

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA
METFORMİN+İNSÜLİN GLARGİNE İLE
METFORMİN+SİTAGLIPTİN TEDAVİLERİNİN
TOTAL OKSİDADİF VE ANTİOKSİDADİF DURUM
İLE PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ
AKTİVİTELERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Halil HATİPOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tevfik SABUNCU

Bu tez, Harran üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından
1045 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2010

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA


Dr. Halil HATIPOĞLU'nun hazırladığı "Tip2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Metformin+İnsülin Glargine ile Metformin+Sitagliptin Tedavilerinin Total Oksidatif ve Antioksidatif Durum ile Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitelerine Etkilerinin Araştırılması" başlıklı tezi 03/01/2010 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek İç Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı
Prof. Dr. Tevfik SABUNCU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı



Üye
Prof. Dr. Nurten AKSOY
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı



Üye
Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nur TORUN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı



ONAY

03/01/2010

Prof. Dr. Ahmet KOÇ
DEKAN V.

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren tez danışmanı sayın hocam Prof. Dr. Tevfik SABUNCU'ya eğitimim süresince ve yaptığım çalışmalarımnda her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım Sayın, Doç. Dr. Cengiz BÖLÜKBAŐ'a, Doç. Dr. F. Füsün BÖLÜKBAŐ'a, Doç. Dr. Mehmet HOROZ'a, Doç. Dr. İbrahim ERTUĞRUL'a, Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR'a, Yrd. Doç. Dr. Elmas UZER'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nur İzol TORUN'a, Yrd. Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATIPOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Turkey ULAŐ, Yrd. Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN ve Uzm. Dr. Mehmet Ali EREN'e ve rotasyon yaptığım bölümlerdeki bütün hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Prof. Dr. Nurten AKSOY'a, Biyokimya ve Dekanlık personeline,

Bu çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca bana moral ve güç veren eşim Özlem HATIPOĞLU'na, canım oğlum Gökhan Selim'e,

Őu ana kadar yetişmemde çok büyük katkısı olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan anneme ve babama,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Halil HATIPOĞLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Tanı ve Sınıflama	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Patogenez	7
2.2. Tip 2 Diyabet ve Kronik Komplikasyonları	9
2.3. Tip 2 Diyabet ve Vasküler Hastalık	10
2.4. Tip 2 Diyabet ve Oksidatif Stres	13
2.5. Paraoksonaz/Arilesteraz (PON1)	17
2.6. Diyabetes Mellitus'ta Tedavi Hedefleri	20
2.7. Diyabetes Mellitus'ta Oral Ajan Tedavisi	21

2.7.1. Biguanidler.....	21
2.7.2. DPP-IV inhibitörleri.....	25
2.8. Diyabetes Mellitus'ta İnsulin tedavisi.....	27
2.8.1. İnsulin Glargine	27
3. MATERYEL VE METOD.....	30
3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokol.....	30
3.2. Yöntem ve Ölçümler.....	31
3.3. İstatistik.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	45
6. KAYNAKLAR.....	55

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Diyabetin Güncel Sınıflaması.....	6
Tablo 2. Tip 2 diyabetle ilişkili kronik komplikasyonlar.....	10
Tablo 3. Glisemik kontrol hedefi ile ilgili olarak çeşitli kuruluşların önerileri.....	21
Tablo 4. Grupların tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri	34
Tablo 5. Grup 1 (metformin+insülin glargin) tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri...35	35
Tablo 6. Grup 2 (metformin+sitagliptin) tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri	36
Tablo 7. Grup 1 (metformin+insülin glargin) ve Grup 2 (metformin+sitagliptin) hastalarında tedavi sonrası değerlerdeki yüzde (%) değişimlerin karşılaştırılması.....	37
Tablo 8. Her iki grubun parametrelerinin korelasyon analizi	44

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı	18
Şekil 2. Paraokson üzerinden paraoksonaz aktivitesinin tayini.....	32
Şekil 3. Fenilasetat üzerinden arilesteraz aktivitesinin tayini.....	33
Şekil 4. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası TAK değerleri.....	38
Şekil 5. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası TOS değerleri.....	39
Şekil 6. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası OSİ değerleri.....	40
Şekil 7. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası PON1 değerleri.....	41
Şekil 8. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası ARE değerleri.....	42
Şekil 9. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası LOOH değerleri.....	43

KISALTMALAR

ABTS	2,2' azinobis (3- ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)
ACE	Anjiotensin Converting Enzim
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
AGE	İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
APG	Açlık Plazma Glukozu
ARE	Arilesteraz
ATP	Adenozin Trifosfat
A1c	Glikozile Hemoglobin
Ang II	Anjiotensin II
BMI	Vücut Kitle İndeksi
DAG	Diaçilgliserol
DM	Diyabetes Mellitus
DKB	Diastolik kan basıncı
DPP-IV	Dipeptidil peptidaz-4
ET-1	Endotelin-1
GIP	Glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid
GLP-1	Glukagon benzeri polipeptid-1
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	Hipertansiyon
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
İL-6	İnterlökin-6

KAH	Koroner Arter Hastalığı
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LOOH	Lipid Hidroperoksit
MDA	Malondialdehit
NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrojen
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Hidrojen
NFk β	Nükleer Faktör K β
NO	Nitrik Oksit
OH$^{\cdot}$	Hidroksil Radikali
ONOO$^{\cdot}$	Peroksinitrit Radikali
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
O$_2^{\cdot-}$	Süperoksit Radikali
PKC	Protein Kinaz C
PON1	Paraoksonaz
ROT	Reaktif Oksijen Türevi
RNOT	Reaktif Nitrojen Oksit Türevi
SKB	Sistolik kan basıncı
SOD	Süperoksid Dismutaz
TAK	Total Antioksidan Kapasite
TG	Trigliserit
TNF-alfa	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TOS	Total Oksidan Seviye
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ÖZET

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA METFORMİN+İNSÜLİN GLARGİN İLE METFORMİN+SİTAGLİPTİN TEDAVİLERİNİN TOTAL OKSİDADİF VE ANTIOKSİDADİF DURUM İLE PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ AKTİVİTELERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Halil HATİPOĞLU

İç Hastalıkları A.D

Amaç: Bu çalışmada tip 2 diyabetes mellitus'u olan ve sadece metformin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastalarda metformin+insülin glargin ile metformin+sitagliptinin 3 aylık tedavi sonrasında total oksidadif ve antioksidatif durum, paraoksonaz (PON1) ve arilesteraz (ARE) aktiviteleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya alınan tip 2 diyabetes mellitus'u olan 50 hasta iki gruba randomize edildiler. Birinci gruba günlük Metformin 2000mg oral+İnsülin glargin 0.2 U/kg subkutan 3 ay boyunca verildi. İkinci gruba ise günlük Metformin 2000mg+Sitagliptin 100 mg 3 ay boyunca oral verildi. 3 ay sonunda hastaların plazmalarında total oksidadif ve antioksidatif durum ile paraksonaz ve arilesteraz aktivitelerine bakılarak her iki antidiyabetik tedavi arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Her iki grupta da 3 aylık tedavi ile A1c düzeyinde anlamlı düzelmeye sağlandı (her iki grup için $p<0.001$). Metformin+sitagliptin grubunda total antioksidan kapasitede istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0.002$). Tedavi sonrası her iki grupta da total oksidan seviye, oksidatif stres indeksi ve lipit hidroperoksit değerlerinde düşüş olduğunu saptadık ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla metformin+insülin glargin grubu için $p=0.002$, $p=0.002$ ve $p=0.017$; metformin+sitagliptin grubu için $p=0.001$,

$p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Tedavi sonrası metformin+insülin glargin grubunda ARE ve PON1 enzim aktivite değerlerinde artış saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p = 0.008$ ve $p = 0.015$); ancak, metformin+sitagliptin grubunda ARE ve PON1 enzim aktivite değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı (sırasıyla $p = 0.011$ ve $p = 0.036$). Metformin+insülin glargin grubunda ortalama BMI değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu ($p = 0.001$).

