumine and creatinine in urine samples were measured. After reached the optimal doses in addition lipoprotein (a), TAFI, t-PA, PAI-1, fibrinogen vWF, IL-1, IL-6, TNF- α , hsCRP, ICAM-1, E-selectin and homocystein levels in 0, 3, 6 ve 12. months were also measured. In gliclazide group, no difference was seen on body

weight. However, in metformin and pioglitazone groups, marked but not statistically significant decrease was seen on body weight. BMI in metformin group showed statistically significant decrease was found but in gliclazide and pioglitazone groups it did not. Statistically significant decrease were established for waist circumference in gliclazide group, for hip circumference in metformin group, both for waist and hip circumference in pioglitazon group. In metformin and pioglitazone groups, statistically significant decrease were found in serum levels of FPG, PPG and HbA1c. In gliclazide group only levels of FPG and HbA1c significantly decreased. HOMA score significantly decreased in gliclazide and pioglitazone groups, but no significant decrease was found in metformin group. In gliclazid group total cholesterol and lipoprotein (a) levels were found to be significantly decreased. Serum level of HDL-C was found significantly increased and triglyceride level significantly decreased in pioglitazone group. No significant difference for lipid parameters was found in metformin group. Levels of vWF in pioglitazone group was found to be statistically significant decreased. No significant improvement was seen for levels of IL-1, IL-6 in gliclazide and metformin groups. In pioglitazone group marked but not significant decrease was seen on levels of TNF- α . In pioglitazon group levels of IL-6 was found statistical significant decreased. Levels of E-selectin in gliclazid group, levels of ICAM-1 in metformin group, both levels of ICAM-1 and E-selectine in pioglitozon group were found to be significantly decreased. Homocystein levels was found to be decreased significantly for all of the groups. In metformin group, a significant correlation between HbA1c and E-selectin was established. In pioglitazone group, a significant correlation was found between HbA1c and PAI-1. It was concluded that gliclazide, metformin and pioglitazone monotherapies may effect positively on nontraditional cardiovascular risk factors as well as their useful glycemic effects in patients with type 2 diabetes mellitus and pioglitazone is more effective than gliclazid and metformin for these effects.

9. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(1): 64-69, 2010.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5): 1047-1053, 2004.
3. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, and Holman R: The UKPDS risk engine A model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *The Biochemical Society and The Medical Research Society*, 101: 671–679 2001.
4. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR: Diabetes and cardiovascular disease a statement for healthcare professionals. *Circulation*, 100: 1134-1146, 1999.
5. Kalofoutis C, Piperi C, Kalofoutis A, Harris F, Phoenix D, Singh J: Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: current therapeutic approaches. *Experimental & Clinical Cardiology*, 12(1):17-28, 2007.
6. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 358: 2560-2572, 2008.
7. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, for the ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy *The New England Journal of Medicine*, 355: 2427-2443, 2006.
8. Scherthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P: Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind, randomized trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(12): 6068–6076, 2004.
9. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F: Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes*, 51(3): 368-376, 2002.
10. Scarpello John HB, Howlett Harry CS: Metformin therapy and clinical uses. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 5(3):157-167, 2008.
11. Alice YY, Cheng I. Fantus G: Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 172 (2): 213-226, 2005.

12. Betteridge DJ, DeFronzo RA, Chilton RJ: Insulin PROACTIVE: time for a critical appraisal. *European Heart Journal*, 29: 969–983, 2008.
13. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar İ, Tutuncu Y, Sargın M, Dinççağ N, Karşıdağ K, Kalaça S, Özcan C, King H, The Turdep Group: Population-based study of diabetes risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care*, 25(9): 1551-1556, 2002.
14. Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N, Boztepe H, Genç S, Çakır B, Tuomilehto J, Gedik S, Türker F, Canbaz B, Dinççağ N, Karşıdağ K, Telci A, Yılmaz T, Keskinılıç B, İmamecioğlu R, Yardım N: TURDEP-II Sonuçlarının özeti. Çalışma Grubu adına, Prof. Dr. İlhan Satman: 2010.
15. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu. Dördüncü baskı. Bayt bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım Ltd.Şti. Ankara, 2009, s.15-28.
16. DeFronzo RA: From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58: 773-795, 2009.
17. Gardner DG, Shoback D: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Eighth edition, McGraw-Hill Companies, 2004, pp. 661-747.
18. Jameson JL: Harrison's endocrinology, Dragonfly Media Group, Pennsylvania, 2006, pp. 283-331.
19. İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ: Diyabetes mellitus 2009 multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem. Üçüncü baskı. Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2009, s. 137-168.
20. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I: Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocrine Reviews*, 25: 153-175, 2004.
21. Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M: Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th edition. New York, McGraw-Hill, 2001, pp.1409-1435.
22. Griffin JH: Control of coagulation reactions. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th edition. New York, McGraw-Hill Companies, 2001, pp.1435-1451.
23. Hajjar KA: Molecular mechanisms of fibrinolysis. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th edition. New York, McGraw-Hill Companies, 2001, pp.1479-1489

