

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA  
METFORMİN VE ROSİGLİTAZONUN OKSİDATİF  
STRES, METABOLİK PARAMETRELER VE  
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER ÜZERİNE OLAN  
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. TÜRKAN PAŞALI KİLİT**

**AFYONKARAHİSAR 2007**

T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA  
METFORMİN VE ROSİGLİTAZONUN OKSİDATİF  
STRES, METABOLİK PARAMETRELER VE  
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER ÜZERİNE OLAN  
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. TÜRKAN PAŞALI KİLİT**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. SERAP DEMİR**

**AFYONKARAHİSAR 2007**

T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Başlığı** : **Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Metformin ve Rosiglitazonun Oksidatif Stres, Metabolik Parametreler ve Antropometrik Ölçümler Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması**

**Tezi Hazırlayan** : **Dr. Türkan Paşalı Kilit**

**Tez Savunma Tarihi:** **13.02.2007**

**Tez Kabul Tarihi** : **13.02.2007**

**Tez Danışmanı** : **Doç. Dr. Serap Demir**

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Doç.Dr. Serap Demir

ÜYE

Doç. Dr. Yusuf Akcan

ÜYE

Doç. Dr. Tülay Köken

ÜYE

Yrd. Doç. Dr.Mehmet Çölbay

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Neşe Demirtürk

DEKAN

Prof. Dr. Ahmet Çekirdekçi

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Serap Demir'e, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Yusuf Akcan'a, Yrd. Doç. Dr. şeref Yũksel'e, Yrd. Doç. Dr. İhsan Uslan'a, Yrd. Doç. Dr. Gũrsel Acartũrk'e, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ũlbay'a, Yrd. Doç. Dr. Őzcan Karaman'a, İç Hastalıkları AD'ı asistanlarına, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Tũlay Kũken'e, Biyokimya Anabilim Dalı asistanları ve çalışanlarına teřekkũrũ borç bilirim. Ayrıca bugũnlere gelmemde bana olađanũstũ gayretiyle her zaman her konuda destek olan aileme ve sevgili eşime sonsuz teřekkũrlerimi sunarım.

Dr. Tũrkan Paşalı KİLİT  
AFYONKARAHİSAR 2007

## İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ	1
II-GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİABETES MELLİTUS	2
2.2. İNSÜLİN DİRENCİ	4
2.3. İNSÜLİN DİRENCİ VE OBEZİTE	6
2.3. OKSİDATİF STRES	7
2.4. DİYABETİK NÖROPATİ VE RETİNOPATİ	11
2.5. DİABETES MELLİTUS'TA METABOLİK PARAMETRELER	13
2.6. İNSÜLİN DİRENCİNDE İLAÇ TEDAVİSİ	15
2.6.1. BİGUANİDLER	15
2.6.2. TIAZOLİDİNE DİYONLAR	17
III-GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU	19
3.2. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER	20
3.3. LABORATUAR PARAMETRELERİ	20
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	21
IV-BULGULAR	23
V-TARTIŞMA	41
VI-SONUÇ	49
VII-ÖZET	50
VIII-SUMMARY	52
IX-KAYNAKLAR	55
X-EKLER	68

## TABLolar ÇİZELGESİ

TABLO - I.....	3
Diabetes mellitus'un tipleri ve anormal glukoz metabolizmasının diğer kategorileri	
TABLO - II.....	4
Diabetes mellitus ve bozulmuş glukoz regülasyonu tanı kriterleri	
TABLO - III.....	12
Diyabetik nöropati sınıflandırması	
TABLO - IV.....	23
Grupların temel karakteristik özellikleri	
TABLO - V.....	24
Metformin grubunda bazal, 3. ve 6. aydaki antropometrik ölçümler	
TABLO - VI.....	24
Rosiglitazon grubunda bazal, 3. ve 6. aydaki antropometrik ölçümler	
TABLO - VII.....	25
Grupların bazal, 3. ve 6. ay antropometrik ölçümlerinin karşılaştırması	
TABLO - VIII.....	26
Antropometrik ölçümlerin 3. ve 6. ay değişim değerlerinin karşılaştırması	
TABLO - IX.....	27
Metformin grubunda bazal, 3. ve 6. aydaki metabolik parametreler	

TABLO - X.....	28
Rosiglitazon grubunda bazal, 3. ve 6. aydaki metabolik parametreler	
TABLO - XI.....	29
Grupların bazal, 3. ve 6. ay metabolik parametrelerinin karşılaştırması	
TABLO - XII.....	31
Metformin grubunda bazal, 3. ve 6. aydaki laboratuvar parametreleri	
TABLO - XIII.....	32
Rosiglitazon grubunda bazal, 3. ve 6. aydaki laboratuvar parametreleri	
TABLO -XIV.....	34
Grupların bazal, 3. ve 6. ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması	
TABLO - XV.....	36
Metformin grubunda bazal ve 6. ay oksidatif stres parametreleri	
TABLO - XVI.....	36
Rosiglitazon grubunda bazal ve 6. ay oksidatif stres parametreleri	
TABLO - XVII.....	36
Grupların bazal ve 6. ay oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırması	
TABLO-XVIII.....	38
Grupların bazal ve 6. ay elektromiyografi sonuçları	
TABLO - XIX.....	39
Grupların bazal ve 6. ay elektromiyografi ölçüm sonuçları	
TABLO - XX.....	40
Grupların bazal ve 6. ay göz dibi inceleme sonuçları	

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil - 1.....	8
Diabetes mellitus’da artmış oksidatif stresin mekanizması	
Şekil - 2.....	9
Antioksidan sistemler	
Şekil - 3.....	17
PPAR- $\gamma$ ’nın vasküler fizyolojideki merkezi rolü	
Şekil - 4.....	30
Aylara göre grupların insülin düzeyleri	
Şekil - 5.....	30
Aylara göre grupların insülin direnci düzeyleri	
Şekil - 6.....	35
Aylara göre grupların eritrosit sedimentasyon hızları	
Şekil - 7.....	35
Aylara göre grupların LDL kolesterol düzeyleri	
Şekil - 8.....	37
Aylara göre grupların sülfidril düzeyleri	
Şekil - 9.....	37
Aylara göre grupların malonildialdehit düzeyleri	



## GİRİŞ

Diabetes mellitus, endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden kronik, progresif bir hastalıktır (1). Tip 2 diabetes mellitusun fizyopatolojisinde yer alan periferik insülin direnci, gerek diyabetik aterosklerotik komplikasyonların gelişmesinde, gerekse metabolik sendromun oluşmasında en önemli neden olarak görülmektedir (2). Bu nedenle insülin direncini azaltmak, tip 2 diabetes mellitus tedavisinde yaygın olarak kullanılacak tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir.

Biguanid sınıfının mevcut tek üyesi olan metformin, diabetes mellitus patofizyolojisinde anahtar rol oynayan insülin direncinin tedavisinde 1950'lerden beri kullanılmakta olup etkin ve güvenilir bir ilaçtır. Gerçek insülin duyarlaştırıcı ajanlar olarak kabul edilebilecek tiazolidinedionlar (rosiglitazon, pioglitazon), son dönemde kullanıma girmiş ajanlar olup, insülin direnci üzerine oldukça etkilidirler.

Bu çalışmada, insülin direnci üzerine etkili antidiyabetik ilaçlar olan metformin ve rosiglitazonun diyabet regülasyonu, metabolik kontrol ve antropometrik ölçümler üzerine olan etkileri karşılaştırıldı. Ayrıca bu ilaçların diyabetik nöropati ile diyabetik retinopatinin seyrine olan etkileri ve diyabetik komplikasyonların patogenezinde aracı bir etken olarak suçlanan oksidatif stres parametreleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması da amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

### DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM), hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Pankreas insülin sekresyonunun mutlak veya göreceli yetersizliği, insülinin etkisizliği veya insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan bu hastalık, etiyolojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özellik göstermektedir (3).

İnsanların yaşam sürelerinin uzaması, fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması ile DM insidansı ve prevalansında ciddi anlamda artış olmuştur (4). Tüm dünyada tip 2 DM prevalansı 1995 yılında 135 milyon iken dünya çapındaki diyabetlilerin sayısının 2025 yılında 300 milyona ulaşacağı ve bu rakamın %90'ını tip 2 DM'lilerin oluşturacağı tahmin edilmektedir (5). Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi çalışması (TURDEP), ülkemizde 20 yaş üzerinde diyabet prevalansının %7.2 olduğunu, yani bir başka deyişle ülkemizde 2.5 milyon civarında diyabetli bulunduğunu ortaya koymuştur (6).

DM'nin sınıflaması 5 klinik sınıfı içerir: Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, diğer spesifik diyabet tipleri, gestasyonel diyabet ve pre-diyabet (7) (Tablo - I).

**Tablo - I:** Diabetes mellitus'un tipleri ve anormal glukoz metabolizmasının diğer kategorileri

<b>Klinik Sınıflama</b>	
■	Tip 1 Diabetes Mellitus
■	Tip 2 Diabetes Mellitus
■	Gestasyonel Diabetes Mellitus
■	Diğer spesifik tipler
▪	β hücre fonksiyonunda genetik bozukluk
▪	İnsülin etkisinde genetik bozukluk
▪	Ekzokrin pankreas hastalıkları
▪	Endokrinopatiler
▪	İlaçlara ve kimyasal maddelere ikincil diyabet
▪	Enfeksiyonlar
▪	Diyabetle ilişkili olan diğer genetik bozukluklar
■	Pre-diyabet
▪	Bozulmuş Glukoz Toleransı
▪	Bozulmuş Açlık Glukozu

DM tanısı, rastgele plazma glukoz tayini ile birlikte diyabet semptom ve belirtilerinin varlığı, açlık plazma glukozu ölçümü veya oral glukoz tolerans testi ile konulabilir. DM için tanı kriterleri tabloda belirtilmiştir (8) (Tablo - II).

**Tablo - II:** Diabetes mellitus ve bozulmuş glukoz regülasyonu tanı kriterleri

1. Diabetes mellitus tanısı
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Semptomlar olan bir hastada, günün en son alınan yemeği göz önüne alınmadan, günün herhangi bir zamanında ölçülen glukoz düzeyi <math>\geq 200</math> mg/dl (<math>\geq 11.1</math> mmol/l)* veya</li><li>■ Sekiz saat açlık sonrası glukoz düzeyi <math>\geq 126</math> mg/dl (<math>\geq 7</math> mmol/l)* veya</li><li>■ Oral glukoz tolerans testi** ile 2. saat glukoz düzeyi <math>\geq 200</math> mg/dl (<math>\geq 11.1</math> mmol/l)*</li></ul>
2. Bozulmuş glukoz regülasyonu tanısı
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Bozulmuş açlık glukozu: Açlık plazma glukoz düzeyi 100-125 mg/dl (5.5-7.0 mmol/l)*</li><li>■ Bozulmuş glukoz toleransı: İkinci saat oral glukoz tolerans testi** plazma glukozu 140-199 mg/dl (7.8-11.1 mmol/l)*</li></ul>

\* Glukoz düzeyi için venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile ölçüm esas alınmıştır.

\*\* 75 gram glukoz ile Dünya Sağlık Örgütü standartlarında yapılan oral glukoz tolerans testi.

Tip 2 DM ilerleyici bir hastalıktır. Değişken oranlarda insülin direnci ve ilerleyici  $\beta$  hücre disfonksiyonu ile göreceli, bazı bireylerde ise mutlak insülin sekresyonu eksikliği ile karakterizedir. Bozulmuş insülin sekresyonu ya da insülin direnci, tip 2 DM gelişiminin altında yatan temel sebeptir (9).

Aterosklerotik risk faktörlerinin bir arada bulunmasıyla karakterize bir hastalık olarak tanımlanan metabolik sendrom, abdominal obezite, insülin direnci, artmış kan basıncı ve lipid bozukluklarından oluşmaktadır (10). Diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı, son zamanlarda önemi daha iyi anlaşılmasına başlanan metabolik sendromun en önemli üyesidir. Metabolik sendromu oluşturan diğer bileşenlerinin ortaya çıkmasında, insülin direncinin merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir (11).

## İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci; eksojen ve endojen insülinin etkilerine biyolojik yanıtın bozukluğu anlamına gelir ve tip 2 DM'nin patofizyolojisindeki temel sebeplerden

biri olarak yer alır. Tip 2 diyabette sıklıkla görülen insülin direnci, normal glukoz toleransı olan ve diyabetli olmayan bireylerde de görülebilir. Tip 2 diyabetlilerin obez olmayan ve diyabeti bulunmayan yakınlarında da insülin direncinin saptanması, genetik yatkınlığın rolünü desteklemektedir. Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon da insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (12). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, hipertansiyon riski ile ilişkilidir (13). Aynı zamanda artmış ateroskleroz nedeni ile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasından da sorumludur.

İnsülin direnci, hücre düzeyinde insüline karşı olan direnci ifade eder. İnsülin direncinin kantitatif olarak ölçümü için en duyarlı yöntem “öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği”dir. Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, periferik insülin direncini belirlemede “altın standart” olarak kabul edilir. Testin temel prensibi, hiperinsülinemik bir ortam yaratarak bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaya dayanır. Diğer testlerde olduğu gibi bu test de 10 saatlik açlık sonrası yapılır. Eğer hasta insülin kullanıyorsa, 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir ve normoglisemi, insülin infüzyonu ile sağlanır. Testten 2 saat önce insülin infüzyonuna son verilir. İnvaziv, özel donanım ve deneyimli kişiler gerektirdiğinden, rutinde değil araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (14). Bu testin kullanımının pratik olmaması nedeniyle insülin direnci ölçümünde, günümüzde başka yöntemler kullanılmaktadır.

Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile yakın korelasyon gösteren, insülin ve glukozla dayalı daha basit insülin direnci ölçüm teknikleri klinik pratikte önerilmektedir. Bu yöntemler arasında en çok kullanılan yöntem, “insülin direncinin değerlendirilmesinde homeostazis modeli” (HOMA-IR) indeksinin ölçümüdür. Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) insülin direnci için belirlediği sayısal değerler; öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği kullanıldığında 25. persentilin altındaki, HOMA-IR indeksi kullanıldığında ise 75. persentilin üzerindeki değerlerdir. HOMA-IR indeksinin hesaplamasında ölçüm hatalarının

en aza indirgenmesi için; açlık glukoz ve açlık insülin ölçümlerinin 5 dakika ara ile 3 kez tekrarlanıp ortalamalarının alınması önerilir. Hesaplama: “HOMA-IR = Açlık Plazma Glukozu (mmol/l) X Açlık Serum İnsülini (mU/l) / 22.5” formülü ile yapılır (15). Değişik epidemiyolojik çalışmalarda, sağlıklı bireylerin ve değişik düzeylerde glukoz intoleransı olanların insülin direnç durumları HOMA-IR indeksi kullanılarak araştırılmıştır. Bu çalışmalarda insülin direnci varlığı, HOMA-IR indeksi 2.5’un üzerindeki değerler olarak kabul edilmiştir (16,17).

### İNSÜLİN DİRENCİ VE OBEZİTE

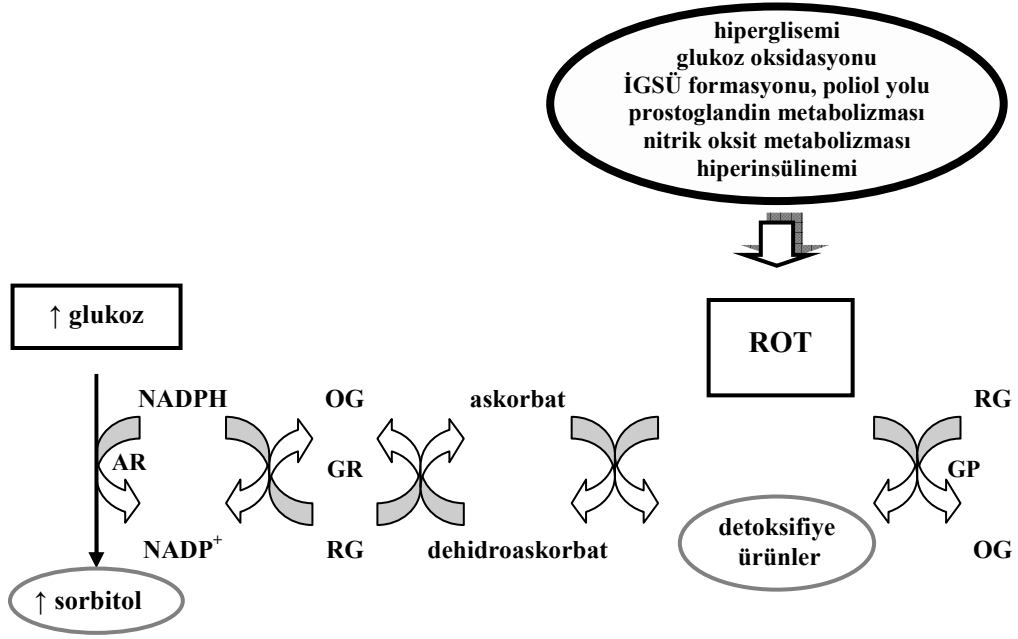
Vücut yağ dokusu oranının fazlalığı, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezite gelişiminde genetik yatkınlık, beslenme ve fiziksel aktivite ile metabolizmanın karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Öte yandan, obezitenin de düşük dereceli bir inflamasyon durumu olduğu kabul edilmektedir. Obez kişilerde vücuttaki yağ dağılımı ile obeziteye bağlı komplikasyonlar arasında ilişki vardır. İntraabdominal yağ dokusunun artması (visseral obezite) kardiyovasküler riski daha çok artırır. Visseral obezitenin klinik bir belirtisi olan bel çevresi genişliği (abdominal obezite), insülin direncinin şaşmaz bir göstergesi olmamakla beraber, insülin direncinin varlığı ve derecesi ile ilişkili bir antropometrik değişkendir. Obez kişilerin tümünde insülin direnci olmadığı gibi insülin direnci sadece obezlerde görülmemektedir. Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR), obez kişilerin yaklaşık %25’inde insülin direnci olduğunu bildirmiştir (18).