Sonuç: Total oksidatif seviye, oksidatif stres indeksi ve lipit hidroperoksit değerlerinin her iki grupta da azaldığı görüldü. Total antioksidan kapasitenin metformin+sitagliptin grubunda anlamlı arttığı görüldü. Bu etkilerinin temelinde kan şekere düzeylerinin normal sınırlara yakın tutulmasının rol oynadığını, bu yol üzerinden oksidatif stresin azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak antioksidan enzimlerden ARE ve PON1'in metformin+insülin glargin grubunda artarken, metformin+sitagliptin grubunda azaldığı görüldü. Her iki grubun tedavi sonrasında A1c seviyesi ve lipit parametreleri üzerine benzer oranda etkilerinin olduğu düşünülürse, glukoz ve lipit kontrolünden bağımsız olarak insülin glarginin sitagliptine bir üstünlüğü olduğu düşünülebilir. Fakat daha geniş kapsamlı ve uzun süreli klinik çalışmalar ile sonuçlarımızın teyit edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Metformin, Sitagliptin, İnsülin glargine, tip 2 diyabetes mellitus, total antioksidan kapasite, total oksidan seviye, oksidatif stres indeksi, lipit hidroperoksit, paraoksonaz, arilesteraz

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF METFORMIN+INSULIN GLARGINE AND METFORMIN+SITAGLIPTIN TREATMENTS ON THE TOTAL OXIDATIVE AND ANTI-OXIDATIVE STATUS AND PARAOXONASE AND ARYLESTERASE ACTIVITIES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Asist. Dr. Halil HATİPOĞLU

Department of internal Medicine

Aim: We aimed to investigate the effects of three monthly metformin+insulin glargine and metformin+sitagliptin treatments on total oxidative and anti-oxidative status and paraoxonase and arylesterase activities in patients with type 2 diabetes mellitus who had insufficient glycemc control despite metformin treatment.

Methods: A total 50 patients with type 2 diabetes mellitus were categorized randomly. Daily oral metformin 2000 mg+subcutaneous insulin glargine 0.2 unit/kg were administered to the first group and daily metformin 2000 mg+sitagliptin 100 mg orally were administered to the second group during three months. Total oxidative and anti-oxidative status and paraoxonase (PON1) and arylesterase (ARE) activities were studied at the end of three months to investigate the effects of both treatments on these parameters.

Results: Significant improvements were achieved in A1c level in both groups ($p<0.001$ for both groups). Total anti-oxidative status was significantly increased in metformin+sitagliptin group ($p=0.002$). A significant decrease was detected in total oxidative status, oxidative stress index and lipid hydroperoxide level in both groups (for Metformin+insulin glargine group, $p=0.002$, $p=0.002$ and $p=0.017$; for metformin+sitagliptin group $p=0.001$, $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). ARE and PON1 activities were

significantly increased in metformin+insulin glargine group ($p=0.008$ and $p=0.015$, respectively); however, ARE and PON1 activities were significantly decreased in metformin+sitagliptin group ($p=0.011$ and $p=0.036$ respectively). Mean BMI value was significantly increased in metformin+insulin glargine group ($p=0.001$).

Conclusion: Total oxidative status, oxidative stress index and lipid hydroperoxide level were significantly decreased in both groups. The total antioxidant capacity was increased in metformin+sitagliptin group. Because glycemic control plays a crucial role in oxidative stress; we thought that we can modify the oxidative stress with a near normal plasma glucose levels. However ARE and PON1, as antioxidant enzymes, were decreased in metformin+sitagliptin group and increased in metformin+insulin glargine group. We thought that insulin glargine has higher antioxidant effect than sitagliptin, because of both treatments provided a similar reduction in A1c levels and lipid parameters. However our results must be confirmed by longer-term and comprehensive studies.

Key words: Metformin, Sitagliptin, Insulin glargine, type 2 diabetes mellitus, total antioxidant capacity, total oxidant level, oxidative stress index, lipid hydroperoxide, paraoxonase, arylesterase

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bilinen en eski hastalıklardan biri olan diyabetes mellitus (DM) 20. yüzyılın en büyük halk sağlığı problemlerinden biridir. Giderek artan obezite, hareketsiz yaşam, beslenme bozuklukları ve ortalama yaşam süresindeki artış gibi faktörlere bağlı olarak diyabet prevalansı ve insidansı hızla artmaktadır (1). 1985 yılında Dünya diyabetli nüfusunun sadece 30 milyon olduğu varsayılırken 1995 yılında 135 milyona ulaştığı, bir başka deyişle 20 yaş üzeri toplumda prevalansının %4'e yükseldiği bildirilmiştir (2). Günümüzde tüm dünyada yaklaşık 150 milyon insan bu hastalıktan etkilenmiştir ve 2025 yılında bu rakamın 2 kat artarak 300 milyona çıkacağı ve dünya nüfusunun %5,4'üne ulaşacağı tahmin edilmektedir (3). Tüm diyabetlilerin ortalama %90'ından fazlasını oluşturması nedeniyle bu artıştan asıl sorumlu olan tip 2 diyabetir (4).

DM çoğunlukla vasküler komplikasyonları nedeniyle mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Çevresel ve kalıtsal etkenler karşılıklı olarak birbirleriyle etkileşerek, diyabetle ilişkili vasküler komplikasyonların gelişimini ve seyrini etkileyebilir (5). Diyabete bağlı vasküler komplikasyonlar mikrovasküler komplikasyonlar (nefropati, nöropati ve retinopati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner ateroskleroz, serebral ateroskleroz ve periferik vasküler hastalık) olmak üzere ikiye ayrılır. Makrovasküler komplikasyon olarak diyabetli bireyler özellikle kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından belirgin bir risk altındadırlar ve ölümlerin %80'inden fazlası KVH nedeniyle gelişmektedir. Ayrıca mikrovasküler komplikasyonlar nedeniyle diyabet son dönem böbrek hastalığının, periferik nöropatinin, periferik damar hastalığının, travmatik olmayan ayak amputasyonlarının ve körlüğün önemli bir nedenidir (6).

Günümüzde diyabetin ve diyabete bağlı komplikasyonların tedavisi zor ve pahalıdır. Diyabetin yeni ve güncel tedavi stratejileri ile kontrol altına alınması ile komplikasyonlar önlenabilir veya geciktirilebilir. Bu hastalarda yaşam tarzı değişikliklerinden glisemik kontrole, kan basıncı kontrolünden prokoagülan durumun önlenmesine kadar pek çok hedefler ortaya konmalı ve plazma lipid değerlerinin düşürülmesi için yeterli özen gösterilmelidir.

DM'un oksidatif-antioksidatif durum üzerine etkileri veya oksidatif stresin bu hastalığın etiopatogenezinde rolü pek çok çalışmada gösterilmiştir (7-8). Diyabetin

tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için farmakolojik tedavi zorunludur. Oral antidiyabetik ilaçlar tek başlarına ,birbirleriyle veya insülinle kombine olarak oral yoldan kullanılabilir.

Oksidatif stres, diyabetin seyri ve sırasında oluşabileceği gibi diyabet ve diyabetin daha sonraki komplikasyonlarının patogeneğinde önemli görev alır. Enzimatik olmayan glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler, hipoksi gibi nedenler diyabette 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. Diyabetik kişilerin plazma ve dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinde artış meydana gelmektedir (9). Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve radikal bağlayıcı sistemlerde azalma olduğu ileri sürülerek, diyabetiklerin antioksidanlara daha çok ihtiyaç gösterebileceği savunulmuştur (10-11). Metabolik stres sonucunda diyabetin komplikasyonları oluşmakta ve bu metabolik stres oksidatif olayların artmasına neden olmaktadır. Bu durum diyabet komplikasyonlarının gelişimini kolaylaştıran yapısal ve fonksiyonel hasarı oluşturmaktadır. (12-14).

Serum paraoksonaz (PON1) enzimi karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan kalsiyum bağımlı, antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülen bir enzimdir (15). Serum PON1 aktivitesinin, diyabetli hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (16).

Biz bu çalışmamızda, Tip 2 diyabet hastalığının tedavisinde inkretin sistemini hedef alan ilaçlardan dipeptidil peptidaz-IV inhibitörü sitagliptini hem oldukça yeni hem de etkin olması özellikleriyle çalışmamıza dahil edip, bunu daha önceden beri kullanımda olan İnsülin glargin ile 3 aylık takip süresi sonunda her iki gruptaki hastalardan da çalışma başı ve sonunda elde edilen total oksidatif ve antioksidatif durum ile antioksidan enzimler olan paroksanaz ve arilesteraz aktiviteleri üzerine etkileri açısından inceleyerek tedavinin etkinliğini karşılaştırdık. Çalışmamızın daha sonraki yapılması muhtemel diğer tip 2 diyabet çalışmalarına esin kaynağı olmasını ve diğer farklı antidiyabetik ilaç kombinasyonunda total oksidatif ve antioksidatif durum ile antioksidan enzimler olan paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin karşılaştırıldığı daha büyük ölçekli klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu bilincini ve umudunu taşıyarak bu güncel konuya dikkat çekmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

DM, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin ve çeşitli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların eşlik ettiği, dolaşan kan glukoz konsantrasyonunda artış ile karakterize kronik ve progresif bir metabolizma hastalığıdır. Pankreastaki insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif eksikliği, insülin etkisizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan bu hastalık, etiyojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özellikler taşır (18).