24. Asselta R, Duga S, Tenchini ML: The molecular basis of quantitative fibrinogen disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(10): 2115-2129, 2006.
25. Canseco-Avila LM, Jerjes-Sanchez C, Ortiz-Lopez R, Rojas-Martinez A, Guzman-Ramirez D: Fibrinogen cardiovascular risk factor or marker?. *Archivos del Instituto de Cardiologia Mexico*, 76 (4): 158-172, 2006.
26. Santamaria A, Oliver A, Borrell M, et al: Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels. *Stroke*, 34: 2387-2391, 2003.
27. Taubman MB: Atherosclerosis, thrombosis and coronary artery disease. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th edition. New York, McGraw-Hill Companies, 2001, pp. 1443-1463.
28. Franchini M, Lippi G: Acquired von Willebrand syndrome: an update. *American Journal of Hematology*, 82(5): 368-375, 2007.
29. Groot E, de Groot PG, Fijnheer R, Lenting PJ: The presence of active von Willebrand factor under various pathological conditions. *Current Opinion in Hematology*, 14(3): 284-289, 2007.
30. Blann AD, Davies A, Miller JP, et al. Reduction in cholesterol is associated with reduction in von Willebrand factor. *Atherosclerosis*, 103: 299-304, 1993.
31. Mammen EF: Hemostatic dysfunction related to liver diseases and liver transplantation. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th edition. New York, McGraw-Hill Companies, 2001, pp.1673-1677.
32. Brandt JT: Plasminogen and tissue-type plasminogen activator deficiency as risk factors for thromboembolic disease. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 126(11): 1376-81, 2002.
33. Wannamethee SG, Sattar N, Rumley A, Whincup PH, Lennon L, Lowe GDO: Tissue plasminogen activator, vonwillebrand factor, and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care*, 31(5): 995-1000, 2008.
34. Vaughan D: PAI-1 and atherothrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(8): 1879-1883, 2005.
35. Stefansson S, McMahon GA, Petitclerc E, Lawrence DA: Plasminogen activator inhibitor-1 in tumor growth, angiogenesis and vascular remodeling. *Current Pharmaceutical Design*, 9(19): 1545-1564, 2003.
36. Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PB: The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood*, 88(6):2093-2100, 2006.

37. Bouma BN, Mosnier LO: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) at the interface between coagulation and fibrinolysis. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 33: 375-381, 2004.
38. Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Schneider B, Quehenberger P, Kyrle PA: Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood*, 103(10): 3773-3776, 2004.
39. Silveria A, Schatteman K, Goossens F, Moor E, Sharpe S: Plasma procarboxypeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 84: 364-368, 2000.
40. Galley HF, Webster NR: Physiology of the endothelium. *British Journal of Anaesthesia*, 93(1): 105-113, 2004.
41. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Çelik Ş, Ovalı E, Ersöz HÖ, Ukiñç K, Değer O, Telatar M: Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Medical Principles and Practice*, 14: 22-30, 2005.
42. Albertini JP, McMorn SO, Chen H, Mather RA, Valensi P: Effect of rosiglitazone on factors related to endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 195(1):159-66, 2007.
43. Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, Katsuki A, Suzuki K, Adachi Y, Sumida Y: Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2): 660–665, 2002.
44. Lebovitz HE, Banerji MA: Treatment of insulin resistance in diabetes mellitus. *European Journal of Pharmacology*, 490 (1-3): 135-146; 2004.
45. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S: İç hastalıkları. 2. Baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 2003, s: 2555-2562.
46. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrison's principles of internal medicine*. Fifteenth edition. McGraw-Hill Companies, pp. 1805-1830.
47. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE: Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes*, 53:2079-2086, 2004.
48. Pepys MB, Hirschfield GM: C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, 111:1805–1812, 2003.

49. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM: Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *Journal of American College Cardiology*, 41(7): 1071-1077, 2003.
50. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA: Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 11(1): 61-74, 2010.
51. Hadi HAR, Suwaidi JA: Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular Health and Risk Management*, 3(6): 853–876, 2007.
52. Targher G, Bonadonna RC, Alberiche M, Zenere MB, Muggeo M, Bonora E: Relation between soluble adhesion molecules and insulin sensitivity in type 2 diabetic individuals: a prospective cohort study. *Diabetes Care*, 24(11): 1961-1966, 2001.
53. Erdmann E: Microalbuminuria as a marker of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Cardiology*, 107: 147-153, 2006.
54. Rhee EJ, Hwang ST, Lee WY, Yoon JH, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR, Sung KC: Relationship between metabolic syndrome categorized by newly recommended by International Diabetes Federation criteria plasma homocysteine concentration. *Endocrine Journal*, 54(6): 995-1002, 2007.
55. Kullo IJ, Ballantyne CM: Conditional risk Factors for atherosclerosis. *Mayo Clinic Proceedings*, 80(2):219-230, 2005.
56. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*, 42:1206-1252, 2003.
57. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care*, 33(1): 11-61, 2010.
58. Adler AI, Stratton IM, Neil HW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR, on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *British Medical Journal*, 321:412-419, 2000.
59. Schernthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, Carmena R, Ceriello A, Charbonnel B, Hanefeld M, Lehmann R, Malecki MT, Nesto R, Pirags V, Scheen A, Seufert J, Sjöholm A, Tsatsoulis A, DeFronzo R: Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia*, 53:1258–1269, 2010.

60. Ajjan RA, Grant PJ: Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: the role of oral anti-diabetic agents. *Diabetes and Vascular Disease Research* 3: 147-158, 2006.
61. Goodarzi MO, Bryer-Ash M: Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 7(6): 654-65, 2005.
62. Bailey CJ, Day C: Avandamet: combined metformin-rosiglitazone treatment for insulin resistance in type 2 diabetes. *Int Journal of Clinical Practice*, 58 (9): 867-876, 2004.
63. Bailey CJ: Treating insulin resistance in type 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 7(6): 675-691, 2005.
64. Lebovitz HE, Banerji MA: Treatment of insulin resistance in diabetes mellitus. *European Journal of Pharmacology*, 490 (1-3): 135-146, 2004.
65. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI: Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 106 (6): 679-84; 2002.
66. Perriello G, Pampanelli S, Di Pietro C, Brunetti P, On behalf of the Italian Pioglitazone Study Group: Comparison of glycaemic control over 1 year with pioglitazone or gliclazide in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 23: 246–252, 2006.
67. Belcher I, Lambert C, Edwards G, Urquhart R, Matthews D R: Safety and tolerability of pioglitazone, metformin, and gliclazide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 70: 53–62, 2005.
68. Li GW, Pan CY, Gao Y, Yuan SY, Yang WY, Xing XY, Tian H, Guo XH, Li HB: The efficacy and safety of 30 mg slow-released-gliclazide in type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 43(7): 510-514, 2004
69. McGavin JK, Perry CM, Goa KL: Gliclazide modified release. *Drugs*, 62(9): 1357-1364, 2002.
70. Gupta AK, Smith SR, Greenway FL, Bray GA: Pioglitazone treatment in type 2 diabetes mellitus when combined with portion control diet modifies the metabolic syndrome. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 11(4): 330–337, 2009.
71. Lu C-H, Chang C-C, Chuang LM, Wang CY, Jiang YD, Wu HP: Double-blind, randomized, multicentre study of the efficacy and safety of gliclazide-modified release in the treatment of Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 8:184–191, 2006.