Yağ dokusu sadece bir enerji deposu değildir. Dolaşıma çeşitli peptidler ve sitokinler salgılayan bir endokrin organ gibi çalışmaktadır. Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan “tumor necrosis factor- $\alpha$ ” (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6), leptin, adinopektin ve rezistin gibi çeşitli aktif moleküllerin, insülin direnci, hipertansiyon ve ateroskleroz gelişiminde rol aldıkları düşünülmektedir (19-21). Bu adipositokinlerden biri olan rezistin aynı zamanda “nuclear peroxisome proliferator activated receptor-gamma” (PPAR- $\gamma$ ) sisteminin de bir parçası olması dikkat çekicidir.

İnsülin direnci ve hiperglisemi ile obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon arasında yakın bir ilişki vardır (22-24). İnsülin direnci ile ilişkili obezitenin değerlendirilmesinde farklı yaklaşımlar vardır. Amerika ve Avrupa kılavuzlarında metabolik sendrom tanımlamasında obezite değil abdominal obezite kriter olarak alınmıştır. Abdominal obeziteyi gösteren bel çevresi genişliği, NCEP-Adult Treatment Panel III (ATP III)'de kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm, Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR)'de kadınlarda >80 cm, erkeklerde >94 cm olarak tanımlanmıştır (25). WHO tarafından belirlenen metabolik sendrom kriterlerinde ise vücut-kitle indeksinin (VKİ) >30 kg/m<sup>2</sup> ve/veya bel-kalça oranının erkeklerde >0.9, kadınlarda ise >0.85 olması gerekmektedir (26). Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) kriterlerinde ise obezite kriteri olarak VKİ  $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup> kullanılmaktadır (27).

#### OKSİDATİF STRES

Tüm aerobik hücrelerde oluşan süperoksit, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve hidroksil radikalleri gibi toksik oksijen radikalleri, DNA yapısını hasara uğratmakta, enzimleri inaktive, hormonları ise okside etmekte ve hücre zarında hasar oluşturmaktadır (28). DM'de uzun süreli hiperglisemi nedeni ile hücre dışı proteinlerin non-enzimatik glikasyonuna bağlı olarak serbest radikal üretiminde artış olmaktadır (29). Hiperglisemide sorbitol yolunun aktivasyonuna bağlı olarak artan triozfosfatların oksidasyonu sonucu  $\alpha$ -oksaldehit ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gibi reaktif ürünler oluşmaktadır. Bu nedenle DM'de serbest radikal aktivitedeki aşırı artışa bağlı olarak oksidatif stres gelişimi doğaldır. Glikozile protein oksidasyonu ile serbest radikallerin sentezinde artış, süperoksit dismutaz temizleyici gücünün azalması ve indirgenmiş glutatyonun yokluğu, DM'de artan oksidatif stresin kaynakları olarak kabul edilmektedir. Bunlardan başka metabolik stres, sorbitol yolundaki aktivite değişiklikleri, inflamatuvar aracılarda düzeylerindeki değişimler ve hipoksi ile iskemik reperfüzyon sonucu lokalize doku hasarı, oksidatif stresi arttıran nedenler arasında gösterilmektedir.



**Şekil - 1:** Diabetes mellitus’da artmış oksidatif stresin mekanizması

İGSÜ; ileri glikozilasyon son ürünleri, ROT; reaktif oksijen türleri, RG; redukte glutatyon, OG; oksidatize glutatyon, GR; glutatyon redüktaz, GP; glutatyon peroksidaz, AR; aldoz redüktaz

Serbest radikal aktivitesi, koruyucu enzimler veya temizleyici sistemler ile inhibe edilir. Normal koşullarda A, E ve C vitaminleri ile karoten ve glutatyon, antioksidan maddeler olarak rol oynamaktadırlar. Bunların yanı sıra süperoksit dismutaz, süperoksit radikallerini, katalaz,  $H_2O_2$  radikallerini, glutatyon peroksidaz ise  $H_2O_2$  radikallerini ve lipid peroksidlerini detoksifiye ederek endojen antioksidan savunma sistemini oluşturmaktadırlar (30).



## Antioksidan Sistemler

Süpürücü Antioksidanlar	Sentetik Antioksidanlar	Enzimatik Antioksidanlar	Önleyici Antioksidanlar
Askorbik asit	N-asetilsistein	Katalaz	Transferrin
$\alpha$ -tokoferol	Allopurinol	Paraoksonaz	Albumin
Tiyoller	Probakol	Süperoksit dismutaz	Seruloplazmin
$\beta$ -karoten	Penisilamin	Glutasyon peroksidaz	Ferritin
Ürik asit	Deferoksamin		
Flavanoidler	Butil-hidroksitoluen		
Ko-enzim Q			

**Şekil - 2:** Antioksidan sistemler

Normal koşullarda serbest radikallerin üretimi ile temizlenmesi arasında bir denge bulunmakta, tip 2 DM'li olgularda ise temizleyicilerdeki azalma sonucu serbest radikallerde artış meydana gelmektedir. DM'de glisemik kontrolün bozulmasına bağlı olarak hüresel antioksidan düzeyi azalmaktadır. Reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerin oluşum hızı ile antioksidan savunma kapasitesi arasındaki dengesizlik, DM'nin kronik komplikasyonlarına neden olmaktadır (31). Dien konjugatları gibi serbest radikal aktive ürünleri, komplikasyon gelişmemiş olgulara göre mikroanjiopatili diyabetik olgularda daha yüksek bulunmuştur (32). DM'de antioksidan enzimlerin durumuna ilişkin olarak yapılan pek çok çalışmada birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. DM'li sıçanlarda serbest radikal temizleyici enzimler ölçülmüş ve glutasyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz aktivitelerinde azalma gözlenmiştir (33).

DM'nin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkmasında uzun süreli hiperglisemi ve insülin direncinin rolü ile ilişkili çok sayıda mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlar; ileri glikasyon son ürünleri (İGSÜ) hipotezi, aldoz redüktaz (poliol yolu) hipotezi, oksidatif stres hipotezi, psödohipoksi hipotezi, gerçek hipoksi hipotezi, değişmiş lipoprotein metabolizması ile ilişkili hipotez ve artmış protein kinaz C hipotezleridir. İGSÜ oluşumunun yol açtığı oksidatif stres, gliko-oksidadasyonla İGSÜ oluşumunu hızlandırmaktadır. Oksidatif stresi artıran ve İGSÜ oluşumunu hızlandıran poliol yolu aktivasyonu, damar duvarında doku protein kinaz C aktivasyonuna neden olmakta ve retina, lens, glomerül ile sinir dokusunda miyoinozitol düzeyinde ve protein kinaz C aktivitesinde azalmaya yol açmaktadır (34).

Sistein içeriklerinden dolayı birçok protein, sülfidril (SH) grupları içerir. Aslında hücre ve dokulardaki SH grupları, redükte glutatyondan daha fazladır (35). Bu gruplar tioller, disülfidler veya karışım disülfidler şeklinde bulunabilirler. Bir enzimin tiol formunun oksidadasyonu veya bir enzimin disülfid formunun indirgenmesi, enzim fonksiyonunun aktivasyonu veya inaktivasyonuna yol açar (36). Protein-S-tiolasyonu-detiolasyonu, hücrenin fizyolojik durumuna göre değişen dinamik bir durumdur. Bu durum geri dönüşümlüdür ve proteine ve proteindeki tiol gruplarının yapısına göre değişen oranlarda görülür (37). Protein sülfidrillerin karışım disüfidlere oksidadasyonu, oksidatif strese karşı oluşan bir erken hücrese cevaptır. Sülfidriller, hücrenin antioksidan ağında önemli bir rol oynarlar ve bu nedenle hücrenin redoks durumunu etkilerler. Protein sülfidrillerin iyi bir redoks tamponu olabilmeleri, redükte glutasyon ile reaktivitelerine bağlıdır. Hücrelerdeki büyük SH havuzu, redükte glutasyon sisteminin oksidatif stresi karşılama kapasitesinin korunmasını sağlar (38).

Protein SH grupları, oksidadasyon zincirini kırma özelliğine sahip önemli antioksidanlardandır. Plazma protein SH grupları, oksidatif hasara karşı hassas olup koroner arter hastalığı, romatoid artrit, DM gibi oksidatif hasarın olduğu hastalıklarda miktarlarının düştüğü gösterilmiştir (39).

Malonildialdehit (MDA), lipid peroksidasyon ürünlerinden biridir. MDA, membran bileşenlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intirinsik membran özelliklerini değiştirebilir. Bu etkiler MDA'nın niçin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar. Ayrıca MDA, MDA-asetaldehid ve MDA-protein yapılarına karşı oluşan antikorlar otoimmün hasara neden olabilirler (40).

### DİYABETİK NÖROPATİ VE RETİNOPATİ

Diyabetik nöropati terimi, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, DM seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik, somatik ya da otonom sinir tutulumlarını ifade eder. Bulgular, hem periferik hem de otonom sinir sistemi ile ilgili olarak ortaya çıkabilmektedir. Nöropati, DM'nin en sık rastlanan komplikasyonlarından biridir (41). DM tanısı konduğunda hastaların yaklaşık %10'unda nöropati bulunurken DM süresinin artmasıyla, örneğin 20 yılın sonunda bu oran %50'ye ulaşmaktadır. Bir başka deyişle diyabetik nöropati, DM süresi ile birlikte görülme sıklığı artan bir komplikasyondur. En yaygın tipi distal simetrik polinöropatidir (42). Tip 2 DM tanısı konduktan sonra 9 yıl içinde nöropati başladığını gösteren güçlü deliller vardır. Cinsiyet, bölge, ırk farklılığı göstermekle beraber, bazılarında kötü kontrole karşın daha geç görülmesi ya da görülmemesi, genetik katkıyı telkin etmektedir (43).

Diyabetik nöropati patogenezi henüz tam anlaşılammıştır. Olası etkenler arasında aldoz redüktaz aktivitesinde artış, azalmış nörotrofik destek, oksidatif stres ve proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu yer almaktadır (44). Tetiği çeken ve pek çok mikrovasküler komplikasyonun başlatıcısı olan etkenler ise kronik hiperglisemi, insülin ve C-peptid eksiklikleridir (45,46).

DM'de periferik sinirde görülen en önemli yapısal değişiklikler; hücre dışı matriks birikimi, akson dejenerasyonunu izleyen dairesel bazal membran tüplerinin oluşumu, akson atrofisi, demiyelinasyon ve sinir lifi kaybıdır (47). Diyabetik nöropatide, periferik sinir hücre dışı matriksinde belirgin değişiklikler

olur. Bu değişiklikler nöropati patogeneğinde önemli yer tutmaktadır (48). Hiperglisemi, nörovasküler kan akımını azaltarak sinir iskemisi oluşturur. Glukoz otooksidasyonu sonucu açığa çıkan reaktif oksijen radikalleri endotel hasarı yapar, damar geçirgenliği artar ve proteinler damar dışına çıkar. Endonöral ödem sonucu gelişen endonöral basınç artışı ile kapiller daralma ve sonucunda sinir iskemisi oluşur. İskemi de sinir lifi kaybına neden olur (49).

Diyabetik periferik nöropatiler; simetrik polinöropatiler, fokal ve multifokal nöropatiler ile mikst formlar olarak gruplandırılmaktadır (Tablo - III).

**Tablo - III:** Diyabetik nöropati sınıflandırması

---

1. Simetrik polinöropatiler
▪ Duyusal veya sensorimotor polinöropati
▪ Simetrik proksimal alt ekstremite motor nöropatisi
▪ Otonomik nöropati
2. Fokal ve Multifokal nöropatiler
▪ Kranial nöropati
▪ Gövde ve ekstremite mononöropatisi
▪ Asimetrik alt ekstremite motor nöropatisi
3. Mikst formlar

---

Diyabetik nöropati tanısının konmasında anamnez ile birlikte fizik muayene bulgularının ve hastanın klasik klinik değerlendirmesinin yanı sıra; morfolojik, biyoşimik ve elektrofizyolojik incelemelerin yapılması büyük önem taşımaktadır. Özellikle elektromiyografi (EMG) ile sinir iletimi değerlendirmeleri önemlidir. EMG ile üst ve alt ekstremitede motor ve sensoriyel sinir iletimi ölçülür. Subklinik polinöropati tanısında elektrodiagnostik değişiklikler anlamlıdır. Ancak belirgin iletim yavaşlaması, söz konusu kişide diyabetik polinöropatiyi düşündürmektedir. Sinir ileti hızı azalması, diyabetik polinöropati tanısında yüksek sensitiviteye ve düşük spesifiteye sahiptir. Özellikle sural sinirin

sensoriyel aksiyon potansiyelinin deęerlendirilmesinin spesifitesi yüksek olmakla beraber sensitivitesi dūşüktür.

Gelişmiş ölkelerde, 20-74 yaşları arasındaki yetişkinlerde, yeni oluşan körlüklerin en önemli nedeni diyabetik retinopatidir (50). Hastalığın ilk iki dekatında, tip 1 DM'lilerin hemen hepsinde, tip 2 DM'lilerin de %60'dan fazlasında retinopati vardır. Kötü kan şekeri kontrolü, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi, retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir.

#### DİABETES MELLİTUS'TA METABOLİK PARAMETRELER

DM'nin ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir (51). DM'lilerde görülen kardiyovasküler komplikasyonların hem mortalite hem de morbidite açısından en sık karşılaşılanı koroner arter hastalığıdır (52). Günümüzde DM, koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Tip 2 diyabette artmış koroner kalp hastalığı riski; arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite gibi kısmen kanıtlanmış diğer risk faktörleriyle açıklanmaktadır.

Tip 2 DM hastalarında kompleks dislipidemi vardır. İnsülin direnci ve bunun sonucunda gelişen hiperinsülinemi; artmış plazma trigliserid düzeyleri, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) partiküllerinin baskın olmasıyla birlikte görülebilmektedir (53). DM'deki lipid profili, iskemik kalp hastalıklarıyla yakın ilişkilidir. Tip 2 DM'lilerde Laakso ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, HDL kolesterol düşüklüğünün, çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL), total kolesterol ve trigliserid yüksekliğinin, kardiyovasküler hastalık için kuvvetli risk faktörleri oldukları bulunmuştur (54). Hipertrigliseridemi, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile birlikte dir. İnsülin, normalde karaciğerde VLDL kolesterol sentezini ve trigliseridlerin dolaşıma geçmesini baskılar. İnsüline direnç olduğu zaman VLDL kolesterol sentezi ve dolaşıma geçişi artmaktadır. İnsülin direnci arttıkça trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL kolesterol düzeyleri ise

düşmektedir. Tip 2 DM'deki hipertrigliserideminin patofizyolojisinin kompleks olması, bu hastalarda obezite, insülin direnci ve ailesel hiperlipideminin birlikte bulunmasından kaynaklanmaktadır. Hipertrigliserideminin aterojenik veya trombotik olduğu gösterilememiş olmakla birlikte koroner arter hastalığı riskini arttırdığı bilinmektedir.

DM'lilerde LDL kolesterol ve diğer lipoproteinlerde kolesterol/lesitin oranının artmış olması, artmış ateroskleroz riskinin iyi bir göstergesidir. Tip 2 DM'de total ve VLDL kolesterol ile trigliserid düzeyleri genellikle yüksektir ve glisemi kontrolü ile tamamen normalleşmez. VLDL yüksekliğinde en sık etiyolojik faktör, trigliserid ve apo B salınımının ve yapımının artmasıdır. VLDL kolesterol trigliseridde zengindir, aynı zamanda kolesterol esterlerinden de zengindir. Bu değişiklikler VLDL'nin aterojenik olmasına yol açar. Aynı zamanda lipoprotein lipaz düzeylerinin azalmış olmasına bağlı olarak VLDL kolesterol-trigliserid hidrolizinin azalmış olması, özellikle ağır hiperglisemik hastalarda gözlenen trigliserid yüksekliğinde rol oynayabilir. Diğer taraftan LDL kolesteroldeki trigliseridler hepatik lipaz tarafından lizise uğramaktadır. Ama oluşan küçük yoğun LDL kolesterol, stabil bir partiküldür ve daha aterojeniktir. Ayrıca oksidatif strese de daha duyarlıdır. Diğer taraftan çapı küçük olduğu için, küçük yoğun LDL kolesterol, subendotelyal bölgeye daha kolay girebilmektedir. Küçük yoğun LDL kolesteroldeki apo B molekülünde oluşan yapısal değişim, LDL kolesterolü LDL kolesterol reseptörlerine daha az duyarlı kılmakta ve bu şekilde LDL kolesterol dolaşımında daha uzun süre kalmaktadır. Sonuçta okside olma olasılığı da artmaktadır. Küçük yoğun LDL kolesterolün iskemik kalp hastalığının prediktörü olduğu, yapılan prospektif çalışmalarla ortaya konmuştur (55).