Bilinen en eski hastalıklardan birisi olan DM, antik çağdan bu yana biline gelmiştir. İsa'dan önce 1550 yılına ait Ebers papirüsünde diyabete benzer klinik bir durum tarif edilmektedir. Diyabet kelimesi ilk kez İsa'dan sonra 2. yüzyılda Kapadokya'lı Aretaeus tarafından kullanılmış ve hastalığın klinik tanımlaması yapılmıştır. Daha sonra 5. ve 6. yüzyıllarda Hintli hekimlerce idrarın şekerli olduğu fark edilmiş ve hatta bu yıllarda diyabetin iki formu olduğundan bile bahsedilmiştir. İngiliz hekim Thomas Willis'in diyabetik idrarın tatlı olduğunu yeniden keşfetmesine kadar diyabet Avrupa'da uzunca bir süre ihmal edilmiştir. Yaklaşık 100 yıl sonra Liverpool'lu hekim Matthew Dubson idrardaki tatlılığın kaynağının glukoz olduğunu keşfetmiştir. Yunanca ve Latince'de bal anlamına gelen mellitus takısını ilk kullanan ise John Rollo olmuştur. 19. yüzyılda Fransız fizyolog Claude Bernard glukozun karaciğerde depolandığını bulmuş ve merkezi sinir sistemi ile diyabet arasındaki bağlantılardan bahsetmiştir. Berlin'den Paul Langerhans pankreastan alınan dokularda küçük hücre kümeleri olduğunu ilk tanımlayan kişi olmuş ancak bu hücrelerin işlevi hakkında yorum yapmamıştır. Daha sonra Fransız Edouard Laguesse bu hücreleri Langerhans adacıkları olarak adlandırarak bu hücrelerin pankreasın endokrin dokusu olduğunu ve glukoz düşürücü bir hormon salgıladığını öne sürmüştür. 1921 yılında ise Kanada Toronto Üniversitesi'nden cerrah Frederick G Banting, asistanı Charles H Best, biyokimyacı James B

Collip ve fizyolog JJR Macleod'un ortak çalışmasıyla insülin bulunmuştur. Collip pankreastan insülin elde etmeyi başarmış ve 1922 yılında ilk kez insülin tedavisi uygulanmıştır. 1923 Nobel tıp ödülü Banting ve Macleod'a verilmiş, bu araştırmacılar da ödüllerini Best ve Collip ile paylaşmışlardır. İnsülinin klinik pratiğe girmesinden sonra İngiliz bilim adamı Frederick Sanger insülinin primer yapısını ve aminoasit dizilimini açığa çıkararak 1958 yılında Nobel ödülü almıştır. 1969 yılında Dorothy Hodgkin ve arkadaşları X ışınli kristallografi kullanarak insülinin üç boyutlu yapısını tanımlamışlar ve Nobel ödülü almışlardır. 1900'lü yıllarda hastalığın etiyopatogenezi ile ilgili pek çok bilgi edinilmiştir, halen de genetik ve immünolojik araştırmalar devam etmektedir (19).

2.1.2. Tanı ve Sınıflama

DM kronik ve progresif seyirli bir hastalık olup, tedavisi ömür boyu sürdüğü için kesin tanıdan emin olmak gerekmektedir. Herhangi bir enfeksiyon, travma, miyokard infarktüsü ve stres gibi akut gelişen durumlarda ortaya çıkan ağır hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir. Ayrıca tesadüfen asemptomatik hiperglisemi saptanan bir kişide de diyabet tanısı kan glukoz düzeyinin birkaç gün ara ile bakıldığında her seferinde de normal sınırların üzerinde bulunmasına dayandırılmalıdır. Tanısal kriterler (20) şunlardır:

1. Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, noktüri, polifaji, iştahsızlık, açıklanamayan kilo kaybı, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, tekrarlayan inatçı mantar enfeksiyonları gibi) varlığında rastgele plazma glukozunun 200 mg/dl ve üstünde olması.

2. Açlık plazma glukozunun en az 8 saatlik gece açlığını takiben 126 mg/dl ve üzerinde olması.

3. Standart 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi sonrası 2. saat değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması

Bu 3 kriter diyabet uzmanlarından oluşan uluslararası komitenin daha önceki tanı kriterlerini yeniden gözden geçirip düzenleyerek oluşturdukları son önerilerdir. Yukarıdaki 3 kriterden biriyle tanı konabilir, ancak daha sonraki bir gün yine bu 3 kriterden biriyle doğrulanmalıdır. Bozulmuş glukoz toleransı ise 2. saat glukozunun 140 mg/dl ile 200 mg/dl

arasında olmasıdır. Yeni bir tanı kategorisi olarak bozulmuş glukoz toleransına, bozulmuş açlık glukozu ilave edilmiştir. Her iki terim de normal glukoz homeostazisi ile diyabet arasındaki bir evreyi tanımlar. Bozulmuş açlık glukozu gece açlığını takiben plazma glukoz düzeyinin 100 mg/dl ile 126 mg/dl arasında olmasıdır (20).

Diyabetin etiyolojisinin ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya bozuk insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç oluşmasıdır. Diyabetin sınıflamasına ait ilk konsensus kararı 1979 yılında Ulusal Diyabet Çalışma Grubu tarafından yayınlanmış ve 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından küçük değişikliklerle kabul edilmiştir. Önceleri sadece İnsülin-Dependent Diyabetes Mellitus ve Non-İnsülin Dependent Diyabetes Mellitus olmak üzere iki ana gruptan oluşan ve daha sonra genişletilen bu sınıflama, hastalığı hem patogenezinin göre hem de tedavi ihtiyacına göre kategorize etmektedir. Ancak tip 2 diyabetli hastaların bir kısmının da zaman içinde insüline gereksinim duyması, tedaviye göre sınıflama yapılmasının zaman içinde kavram karmaşasına neden olmasına yol açmıştır. Öte yandan bu sınıflamanın bir diğer eksikliği de nadir görülen bazı diyabet tiplerini kapsamamasıdır. Bütün bu nedenlerle ve diyabetin patogenezinin ait bilgilerin artması ile 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından önerilen yeni sınıflama kabul görmeye başlamıştır. Buna göre diyabetin güncel sınıflaması tablo1’de özetlenmiştir (21,22).

2.1.3. Epidemiyoloji

Tip 2 diyabet en yaygın kronik hastalıklardan biridir ve bu hastalık son derece heterojendir. Tüm dünyada tip 2 diyabetli hastaların sayısının giderek artacağı ve en büyük artışın gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşeceği tahmin edilmektedir. Son 50 yılda ABD’de tip 2 diyabet prevalansı hızlı bir artış göstermiştir. Bu artış siyahlar, İspanyol asıllı Amerikanlar ve özellikle Amerikan yerlilerinin olduğu azınlık toplumlarında en yüksek orandadır. ADA’nın yayınladığı istatistiksel verilere göre ABD nüfusunun %5.9’unda kesinleşmiş diyabet, %6.9’unda bozulmuş açlık glukozu ve %2.8’inde de henüz tanı konmamış diyabet olmak üzere toplam nüfusun %15’inde glukoz metabolizması bozukluğu

olduğu belirtilmektedir. Yani ABD’de yaklaşık 18 milyon kişide diyabet, 16 milyon kişide insülin direnci vardır ve tanı konmamış ilave kişi sayısı da 5.2 milyon kadardır (3,23,24)

Tablo 1. Diyabetin Güncel Sınıflaması

1. Tip 1 diyabet
A. Otoimmün
B. İdiyopatik
2. Tip 2 diyabet
3. Diğer spesifik diyabet tipleri
A.Beta hücre fonksiyonlarına ilişkin genetik defektler
B.İnsülin etkisine ilişkin genetik defektler
C.Ekzokrin pankreas hastalıkları
D.Endokrinopatiler
E.İlaç ve kimyasal ajanlara bağlı diyabet
F.İmmün kaynaklı nadir diyabet formları
G.Diğer genetik sendromlar
4. Gestasyonel diyabet

Türkiye’de 1997 yılında yapılan 20 yaş üzerinde 25 bine yakın kişinin katıldığı ve tüm bölgeleri kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasında (TURDEP) diyabet prevalansının %7.2 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, diyabetin kadınlarda erkeklere nazaran anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve kentlerde yaşayanlarda ise kırsal alanda yaşayanlara göre daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır (25).