72. Ito H, Ishida H, Takeuchi Y, Antoku S, Abe M, Mifune M, Togane M: Long-term effect of metformin on blood glucose control in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition & Metabolism*, 7:83, 2010.
73. Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT, Kerényi Z, Gyimesi A, Shoustov S, Shestakova M, Herz M, Johns D, Schluchter BJ, Festa A, Tan MH: Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88(4):1637–1645, 2003.
74. Tessier D, Maheux P, Khalil A, Fülöp T: Effects of gliclazide versus metformin on the clinical profile and lipid peroxidation markers in type 2 diabetes. *Metabolism*, 48(7): 897-903, 1999.
75. Betteridge DJ, Vergès B: Long-term effects on lipids and lipoproteins of pioglitazone versus gliclazide addition to metformin and pioglitazone versus metformin addition to sulphonylurea in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 48: 2477–2481, 2005.
76. Konya H, Hasegawa Y, Hamaguchi T, Satani K, Umehara A, Katsuno T, Ishikawa T, Miuchi M, Kohri K, Suehiro A, Kakishita E, Miyagawa J, Namba M: Effects of gliclazide on platelet aggregation and the plasminogen activator inhibitor type 1 level in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental*, 59: 1294–1299, 2010.
77. Ersoy C, Kiyici S, Budak F, Oral B, Guclu M, Duran C, Selimoglu H, Erturk E, Tuncel E, Imamoglu S : The effect of metformin treatment on VEGF and PAI-1 levels in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 81: 56-60, 2008.
78. Yener S, Comlekci A, Akinci B, Demir T, Yuksel F, Ozcan MA, Bayraktar F, Yesil S: Soluble CD40 ligand, plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-1-antigen in normotensive type 2 diabetic subjects without diabetic complications. Effects of metformin and rosiglitazone. *Medical Principles and Practice*, 18(4): 266-271, 2009.
79. Perriello G, Pampanelli S, Brunetti P, Italian Pioglitazone Study Group: Long-term effects of pioglitazone versus gliclazide on hepatic and humoral coagulation factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 4: 226, 2007.
80. Mieszczanska H, Kaba NK, Francis CW, Gerich JE, Dodis R, Schwarz KQ, Phipps RP, Smith BH, Lee M, Messing S, Taubman MB: Effects of pioglitazone on fasting and postprandial levels of lipid and hemostatic variables in overweight non-diabetic patients with coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5: 942–949, 2007.

81. Serri O et al. Beneficial effects of gliclazide modified release compared with glibenclamide on endothelial activation and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9: 127–129, 2007.
82. Drzewoski J, Zurawska-Klis M: Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion*, 22(10):1921-1926, 2006.
83. Hanefeld M, Marx N, Pfützner A, Baurecht W, Lübben G, Karagiannis E, Stier U, Forst T: Anti-Inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein The PIOSTAT Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(3): 290-297, 2007.
84. You SH, Kim BS, Hong SJ, Ahn CM, Lim DS: The effects of pioglitazone in reducing atherosclerosis progression and neointima volume in type 2 diabetic patients: prospective randomized study with volumetric intravascular ultrasonography analysis. *Korean Circulation Journal*, 40: 625-631, 2010.
85. Zeender E, Maedler K, Bosco D, Berney T, Donath MY, Halban PA: Pioglitazone and sodium salicylate protect human-cells against apoptosis and impaired function induced by glucose and interleukin-1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(10): 5059–5066, 2004.
86. Papanas N, Tziakas D, Chalikias G, Floros D, Trypsianis G, Papadopoulou E, Kortsaris A, Symmeanidis G, Souliou E, Maltezos E, Hatseros D: Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Metabolism*, 32: 344-349, 2006.
87. Renier G, Desfaits A, Serri O: Effect of gliclazide on monocyte±endothelium interactions in diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 14: 215-223, 2000.
88. Wulffélé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, Donker AJ, Stehouwer CD: Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Internal Medicine*, 254(5): 455-463, 2003.
89. Pongchaidecha M, Srikusalanukul V, Chattananon A, Tanjariyaporn S: Effect of metformin on plasma homocysteine, vitamin B12 and folic acid: a cross-sectional study in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of The Medical Association of Thailand*, 87(7): 780-787, 2004.

90. Imamoto E, Yoshida N, Uchiyama K, Kuroda M, Kokura S, Ichikawa H, Naito Y, Tanigawa T, Yoshikawa T: Inhibitory effect of pioglitazone on expression of adhesion molecules on neutrophils and endothelial cells. *Biofactors*, 20(1): 37-47, 2004.
91. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, Gaddi A, Ciccarelli L, Piccinni MN, Salvadeo SA, Pricolo F, Ferrari I, Gravina A, Ragonesi PD: Effects of 1 year of treatment with pioglitazone or rosiglitazone added to glimepiride on lipoprotein (a) and homocysteine concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clinical Therapeutics*, 28(5): 679-688, 2006.
92. Gómez JM, Vila R, Catalina P, Soler J, Badimón L, Sahún M: The markers of inflammation and endothelial dysfunction in correlation with glycated haemoglobin are present in type 2 diabetes mellitus patients but not in their relatives. *Glyconjugate Journal*, 25: 573-579, 2008.
93. Choudhary N, Ahlawat RS: Interleukin-6 and C-Reactive protein in pathogenesis of diabetic nephropathy new evidence linking inflammation, glycemic control, and microalbuminuria. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 2:72-79, 2008.
94. Fonseca V A, Theumaa T P, Mudaliarc S, Leissingera C A, Clejana S, Henry RR: Diabetes treatments have differential effects on nontraditional cardiovascular risk factors. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 20: 14-20, 2006.