Batı toplumlarından farklı olarak Türk toplumunda HDL kolesterol seviyeleri ortalama 10-15 mg/dl daha düşüktür. Epidemiyolojik çalışmalarda HDL kolesterol plazma düzeyleri ile ateroskleroz riski arasında ters orantı saptanmıştır. Tedavi edilmemiş tip 2 DM'de plazma HDL kolesterol seviyesi, non-diyabetiklere göre daha düşüktür. Tedaviye rağmen obezite ve insülin direncine bağlı olarak

HDL kolesterol değerleri düşük kalabilir. Çok düşük HDL kolesterol partikülleri, kolesterolün hücrelerden dışarı çıkışını arttırmada önemlidir. Bazı çalışmalar, DM’de HDL kolesterol partiküllerinin anormal olabileceğini, bunun da ateroskerozu kolaylaştırıcı fonksiyonel anormalliklere yol açabileceğini göstermiştir. Tip 2 DM’lilerde insülin tedavisinin HDL kolesterol seviyesini arttırdığı, sülfonilüre tedavisinin ise arttırmadığı gösterilmiştir (56).

Sonuç olarak; DM’de, trigliserid yüksekliği, küçük yoğun LDL kolesterol yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü ile bütünleşen, “lipid triadı” veya “aterojenik dislipidemi” olarak da adlandırılan bir lipid profili ortaya çıkmaktadır. Buna eşlik eden diğer özellikleri ise; total kolesterol/HDL kolesterol oranında yükselme, postprandiyal hiperlipemi, apo B yüksekliği ve normal düzeyde kalan LDL kolesterol seviyesi olarak sıralayabiliriz.

## İNSÜLİN DİRENCİNDE İLAÇ TEDAVİSİ

### BİGUANİDLER

Günümüzde kullanımda olan tek biguanid metformindir. Metformin günümüzde özellikle obez tip 2 DM’li hastalarda tedavide ilk seçenek olarak yerini korumaktadır (57). Metforminin normal kişilerde kan glukoz düzeyini etkilemediği gösterilmiştir. DM’lilerde hipoglisemiye yol açmadan normoglisemi sağlamaktadır. Metforminin etki mekanizması tam olarak açığa kavuşmamakla birlikte multifaktöriyel etki tarzı gösterdiği ve özellikle insülin direnci ön planda olan DM’lilerde kullanılması gerektiği belirtilmektedir. Metforminin muhtemel etki mekanizmaları şöyle özetlenebilir (58):

#### 1. Gastrointestinal sistemde:

- Glukozun absorpsiyonunu geciktirir veya azaltır.
- Barsak hücrelerinde glukozun laktata dönüşümünü artırır.
- İştahı baskılar.

#### 2. Karaciğerde:

- Glukoneogenezi azaltarak hepatik glukoz çıkışını baskılar. Bazal hepatik glukoz yapımındaki azalma, açlık glukoz düzeyindeki

azalma ile korelasyon gösterir, ancak totalde glisemideki azalma ile orantılı değildir.

3. Kas ve yağ hücrelerinde:

- Glukoz tüketimini artırır. Bu işlevin sellüler düzeydeki mekanizması kompleks olup, insülin tirozin reseptör kinaz aktivitesinde, GLUT-4 taşıyıcı sayı ve aktivitesinde, glikojen sentezinde artış olarak özetlenebilir.

Metformin, beslenme düzeni ve egzersize rağmen metabolik kontrolün sağlanamadığı hallerde ilk seçenek olarak monoterapi biçiminde ya da maksimal doz sülfonilüre kullanıldığı halde kontrol altına alınamayan obez diyabetiklerde kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılabilir. Oral alımı takiben metforminin %60'ı ince barsaktan hızla emilir. İki saatte maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve vücutta metabolize edilmez. Yarılanma ömrü 1.5-4.9 saattir. Metformin sadece böbrekler yolu ile atıldığından böbrek yetmezliği olanlarda, özellikle serum kreatinin değeri 1.5 mg/dl'den yüksek ise kullanılmamalıdır (59). Başlıca yan etkileri gastrointestinal sistemde olup hastaların %20'sinde iştahsızlık, ağızda metalik tat, bulantı, kusma, ishal gibi belirtilerden en az birine yol açabilir. Bu yan etkiler geçici olup ilacın tok karnına alınması, küçük dozlarda başlanması ve doz artırımının tedrici olarak yapılması ile azaltılabilir (60). Laktik asidoz riski %0.03-0.08, mortalite riski ise 0.017-0.024 vaka/1000 hasta/yıl gibi düşük oranlardadır. Renal yetmezlikte, karaciğer yetersizliğinde, alkol bağımlılığında, akut-kronik asidozda, hamilelikte, vitamin B12 eksikliğinde kullanımı kontrendikedir. Metformin, hastaların %30 kadarında vitamin B12'nin intestinal emilimini azaltır. Bu azalma, vitamin B12'nin ileumda kalsiyum bağımlı emilimine antogonizmi nedeniyle ve oral kalsiyum verilmesi ile düzelir (61).

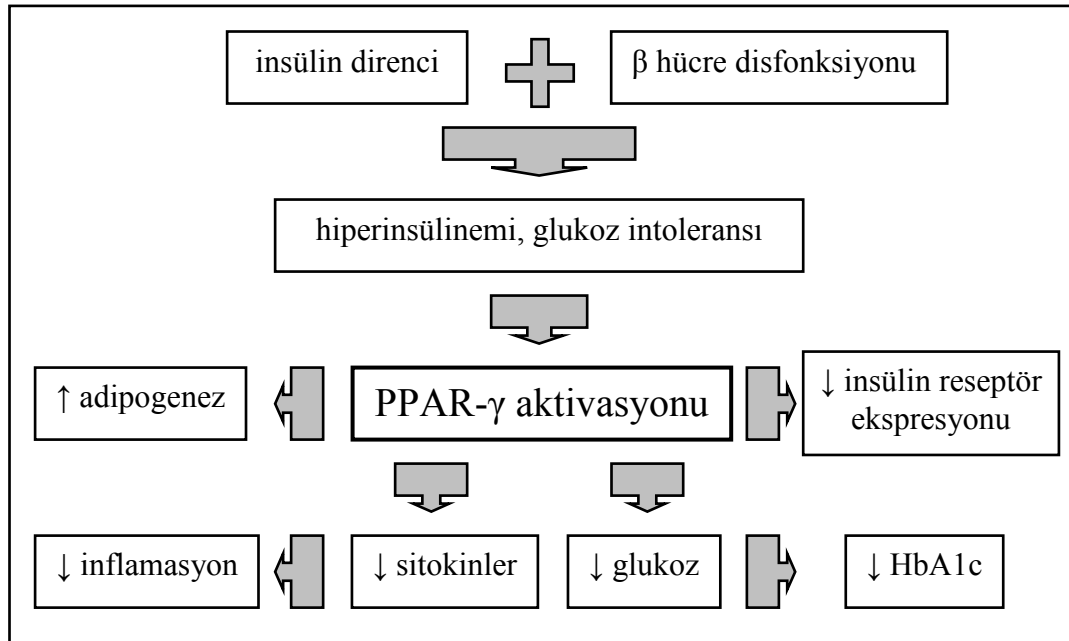
Metforminin en önemli antidiyabetik etkileri, hepatik glukoneogenezi baskılamak ve kas ile yağ dokusunda glukoz alınımını arttırmaktır (62). Metformin, tip 2 DM tedavisinde iyi bilinen bir oral antihiperglisemik ilaç olup, lipoprotein profilini iyileştirdiği, vücut ağırlığında artışa neden olmadığı ve obez



DM'lilerde vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (63). Metforminin insülin duyarlılaştırıcı özellikleri de ortaya konmuştur; örneğin metformin "United Kingdom Prospective Diabetes Study: İngiliz Prospektif Diyabet Çalışması"nda (UKPDS) makrovasküler komplikasyon riskini belirgin olarak azaltan tek oral ajan olmuş ve bunu kısmen insülin duyarlılaştırıcı etki ile sağladığı düşünülmüştür (64).

### TIAZOLİDİNEĞİONLAR

Tiazolidinedionlar, en fazla yağ dokusunda eksprese edilen PPAR- $\gamma$ 'ya bağlanan ve etkilerini adipogenezisi, adiposit farklılaşmasını, glukoz ve lipid metabolizmasını etkileyen genlerin transkripsiyonunu aktive ederek gösteren sentetik moleküllerdir. Tiazolidinedionların etkisi tek bir doku ya da sistem üzerinden değil, farklı dokular ve bunların birbirleri üzerindeki etkileriyle ortaya çıkmaktadır (65) (Şekil - 3).



**Şekil - 3:** PPAR- $\gamma$ 'nın vasküler fizyolojideki merkezi rolü

Tiazolidinedion grubunda yer alan rosiglitazon; glukoz düzeylerini ve glukoz üretimini azaltmakta, glukoz klirensini ise arttırmaktadır. İnsülin duyarlılığını ve pankreas  $\beta$  hücre fonksiyonunu düzelterek tip 2 DM tedavisinde

yeni bir seçenek oluşturmaktadır (66). Klinik çalışmalar, tiazolidinedionların tip 2 DM hastalarında Hemoglobin A1c (HbA1c) ve açlık plazma glukoz konsantrasyonundaki %20-30'luk azalmaya paralel olarak açlık plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunu da %20-30 oranında azalttığını göstermiştir (67). PPAR- $\gamma$  aktivasyonu ile glukoz regülasyonunda yer alan özel adiposit genlerinin (GLUT-4, lipoprotein lipaz, yağ asidi transfer edici protein, malik enzimler, vb.) ekspresyonunun artışı, adipositlerin metabolizmasını değiştirir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda homozigot olarak PPAR- $\gamma$  geni olmayacak şekilde mutasyona uğratılan farelerde yağ dokusunun olmadığı, heterozigot olanlarda ise yağ dokusunda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak tiazolidinedionlar, adipoz dokunun olmadığı durumda da yararlı etkilerini gösterdiğinden adipositler üzerindeki etkilerinden bağımsız birtakım etkilerle de insülin sensitivitesini arttırdıkları düşünülmektedir. Tiazolidinedionlar, pankreas  $\beta$  hücrelerindeki trigliserid konsantrasyonunu azaltmakta, bu da  $\beta$  hücre fonksiyonlarında bir iyileşmeye neden olmaktadır. Tiazolidinedionlar ile tedavi edilen DM hastalarında, tedavi öncesi yüksek olan proinsülin/insülin oranının düzelmesi, bu ilaçların  $\beta$  hücre fonksiyonlarındaki olumlu etkilerini gösteren dolaylı bir kanıttır (68). Yağ dokusu üzerindeki doğrudan etkilerinin yanında, kasların insülin hassasiyetini belirleyen adiposit kaynaklı serbest yağ asidi, adiponektin, leptin ve TNF- $\alpha$  gibi sinyal faktörlerinin salınımını da etkilemektedirler.

Rosiglitazon oral yolla kullanılır, tam olarak emilir, %99.8 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Hepatik sitokrom P450(CYP)-2C8 enzim sistemi ile metabolize olur (69). Yaş ve cinsiyet, ilacın metabolizmasını değiştirmez. Günde 4-8 mg, tek veya bölünmüş dozlar şeklinde kullanılır, öğünlerden etkilenmez. Aktif metabolitleri idrar (%64) ve feçesle (%23) atılır (70). Karaciğer enzim seviyeleri (ALT veya AST) >2.5 kat olanlar ile New York Kalp Cemiyeti sınıflandırmasına göre sınıf III ve sınıf IV kalp yetmezliği olan tip 2 DM'li hastalarda kullanılmamalıdır. Yan etkiler olarak; vücut ağırlığında artış, anemi, baş ağrısı, ödem ve hipoglisemi görülebilir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Kasım 2004 ile Eylül 2005 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma açık uçlu, randomize, prospektif, tek merkezli ve multidisipliner olarak planlandı. Çalışma öncesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurul onayı alındı. Çalışmayla ilgili olarak aday katılımcı ön bilgilendirmesi yapıldı. Kabul edenlere "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" esas alınarak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi ve imzaları alındı (Ek-1). Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunun bir nüshası katılımcı hastaya verildi.

Araştırma süresince WHO Helsinki Bildirgesi ve Dünya Psikiyatri Birliği, İyi Klinik Uygulamaları ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kurallarına uyuldu.

### ÇALIŞMA POPULASYONU

Çalışmaya, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2004 kriterlerine göre yeni tanı almış, 70 yaşın altında 43 tip 2 DM hastası dahil edildi. Böbrek yetmezliği olan (kreatinin düzeyi kadınlar için  $>1.2$  mg/dl, erkekler için  $>1.3$  mg/dl), karaciğer hastalığı olan veya serum AST veya ALT düzeyleri normalin 2.5 katı üzerinde olan, aktif enfeksiyonu olan, laktik asidoz hikayesi olan, kararsız veya ciddi kararlı anjinası olan, konjestif kalp yetersizliği olan veya malignensisi olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastalardan 22'si metformin grubuna, 21'i ise rosiglitazon grubuna randomize edildi. Metformin grubundaki hastalardan biri ilaca bağlı gastrointestinal yan etki nedeniyle, 4 hasta ise kontrol vizitlerine gelmemeleri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Rosiglitazon grubundaki hastalardan ise 9'u kontrol vizitlerine gelmedi ve çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı metformin grubunda 17 hasta (yaş ortalaması  $53\pm 11$  yıl, 10 erkek), rosiglitazon grubunda ise 12 hasta (yaş ortalaması  $53\pm 7$  yıl, 6 erkek) tamamladı.

Tedavinin birinci aşamasında ilaç tedavisi başlanmadan önce tüm hastalara, her hasta için normal vücut ağırlığına ulaşacak şekilde kalorisi hesaplanan diyet tedavisi verildi. Hastaların antidiyabetik (glimepirid), antilipidemik (atorvastatin)

ve antihipertansif ilaçları (anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) standardize edilerek en iyi metabolik ve kan basıncı kontrolü sağlanmaya çalışıldı.

Daha sonra çalışmaya alınan hastalardan metabolik ve oksidatif stres parametreleri için bazal kan ve idrar örnekleri alındı. Hastaların antropometrik ölçümleri (boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, uyluk çevresi) yapıldı ve diyabetik komplikasyonlar yönünden tarandı (Göz hastalıkları konsültasyonu, EMG). Ardından hastaların medikal tedavisine randomize olarak metformin veya rosiglitazon eklendi ve tolere edebildikleri maksimum dozlara (metformin için 2 g/gün, rosiglitazon için 8 mg/gün) kademeli olarak çıkıldı.

Üç ayın sonunda hastaların antropometrik ölçümleri tekrarlandı, oksidatif stres parametreleri dışında kalan diğer metabolik parametreleri tekrar çalışıldı. Hastalar 6. ayın sonunda DM komplikasyonları açısından tekrar tarandı. Antropometrik ölçümler tekrarlandı, metabolik ve oksidatif stres parametreleri tekrar çalışıldı.

#### ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Tüm hastaların boyları, vücut ağırlıkları, bel çevreleri, kalça çevreleri ve uyluk çevreleri çalışmanın başlangıcında ölçüldü. Ağırlık ölçümü klasik baskül ile yapıldı. Bel çevresi, kalça çevresi, uyluk çevresi ve boy ölçümü ise elastik olmayan bir mezura ile hastalar ayakta dik pozisyonda iken yapıldı. VKİ, kilogram cinsinden vucut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölümü ile hesaplandı. Bel çevresi, arkus kostarum ile prosesus spina iliaca anterior süperior arasındaki en dar çaptan, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimus'un en çıkıntılı yerinden ve önden simfisis pubis üzerinden geçen en geniş çaptan ölçüldü. Bel-kalça oranı ise bel çevresinin kalça çevresine oranı olarak tanımlandı. Uyluk çevresi, patellanın 15 cm üzerinden mezura ile ölçüldü.

#### LABORATUAR PARAMETRELERİ

Hastaların 12 saatlik açlık sonrası sabah alınan kan örneklerinden açlık kan şekeri, insülin, HbA1c, fruktozamin, BUN, kreatinin, ürik asit, albumin, total

bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, GGT, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein, fibrinojen, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, serum SH ve MDA düzeyleri çalışıldı. Yemek yedikten 2 saat sonra alınan kan örneklerinden hastaların tokluk kan şekerleri ölçüldü. Proteinüri hesaplaması için sabah ilk alınan spot idrarda protein ve kreatinin düzeylerine bakıldı. Çalışmamızda idrar protein/kreatinin oranı >300 olan kişiler nefropatili olarak değerlendirildi (71). Kreatinin klirensi (ml/dk) = (140 - Yaş) X Vücut Ağırlığı / 72 X Plazma Kreatini (mg/dl), (Bayanlarda X 0.85) Cockcroft Gault formülüne göre hesaplandı (72).

Hasta serumları ayrıldı, eppendorff tüplerine aktarıldı ve -20 °C'de saklandı. Total SH grupları Ellman reaktif (5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoik asit) kullanılarak ölçüldü (73). Lipid peroksidasyonu son ürünü olan MDA, tiobarbitürikasit metodu ile (74), spektrofotometrik olarak Shimadzu UV-1601 spektrofometresi ile ölçüldü. Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, serum kreatinin, ALT, AST, GGT, total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid, idrar albümini ve kreatinini spektrofotometrik yöntem kullanılarak Roche/Hitachi 917 otoanalizörü ile ölçüldü. LDL kolesterol, Friedewald formülü: "LDL kolesterol = Total kolesterol - (HDL kolesterol + VLDL kolesterol), VLDL kolesterol = Trigliserid / 5" ile hesaplandı. HbA1c düzeyleri, Hi Auto A1c HA 8121 HPLC cihazı ile kromatografik olarak ölçüldü. Açlık insülini "Elektro kemiluminesas immunuassay yöntemi (ECLIA)" ile ölçüldü.

İnsülin direnci (HOMA-IR indeksi) = Açlık plazma glukozu (mmol/l) X Açlık serum insülini (mU/l) / 22,5 formülü ile hesaplandı.

#### İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences ver. 12.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) bilgisayar programı kullanıldı. Sayısal değişkenler, ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Bağımsız grup ortalamalarının karşılaştırılmasında; independent samples t-testi (Student t test), bağımsız grup ortancalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, bağımlı grup ortalamalarının karşılaştırılmasında ise paired samples t-testi (eşleştirilmiş

Student t test) kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümler ANOVA testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Chi-square test'i ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerin tümünde  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Grupların demografik özellikleri ve karşılaştırması tabloda gösterilmiştir (Tablo - IV). Gruplar yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve sigara içme alışkanlığı açısından benzerdi.

**Tablo - IV:** Grupların temel karakteristik özellikleri

	<b>Metformin (n=17)</b>	<b>Rosiglitazon (n=12)</b>	<b>p değeri</b>
Yaş (yıl)	53±11 (35-68)	53±7 (38-65)	0.99
Erkek (n, %)	10 (59)	6 (50)	0.64
Hipertansiyon (n, %)	5 (33)	3 (24)	0.79
Hipertansiyon süresi (yıl)	6.6±5.5	6.0±3.6	0.86
Hiperlipidemi (n, %)	10 (59)	6 (50)	0.64
Hiperlipidemi süresi (yıl)	3.1±2.9	1.8±2.0	0.36
Obezite (n, %)	11 (65)	7 (58)	0.73
Sigara (n, %)	4 (24)	2 (17)	0.65

Veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak ifade edilmiştir.

Metformin alan hastaların bazal, 3. ay ve 6. ay antropometrik ölçümleri ve karşılaştırması tabloda gösterilmiştir (Tablo - V). Vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ölçümleri bazal değerlere göre 3. ayda anlamlı derecede azalmış, 6. ayda da bu azalma devam etmiştir. Bel-kalça oranındaki değişim, 3. ayda anlamlı değil iken, 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmıştır.

**Tablo - V:** Metformin grubunda bazal, 3. ve 6. aydaki antropometrik ölçümler

	Bazal	3. ay	6. ay	p değeri	
				Bazal – 3. ay	Bazal – 6. ay
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	82±10	81±9	80±9	0.03	<0.001
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30.5±3.3	30.2±3.1	29.5±2.9	0.03	<0.001
<b>Bel çevresi (cm)</b>	108±10	107±10	105±9	0.04	<0.01
<b>Kalça çevresi (cm)</b>	109±9	108±9	108±8	0.19	0.052
<b>Bel-kalça oranı</b>	0.99±0.07	0.99±0.07	0.98±0.07	0.14	0.03
<b>Uyluk çevresi (cm)</b>	49±4	50±4	49±4	0.68	0.88

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Rosiglitazon alan hastaların bazal, 3. ay ve 6. ay antropometrik ölçümleri ve karşılaştırması tabloda gösterilmiştir (Tablo - VI). Vücut ağırlığı ve VKİ, bazal değerlere göre 3. ayda anlamlı derecede azalmış, 6. ayda da bu azalma devam etmiştir. Kalça çevresinde bazale göre 6. ayda istatikselsel olarak anlamlı derecede azalma saptanmıştır.

**Tablo - VI:** Rosiglitazon grubunda bazal, 3. ve 6. aydaki antropometrik ölçümler

	Bazal	3. ay	6. ay	p değeri	
				Bazal – 3. ay	Bazal – 6. ay
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	77±10	76±12	75±12	0.02	<0.01
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.6±4.1	28.7±4.3	28.3±4.3	0.02	<0.01
<b>Bel çevresi (cm)</b>	101±6	99±7	99±5	0.20	0.43
<b>Kalça çevresi (cm)</b>	103±8	103±9	102±9	0.12	0.02
<b>Bel-kalça oranı</b>	0.98±0.08	0.96±0.06	0.97±0.05	0.21	0.77
<b>Uyluk çevresi (cm)</b>	47±5	47±5	46±5	0.86	0.34

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Metformin ve rosiglitazon alan hastaların bazal, 3. ve 6. ay antropometrik ölçüm değerleri arasında fark yoktu (Tablo - VII). Her iki grubun bazale göre 3. ve 6. ay antropometrik ölçüm değerlerindeki değişimler karşılaştırıldığında da yine fark saptanmadı (Tablo - VIII).



**Tablo - VII:** Gruplarının bazal, 3. ve 6. ay antropometrik ölçümlerinin karşılaştırması

	Bazal			3. ay			6. ay		
	Metformin	Rosiglitazon	p	Metformin	Rosiglitazon	p	Metformin	Rosiglitazon	p
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	82±10	77±10	0.17	81±9	76±12	0.18	80±9	75±12	0.24
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30.5±3.3	29.6±4.1	0.53	30.2±3.1	28.7±4.3	0.30	29.5±2.9	28.3±4.3	0.37
<b>Bel çevresi (cm)</b>	108±10	101±6	0.07	107±10	99±7	0.06	105±9	99±5	0.07
<b>Kalça çevresi (cm)</b>	109±9	103±8	0.12	108±9	103±9	0.19	108±8	102±9	0.14
<b>Bel-kalça oranı</b>	0.99±0.07	0.98±0.08	0.75	0.99±0.07	0.96±0.06	0.29	0.98±0.07	0.88±0.31	0.32
<b>Uyluk çevresi (cm)</b>	49±4	47±5	0.20	50±4	47±5	0.17	49±4	46±5	0.11

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

**Tablo - VIII:** Antropometrik ölçümlerin 3. ve 6. ay değişim değerlerinin karşılaştırması

	3. ay – bazal değişim			6. ay – bazal değişim		
	Metformin	Rosiglitazon	p	Metformin	Rosiglitazon	p
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	-0.65±1.41	-1.70±1.83	0.11	-2.53±2.27	-2.80±2.57	0.78
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0.23±0.51	-0.68±0.75	0.08	-0.92±0.80	-1.12±1.06	0.58
<b>Bel çevresi (cm)</b>	-0.59±1.33	-2.00±4.03	0.19	-1.88±2.00	-2.11±7.56	0.93
<b>Kalça çevresi (cm)</b>	-0.35±1.22	-0.80±1.48	0.40	-0.71±1.26	-1.70±1.83	0.11
<b>Bel-kalça oranı</b>	0.00±0.01	-0.01±0.03	0.34	-0.01±0.02	-0.10±0.29	0.38
<b>Uyluk çevresi (cm)</b>	-0.24±1.52	-0.10±1.79	0.84	-0.41±1.66	-0.80±2.49	0.63

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Metformin alan hastaların bazal, 3. ay ve 6. ay metabolik parametrelerin karşılaştırması tabloda gösterilmiştir (Tablo - IX). Açlık kan şekeri bazale göre 3. ayda anlamlı değişim olmazken, 6. ayda anlamlı derecede azalma tespit edildi. Tokluk kan şekeri değerinde ise hem 3. ayda hem de 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. Fruktozamin, insülin ve insülin direnci değerlerinde 3. ayda düşüş gözlemlendi ve bu düşüşün 6. ayda da devam ettiği görüldü.

**Tablo - IX:** Metformin grubunda bazal, 3. ve 6. aydaki metabolik parametreler

	Bazal	3. ay	6. ay	p değeri	
				Bazal-3. ay	Bazal-6. ay
<b>Açlık KŞ (mg/dl)</b>	193±94	144±43	131±25	0.08	0.02
<b>Tokluk KŞ (mg/dl)</b>	249±77	190±40	171±38	<0.01	<0.01
<b>HbA1c (%)</b>	7.8±2.8	6.4±2.4	6.1±2.1	0.08	0.07
<b>Fruktozamin (µmol/L)</b>	368±121	302±87	253±71	0.03	<0.001
<b>İnsülin (mU/l)</b>	15.3±4.1	13.0±4.0	10.4±3.5	0.05	<0.01
<b>İnsülin direnci</b>	7.0±3.8	4.4±1.3	3.4±1.1	<0.01	<0.01

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Rosiglitazon alan hastaların bazal, 3. ay ve 6. ay metabolik parametrelerinin karşılaştırması tabloda gösterilmiştir (Tablo - X). Açlık kan şekeri, 3. ayda azalırken 6. ayda anlamlı derecede azalma devam etti. Tokluk kan şekeri ve fruktozamin düzeyleri bazal değerlerle kıyaslandığında 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı. İnsülin ve insülin direnci değerlerinde ise hem 3. ayda hem de 6. ayda anlamlı değişiklik olmadı.

**Tablo - X:** Rosiglitazon grubunda bazal, 3. ve 6. aydaki metabolik parametreler

	Bazal	3. ay	6. ay	p değeri	
				Bazal-3. ay	Bazal-6. ay
<b>Açlık KŞ (mg/dl)</b>	180±54	144±36	137±50	0.04	<0.01
<b>Tokluk KŞ (mg/dl)</b>	235±72	208±76	177±72	0.25	<0.001
<b>HbA1c (%)</b>	6.7±2.3	6.1±1.2	5.7±1.2	0.57	0.15
<b>Fruktozamin (µmol/L)</b>	352±91	306±84	301±112	0.08	0.01
<b>İnsülin (mU/l)</b>	13.3±9.6	9.8±4.1	6.0±2.2	0.22	0.10
<b>İnsülin direnci</b>	5.5±4.1	3.3±1.4	1.9±0.8	0.16	0.06

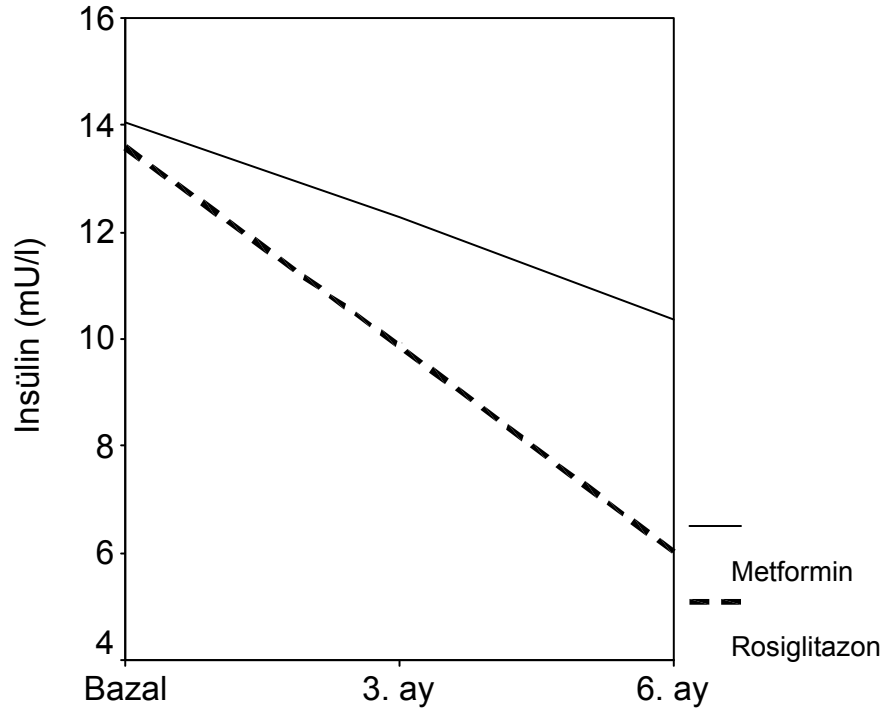
Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Metformin ve rosiglitazon alan hastaların bazal, 3 ve 6. ay metabolik parametreleri karşılaştırıldığında açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c, fruktozamin düzeyinde farklılık saptanmazken, insülin ve insülin direnci üzerine rosiglitazon lehine istatistiksel fark saptandı (Tablo - XI).

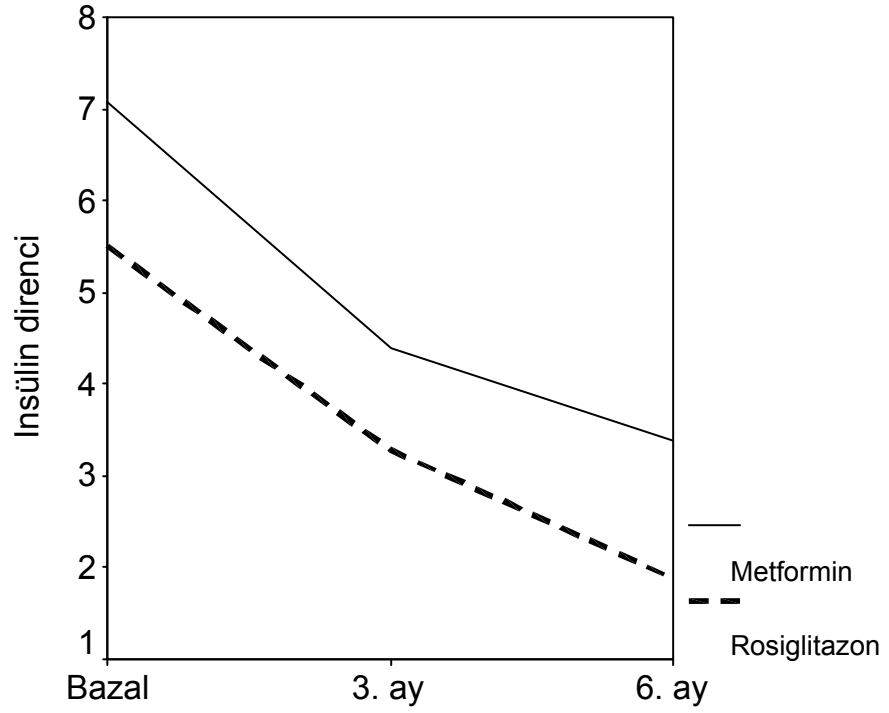
**Tablo - XI:** Grupların bazal, 3. ve 6. ay metabolik parametrelerinin karşılaştırması

	Bazal			3. ay			6. ay		
	Metformin	Rosiglitazon	p	Metformin	Rosiglitazon	p	Metformin	Rosiglitazon	p
<b>Açlık KŞ (mg/dl)</b>	193±94	180±54	0.64	144±43	144±36	0.99	131±25	137±50	0.66
<b>Tokluk KŞ (mg/dl)</b>	249±77	235±72	0.41	190±40	208±76	0.44	171±38	177±72	0.73
<b>HbA1c (%)</b>	7.8±2.8	6.7±2.3	0.21	6.4±2.4	6.1±1.2	0.64	6.1±2.1	5.7±1.2	0.54
<b>Fruktozamin (µmol/L)</b>	368±121	352±91	0.68	302±87	306±84	0.91	253±71	301±112	0.12
<b>İnsülin (mU/l)</b>	15.3±4.1	13.3±9.6	0.34	13.0±4.0	9.8±4.1	0.03	10.4±3.5	6.0±2.2	<0.001
<b>İnsülin direnci</b>	6.98±3.75	5.5±4.06	0.33	4.39±1.29	3.28±1.38	0.05	3.39±1.05	1.88±0.84	<0.001

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.



Şekil - 4: Aylara göre grupların insülin düzeyleri



Şekil - 5: Aylara göre grupların insülin direnci düzeyleri

Metformin alan hastaların bazal, 3. ay ve 6. ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması tabloda gösterilmiştir (Tablo - XII). Proteinüri düzeyi 3. ayda değişmezken 6. ayda anlamlı derecede azaldı. HDL kolesterol düzeyi 3. ayda anlamlı derecede artarken, 6. ayda bu artışın devam etmediği görüldü. LDL kolesterol düzeyi 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı.

**Tablo - XII:** Metformin grubunda bazal, 3. ve 6. aydaki laboratuvar parametreleri

	Bazal	3. ay	6. ay	p değeri	
				Bazal - 3.ay	Bazal - 6. ay
<b>BUN (mg/dl)</b>	14±4	16±10	14±5	0.67	0.78
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0.8±0.1	0.8±0.1	0.8±0.2	0.81	0.43
<b>Ürik asit (mg/dl)</b>	4.8±1.1	5.3±1.4	5.2±1.3	0.19	0.44
<b>Proteinüri (mg/gr)</b>	199±113	187±203	125±118	0.38	0.02
<b>Kreatinin klir. (ml/dk)</b>	116±34	118±38	122±39	0.67	0.58
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	200±40	195±44	179±36	0.71	0.12
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	174±86	160±109	153±67	0.21	0.13
<b>HDL (mg/dl)</b>	45±11	49±13	47±12	0.02	0.39
<b>LDL (mg/dl)</b>	121±29	113±35	98±31	0.92	0.02
<b>VLDL (mg/dl)</b>	35±19	33±23	30±13	0.38	0.18
<b>Albumin (g/dl)</b>	4.3±0.4	4.4±0.4	4.4±0.4	0.39	0.86
<b>Total bilirubin (mg/dl)</b>	0.70±0.42	0.78±0.68	0.60±0.29	0.44	0.11
<b>Direkt bilirubin (mg/dl)</b>	0.18±0.09	0.20±0.14	0.17±0.10	0.58	0.60
<b>AST (U/L)</b>	21±9	19±7	19±7	0.35	0.22
<b>ALT (U/L)</b>	27±14	22±8	24±10	0.10	0.28
<b>GGT (U/L)</b>	29±22	18±7	20±10	0.07	0.10
<b>ESH (mm/saat)</b>	20±16	18±10	16±9	0.31	0.12
<b>CRP (mg/L)</b>	5.4±2.9	6.9±5.4	5.3±3.6	0.31	0.70
<b>Fibrinojen (mg/dl)</b>	286±63	315±151	243±91	0.23	0.34

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Rosiglitazon alan hastaların bazal, 3. ay ve 6. ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması tabloda gösterilmiştir (Tablo - XIII). BUN düzeyi 3. ayda anlamlı derecede azalırken, 6. ayda bu azalmanın devam etmediği görüldü. Total bilirubin düzeyi 3. ayda anlamlı derecede azalırken 6. ayda bazale göre anlamlı derecede

arttığı görüldü. Direkt bilirubin düzeyi ise 3. ayda azalırken, 6. ayda anlamlı değişiklik olmadı.