Batı toplumlarında %3-5 oranında görülen diyabet prevalansı ölkeler arasında ve farklı etnik gruplarda belirgin düzeyde değişiklik göstermektedir. Örneğin Papua Yeni Gine’deki kabilelerde, Eskimolar arasında veya Çin’de %1 olan prevalans Avustralya yerlilerinde, Mikronezya’daki Naurulularda %20-45’e kadar çıkabilmektedir (26). Prevalansdaki bu farklılıklar aynı bölgede yaşayan farklı etnik kökene mensup bireylerde daha da belirginleşmektedir. Örneğin beyaz ırka göre Afrika kökenli Amerikalılarda 2 kat, Meksika kökenli Amerikalılarda 2.5 kat ve yerli Amerikalılarda 5 kat daha fazla tip 2 diyabet

görülmektedir. Farklı toplumlarda görülen tip 2 diyabet prevalansındaki bu çeşitlilik büyük olasılıkla genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır (27).

Dünya nüfusunun giderek yaşlanmasına bağlı olarak kaçınılmaz bir şekilde diyabet prevalansı da artmaktadır. Örneğin NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verileri diyabetin prevalansının 20-39 yaş arası erkeklerde %1.6 iken, 75 yaş üstü erkeklerde %21.1 olduğunu göstermiştir (28).

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde obezite giderek artmaktadır. Yine NHANES III kohort çalışmasında tip 2 diyabetli hastaların % 67'si fazla kilolu, yaklaşık yarısı obez bulunmuştur (29). Fiziksel aktivitenin azalması ve sedanter yaşayan nüfusun artmasına paralel olarak diyabet daha büyük bir risk olarak karşımıza çıkmaktadır. NHS (Nurses Health Study) verileri orta düzeyde fiziksel aktivitenin diyabet gelişme riskini azalttığını göstermiştir (30). Yüksek glisemik yükü olan yağdan zengin ve liflerde fakir yiyeceklerden oluşan diyet de diyabet gelişimi ile ilişkilidir. PHS (Physicians Health Study) çalışmasında incelenen 42.504 kişiyle yapılan bir analizde yüksek yağlı diyet tüketiminin diyabet gelişimi için rölatif riskinin 1.59 olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde NHS çalışmasında diyetle tahıl kökenli liflerin fazla, doymuş yağların ise az tüketilmesinin tip 2 diyabet riskini %33-50 azalttığı gösterilmiştir (31).

2.1.4. Patogenez

Tip 2 diyabetin patogenezinde insülin sekresyonunu ve insüline karşı doku yanıtını olumsuz biçimde etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı olarak etkileşimi rol oynar. Bozulmuş beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci, tip 2 diyabet ortaya çıkmadan önce mevcuttur ve hastalığın ortaya çıkacağını öngören göstergelerdir (32,33). Tip 2 diyabetin klinik belirtileri her ne kadar 40 yaşın üzerinde ortaya çıksa da ve obezite ile yakın ilişkili olsa da genetik faktörlerin patofizyolojide önemli bir rol oynadığı açıktır. Hem annesinde hem de babasında tip 2 diyabet olan veya monozygotik ikizinde tip 2 diyabet olan bir kimsenin yaşam boyu hastalık riski farklı sosyal çevrelerde büyütülseler bile % 80'e kadar çıkabilmektedir. Tip 2 diyabetli tek bir ebeveynine sahip olmak ya da tek bir kardeşe sahip olmak yaklaşık %30 kadar bir risk artışı getirmektedir ki bu rakam bile genel popülasyondaki

riskin 2-4 katıdır. Çevresel faktörler olmadan genetik faktörler tip 2 diyabetin gelişiminde tek başına yetersiz kalmaktadır. İnsülin duyarlılığını etkileyerek tip 2 diyabet gelişiminde rol oynayan çevresel faktörler arasında visseral obezite, fiziksel hareketsizlik, yüksek yağ içerikli ve düşük lifli diyet yer alır (31-35).

Glukoz tarafından uyarılan pankreas beta hücrelerinin insülin sekresyonu sürecinde iki faz dikkati çeker. Biri hızlı, diğeri yavaş ve sürekli insülin salgı fazıdır. İnsülin pulsatil olarak salgılanır. İnsülin sekresyonunda birinci fazın yokluğu ve pulsatil salgı düzenindeki değişimler tip 2 diyabet gelişim sürecindeki beta hücre fonksiyon bozukluğunun ilk belirtilerini yansıtır ve genellikle klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce tespit edilebilir. İnsülin tarafından uyarılan glukoz uptake'inde azalma veya insülin direnci, tip 2 diyabet gelişiminde en erken tespit edilen fonksiyonel bozukluklardır. Örneğin Martin ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, her iki ebeveyni de tip 2 diyabet hastası olan çocuklarda, insülin duyarlılığı ile birlikte insülin sekresyon şekillerini araştırmışlardır. Araştırmacılar her beş yılda bir çocukları incelemiş ve insülin duyarlılığındaki azalmayı, tip 2 diyabet ortaya çıkmadan 20 yıl öncesinde tespit etmişlerdir. Buna karşılık, insülin sekresyonundaki değişiklikler ise aşikar diyabet başlangıcından sadece 3-5 yıl önce tespit edilebilmiştir. Dolayısıyla tip 2 diyabet tanısı konulduğunda hem insülin işlevinde azalma hem de insülin sekresyonunda bozukluk mevcuttur (36).

Tip 2 diyabetiklerde insülinin etkinliği sadece glukoz kullanımı ile ilgili olaylarla sınırlı değildir. Aynı zamanda mitokondride solunum hızı veya enerji tüketimi, metabolik olarak aktif ve inaktif kas hücrelerinin oluşumunu, adipositlerin farklılaşmasını, hücre büyümesini etkileyen genlerin regülasyonunda da insülinin etkisi söz konusudur. Bu nedenle gen ekspresyonundaki değişiklikler sadece hücrenin insülin direncinde rol oynamazlar. Beraberinde insülin direnci ile ilişkili obesite, lipid bozuklukları, hipertansiyon, artmış kardiyovasküler risk gibi diğer klinik durumların gelişimiyle ilişkili moleküler değişikliklerde de rol alırlar. Bu nedenle insülin duyarlılığı obesite, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında muhtemelen genlerle düzenlenen bir bağlantı söz konusudur (37).

Adipoz dokunun sadece trigliserid olarak depolanan enerji kaynağı olmayıp aynı zamanda tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), leptin, adiponektin ve resistin gibi pek çok peptit ve sitokin salgılayan aktif bir endokrin organ olduğunun anlaşılması, anormal glukoz metabolizmasının patogeneğinde adipoz dokunun çok güçlü rolü olduğunu

düşündürmektedir. Bu peptid ve sitokinler karaciğer ve kaslarda enerji metabolizması ile birlikte enerji alımı ve insülin duyarlılığını düzenlerler. Ayrıca adipoz doku, interlökin-6 (İL-6) ve TNF-alfa gibi inflamatuvar moleküller yanında koagülasyon ve kan basıncına etki eden mediatörleri salgılar. McGarry ve Unger yaptıkları bir çalışmada hücre içi lipid birikiminin bazı hücrel sinyalizasyon yollarını ve fonksiyonlarını bozduğunu ve bu durumun insülin direncine ciddi bir katkı yapabileceğini ortaya atmışlardır. Son klinik çalışmalar karaciğerin hücre içi lipid içeriğinin insülin direnci ile ilişkisi nedeniyle metabolik sendromun bir özelliği olabileceğini göstermiştir. Son deneysel araştırmaların sonuçları pankreas beta-hücrelerindeki hücre içi lipid metabolizmasının, insülin sekresyonunun düzenlenmesinde rol aldığını göstermiştir. Bu nedenle hücre içi lipid homeostazisinde oluşabilecek primer ve sekonder değişiklikler insülin direnci ve tip 2 diyabetle ilişkili durumların patogeneğinde rol oynayabilir (38-41).

2.2. Tip 2 Diyabet ve Kronik Komplikasyonları

Tip 2 diyabetik hastaların dokularında ve çeşitli organlarında bazı morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel değişiklikler oluşur. Kronik komplikasyonlar tip 2 diyabetin morbidite ve mortalitesinden esas sorumlu olan, birçok organı tutabilen, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve erken ölümle sonuçlanabilen önemli sorunlardır. Tip 2 diyabetle ilişkili kronik komplikasyonlar tablo 2’de sınıflandırılmıştır (42).

Epidemiyolojik çalışmalar glikozile hemoglobin (A1c)’deki %1’lik azalışın mikrovasküler komplikasyonda %37, koroner hastalık riskinde %14, periferik vasküler hastalık riskinde %43 ve diyabet nedeniyle ölüm riskinde ise %21’lik bir risk azalması sağladığını göstermiştir (43). Kronik komplikasyonların gelişiminde diyabet süresinin uzunluğu da rol oynamaktadır. Ayrıca makrovasküler komplikasyonların gelişiminde hiperglisemi yanında eşzamanlı olarak bulunabilen diğer tüm klasik risk faktörlerinin varlığı da son derece önemlidir (44). Biz burada daha çok tip 2 diyabetin vasküler komplikasyonları üzerinde duracağız.