**Tablo - XIII:** Rosiglitazon grubunda bazal, 3. ve 6. aydaki laboratuvar parametreleri

	Bazal	3 ay	6. ay	p değeri	
				Bazal – 3.ay	Bazal – 6. ay
<b>BUN (mg/dl)</b>	13±4	14±3	12±2	0.05	0.64
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0.8±0.2	0.9±0.2	0.8±0.2	0.10	0.63
<b>Ürik asit (mg/dl)</b>	5.2±1.0	5.4±0.9	5.0±0.7	0.78	0.14
<b>Proteinüri (mg/gr)</b>	150±77	212±149	206±281	0.22	0.27
<b>Kreatinin klir. (ml/dk)</b>	109±37	95±21	108±41	0.13	0.12
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	225±47	232±53	202±45	0.62	0.18
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	167±48	189±71	154±83	0.17	0.84
<b>HDL (mg/dl)</b>	46±8	48±4	49±11	0.70	0.94
<b>LDL (mg/dl)</b>	135±32	146±44	122±31	0.88	0.36
<b>VLDL (mg/dl)</b>	35±14	38±14	30±17	0.10	0.97
<b>Albumin (g/dl)</b>	4.5±0.2	4.6±0.3	4.7±0.4	0.10	0.95
<b>Total bilirubin (mg/dl)</b>	0.60±0.24	0.52±0.27	0.61±0.27	<0.01	0.04
<b>Direkt bilirubin (mg/dl)</b>	0.13±0.06	0.12±0.06	0.13±0.05	0.02	0.21
<b>AST (U/L)</b>	18±5	19±6	19±5	0.43	0.68
<b>ALT (U/L)</b>	25±9	22±9	23±11	0.06	0.13
<b>GGT (U/L)</b>	31±30	14±3	17±6	0.12	0.11
<b>ESH (mm/saat)</b>	19±20	17±10	9±6	0.89	0.14
<b>CRP (mg/L)</b>	5.5±4.5	6.3±5.6	4.3±2.4	0.68	0.42
<b>Fibrinojen (mg/dl)</b>	287±92	241±94	283±127	0.31	0.67

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Metformin ve rosiglitazon alan hastaların bazal, 3. ay ve 6. ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması tabloda gösterilmiştir (Tablo - XIV). Metformin ve rosiglitazon alan hastaların 3. ay kreatinin klirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.03). Bununla birlikte bazale göre 3. aydaki değişimler karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü (-4±23 ml/dk vs -22±36 ml/dk, p=0.14). Üçüncü ve 6. ay LDL kolesterol düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada metformin lehine anlamlı farklılık tespit edildi. Her iki grubun 6.

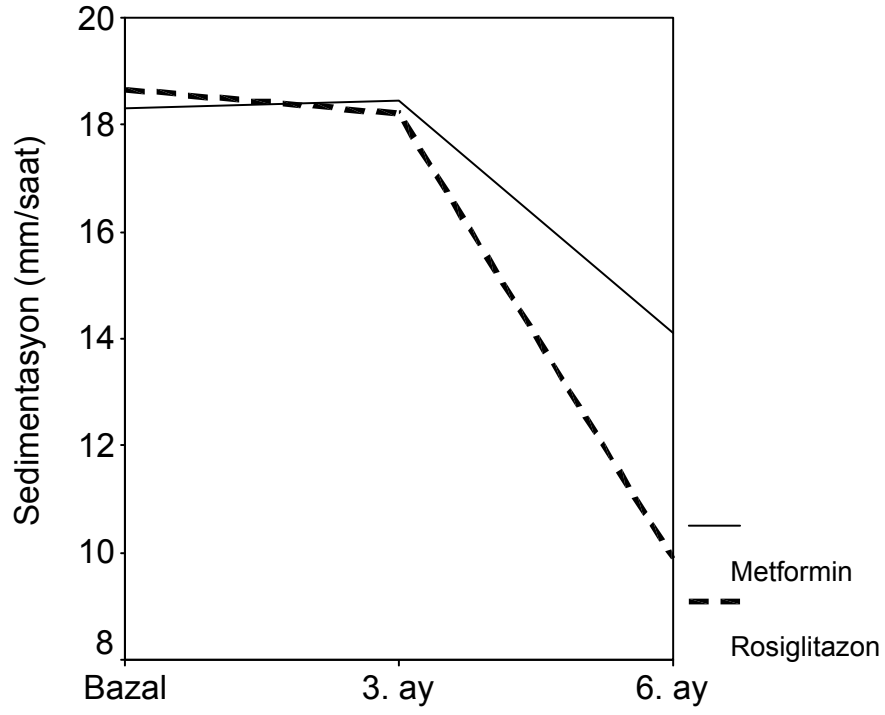


ay eritrosit sedimentasyon hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasına rağmen ( $p=0.02$ ) bazale göre 6. aydaki değişimler karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü ( $-4\pm 15$  mm/saat vs  $-11\pm 20$  mm/saat,  $p=0.35$ ).

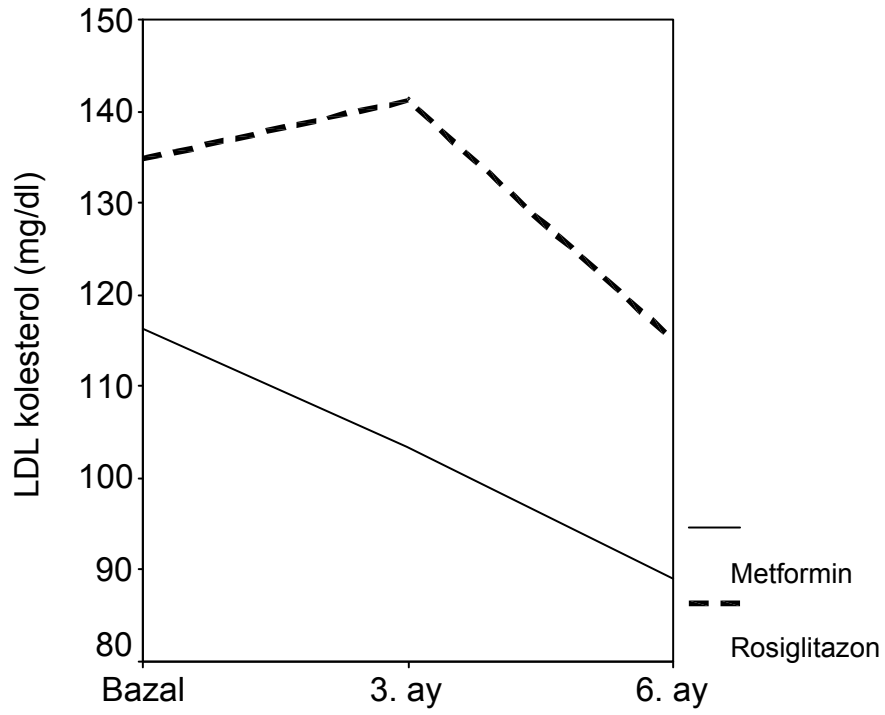
**Tablo - XIV:** Grupların bazal, 3. ve 6. ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması

	Bazal			3. ay			6. ay		
	Metformin	Rosiglitazon	p	Metformin	Rosiglitazon	p	Metformin	Rosiglitazon	p
<b>BUN (mg/dl)</b>	14±4	13±4	0.59	16±10	14±3	0.72	14±5	12±2	0.15
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0.8±0.1	0.8±0.2	0.35	0.8±0.1	0.9±0.2	0.73	0.8±0.2	0.8±0.2	0.64
<b>Ürik asit (mg/dl)</b>	4.8±1.1	5.2±1.0	0.21	5.3±1.4	5.4±0.9	0.72	5.2±1.3	5.0±0.7	0.67
<b>Proteinüri (mg/gr)</b>	199±113	150±77	0.17	187±203	212±149	0.26	125±118	206±281	0.23
<b>Kreatinin klir.</b>	116±34	109±37	0.53	118±38	95±21	0.03	122±39	108±41	0.36
<b>Tot. kolesterol (mg/dl)</b>	200±40	225±47	0.08	195±44	232±53	0.09	179±36	202±45	0.11
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	174±86	167±48	0.08	160±109	189±71	0.11	153±67	154±83	0.97
<b>HDL (mg/dl)</b>	45±11	46±8	0.68	49±13	48±4	0.89	47±12	49±11	0.75
<b>LDL (mg/dl)</b>	121±29	135±32	0.22	113±35	146±44	0.02	98±31	122±31	0.05
<b>VLDL (mg/dl)</b>	35±19	35±14	0.98	33±23	38±14	0.11	30±13	30±17	0.98
<b>Albumin (g/dl)</b>	4.3±0.4	4.5±0.2	0.11	4.4±0.4	4.6±0.3	0.18	4.4±0.4	4.7±0.4	0.07
<b>Tot. bilirubin (mg/dl)</b>	0.70±0.42	0.60±0.24	0.39	0.78±0.68	0.52±0.27	0.08	0.60±0.29	0.61±0.27	0.90
<b>Dir. bilirubin (mg/dl)</b>	0.18±0.09	0.13±0.06	0.09	0.20±0.14	0.12±0.06	0.08	0.17±0.10	0.13±0.05	0.29
<b>AST (U/L)</b>	21±9	18±5	0.12	19±7	19±6	0.92	19±7	19±5	0.99
<b>ALT (U/L)</b>	27±14	25±9	0.62	22±8	22±9	0.98	24±10	23±11	0.85
<b>GGT (U/L)</b>	29±22	31±30	0.76	18±7	14±3	0.06	20±10	17±6	0.39
<b>ESH (mm/saat)</b>	20±16	19±20	0.78	18±10	17±10	0.60	16±9	9±6	0.02
<b>CRP (mg/L)</b>	5.4±2.9	5.5±4.5	0.95	6.9±5.4	6.3±5.6	0.45	5.3±3.6	4.3±2.4	0.40
<b>Fibrinojen (mg/dl)</b>	286±63	287±92	0.97	315±151	241±94	0.07	243±91	283±127	0.27

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.



Şekil - 6: Aylara göre grupların eritrosit sedimentasyon hızları



Şekil - 7: Aylara göre grupların LDL kolesterol düzeyleri

Metformin alan hastaların bazal ile 6. ay SH düzeyleri arasında fark saptanmadı (Tablo - XV).

**Tablo - XV:** Metformin grubunda bazal ve 6. ay oksidatif stres parametreleri

	<b>Bazal</b>	<b>6. ay</b>	<b>p değeri</b>
<b>SH (nmol/ml)</b>	548±181	509±176	0.28
<b>MDA (umol/L)</b>	1.27±0.30	1.23±0.45	0.71

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Rosiglitazon alan hastaların da bazal ile 6. ay SH düzeyleri arasında fark saptanmadı (Tablo - XVI).

**Tablo - XVI:** Rosiglitazon grubunda bazal ve 6. ay oksidatif stres parametreleri

	<b>Bazal</b>	<b>6. ay</b>	<b>p değerleri</b>
<b>SH (nmol/ml)</b>	567±211	662±203	0.32
<b>MDA (umol/L)</b>	1.30±0.33	1.09±0.45	0.18

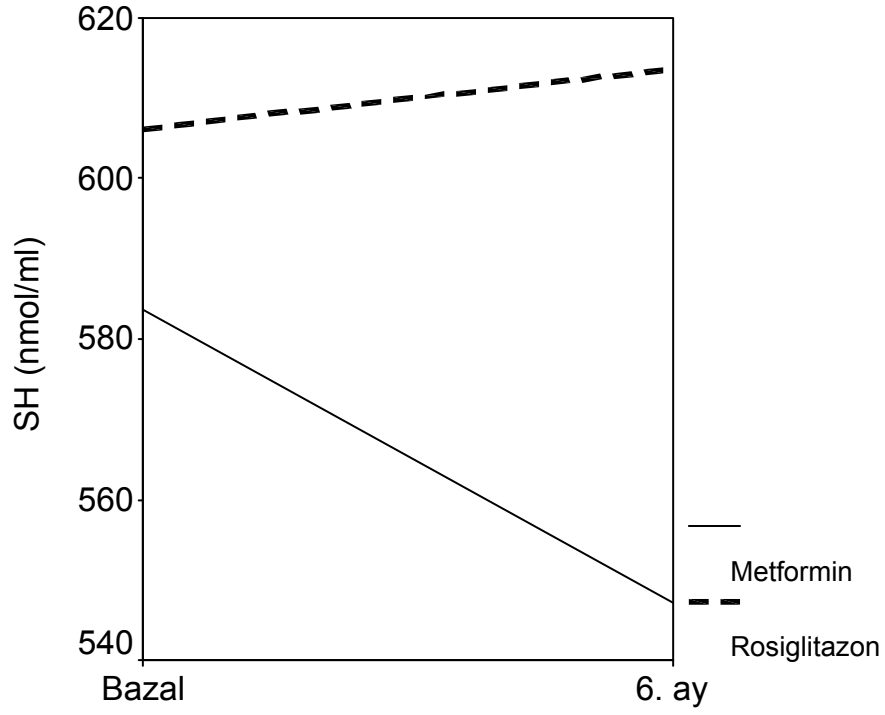
Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Metformin ve rosiglitazon alan hastaların bazal ve 6. aydaki oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırması tabloda gösterilmiştir (Tablo - XVII). Altıncı ay sonunda SH değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi.

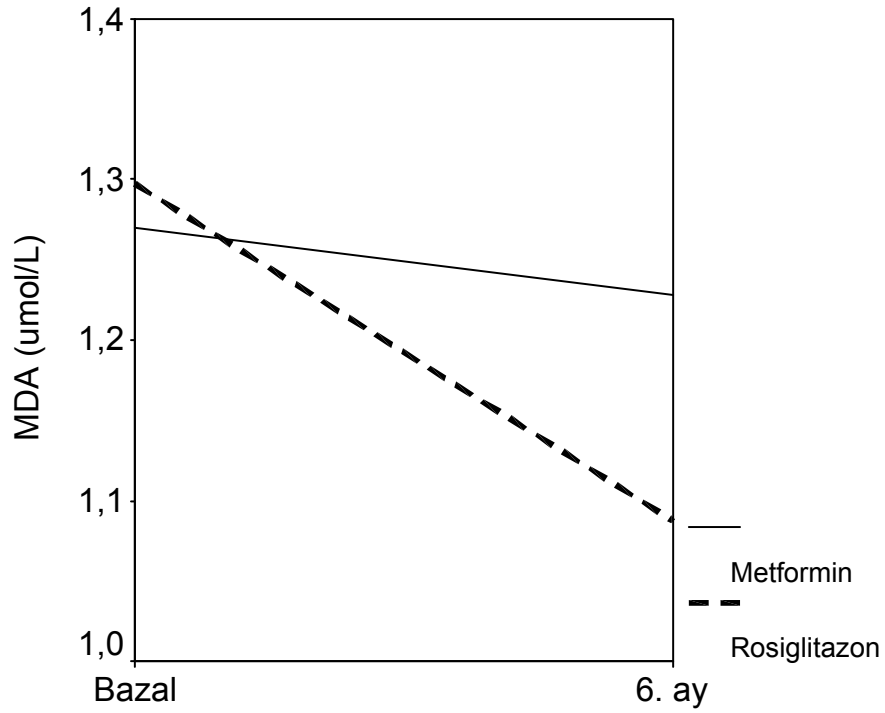
**Tablo - XVII:** Grupların bazal ve 6. ay oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırması

	<b>Bazal</b>			<b>6. ay</b>		
	<b>Metformin</b>	<b>Rosiglitazon</b>	<b>p</b>	<b>Metformin</b>	<b>Rosiglitazon</b>	<b>p</b>
<b>SH (nmol/ml)</b>	548±181	567±211	0.78	509±176	662±203	0.03
<b>MDA (umol/L)</b>	1.27±0.30	1.30±0.33	0.83	1.23±0.45	1.09±0.45	0.45

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.



Şekil - 8: Aylara göre grupların sülfidril düzeyleri.



Şekil - 9: Aylara göre grupların malonildialdehit düzeyleri.

Hastaların bazal ve 6. ay EMG sonuçları tabloda gösterilmiştir (Tablo - XVIII). Çalışmanın başlangıcında metformin grubundaki hastaların %61.1'inde, rosiglitazon grubundaki hastaların ise %42.9'unda polinöropati mevcuttu ( $p>0.05$ ). Altıncı ay sonunda metformin grubunda bu oran %44.4'e, rosiglitazon grubunda ise %14.3'e geriledi ( $p>0.05$ ).

**Tablo - XVIII:** Grupların bazal ve 6. ay elektromiyografi sonuçları

	Metformin		Rosiglitazon	
	Bazal	6. ay	Bazal	6. ay
<b>Miyelin tutulumu ön planda</b>	38.9	33.3	28.6	14.3
<b>Aksonal tutulum ön planda</b>	22.2	11.1	14.3	0
<b>Polinöropati yok</b>	38.9	55.6	57.1	85.7

Veriler, hastaların o gruptaki toplam hasta sayısına göre yüzdesi olarak ifade edilmiştir.

Hastaların bazal ve 6. aydaki EMG ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo - XIX).