Tablo 2. Tip 2 diyabetle ilişkili kronik komplikasyonlar

Vasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler Komplikasyonlar

Hızlanmış koroner ateroskleroz

Hızlanmış serebral ateroskleroz

Hızlanmış periferik vasküler hastalık

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Retinopati

Nefropati

Nöropati Sendromları

Sensörimotor nöropati

Otonom nöropati

Mixt Vasküler ve Nöropatik Hastalıklar

Ayak ve bacak ülserleri

2.3. Tip 2 Diyabet ve Vasküler Hastalık

Tip 2 diyabet; yaygın arteriosklerotik damar hastalığına, inflamatuvar ortama ve trombogeneze yatkınlık oluşturması nedeniyle gerçek bir vaskülopati durumudur. Vasküler komplikasyonları nedeniyle tip 2 diyabet, mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) tip 2 diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyon riskinin (miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gibi) mikrovasküler komplikasyonlardan (nefropati,retinopati gibi) 4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. UKPDS, tip 2 diyabetiklerde kronik komplikasyonları azaltmak amacıyla planlanarak yapılmış en geniş ve uzun süreli çalışma olup, 23 merkezde 5102 vaka 10 yıl süreyle izlenmiştir. Bu çalışma soncunda iyileştirilmiş glukoz seviyeleri ile mikrovasküler komplikasyonlarda %25 düzeylerinde azalma görülmüş ve aynı zamanda miyokard infarktüsü ve ani ölüm riskinde %16 azalma olmak üzere makrovasküler komplikasyon insidansı da azalmıştır. UKPDS çalışmasında A1c düzeylerindeki her % 1'lik

düşüş ile miyokard infarktüsü prevalansında %14, kalp yetersizliği gelişiminde %16, alt extremitampütasyonlarında %43 ve inme gelişiminde %12'lik risk azalması sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca sıkı kan şekeri kontrolü ile mikroalbuminüri gelişiminde %34 risk azalması kaydedilmiştir. Aynı şekilde iyi glisemik kontrol ile nöropati oluşumu ve ilerlemesinde belirgin azalma sağlanmıştır. UKPDS ve diğer bazı epidemiyolojik çalışmaların sonucu; A1c düzeyinin %7 ve sistolik kan basıncının 130 mmHg'nın altında olmasının kronik komplikasyon riskini azalttığını göstermiştir (45).

Tip 2 diyabetin makrovasküler yapılarıdaki primer etkisi hızlanmış ateroskleroza yol açması ve tromboza yatkınlık oluşturmalarıdır. En sık olarak koroner, serebral ve periferik arterler etkilenir. Pek çok ilave risk faktörü tip 2 diyabette makrovasküler hastalığın gelişmesine katkıda bulunur. Hiperlipidemi ve hipertansiyonun yanında, diyabet tanısı konmadan önce de var olup ateroskleroza başlattığı düşünülen insülin direnci burada kritik öneme sahiptir (46,47). Danimarka'da 160 tip 2 diyabetik hastanın ortalama 4 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada glisemik kontrole ek olarak kan basıncı ve lipid profiline yönelik farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları ile kronik mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda anlamlı ölçüde azalma sağlandığı gösterilmiştir (48).

Tip 2 diyabetli hastalarda metabolik ve hemodinamik faktörler karşılıklı etkileşerek damar yataklarında bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını uyararak makrovasküler komplikasyonlara yol açar. Örneğin anjiyotensin II (AII) ve endotelin-1 (ET-1) gibi vazoaaktif hormonlar sitokinlerin güçlü birer uyarıcılarıdır. Yakın tarihli yapılan çalışmalarda, bu hormonların inhibe edilmesi ile büyüme faktörlerinin salınımının engellenip, bazı organların korunmasının mümkün olabileceği anlaşılmıştır. Sitokinlerin oluşumunun ve etkilerinin inhibisyonu, gelecekte diyabetin vasküler komplikasyonlarının önlenmesinde yeni ufuklar açabilir (49,50).

Mikrovasküler anormallikler sistemik bir bozukluk olarak ortaya çıkar ve mikrovasküler hastalığın prezantasyonu etkilenen dokunun yapısı ve işlevine göre değişiklikler gösterir (nefropati ve retinopati gibi). Örneğin, nonproliferatif diyabetik retinopatide perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumu gözlenir. İlave olarak vasküler bariyer işlevi azalır ve kapiller tıkanıklık oluşur. Bu mikrovasküler anormallikler iskemik bir alan oluşturur, böylece oluşan hipoksik ortama retina, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını arttırarak cevap verir ve bu da neovaskülarizasyonu arttırır (51). Diyabetik nefropatide intraglomerüler basınç artışı ve extrasellüler matriks proteinlerinin glomerülde

artışı bazal membran kalınlaşmasına, mezengial genişlemeye ve glomerüler hipertrofiye neden olur. Bu değişiklikler glomerüler filtrasyon hızında azalmaya ve glomerüloskleroza neden olur. Diyabetik nefropati, diyabet seyrinde vakaların % 30-40' ında gelişir ve ABD'de son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların % 50'sinden fazlası diyabetiktir ve nefropatisi bulunan diyabetiklerin ölüm riski normal popülasyona göre 100 kat daha yüksektir (52,53).

Yüksek glukoz konsantrasyonları proteinlerin amino gruplarının glikozillenmesine ve ileri glikozilasyon son ürünlerin (AGE) oluşmasına yol açar. AGE'lerin oluşumunun ve depolanmasının kronik dönemde oluşan mikrovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda buldukları düşünülmektedir. AGE'ler reseptörlere bağlanırlar ve makrofajlarda veya endotel hücrelerinde sinyal transdüksiyonunda değişikliklere yol açarlar. AGE'ler ve oksidan maddelerin VEGF ekspresyonunu arttırdığına ilişkin yeni bulgular vardır. VEGF vasküler permeabiliteyi arttırarak retinada anjiogeneze neden olur (54,55). AGE'ler ayrıca bazı sitokinlerin salınımını arttırarak da makrovasküler komplikasyon gelişimine katkıda bulunur (50).

Hiperglisemi aldoz redüktaz enzim aktivitesini arttırıp daha fazla glukozun sorbitole dönüşümüne neden olur. Aldoza redüktaz enzimi en fazla retina, böbrek ve sinirlerde bulunduğundan bu organlarda metabolik değişikliklere yol açar. Aldoza redüktaz aktivitesindeki artışın diyabetik nöropatideki rolü pek çok çalışmaya da konu olmuştur (56).

Tip 2 diyabetik hastalarda proteinlerin glikozillenmesi, glukozun otooksidasyonu ve serbest radikal oluşumu gibi pek çok farklı yollarla oksidan maddeler oluşur. Bu oksidan maddeler LDL oksidasyonunda artış ve proteinlerin çapraz bağlanması gibi pek çok hücresel işlevi etkiler. Ek olarak oksidanların artması NO'nun azalmasına yol açarak vazokonstriksiyon ve hipoksiye neden olur. Yakın zamanda yapılmış bir diyabetik retinopati çalışmasında antioksidan olarak vitamin E kullanımının retinal kan akımını normalleştirdiği görülmüştür (57).

Hiperglisemi ile birlikte sinyal iletiminde de bazı değişiklikler meydana gelir. Bu anlamda üzerinde en çok çalışılan moleküller diaçilgliserol (DAG) ve protein kinaz C (PKC)'dir. Hiperglisemi DAG ve PKC etkinliğini arttırarak bazal membran kalınlaşması, permeabilite artışı, koagülasyon bozukluğu, damarların kasılabilirliğinde azalma, anjiogeneze artış ve kardiyomiyopati gibi pek çok olayda rol oynayabilir (58).