**Tablo - XIX:** Grupların bazal ve 6. ay elektromiyografi ölçüm sonuçları

	Bazal			6.ay		
	Metformin	Rosiglitazon	p	Metformin	Rosiglitazon	p
Sağ median latans (ms)	3,63±0.44	3,18±0.34	0.06	4.87±2.21	3.04±0.36	0.06
Sağ median amplitüd (mV)	8.21±2.88	6.99±4.01	0.53	5.78±1.24	7.21±4.55	0.45
Sağ median SİH (m/s)	51.5±7.4	53.4±3.5	0.57	52.8±6.8	59.3±7.8	0.12
Sol median SİH (m/s)	51.7±6.7	56.4±3.0	0.24	50.2±5.6	57.5±8.3	0.08
Sağ ulnar latans(ms)	2.32±0.18	2.54±0.36	0.22	2.54±0.27	2.49±0.12	0.21
Sağ ulnar amplitüd (mV)	6.70±2.72	6.23±1.92	0.73	7.85±2.65	6.26±1.35	0.18
Sağ ulnar SİH (m/s)	60.2±6.9	62.4±4.6	0.53	58.5±4.7	60.7±10.2	0.64
Sol ulnar SİH(m/s)	63.0±8.1	60.4±3.9	0.59	58.8±6.1	67.3±8.9	0.06
Sağ sural latans (ms)	2.71±0.90	2.99±0.29	0.69	5.38±5.66	2.82±0.55	0.30
Sağ sural amplitüd (uV)	12.04±8.85	11.15±9.25	0.56	12.03±3.59	14.17±8.85	0.60
Sağ sural SİH (m/s)	47.5±3.3	49.1±5.0	0.32	50.4±6.6	51.8±8.2	0.62
Sağ tibial latans(ms)	4.11±0.97	4.54±0.72	0.37	3.98±0.50	4.39±0.90	0.31
Sağ tibial amplitüd (mV)	8.92±2.16	8.15±3.28	0.77	8.73±4.76	10.01±3.70	0.59
Sağ tibial SİH (m/s)	43.8±16.2	49.3±10.6	0.48	46.2±3.5	48.5±6.8	0.42
Sol tibial latans(ms)	3.86±0.51	4.95±1.64	0.26	3,50±0.46	5.95±1.06	0.31
Sol tibial amplitüd (mV)	8.49±4.76	6.05±3.62	0.50	7.49±1.12	5.99±1.38	0.54
Sol tibial SİH (m/s)	43.9±4.6	40.3±6.8	0.44	42.1±1.5	44.4±1.7	0.47
Sağ peroneal latans(ms)	4.33±0.81	4.88±0.36	0.60	4.29±0.33	3.64±1.05	0.16
Sağ peroneal amplitüd (mV)	4.02±1.73	3.50±1.03	0.51	3.40±1.85	3.68±2.21	0.80
Sağ peroneal SİH (m/s)	48.2±3.9	51.7±15.5	0.60	46.2±4.9	52.2±7.9	0.12
Sol peroneal latans (ms)	4.49±1.75	6.15±2.90	0.31	4.85±1.43	6.00±1.06	0.35
Sol peroneal amplitüd (mV)	5.19±0.41	4.49±0.76	0.38	3.07±2.46	3.60±3.42	0.32
Sol peroneal SİH (m/s)	44.3±5.8	45.4±2.5	0.77	42.8±1.8	49.6±2.1	0.23

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Sural sinir ölçümleri sensoriyel, diğer sinir ölçümleri motor sinir ölçümleridir. SİH; Sinir iletim hızı.

Hastaların bazal ve 6. ay göz dibi inceleme sonuçları tabloda gösterilmiştir (Tablo - XX). Çalışmanın başlangıcında metformin grubundaki hastaların %12'sinde, rosiglitazon grubundaki hastaların ise %16'sında retinopati mevcuttu (p=0.94). Altıncı ay sonunda metformin grubunda bu oran %16'ya yükselirken, rosiglitazon grubunda ise değişmedi (p=0.72).

**Tablo - XX:** Grupların bazal ve 6. ay göz dibi inceleme sonuçları

	Metformin		Rosiglitazon	
	Bazal	6. ay	Bazal	6. ay
<b>Retinopati var</b>	12.0	16.0	11.1	11.1
<b>Retinopati yok</b>	88.0	84.0	88.9	88.9

Veriler, hastaların o gruptaki toplam hasta sayısına göre yüzdesi olarak ifade edilmiştir.



## TARTIŞMA

DM, hiperglisemi, dislipidemi, glukozüri ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve biyokimyasal bulgularla seyreden multisistemik, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Tip 2 DM günümüzde gerek yaygınlığı gerekse neden olduğu akut ve kronik komplikasyonlarla hala en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Tip 2 DM, tüm DM'lilerin ortalama %85'ni oluşturmaktadır (75).

İnsülin direncinin temel mekanizma olduğunun anlaşılmasıyla birlikte yaşam tarzı değişikliği, kilo verme gibi geleneksel yaklaşımların yanında insülin direncini kırmaya yönelik çeşitli farmakolojik ajanlar geliştirilmiştir. Biguanidler, DM tedavisinde 40 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Bunlardan metformin, dünyanın pek çok ülkesinde olduğu gibi Türkiye'de de kullanımda bulunan tek biguaniddir. Metformin, tip 2 DM tedavisinde iyi bilinen bir oral antihiperglisemik ilaç olup, lipoprotein profilini iyileştirdiği, vücut ağırlığında artışa neden olmadığı ve obez diyabetiklerde vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (76). Son birkaç yıldır kullanıma giren tiazolidinedion grubu ilaçlar (rosiglitazon vb.) hücre içinde bulunan nükleer PPAR- $\gamma$  reseptörlerine etki ederek insülinin post-reseptör işlevlerini yerine getirmesini kolaylaştırmaktadırlar (77). Yaygın kabul gören bu ilaçlar, plazma glukoz düzeyini kontrol etmeleri yanında lipid profili ve endotel fonksiyonları üzerine de olumlu etkiler yapmakta ve insülin seviyelerini anlamlı derecede düşürmektedirler (78). Bu da insülin direncini kırmaya yönelik tedavi yaklaşımlarının ne kadar akılcı bir yol olduğunu göstermektedir.

İnsülin direnci ölçümü için öglisemik hiperinsülinemik klemp testi altın standarttır. Fakat uygulaması zor, zaman alıcı ve maliyeti yüksek bir testtir. Bu yüzden sınırlı sayıda hastada yapılabilmektedir. Bu nedenle, biz çalışmamızda, uygulanması kolay olan ve öglisemik hiperinsülinemik klemp testi ile iyi korelasyon gösterdiği kanıtlanmış HOMA-IR testini kullandık (79). HOMA-IR testinde insülin direnci açısından sınır değer standardize edilmemiştir. Gökçel ve

ark. yaptıkları çalışmada Türk toplumunda HOMA-IR testinde 2.2'nin, insülin direnci varlığı için alt sınır değer olduğunu ve bu değer in cinsiyet farkı gözetmediğini göstermişlerdir (80). Buradan hareketle, biz de çalışmamızda HOMA-IR değeri >2.2'nin üzerinde olan vakalarda insülin direncini var olarak kabul ettik.

Çalışmamızda insülin direnci üzerine etkili olan metformin ve rosiglitazon, yeni tanı almış tip 2 DM hastalarına verildi. Rosiglitazon ve metformin tedavisi alan hastaların bazal, 3. ay ve 6. ay antropometrik ölçümlerine bakıldı. Metformin alan grubun vücut ağırlığı ve VKİ değerleri, bazal değerlere göre 3. ayda anlamlı derecede azaldı ve 6. ayda da bu azalmanın devam ettiği görüldü. Aynı grupta kalça çevresi 3. ayda azalmamış olup, 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak tespit edildi. Metformin, vücut ağırlığında artışa neden olmamaktadır ve diyabetik obez hastalarda vücut ağırlığında azalmaya neden olmaktadır (81). Bizim çalışmamızda metformin tedavisi alan hastaların yarısı obezdi ve hem vücut ağırlıklarında, hem de VKİ'lerinde anlamlı derecede azalma izlenmiştir. Metforminin bu etkisinden sorumlu mekanizmalar; ilacın direkt olarak iştah merkezini etkileyerek anokreksiyaya neden olması, gıdaların barsaktan emilimlerini engellemesi veya termogenezisde artışa neden olmasıdır (82,83).

Bunun yanı sıra rosiglitazon tedavisi alan hastaların da vücut ağırlığı ve VKİ değerleri, bazal değerlere göre 3. ayda anlamlı derecede azalmış, 6. ayda da bu azalma devam etmiştir. Kalça çevresi 3. ayda azalmamış olup, 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır. Rosiglitazon, tip 2 DM hastalarında; vücut ağırlığında, VKİ'de ve cilt altı yağ dokusunda artışa neden olur, hepatik yağlanmayı azaltır (84). Rosiglitazon, cilt altı yağ dokusunun serbest yağ asitlerini dolaşımdan alma ve depolama kapasitesini arttırmaktadır. Bu şekilde dokularda ve dolaşımda bulunan yağ asitlerini azaltmakta, bu da rosiglitazonun insülin duyarlılığını artırıcı etkisine katkıda bulunmaktadır (85,86). Tip 2 DM hastalarının alındığı bir çalışmada 16 haftalık rosiglitazon tedavisi sonrasında intrahepatik yağ oranında %45 azalma gözlenmiş, visseral yağlanmada artış gözlenmemiştir (87). Çalışmamızda rosiglitazon tedavisi alan hastaların %58'i

obez olup, tedavi sonrasında diğerk çalışmaların tersine hem vücut ağırlığı hem de VKİ'lerinde anlamlı oranda azalma tespit edildi. Rosiglitazonun vücut ağırlığında artış yapmasının nedeninin, ödem ve plazma hacmini artırıcı etkisi olduğu bilinmektedir (88). Çalışmamıza alınan hastaların yaklaşık üçte birinde hipertansiyonu mevcut olup, bu hastaların antihipertansif tedavilerinde anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanıldı. Antihipertansif tedavide verilen anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, renin-anjiotensin-aldosteron sistemini baskılayarak sodyum ve su tutulumunda azalmaya neden olur. Bu nedenle bu ilaçlar, rosiglitazonun plazma hacmini ve dolayısıyla vücut ağırlığını artırıcı etkisini baskılanmış olabilir.

Rosiglitazon tedavisi alan hastaların bel çevresinde değişiklik olmamakla birlikte, kalça çevresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Carey ve ark. yaptıkları çalışmada elde ettikleri sonuçlara paralel olarak bizim çalışmamızda da visseral yağlanmada artış tespit edilmedi (87). Metformin ve rosiglitazon gruplarının 3. ve 6. ay antropometrik ölçümleri arasında fark saptanmadı.

İnsulinin glukoz metabolizmasında olduğu kadar lipid metabolizmasında da önemli etkileri bulunmaktadır. Tip 2 DM'de hiperlipidemi prevalansı genel populasyondan 2-3 kat daha fazladır (89,90). Diyabetik dislipidemi olarak da bilinen lipid anormallikleri, trigliserid düzeyinde artış (VLDL kolesterol artışı), HDL kolesterol düzeyinde azalma ve küçük yoğun LDL kolesterol düzeyinde artış ile karakterizedir (91).

Tiazolidinedionlar ile yapılan birçok çalışmada bu ilaçların HDL kolesterol seviyelerini %5 ile %15 oranında arttırdıkları gösterilmiş ancak bu artışın sadece HDL 3 subfraksiyonunda olduğu görülmüştür (92). Tip 2 DM hastalarında yapılan klinik çalışmalarda rosiglitazonun LDL kolesterol düzeyinde belirgin düşüş ve ateroprotektif büyük HDL kolesterol partiküllerinde artış yaptığı saptanmıştır (93). Trigliserid seviyelerine olan etkileri ise daha tartışmalıdır. Troglitazon ve pioglitazon kullanılarak yapılan birçok çalışmada plazma trigliserid seviyelerinde

%10-20 oranında düşüş görülürken bu etki rosiglitazon ile görülmemiştir (94). Rosigitazon tedavisinin trigliserid düzeyinde anlamlı değişiklik yapmadığı bilinmektedir (95). Genel olarak tiazolidinedionlar dolaşımdaki serbest yağ asitlerini azaltırlar ve bu etkinin insülin rezistansını kırmaya yönelik mekanizmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir (96). Total kolesterol/HDL kolesterol ve LDL kolesterol/HDL kolesterol oranı pioglitazon ile azalırken, rosiglitazon ile değişmemektedir (97). LDL kolesterol >160 mg/dl olan tip 2 DM hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada günde iki kez 4mg rosiglitazon tedavisi ile ilk 8 haftada LDL kolesterol %8 oranında artmış ve çalışmanın kalan 16 haftasında ise stabil kalmıştır. Benzer şekilde tedavinin ilk 8 haftasında total HDL kolesterol seviyesinde %7 artış görülmüştür (98). Daha uzun süreli bir çalışmada, total LDL kolesterol seviyeleri başlangıca göre 3. ayda %6, 12 ayda ise %8 artmış, ancak 18 aylık rosiglitazon tedavisinden sonra başlangıç düzeyinin %5 fazlası seviyesine gerilemiştir (99). Çalışmamızın sonucunda elde edilen verilere bakıldığında rosiglitazonun 6. aylık takip dönemi boyunca lipid parametreleri üzerine anlamlı değişiklik yapmadığı görüldü. Bizim çalışmamızda güncel lipid tedavi kılavuzlarına uygun şekilde, çalışmamıza dahil edilen hastaların önemli bir kısmına hedef LDL kolesterol değerlerine ulaşmak için statin tedavisi başlandı. Başlanan statin tedavisinin, rosiglitazonun LDL kolesterol düzeyini arttırıcı etkisini maskeleyiş olabileceği düşünüldü. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde bazale göre 3. ve 6. ay HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde değişiklik izlenmedi (95).

Metformin, hem tip 2 DM'de hem de DM'si olmayan kişilerde serum lipid düzeylerini anlamlı ölçüde iyileştirebilmektedir. Bu etkinin, glukoz düşürücü etkilerinden bağımsız olduğu ve değişme boyutlarının başlangıç değerlerine bağlı olduğu gösterilmiştir (100). Metformin, tip 2 DM'de serum trigliserid düzeylerini tipik olarak %20-30 oranında düşürmekle birlikte bu oran ağır hiperlipidemik hastalarda %50'ye ulaşabilmektedir (101,102). Tip 2 DM'de metformin, serum LDL kolesterol düzeyini yaklaşık %10 oranında düşürmekte ve serum HDL kolesterol düzeyini >%20 oranında yükseltmektedir (103). Bazı olgularda HDL kolesterol düzeyinde sadece hafif bir artış görülmektedir (104). Bizim

çalışmamızda HDL kolesterol düzeyinde 3. ayda hafif bir artış görülürken 6. ayda bu artış izlenmemiştir. LDL kolesterol seviyelerinde 6. ayda anlamlı azalma izlenmiştir. Çalışmamızda iki ilaç grubu karşılaştırıldığında, LDL kolesterol düzeyinde 3. ve 6. aylarda metformin lehine anlamlı fark tespit edildi.

Metformin grubunda 3. aydaki metabolik parametreler, bazal değerler ile karşılaştırıldığında tokluk kan şekeri, fruktozamin, insülin ve insülin direncinde anlamlı azalma tespit edildi. Altıncı aydaki metabolik parametreler, bazal değerler ile karşılaştırıldığında ise bu sayılan parametrelere ilave olarak açlık kan şekerinde de anlamlı derecede azalma gözlemlendi. Tiazolidinedionların antihiperglisemik etkisi yavaş gelişir ve maksimum etkinin oluşabilmesi 2-3 ayı bulabilmektedir. (105). Yani tiazolidinedionların kan glukozunu düşürücü etkileri, sülfonilüre ve metformine göre daha geç başlar (106). Buna paralel olarak rosiglitazon grubunda ise 3. ayda sadece açlık kan şekerinde belirgin azalma saptanırken 6. ayda açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve fruktozamin düzeyinde belirgin azalma saptandı. Rosiglitazon alan hasta grubunda zaman içinde insülin düzeyinde ve insülin direncinde azalma olmasına rağmen, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tip 2 DM hastalarında 12 ile 52 hafta boyunca günde 4 ya da 8 mg rosiglitazon ile HOMA-IR metodu ile hesaplanan insülin direncinde anlamlı azalma tespit edilmiştir (107). Bizim çalışmamızda insülin direncinde anlamlı azalma olmamasının nedeni hasta sayımızın az olması ve rosiglitazonun etkisinin daha geç ortaya çıkması olabilir. Rosiglitazon ve metformin birbirleri ile karşılaştırıldığında insülin ve insülin direnci üzerine rosiglitazonun bazal-6.ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma yaptığı görüldü.

Bir başka çalışmada Tip 2 DM hastalarında metformin ve glibenklamid tedavisinin kan basıncı regülasyonu ve mikroalbuminüri üzerine etkileri karşılaştırılmış, metforminin hem kan basıncını %5.3 mmHg azalttığı hem de mikroalbuminüride azalma yaptığı ortaya konmuştur (108). Çalışmamızda da metformin tedavisi alan hastalarda 6. ay sonunda proteinüride anlamlı azalma saptanmıştır. Rosiglitazonla yapılmış çalışmalarda, endotel disfonksiyonun bir göstergesi ve kuvvetli bir kardiyovasküler risk faktörü olan mikroalbuminüri

üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (109,110). Troglitazon ve rosiglitazon kullanılarak yapılan çalışmalarda, tip 2 DM'si ve mikroalbüminüri olan bireylerde üriner mikroalbümin/kreatinin oranlarında %60'lara varan azalmalar görülmüş olup bu etkinin plazma glukoz seviyelerinden ve kan basıncı üzerine etkilerinden bağımsız olduğu düşünülmektedir (111,112). Rosiglitazon ile yaptığımız çalışmamızda diğer çalışmaların aksine 6. ay sonunda proteinüride azalma tespit edilmemiştir. İki ilaç grubu arasında proteinüriyi geriletme açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Miyokard enfarktüsü gibi kardiyak hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, DM, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (113). Oksidatif stres, DM ve DM'nin daha sonraki komplikasyonlarının patogeneğinde önemli rol oynar. Enzimatik olmayan glikasyon, otooksidatif glikasyon, sorbitol yolu aktivitesi, antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler, hipoksi gibi nedenler, DM'de oksidatif stresi artıran mekanizmalardır. Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. DM'li kişilerin plazma ve dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinde artış meydana gelmektedir (114).