2.4. Tip 2 Diyabet ve Oksidatif Stres

Diyabet kronik metabolik bir bozukluk olduğu kadar aynı zamanda da artmış bir oksidatif stres durumudur. Diyabetteki artmış serbest radikaller lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle oksidatif yolla etkileşerek membran bütünlüğünün bozulmasına, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Serbest radikal ve nonradikal gruptaki reaktif oksidan maddeler vücuttaki metabolik reaksiyonların ürünüdür. Bu maddeler arasında süperoksit oksijen radikali (O_2^-), hidroksil radikali (OH^\cdot), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve lipid peroksitler gibi reaktif oksijen türevleri (ROT) ile peroksinitrit ($ONOO^-$) gibi reaktif nitrojen oksit türevleri (RNOT) yer alır. Normalde oksidanlarla antioksidanlar belirli bir denge halindedir. ROT ve RNOT'nin aşırı üretimi veya antioksidan aktivitenin azalması durumunda oksidatif stres oluşur. Bu dengenin oksidanlar lehine kayması halinde kaymanın derecesine göre oksidatif stres hafif, orta veya şiddetli olabilir. Organizma bu zararlı radikallerin etkisine karşı koyabilmek için enzimatik ve nonenzimatik antioksidan defans sistemlerine sahiptir. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması ile ortaya çıkan oksidatif stresin diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonlarına neden olduğu veya patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Diyabette antioksidan özelliği olan bazı ilaçların tedaviye eklenmesinin, serbest radikallerin etkisiyle başa çıkabilmede fayda sağlayacağını iddia eden araştırmalar da vardır (59-61).

Atomik yörüngesinde çok reaktif özellikte çiftlenmemiş elektron bulunduran moleküllere serbest radikal denir. Atomlardaki elektronlar yörünge denilen boşluklarda hareket ederler ve her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden iki elektron bulunur (62). Serbest radikal reaksiyonları bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil ve makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin gereğinden fazla üretilmesi doku hasarı ve hücre ölümüne yol açar (63). Çiftlenmemiş elektron bulundurma özelliği olan serbest radikaller en sık, elektron transport zincirinde ortaya çıkan elektronların transferi yolu ile veya oksidaz reaksiyonlarında olduğu gibi tek elektron transferi yolu ile oluşur.

Serbest radikallerin bir diğer oluşma şekli de, moleküllerdeki kimyasal bağların homolitik olarak parçalanması sonucu elektronlardan her birinin farklı atomlar üzerinde

kalmasıdır (64,65).

Diyabette oksidatif strese yol açan serbest radikaller; O_2^- , OH^- , H_2O_2 , $ONOO^-$ ile birlikte demir ve bakır gibi geçiş metallere aittir. O_2^- , moleküler oksijenin indirgenmesinde ara basamaktır ve bu radikalın moleküler düzeydeki önemli bir özelliği sekonder olarak ürettiği radikallerdir. Doğal oksijen molekülünün başka bir molekülden elektron almış hali olan O_2^- , mitokondrial elektron transport zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'ın nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+)'a okside olması ile üretilir. Ayrıca pek çok oksidaz tarafından da üretilen O_2^- , genellikle anyon şeklinde tarif edildiği halde ortamın pH'sına bağlı olarak katyon haline dönüşebilir. O_2^- bir serbest radikal olduğu halde kendisi direkt olarak çok zararlı değildir. Asıl önemi, H_2O_2 kaynağı olması ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. O_2^- , nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, apoptozis, inflamasyon, vasküler fonksiyonların düzenlenmesi gibi yararlı etkilere de sahiptir. Azalmış O_2^- düzeyleri bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığa yol açar. O_2^- düzeyleri artarsa SOD enzimi ile H_2O_2 ve oksijene dönüştürülerek azaltılır. Böylece hücredeki O_2^- düzeyleri belirli bir denge halinde tutulur. Hiperglisemi durumunda hücre metabolizmasının dengesi bozulur ve O_2^- üretimi artar. Adenozin trifosfat (ATP) üretimi inhibe edilir, elektron transport zinciri yavaşlar ve diyabetin komplikasyonları gelişmeye başlar. Doğal oksijen molekülü bir başka molekülden iki elektron almışsa peroksit oluşur, peroksit molekülü de iki hidrojen molekülü ile birleşirse H_2O_2 oluşur. Ayrıca H_2O_2 , SOD enzimi ile süperoksitin dismutasyonu veya spontan olarak da oluşabilir. Uzun ömürlü bir oksidan olan H_2O_2 aslında bir radikal değildir, membranla korunan yapılara kolaylıkla ulaşarak burada O_2^- ile reaksiyona girerek en reaktif ve zararlı radikal olan OH^- radikali oluşturmak üzere yıkılır. H_2O_2 başka bir yolla da serbest Fe^{+} ile reaksiyona girer, bu reaksiyonda demir okside olurken OH^- radikali oluşur. Bu da doku hipoksisi ve endotel hasarına yol açarak vazodilatasyon kaybına neden olur. Bilinen en reaktif radikal olan OH^- radikali amino asitler, organik asitler, fosfolipidler ve karbonhidratlarla reaksiyona girebilir (60,66).

Vasküler tonusun regülasyonunda aktif rol oynayan NO de bazı durumlarda bir antioksidan gibi davranıp hücreyi lipid peroksidasyonundan korur. Bununla birlikte O_2^- düzeylerinin arttığı durumlarda O_2^- ile reaksiyona girerek bir prooksidan olan $ONOO^-$ e dönüşebilir (60,67).

Geçiş metalleri olarak bilinen demir ve bakır gibi serbest metal iyonları elektron alarak vererek radikal reaksiyonlarını hızlandırır ve diyabetteki oksidatif stres artışında rol oynarlar.

Bu metal iyonları lipid peroksidasyonu sırasında da rol oynarlar ve daha az zararlı olan radikalleri daha zararlı hale getirirler. Fenton reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyonda Fe^{+2} iyonları, H_2O_2 'i indirgeyip OH^- radikali oluşturmaktadır. Transferin bu reaksiyonu inhibe eder. Seruloplazmin ise Fe^{+2} 'yi Fe^{+3} 'e oksitler ve Fe^{+3} 'ün transferine bağlanmasını kolaylaştırır. Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda serum seruloplazmin düzeylerinin artmış, transferin düzeylerinin azalmış olduğu bildirilmiştir. Diyabette, serbest radikal reaksiyonlarını ve lipid peroksidasyonunu hızlandırabilen Fe^{+2} artışına cevap olarak seruloplazmin düzeyleri de artmıştır. OH^- oluşumunu azaltan transferrin düzeylerinin diyabetli hastalarda azalmış olması diyabetteki oksidatif strese önemli katkı yapar. Ayrıca sağlıklı kişilerdeki seruloplazmin ile transferin arasındaki negatif ilişki diyabetli hastalarda bozulmuştur (66,68,69).

Serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle moleküllerden hidrojen iyonunun uzaklaştırılmasıyla başlar. Lipid peroksidasyonu olarak bilinen doymamış yağ asitlerinin hücre membranlarında ve lipoproteinlerdeki oksidasyonu, serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnek oluşturur. Bu reaksiyon ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynar (70). Membranda bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girip peroksidasyona neden olur. Böylece zincirleme reaksiyonlar sonucunda oluşan lipid peroksitler daha sonra malondialdehit gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Bu yıkım ürünleri de DNA ve proteinlerle reaksiyona girebilme özelliğine sahiptir ve ayrıca mutajeniktir (71,72).

Reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkışını ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta endojen ve eksojen kaynaklı antioksidan sistemler vardır. Oksidan maddelerin neden olduğu doku hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma sistemleri ile engellenmeye çalışılır. Albümin, ürik asit, seruloplazmin, transferin, bilirubin hücre dışı savunma sisteminde bulunan bazı moleküllerdir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler ise asıl antioksidan savunmayı oluştururlar. Bu enzimler SOD, glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, PON1, katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler de bu enzimlerin fonksiyonu için gereklidir. Bunların dışında vitamin A ve C, beta-karoten, flavanoidler, tiyoller, koenzim Q da antioksidan maddelerdir. N-asetilsistein, probukol, penisilamin, allopurinol, deferoksamin ve butilhidroksitoluen de sentetik antioksidanlar grubundaki maddelerdir (73).

SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve

antioksidan kapasitenin karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi dokularla kıyaslandığında pankreas adacık hücrelerinde en düşük düzeyde olduğu bildirilmektedir (74,75). Oksidatif strese en duyarlı yapılardan biri olduğu bilinen beta hücrelerindeki hasarın, hipergliseminin direkt toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (76). Araştırmacılar tarafından, hidrojen peroksitin yüksek reaktiviteye sahip bir ROT olan OH⁻ radikaline dönüşmesi sonrasında, insülin reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca glikasyon aracılı serbest radikal üretiminin, insülinin gen transkripsiyonunu azalttığını ve beta hücre apoptozuna yol açtığını gösteren çalışmalar bu görüşü desteklemektedir (77,78).

Diyabette hiperglisemiye bağlı ROT üretimi üç ana mekanizma ile gerçekleşmektedir (79). Bunlardan birincisi glukozun otooksidasyonu ve O₂⁻ üretimidir ki, burada bir geçiş elementinin varlığında glukoz reaktif ketoaldehitlere ve O₂⁻ anyonuna çevrilir. Zincirleme birtakım reaksiyonlar sonucunda O₂⁻ radikalinin H₂O₂ üzerinden son derece reaktif olan OH⁻ radikali oluşturmasıyla sonuçlanır. Hücre içi glukoz oksidasyonu, NADH'nın açığa çıkmasına yol açar ve NADH solunum zincirinde oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretimi için gerekli enerjiyi sağlamak üzere kullanılır. Solunum zincirindeki bu reaksiyon sırasında O₂⁻ radikali açığa çıkar. Hiperglisemi varlığında O₂⁻ radikali üretimi bu yolla artar. Mitokondriyal solunum zinciri başlıca hücre içi ROT üretim kaynağıdır ve son yıllarda yapılan çalışmalar diyabetteki patolojilerin birçoğunun artmış mitokondriyal ROT üretimi ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (80-82).

Diyabet ve ROT üretimi arasındaki ikinci mekanizma proteinlerin glikasyonu ve AGE oluşumudur. Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonları ile karşılaştıklarında nonenzimatik yollarla kontrolsüz glikasyon reaksiyonlarına neden olur. Glikasyona uğramış protein, moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşumuna neden olur (83). Glukoz ve proteinlerin amino grupları arasında spontan gelişen nonenzimatik glikasyon reaksiyonları sonucunda önce Schiff bazları sonrasında daha stabil olan Amadori ürünleri oluşur. Amadori ürünlerinin oluşumundan sonra da AGE'ler meydana gelir (84). AGE'ler ET-1 aracılığıyla vazokonstriksiyonu artırıp endotel hasarına yol açabildiği gibi kompleks birtakım biyokimyasal mekanizmalarla serbest radikal üretimine de yol açar. AGE'ler ayrıca proteinlerin yapı ve fonksiyonlarını değiştirebilme, AGE reseptörleri yoluyla oksidatif stresi indükleyebilme, NFkB gibi redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerini aktive etme ve adezyon moleküllerinin ekspresyonlarını arttırabilme gibi etkileri de vardır (85,86). Hiperglisemi

aracılı ROT üretiminde üçüncü mekanizma ise poliol yoludur. Hiperglisemi poliol yoluyla sorbitol üretimine neden olur. Bu yolda görevli enzim olan aldoz redüktaz aktivitesi için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen (NADPH) kullanıldığından hücre içi NADPH tüketilir. Ayrıca okside glutatyonun redükte forma dönüştürülebilmesi için ve NO sentezi için de NADPH gereklidir. Sonuç olarak sorbitol yolunun aktifleşmesi ve NADPH düzeylerinin azalması hücrenin antioksidan kapasitesinin azalmasına yol açar (87).

2.5. Paraoksonaz /Ariesteraz (PON 1)

2.5.1. Tarihçe

Paraoksonaz, ilk olarak 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve butirat'ı hidroliz eden A-esteraz olarak tanımlanmıştır (88). 1965 yılında, Ooms A.J. ve Boter HL tarafından, paratyon ve paraokson hidrolizindeki stereospesifikliğı ile tanımlanmıştır (89). 1973 'te bir grup Alman araştırmacı, ilk olarak insan serum paraoksonazını genetik olarak saptamıştır (90, 91). Paraokson, metil paraokson ve klormetil paraoksona yüksek derecede secicilik gösterdiği için, paraoksonaz olarak adlandırılmıştır. 1985 yılına kadar paraoksonazın norotoksik olan organofosfatlar üzerine etkisi incelenmiş, saflaştırılması yapılmış ve detoksifikasyondaki rolü araştırılmıştır (92). 1985 yılında Mackness ve arkadaşları, HDL-kolesterol ayırımı esnasında lipoprotein fraksiyonunda ariesteraz aktivitesine rastlamışlardır (90).

2.5.2. Genetik ve polimorfizm

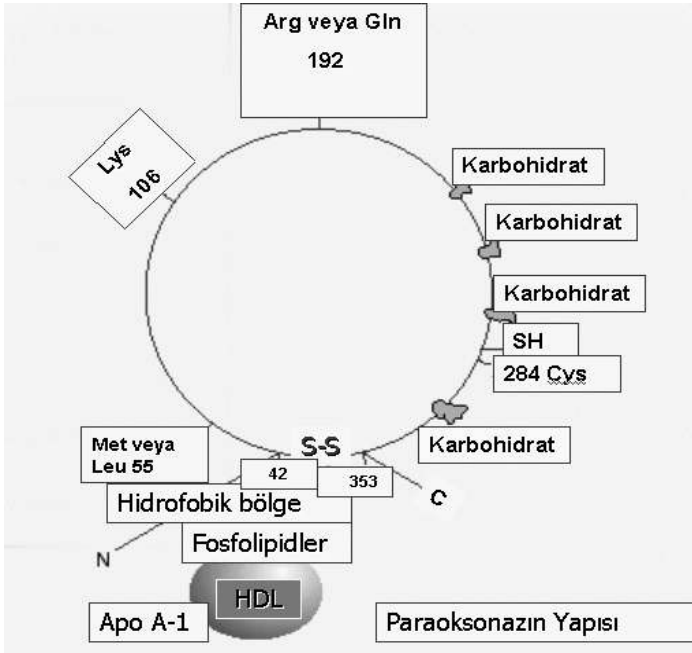
İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda q-21.3 ve q-22.1 arasında tanımlanabilen paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi bulunur. Gelişimsel açıdan bakıldığında, gen duplikasyonu sonucu oluşarak yapısal benzerlik gösterdikleri

görülür. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin memeliler arasında; nükleotid seviyesinde benzerlikleri %81-90 iken aminoasit seviyesindeki benzerlikleri %79-90 dır.

PON2 ve PON3, hakkında yapılan araştırmaların azlığı nedeniyle PON1 kadar iyi anlaşılamamışlardır. PON1 ve PON3 genlerinin urunu plazmada yer alırken, PON2 hücre içi yerleşimlidir (93, 94). Son yıllarda, PON2 ve PON3 gen ailesinin PON1'in HTLase 18 aktivitesine katkıda bulunduğu, PON2 ve PON3' un de en az PON1 kadar değerli olduğu belirtilmiştir (95).

2.5.3. Yapı ve etki

İnsan serum paraoksonazı; HDL'nin içerdđđi apo A-1 ile yakın ilişkileri olan, lipid peroksidasyon ürünlerinin birikmesini azaltan diğer bir deyişle LDL'deki okside olmuş lipidleri hidroliz eden, antioksidan etki gösterdiği bilinen, karaciğerden sentezlenen esterazdır. Organofosfatların hidrolizini katalizler (93). Yapısı şekil 1'de gösterilmiştir (104).



Şekil 1: İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı

PON1, HDL'ye bağlı olduğu için başlıca görevi HDL'yi oksidatif stresin zararlı etkilerinden korumaktır. Bu nedenle, bir cok alışma HDL bağımlı PON1'in yalnız LDL oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL oksidasyonunu da engellediğini göstermektedir (96). Karaciğer, böbrek, barsak ve serumda HDL' ye bağlı, yaygın olarak bulunur (97, 98). Serum düzeyleri birçok nedene bağlı olarak değisebilir ve enzimatik aktivite bireyler arasında 10-40 kat değiskenlik gösterir (99). Serum enzim aktivitesi yenidoğan ve prematur infantlarda erişkin dzeylerinkinden daha dştktr. Erişkin düzeylerine doğumdan bir yıl sonra ulaşılır. Fetus'un karaciğer ve dalağında enzim aktivitesi gösterilmiştir (100,101). İnsan serum paraoksonazı yaşa bağlı olarak azalma gösterir (102). Ayrıca akciğer, beyin, konformasyonunu sağlayarak korunmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Hayvanlarda birçok dokuda özellikle karaciğer, böbrek, ince barsak ve plazmada bulunur. Akut faz reaktantları, gebelik ve apo A-1 metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenir (103).

Enzim aktivitesini ölçmede, serum ya da EDTA'sız plazma gereklidir. PON 1 enzim aktiviteleri, Ca 'a bağımlı olma özelliğiyle Co , Mn , Mg kullanan diğer A esteraz tipi enzimlerden ayrılır(103).

2.5.4. PON1'in Diğer isimleri

PON1, organofosfat hidrolaz, paraoksonaz, A-esteraz, organofosfat esteraz, esteraz B1, esteraz E4, paraokson esteraz, pirimifos-metilokson esteraz, fosfotriesteraz, paraokson hidrolaz, organofosforik asid anhidraz olarak da adlandırılır (105).