Oksidatif stres ve onu izleyen doku hasarı sonucunda kronik hastalıklar ve hücre ölümü meydana gelmektedir (115). Farklı veriler içeren çalışmalar olsa da oksidatif stres, tip 2 DM'nin komplikasyonlarının etyolojisinde önemli rol oynar (116). DM'de oksidatif stresin uzun süreli etkisinin vasküler komplikasyonlar ve insülin eksikliği üzerine etkisi hala tartışılmaktadır. DM, günümüz insanının yaşam şartlarından dolayı tüm dünyada hızla yayılan, yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda ve DM'li hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin DM etyolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir (117). Bunlara ilave olarak, uzamış oksidatif stresin ve antioksidan kapasitede görülen değişikliklerin,

DM'nin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkışı ile de ilişkili olabileceği, araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır (118).

Faure ve ark. ile Vantghem ve ark., DM'li yetişkinlerde düşük düzeyde metabolik dekompozasyon olsa bile MDA düzeyinin oksidatif stres sonucu arttığını rapor etmişlerdir (119,120). Seghrouchni ve ark. göre DM'li kişilerde tiyobarbitürik asit reaktif ürün düzeyleri kontrole göre yüksek bulunmuştur (121). Aynı araştırmacılar, insülin ile tedavi edildiği halde DM'li grubun tiyobarbitürik asit reaktif ürün düzeylerinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Aydın ve ark. diyabetik kişilerde, antidiyabetik ilaç kullanımından sonra da tiyobarbitürik asit reaktif ürün düzeylerinin düşme göstermesine rağmen, kontrol grubuna göre yüksek seyrettiğini belirtmişlerdir (122).

Çalışmamızda oksidatif stres parametrelerinden MDA ve antioksidan parametrelerden SH çalışıldı. Glutasyon, sistein, albumin ve diğer protein yapısındaki SH grupları, vücudu oksidatif stresten korumaya çalışan diğer doğal antioksidanlardır. Altıncı ayda bakılan SH düzeyleri kıyaslandığında metformin grubunda SH düzeyinin azaldığı, rosiglitazon grubunda ise arttığı görüldü. Her ne kadar alt grup analizinde bu değişimler istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da iki ilaç grubu karşılaştırıldığında 6. ayda SH düzeylerinde rosiglitazon lehine farklılık gözlenmiştir. MDA düzeylerinde rosiglitazon, metformine göre daha fazla düşüş yapmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Yılmaz ve ark., insülin direncinin ve oksidatif stresin arttığı bilinen polikistik over sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmada, rosiglitazon tedavisinin serum MDA seviyelerinde azalmaya yol açtığını, metforminin ise MDA seviyelerinde azalma yapmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da rosiglitazon tedavisi alan grupta MDA seviyesi metformin alan gruba kıyasla azalmış olmakla birlikte bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. MDA seviyelerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, hasta sayısının düşük olması ile açıklanabilir. Rosiglitazonun SH düzeyinde artış yapması, muhtemelen rosiglitazonun antioksidan enzim aktivitesini artırıcı yönde etkisine bağlı olabilir (123). DM'li hastalarda rosiglitazonun SH düzeyi üzerine olan etkilerini araştıran

herhangi bir çalışma yayınlanmamıştır. Bazı çalışmalarda rosiglitazonun NADH bağımlı süperoksit üretiminde azaltarak antioksidan özellik gösterdiği gözlenmiştir. Calkin ve ark. fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada DM'li farelerde, kontrol grubu farelerle kıyaslandığında, aortik dokularda NADPH bağımlı süperoksit üretiminde artış gösterilmiştir (124). Rosiglitazonun bu mekanizma ile gösterdiği antioksidan etkinlik, insan endotel hücrelerinde, hiperkolesterolemik tavşanlarda ve obez bireylerde de gösterilmiştir (125,126) Metforminle kıyasla rosiglitazonun insülin, insülin direncini daha fazla azaltması rosiglitazonun oksidatif stres üzerine olumlu etkileri ile ilişkili olabilir.

Rosiglitazon ve metformin tedavisi alan hastaların bazal ve 6. ay yapılan EMG sonuçları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Rosiglitazon grubunda hem miyelin tutulumun hem de aksonal tutulumun ön planda olduğu polinöropatide başlangıca göre azalma tespit edildi ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Metformin tedavisi alan grupta da miyelin ve aksonal tutulumun ön planda olduğu polinöropatide azalma tespit edilmesine rağmen bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Alt grup analizinde gözlenen nöropatide istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmalar, ilaçların oksidatif stres parametreleri üzerine etkilerine bağlı olabilir. Ancak yine de nöropatide gözlenen düzelme, kan şekeri regülasyonunda iyileşmeye bağlı da olabilir. Bunun ayrımının yapılabilmesi için insülin direncine etkili ilaçlar dışında diğer oral antidiyabetik ilaçlar ile karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca daha yüksek sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar ile istatistiksel olarak daha net sonuçların ortaya konması sağlanacaktır. Çalışmamız, bildiğimiz kadarı ile rosiglitazon ve metforminin nöropati üzerine etkisinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olması açısından önemlidir.



## SONUÇ

Tip 2 DM'li hastalarda metformin ve rosiglitazon, vücut ağırlığında ve VKİ'de düşüşe neden olmaktadır. Bu etkilerine ilave olarak metformin bel çevresinde, rosiglitazon ise kalça çevresinde azalma yapmaktadır. Her iki ilacın antropometrik ölçüm değerleri üzerine etkileri benzerdir.

Metformin ve rosiglitazon, serum insülin seviyelerini ve insülin direncini azaltmaktadır. Her iki ilacın birbirleriyle karşılaştırıldığında insülin ve insülin direncini rosiglitazon daha fazla azaltmaktadır.

Metformin, LDL kolesterol seviyesini düşürür. Rosiglitazona kıyasla kan lipid parametreleri üzerine olumlu yönde etki göstermektedir. Rosiglitazon, lipid parametreleri üzerine olumlu ya da olumsuz etki göstermemektedir.

Metformin tedavisi ile 6. ayda proteinüride azalma sağlanmaktadır. Bununla birlikte metformin ve rosiglitazon arasında proteinüriyi geriletme açısından anlamlı fark yoktur.

Rosiglitazon, metformine kıyasla oksidatif stres parametreleri üzerine olumlu yönde etki göstermektedir.

Her iki ilaçta 6 aylık takipte DM'ye sekonder olarak gelişebilen nöropati ve retinopatinin seyri üzerinde değişiklik yapmamıştır.

Lipid parametreleri bozuk hastalarda metformin, LDL kolesterol düzeyi üzerine olumlu etkileri nedeniyle diyabet tedavisinde tercih edilmelidir. Rosiglitazon, diyabetik komplikasyonların gelişiminden sorumlu olduğu gösterilen oksidatif stres parametreleri üzerine olumlu yönde etki göstermektedir. Bu nedenle komplikasyon gelişmiş hastalarda rosiglitazon, DM tedavisinde öncelikli yer almalıdır.

## ÖZET

Diabetes mellitus (DM), endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik, progresif bir hastalıktır. İnsülin direnci; eksojen ve endojen insülinin etkilerine biyolojik yanıtın bozukluğu anlamına gelir ve tip 2 DM'nin patofizyolojisindeki temel sebeplerden biridir. Metformin ve rosiglitazon, temel antidiyabetik etkilerini insülin direncini azaltarak gösterirler. Bu çalışmada, metformin ve rosiglitazonun diyabet regülasyonu, metabolik kontrol, antropometrik ölçümler ve oksidatif stres parametreleri üzerine etkileri karşılaştırıldı. Ayrıca bu ilaçların diyabetik nöropati ve retinopatinin seyrine olan etkileri de değerlendirildi.

Çalışmaya, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2004 kriterlerine göre yeni tanı almış, 70 yaşın altında 43 tip 2 DM hastası alındı. Hastalar iki ilaç grubuna randomize edildi. Çalışmayı metformin grubunda 17 hasta (yaş ortalaması  $53\pm 11$  yıl, 10 erkek), rosiglitazon grubunda ise 12 hasta (yaş ortalaması  $53\pm 7$  yıl, 6 erkek) tamamladı. Çalışmanın başında, 3. ve 6. aylarında hastaların metabolik (Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, hemogloblin A1c, fruktozamin, insülin, insülin direnci) ve laboratuvar parametreleri (BUN, kreatinin, ürik asit, proteinüri, kreatinin klirensi, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, GGT, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein, fibrinojen) ölçüldü. Ayrıca hastaların antropometrik ölçümleri (boy, vücut ağırlığı, vücut-kitle indeksi, kalça çevresi, bel çevresi, bel-kalça oranı, uyluk çevresi) kaydedildi. Tedavinin başlangıcında ve 6. ayda oksidatif stres parametreleri (sülfidril, malonildialdehit) ölçüldü. Diyabetik nöropati açısından elektromiyografi (EMG) ve diyabetik retinopati değerlendirmesi için göz dibi incelemesi yapıldı.

Metformin ve rosiglitazon alan hastaların bazal, 3. ve 6. ay antropometrik ölçüm değerleri benzer bulundu. Metformin ve rosiglitazon alan hastaların bazal, 3 ve 6. ay metabolik parametreleri bakıldığında insülin ve insülin direncinde rosiglitazon lehine istatistikel fark saptandı (insülin  $10.4\pm 3.5$  mU/I vs  $6.0\pm 2.2$

mU/l,  $p<0.01$ ; insulin direnci  $3.39\pm1.05$  vs  $1.88\pm0.84$ ,  $p<0.01$ ). İki grubun 3. ay kreatinin klirensi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $118\pm38$  ml/dk vs  $95\pm21$  ml/dk,  $p=0.03$ ). Bununla birlikte bazale göre 3. aydaki değişimler karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü ( $-4\pm23$  ml/dk vs  $-22\pm36$  ml/dk,  $p=0.14$ ). Üçüncü ve 6. ay LDL kolesterol düzeyleri karşılaştırıldığında metformin lehine anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla  $113\pm35$  mg/dl vs  $146\pm44$  mg/dl,  $p=0.02$ ;  $98\pm31$  mg/dl vs  $122\pm31$  mg/dl,  $p=0.05$ ). Her iki grubun 6. ay eritrosit sedimentasyon hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasına rağmen ( $16\pm9$  mm/saat vs  $9\pm6$  mm/saat,  $p=0.02$ ) bazale göre 6. aydaki değişimler karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü ( $-4\pm15$  mm/saat vs  $-11\pm20$  mm/saat,  $p=0.35$ ). Altıncı ay sonunda serum sülfidril değerinde rosiglitazon lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $509\pm176$  nmol/ml vs  $662\pm203$  nmol/ml,  $p=0.03$ ). Çalışmanın başlangıcında metformin grubundaki hastaların %61.1'inde, rosiglitazon grubundaki hastaların ise %42.9'inde polinöropati mevcuttu ( $p>0.05$ ). Altıncı ay sonunda metformin grubunda bu oran %44.4'e, rosiglitazon grubunda ise %14.3'e geriledi ( $p>0.05$ ). Hastaların bazal ve 6. aydaki EMG ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmanın başlangıcında metformin grubundaki hastaların %12'sinde, rosiglitazon grubundaki hastaların ise %16'sında retinopati mevcuttu. ( $p=0.94$ ). Altıncı ay sonunda metformin grubunda bu oran %16'ya yükselirken, rosiglitazon grubunda ise değişmedi ( $p=0.72$ ).

Sonuç olarak metformin ve rosiglitazon, tip 2 DM'de hastaların antropometrik ölçümleri üzerine benzer etki göstermektedirler. Rosiglitazon, metformine kıyasla metabolik ve oksidatif stres parametreleri üzerine olumlu yönde etki etmektedir. Diyabete sekonder gelişen nöropati ve retinopati seyri üzerine her iki ilaç benzer etki göstermektedir.

## SUMMARY

### **“COMPARISON OF THE EFFECTS OF METFORMIN AND ROSIGLITAZONE ON OXIDATIVE STRESS, METABOLIC PARAMETERS AND ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS”**

Diabetes mellitus (DM) is a chronic, progressive disease, result of absolute or relative lack of endogenous insulin or ineffectiveness of it. Insulin resistance means defect of biological response to effects of exogenous or endogenous insulin and its one of the main reason in the pathophysiology of type 2 DM. Metformin and rosiglitazone shows their main antidiabetic effects by reducing insulin resistance. In this study, we compared the effects of metformin and rosiglitazone on diabetes regulation, metabolic control, anthropometric measurements and oxidative stress parameters. Furthermore we evaluate the effects of these drugs on the progress of diabetic neuropathy and retinopathy.

Forty three patients under age 70 with type 2 DM who were newly diagnosed according to the American Diabetes Association (ADA) 2004 criteria, were included in study. Patients were randomized into two drug groups. Seventeen patients in metformin group (mean age  $53 \pm 11$  year, 10 men) and 12 patients in rosiglitazone group (mean age  $53 \pm 7$  year, 6 men) were completed the study. In the beginning, third and sixth months of the study, metabolic (Fasting blood glucose, postprandial glucose, hemoglobin A1c, fructosamine, insulin, insulin resistance) and laboratory parameters (BUN, creatinine, uric acid, proteinuria, creatinine clearance, total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, albumin, total bilirubin, direct bilirubin, AST, ALT, GGT, erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein, fibrinogen) of patients were examined. Furthermore anthropometric measurements of patients (height, body weight, body mass index, hip circumference, waist circumference, waist-hip ratio, thigh circumference) written. In the beginning and sixth month of the study, oxidative stress parameters (sulfhydryl, malonyldialdehyde) examined.

Electromyography (EMG) was made for diabetic neuropathy and ocular examination made for evaluating diabetic retinopathy.

The basal, third and sixth month anthropometric measuring values of patients taking metformin and rosiglitazone were found similar. But there was statistically significant difference in insulin level and insulin resistance (metabolical parameters) between basal, 3 and 6. month of metformin and rosiglitazone group (insulin  $10.4 \pm 3.5$  mU/l vs  $6.0 \pm 2.2$  mU/l,  $p < 0.01$ ; insulin resistance  $3.39 \pm 1.05$  vs  $1.88 \pm 0.84$ ,  $p < 0.01$ ). It is found that the insulin level and insulin resistance was decreased in rosiglitazone group more than metformin group. A statistically significant difference was found between third month creatinine clearance of two groups ( $118 \pm 38$  ml/min vs  $95 \pm 21$  ml/min,  $p = 0.03$ ). In addition to this there was no significant difference between variations in third month relative to basal ( $-4 \pm 23$  ml/min vs  $-22 \pm 36$  ml/min,  $p = 0.14$ ). A significant difference were found between third and sixth month LDL cholesterol levels in metformin's favor ( $113 \pm 35$  mg/dl vs  $146 \pm 44$  mg/dl,  $p = 0.02$ ;  $98 \pm 31$  mg/dl vs  $122 \pm 31$  mg/dl,  $p = 0.05$ , respectively). Although there was statistically significant difference between sixth month erythrocyte sedimentation rate of two groups ( $16 \pm 9$  mm/hour vs  $9 \pm 6$  mm/hour,  $p = 0.02$ ), there was no significant difference between variations in sixth month relative to basal ( $-4 \pm 15$  mm/hour vs  $-11 \pm 20$  mm/hour,  $p = 0.35$ ). In the end of sixth month, statistically significant difference was established in serum sulfhydryl values in rosiglitazone's favor ( $509 \pm 176$  nmol/ml vs  $662 \pm 203$  nmol/ml,  $p = 0.03$ ). In the beginning of study, 61.1% of patients in metformin group and 42.9% of patients in rosiglitazone group were having polyneuropathy ( $p > 0.05$ ). In the end of sixth month, this ratio was reduced to 44.4% in metformin group, and to 14.3% in rosiglitazone group ( $p > 0.05$ ). There was no significant difference between the basis and sixth month EMG measuring results of patients. In the beginning of study, 12% of patients in metformin group and 16% of patients in rosiglitazone group were having retinopathy ( $p = 0.94$ ). In the end of sixth month, this ratio was increased to 16% in metformin group, and not changed in rosiglitazone group ( $p = 0.72$ ).

In conclusion, metformin and rosiglitazone show similar effects on anthropometric measurements of patients in type 2 DM. Rosiglitazone effect positively on metabolic and oxidative stress parameters in comparison with metformin. Two drugs show similar effects on progression of neuropathy and retinopathy developed secondarily to diabetes.

## KAYNAKLAR

1. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte D Jr. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr* 2001; 131:354S-360S.
2. Lebovitz HE. Rationale for and role of thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90:34G-41G.
3. Başkal N. Diabetes mellitus'un sınıflandırılması. In: Erdoğan G, ed. *Endokrinoloji: Temel ve Klinik*. Ankara: MN Medikal & Nobel, 2005:342-348.
4. Songer TJ, Zimmet PZ. Epidemiology of type II diabetes: an international perspective. *Pharmacoeconomics* 1995; 8 Suppl 1:1-11.
5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
6. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dincceg N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25:1551-1556.
7. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl. 1):S5-S10.
8. American Diabetes Association. Clinical practice Recommendations 2004. *Diabetes Care* 2004; 27:S5-S11.
9. Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:217-226.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.

11. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:286-288.
12. Haffner SM. Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14:121S-127S.
13. Chaour M, Theroux P, Gilfix BM, Campeau L, Lesperance J, Ghitescu M, Gelinas F, Solymoss BC. 'True' fasting serum insulin level, insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1997; 8:683-688.
14. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979; 236:E667-677.
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
16. Osei K, Rhinesmith S, Gaillard T, Schuster D. Impaired insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness predict future development of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in pre-diabetic African Americans: implications for primary diabetes prevention. *Diabetes Care* 2004; 27:1439-1446.
17. Jaber LA, Brown MB, Hammad A, Zhu Q, Herman WH. The prevalence of the metabolic syndrome among arab americans. *Diabetes Care* 2004; 27:234-238.
18. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997; 100:1166-1173.
19. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-47.
20. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17:953-966.



21. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334:374-381.
22. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust* 1998; 169:537-540.
23. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
24. Bell PM. Clinical significance of insulin resistance. *Diabet Med* 1996; 13:504-509.
25. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27:824-830.
26. Sandhofer A, Iglseeder B, Paulweber B, Ebenbichler CF, Patsch JR. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:109-116.
27. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9:237-252.
28. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct* 2003; 21:291-296.
29. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40:405-412.
30. Sundaram RK, Bhaskar A, Vijayalingam S, Viswanathan M, Mohan R, Shanmugasundaram KR. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clin Sci (Lond)* 1996; 90:255-260.
31. Gerli GC, Beretta L, Bianchi M, Agostoni A. Erythrocyte superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in conditions of augmented oxidant stress. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1981;17:201-205.

32. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48:1-9.
33. Kumar JS, Menon VP. Peroxidative changes in experimental diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 1992; 96:176-181.
34. Alper G. Diyabet. In: Onat T, Emerk K, Sözman EY, eds. *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2002:248-257.
35. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med* 2001; 30:1191-1212.
36. Ernest MJ, Kim KH. Regulation of rat liver glycogen synthetase. Reversible inactivation of glycogen synthetase D by sulfhydryl-disulfide exchange. *J Biol Chem* 1973; 248:1550-1555.
37. Di Simplicio P, Cacace MG, Lusini L, Giannerini F, Giustarini D, Rossi R. Role of protein -SH groups in redox homeostasis--the erythrocyte as a model system. *Arch Biochem Biophys* 1998; 355:145-152.
38. Thomas JA, Poland B, Honzatko R. Protein sulfhydryls and their role in the antioxidant function of protein S-thiolation. *Arch Biochem Biophys* 1995; 319:1-9.
39. Köken T, Kahraman A, Serteser M. Hemodiyalizin protein karbonil içeriği ve sülfhidril grupları düzeyi üzerine etkileri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2001; 2:83-85.
40. Tuma DJ. Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury. *Free Radic Biol Med* 2002; 32:303-308.
41. Apfel SC. Nerve regeneration in diabetic neuropathy. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1:3-11.
42. Yasuda H, Terada M, Maeda K, Kogawa S, Sanada M, Haneda M, Kashiwagi A, Kikkawa R. Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Prog Neurobiol* 2003; 69:229-285.
43. Spollett GR. Diabetic neuropathies: diagnosis and treatment. *Nurs Clin North Am*. 2006; 41:697-717.
44. Podwall D, Gooch C. Diabetic neuropathy: clinical features, etiology, and therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4:55-61.

45. Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AA. Diabetic neuropathy--a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16:408-433.
46. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002; 288:2579-2588.
47. Hill RE, Williams PE. Perineurial cell basement membrane thickening and myelinated nerve fibre loss in diabetic and nondiabetic peripheral nerve. *J Neurol Sci* 2004; 217:157-163.
48. Luo ZJ, King RH, Lewin J, Thomas PK. Effects of nonenzymatic glycosylation of extracellular matrix components on cell survival and sensory neurite extension in cell culture. *J Neurol* 2002; 249:424-431.
49. van Dam PS. Oxidative stress and diabetic neuropathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:176-184.
50. Holekamp NM, Meredith TA. Diabetic eye disease. In: Davidson JK, ed. *Clinical Diabetes Mellitus: A Problem Oriented Approach*. New York: Thieme Medical Publishers Inc, 2000:513-528.
51. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281:1291-1297.
52. Resnick HE, Howard BV. Diabetes and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2002; 53:245-267.
53. Shadid S, LaForge R, Otvos JD, Jensen MD. Treatment of obesity with diet/exercise versus pioglitazone has distinct effects on lipoprotein particle size. *Atherosclerosis* 2006; 188:370-376.
54. Laakso M, Lehto S, Penttila I, Pyorala K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88:1421-1430.
55. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287:2570-2581.
56. Manzato E, Zambon A, Lapolla A, Zambon S, Braghetto L, Crepaldi G, Fedele D. Lipoprotein abnormalities in well-treated type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16:469-475.

57. Seufert J, Lubben G, Dietrich K, Bates PC. A comparison of the effects of thiazolidinediones and metformin on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004; 26:805-818.
58. Goodarzi MO, Bryer-Ash M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:654-665.
59. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994; 17:1100-1109.
60. Campbell RK, White JR Jr, Saulie BA. Metformin: a new oral biguanide. *Clin Ther* 1996; 18: 360-371.
61. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000; 23:1227-1231.
62. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65:385-411.
63. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137:25-33.
64. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-865.
65. Fukuzawa M, Satoh J, Qiang X, Miyaguchi S, Sakata Y, Nakazawa T, Ikehata F, Ohta S, Toyota T. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha with anti-diabetic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43:147-154.
66. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62:1805-1837.
67. Fonseca V, Foyt HL, Shen K, Whitcomb R. Long-term effects of troglitazone: open-label extension studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23:354-359.
68. Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, Andersson LP, Altshuler D, Milstone DS, Mortensen RM, Spiegelman BM, Freeman MW. The role

- of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med* 2001; 7:41-47.
69. Baldwin SJ, Clarke SE, Chenery RJ. Characterization of the cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of rosiglitazone. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:424-432.
  70. Cox PJ, Ryan DA, Hollis FJ, Harris AM, Miller AK, Vousden M, Cowley H. Absorption, disposition, and metabolism of rosiglitazone, a potent thiazolidinedione insulin sensitizer, in humans. *Drug Metab Dispos* 2000; 28:772-780.
  71. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ, Lindsay R, Howard BV. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:64-68
  72. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1975;3-6
  73. Koster JF, Biemond P, Swaak JG. Intracellüler and extracellüler sulphhydryl levels in romatoid arthritis. *Annals of The Rheumatic Disease* 1986; 45: 44-46
  74. Okhawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxidase in animal tissues by thiobarbitüric acid reaction. *Anal biochem* 1979; 95: 351-358)
  75. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update. *Hypertension* 1995; 26:869-879.
  76. Zimmet P, Collier G. Clinical efficacy of metformin against insulin resistance parameters: sinking the iceberg. *Drugs* 1999; 58:21-28.
  77. Contos MJ, Sanyal AJ. The clinicopathologic spectrum and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Anat Pathol* 2002; 9:37-51.
  78. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21:17-26.
  79. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell

function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.

80. Gokcel A, Baltali M, Tarim E, Bagis T, Gumurdulu Y, Karakose H, Yalcin F, Akbaba M, Guvener N. Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital-based study. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5:126-130.
81. Lee A, Morley JE. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res* 1998; 6:47-53.
82. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333:550-554.
83. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995; 310:83-88.
84. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Matsuda M, Cusi K, Mahankali A, Mahankali S, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44:2210-2219.
85. Virtanen KA, Hallsten K, Parkkola R, Janatuinen T, Lonqvist F, Viljanen T, Ronnema T, Knuuti J, Huupponen R, Lonroth P, Nuutila P. Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2003; 52:283-290.
86. Viljanen AP, Virtanen KA, Jarvisalo MJ, Hallsten K, Parkkola R, Ronnema T, Lonqvist F, Iozzo P, Ferrannini E, Nuutila P. Rosiglitazone treatment increases subcutaneous adipose tissue glucose uptake in parallel with perfusion in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized study with metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6523-6528.
87. Carey DG, Cowin GJ, Galloway GJ, Jones NP, Richards JC, Biswas N, Doddrell DM. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients. *Obes Res* 2002; 10:1008-1015.

88. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman A; Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:308-315.
89. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116:1713-1724.
90. O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:969-976.
91. Wilson PW, Kannel WB, Anderson KM. Lipids, glucose intolerance and vascular disease: the Framingham Study. *Monogr Atheroscler* 1985; 13:1-11.
92. Kumar S, Boulton AJ, Beck-Nielsen H, Berthezene F, Muggeo M, Persson B, Spinas GA, Donoghue S, Lettis S, Stewart-Long P. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. Troglitazone Study Group. *Diabetologia* 1996; 39:701-709.
93. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62:1805-1837.
94. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131:281-303.
95. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002; 25:708-711.
96. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, Cline G, Gumbiner B, Hsueh WA, Inzucchi S, Kelley D, Nolan J, Olefsky JM, Polonsky KS, Silver D, Valiquett TR, Shulman GI. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:176-185.
97. Verges B. Clinical interest of PPARs ligands. *Diabetes Metab* 2004; 30:7-12.

98. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, Kreider MM, Biswas N, Cohen BR, Brunzell JD; Rosiglitazone Study 108 investigators. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90:947-952.
99. Lebovitz HE. Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on safety. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:S23-S29.
100. Mughal MA, Jan M, Maheri WM, Memon MY, Ali M. The effect of metformin on glycemic control, serum lipids and lipoproteins in diet alone and sulfonylurea-treated type 2 diabetic patients with sub-optimal metabolic control. *J Pak Med Assoc* 2000; 50:381-386.
101. Grant PJ. The effects of high- and medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19:64-66.
102. Palumbo PJ. Metformin: effects on cardiovascular risk factors in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1998; 12:110-119.
103. Chu NV, Kong AP, Kim DD, Armstrong D, Baxi S, Deutsch R, Caulfield M, Mudaliar SR, Reitz R, Henry RR, Reaven PD. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:542-549.
104. Franceschini G, Paoletti R. Drugs controlling triglyceride metabolism. *Med Res Rev* 1993; 13:125-138.
105. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999; 16:179-192.
106. Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN, Salvadeo S, Ciccarelli L, Fogari E, Ghelfi M, Ferrari I, Cicero AF. Differential effect of glimepiride and rosiglitazone on metabolic control of type 2 diabetic patients treated with metformin: a randomized, double-blind, clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:197-205.
107. Osei K, Gaillard T, Kaplow J, Bullock M, Schuster D. Effects of rosiglitazone on plasma adiponectin, insulin sensitivity, and insulin secretion



in high-risk African Americans with impaired glucose tolerance test and type 2 diabetes. *Metabolism* 2004; 53:1552-1557.

108. Amador-Licona N, Guizar-Mendoza J, Vargas E, Sanchez-Camargo G, Zamora-Mata L. The short-term effect of a switch from glibenclamide to metformin on blood pressure and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2000; 31:571-575.
109. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI, Porter LE. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens* 2006; 24:2047-2055.
110. Bakris G, Viberti G, Weston WM, Heise M, Porter LE, Freed MI. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2003; 17:7-12.
111. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara L, Koide H. Effect of troglitazone on urinary albumin excretion and serum type IV collagen concentrations in Type 2 diabetic patients with microalbuminuria or macroalbuminuria. *Diabet Med* 2001; 18:308-313.
112. Imano E, Kanda T, Nakatani Y, Nishida T, Arai K, Motomura M, Kajimoto Y, Yamasaki Y, Hori M. Effect of troglitazone on microalbuminuria in patients with incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21:2135-2139.
113. Engin A, Altan N. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Haematologia (Budap)* 2000; 30:91-96.
114. Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Rosen P, Halliwell B, Betteridge DJ. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40:647-653.
115. Pennathur S, Heinecke JW. Mechanisms of oxidative stress in diabetes: implications for the pathogenesis of vascular disease and antioxidant therapy. *Front Biosci* 2004; 9:565-574.

116. Kesavulu MM, Giri R, Kameswara Rao B, Apparao C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes Metab* 2000; 26:387-392.
117. Pitkanen OM, Martin JM, Hallman M, Akerblom HK, Sariola H, Andersson SM. Free radical activity during development of insulin-dependent diabetes mellitus in the rat. *Life Sci* 1992; 50:335-339.
118. Van Dam PS, Van Asbeck BS, Erkelens DW, Marx JJ, Gispen WH, Bravenboer B. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11:181-192.
119. Faure P, Corticelli P, Richard MJ, Arnaud J, Coudray C, Halimi S, Favier A, Roussel AM. Lipid peroxidation and trace element status in diabetic ketotic patients: influence of insulin therapy. *Clin Chem* 1993; 39:789-793.
120. Vantghem MC, Balduyck M, Zerimech F, Martin A, Douillard C, Bans S, Degand PM, Lefebvre J. Oxidative markers in diabetic ketoacidosis. *J Endocrinol Invest* 2000; 23:732-736.
121. Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Riviere J, Calmard P, Garcia I, Orgiazzi J, Revol A. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta* 2002; 321:89-96.
122. Aydin A, Orhan H, Sayal A, Ozata M, Sahin G, Isimer A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clin Biochem* 2001; 34:65-70.
123. Tao L, Liu HR, Gao E, Teng ZP, Lopez BL, Christopher TA, Ma XL, Batinic-Haberle I, Willette RN, Ohlstein EH, Yue TL. Antioxidative, antinitrative, and vasculoprotective effects of a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist in hypercholesterolemia. *Circulation* 2003; 108:2805-2811.
124. Calkin AC, Forbes JM, Smith CM, Lassila M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA, Allen TJ. Rosiglitazone attenuates atherosclerosis in a model of insulin insufficiency independent of its metabolic effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1903-1909.

- 125.** Inoue I, Goto S, Matsunaga T, Nakajima T, Awata T, Hokari S, Komoda T, Katayama S. The ligands/activators for peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) and PPARgamma increase Cu<sup>2+</sup>,Zn<sup>2+</sup>-superoxide dismutase and decrease p22phox message expressions in primary endothelial cells. *Metabolism* 2001; 50:3-11.
- 126.** Garg R, Kumbkarni Y, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Dandona P. Troglitazone reduces reactive oxygen species generation by leukocytes and lipid peroxidation and improves flow-mediated vasodilatation in obese subjects. *Hypertension* 2000; 36:430-435.

## EK-1

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

**Araştırmanın Konusu:** Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Metformin ve Rosiglitazonun Oksidatif Stres, Metabolik Parametreler ve Antropometrik Ölçümler Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması.

#### **Araştırmanın Yürütücüleri:**

Dr. Türkan Paşalı Kilit

Doç. Dr. Serap Demir

Değerli Hastamız,

Şeker hastalığı, insan vücudunda kalp, böbrek, göz ve tüm damarları etkileyen bir hastalıktır. Eğer kan şekeriniz istenilen düzeye gelmez ise şeker hastalığının etkileri olan gözde görme bozuklukları, böbreklerinizde çalışmama, el ve ayaklarınızda uyuşma ve karıncalanma, baş dönmesi ortaya çıkabilir.

Günümüzde şeker hastalığına yönelik yıllarca kullanılan, ağızdan alınan şeker ilaçları mevcuttur. Kan şekeri yükseldiğinde kana salınarak şekerin normal sınırlarda tutulmasını sağlayan insülin adlı hormon mevcuttur. Her şeker ilacı farklı yollardan etki göstermekte olup şeker hastalığının önlenmesinde yukarıda bahsettiğimiz insülin hormonunu üzerinden etki gösteren iki ilaç grubu mevcuttur.

Biz de bu çalışmamızda bu iki ilaç grubundan Türkiye’de bulunan rosiglitazon (piyasadaki ismi ile Avandia®) ve metformin (piyasada bulunan isimleri Glucophage®, Glucofen®, Glifor®) ilaçlarından birini kullanması uygun olan siz şeker hastalarına vermek istiyoruz. Bu şeker ilacını kullanmaya başlamadan önce rutin kan tahlillerinizi, şeker hastalığının etkileyebileceği organların taranması için göz incelemesi, idrar tahlili yapılması, kilonuzun takibi, vücut yağ oranının takibi, 3. ve 6. aylarda takip edilecektir. Bu yapılacak tahliller, normalde her şeker hastasının yaptırması gereken tahliller olup size zarar verebilecek tahliller değildir. Bu iki şeker ilacından size en uygun olan biri eğer

siz uygun görürseniz şeker hastalığınızın tedavisinde başlanacaktır. Her ilacın olduğu gibi bu iki ilacın da yan etkileri mevcuttur. Seçilecek bu iki ilaçtan biri olan metforminin kullanımı sonrası midede şişkinlik, bulantı, kusma gibi nadir yan etkiler görülebilir. Aynı şekilde rosiglitazon kullanımı sonrasında nadiren kilo alma veya bacakta şişlik olabilir. Şu ana kadar bu ilacı kullanan şeker hastalarında öldürücü yan etkiler görülmemiştir.

Çalışmada amacımız, kan şekerini ayarlayan hormon üzerine etki gösteren bu iki ilacın kullanım öncesi ve sonrası, sizin kilonuzda, böbrekleriniz, kalbinizde, gözünüzde koruyucu etki yapıp yapmadıklarının ortaya konmasıdır.

### **Katılımcının Beyanı**

Sayın Dr. Türkan Paşalı Kilit tarafından Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Serap Demir'e 0 532 579 31 33 numaralı telefondan ve Dumlupınar Mahallesi, Yüzbaşı Ağâh Caddesi, 41/10 AFYON adresinden, Dr. Türkan Paşalı Kilit'e 0 505 771 78 97 numaralı telefondan ve Dumlupınar Mahallesi, 2. Dumlupınar Caddesi, Ersaraç Apartmanı, No: 24/6 AFYON adresinden ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

#### Gönüllünün

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı : Türkan Paşalı Kilit

İmzası :

Tel : 0505 771 78 97

0272 213 51 71 (ev)

0272 214 33 55 (dahili: 140)

Rıza alma işleminde baştan sona tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı Soyadı :

İmzası :

Görevi :