2.5.5. PON 1 ve çeşitli Hastalıklar

Diyabetik retinopati ve hipertansiyon (HT) gelişen olgularda izlenen düşük serum PON1 aktivitesi, lipid peroksidasyonuna artmış yatkınlıktan kaynaklanmaktadır. Hipergliseminin oksidatif stres ve ateroskleroza zemin hazırladığı düşünülürse, DM'li

olgulara serum PON1'in rolü ortaya çıkar. PON1192RR ve PON155LL genotipleri insülin dependent diyabetes mellitus 'lu olgularda daha sık görülmüştür. Ancak yapılan bir çalışmada DM, böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemi gibi KAH ile ilişkisi olduğu bilinen hastalıklarda düşük serum PON1 aktivitesinin genotipten bağımsız olduğu belirtilmiştir.(106).

2.6. Tip 2 Diyabet ve Tedavi Hedefi

Diyabetes Mellitus, sıklığı giderek artan kronik bir hastalıktır. Tüm diyabetli olguların takriben %80-90'ını tip 2 DM oluşturmaktadır. Tip 2 DM'nin patogenezinde multipl faktörlerin kompleks etkileşimi söz konusudur. Tip 2 DM ile ilgili önemli bir çalışma olan UKPDS'de ve diğer çalışmalarda glisemik kontrolün sadece tip 1 DM'lilerde değil, Tip 2 DM'lilerde de önemli olduğu açık bir şekilde ortaya koymuştur (107,108). Tip 2 DM'de de diyabet komplikasyonları iyi bir glisemik kontrol ile birlikte sıklıkla tip 2 DM'ye eşlik eden hipertansiyon ve lipid bozuklukları gibi metabolik sendromun diğer komponentlerinin de uygun tedavisi ile önlenbilir (109).

Yine UKPDS çalışmasında A1c düzeylerindeki her % 1'lik düşüş ile miyokard infarktüsü prevalansında %14, kalp yetersizliği gelişiminde %16, alt ekstremitte amputasyonlarında %43 ve inme gelişiminde %12'lik risk azalması sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca sıkı kan şekeri kontrolü ile mikroalbuminüri gelişiminde %34 risk azalması kaydedilmiştir. Aynı şekilde iyi glisemik kontrol ile nöropati oluşumu ve ilerlemesinde belirgin azalma sağlanmıştır. UKPDS ve diğer bazı epidemiyolojik çalışmaların sonucu; A1c düzeyinin %7 ve sistolik kan basıncının 130 mmHg'nın altında olmasının kronik komplikasyon riskini azalttığını göstermiştir (110). Glisemik kontrolün değerlendirilmesinde diğer glukoz parametrelerinin de önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcut ise de günümüzde altın standart hala A1c'dir (111). Glisemik kontrol hedefi ile ilgili olarak çeşitli kuruluşlar tarafından birçok öneri ileri sürülmüştür.

Tablo 3. Glisemik kontrol hedefi ile ilgili olarak çeşitli kuruluşların önerileri

Parametre	ADA/EASD	AACE/ACE	TEMD
Açlık Plazma Glukozu	70-130	<110	70-120
Tokluk Plazma Glukozu	<180 (en yüksek)	<140	<140
A1c	<%7	<6.5	<6.5

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, ACE American College of Endocrinology, ADA: American Diabetes Association, A1c: Glikozile Hemoglobin, EASD: European Association for the Study of Diabetes, TEMD Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

2.7. Tip 2 Diyabet ve Oral Ajan Tedavisi

Diyabetin tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için farmakolojik tedavi zorunludur. Günümüzde mevcut oral antidiyabetik ilaçlar tip 2 DM'nin patofizyolojik bozukluklarının bir veya daha fazlasında etkilidir. Oral antidiyabetik ilaçlar tek başlarına, birbirleriyle veya insülinle kombine olarak oral yoldan kullanılabilir (112,109).

2.7.1. Biguanidler

Biguanidler diyabet tedavisinde 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Bunlardan metformin dünya'nın pek çok ülkesinde olduğu gibi Türkiye'de de kullanımda bulunan tek biguanid'dir. Guanidlerin glikoz düşürücü potansiyeli ilk olarak ortaçağ döneminde, Galega ilaçlarının (sedefotu veya Fransız leylağı özlerinin) Avrupa'da diyabet tedavisinde kullanıldığı zaman tanımlanmıştır. 1957'de metformin(di metil biguanid) ve fenformin(fenetil biguanid) tip 2 diyabet tedavisinde kullanılacak ajanlar olarak tanıtılmıştır. Bununla birlikte laktik asidozla olan güçlü ilişkisi nedeniyle fenformin 1970'lerde ABD dahil olmak üzere çoğu ülkede kullanımdan kaldırılmıştır (113,114)

2.7.1.1 Klinik Farmakoloji

Biguanidler birbirine bağlanmış iki guanidin molekülüdür. Biyoyararlılığı %50-60 kadar olup hızlı bir şekilde ince barsaklardan abzorbe edilir (113,115-117). Sağlam böbrek fonksiyonu güvenli tedavi için zorunludur. Potansiyel tehlike için 2 önemli hücrel mekanizma vardır.1-Biguanidler hücrel solunumu inhibe ederler, 2-Anaerobik glikolizi uyararak laktat oluşumunu uyarır. Bu durum kalp yetersizliği ve ileri ateroskleroz gibi özellikle hipoksik koşulların varlığında önem kazanır. Lipofilik membran elemanlarına bağlanma ve karaciğerde birikme, biguanidlerin toksisitesi için önemlidir (113).

2.7.1.2. Etki Mekanizması

Metforminin kan şekeri düşürücü etkisi yalnızca diyabetiklerde ortaya çıkar, bu yüzden bu ilaçlar antihiperglisemik ilaçlar olarak adlandırılırlar. Bu ilaçların etki mekanizması bugün bile tam anlamıyla açığa kavuşmamış olmakla beraber, multifaktöryel etki tarzı gösterdikleri ve özellikle insülin direnci bulunan vakalarda tercih edilmeleri gerektiği ileri sürülmüştür. Metforminin esas olarak tip 2 diyabette artmış olan karaciğer glukoz üretimini baskılayarak etki gösterdiği, periferik dokularda (özellikle iskelet kasında) glukoz tutulumunu ve insülin etkisini arttırdığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Biguanidler intestinal glukoz emilimini geciktirirler ve dolayısıyla postprandiyal hiperglisemiye engellerler (118,113). Metformin kas ve yağ dokusundaki hücrelerde glukoz taşınması üzerine insülin etkisini güçlendirir. Dolayısıyla yeterli ölçüde insülinin bulunması etki göstermesi bakımından önemlidir. İnsülin sinyal transmisyonunun anahtar enzimi olan tirozin kinaz aktivitesi metformin uygulamasından sonra normalleşmektedir. Metformin hücrel düzeyde insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini düzeltir, GLUT4 taşıyıcılarının sayısını ve aktivitesini artırır (113,114).

Metforminin beta hücreleri üzerine direkt etkisi yoktur. Metformin tedavisinden sonra glikozun uyardığı insülin sekresyonundaki hafif artışın, iyileşen glisemik kontrolün bir sonucu olarak beta hücrelerinde glikoz toksisitesinin azalmasından kaynaklandığı

düşünülmektedir. Metforminin antihiperglisemik etkisinin bir bölümünün yağ dokusunda FFA salınımındaki azalmaya veya lipid oksidasyonundaki azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Tip 2 diyabette uygulanan diğer farmakolojik tedavilerin aksine metformin tedavisi kilo alımıyla ilişkili değildir. Tutarlı bir şekilde klinik çalışmalarda vücut ağırlığında küçük ama anlamlı bir azalma olduğu veya diğer tedavi şekillerine göre vücut ağırlığında anlamlı derecede daha az kilo alımı olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada metformin tedavisi sırasındaki kilo kaybının büyük oranda yağlı dokudaki azalmaya bağlı olduğu saptanmıştır. Bu durum metforminin yağlı doku ve kaslar üzerindeki farklı etkileriyle açıklanmıştır. Metformin kasta insülin duyarlılığını artırırken insülinin yağlı doku üzerindeki antilipolitik etkisini etkilememektedir. Bu durum Metformin'in vücut ağırlığı üzerindeki tüm etkisi enerji harcamasındaki artıştan ziyade kalori alımındaki azalmaya bağlanmaktadır. Vücut ağırlığındaki bu azalma insülin direncini azalttığından bu durum, metforminin insülin direncini iyileştirdiği bir mekanizmayı temsil ediyor olabilir (113,114).

2.7.1.3. Glisemi Kontrolü

Etki mekanizması göz önüne alındığında metformin hemen hemen tüm Tip 2 diyabetiklerin özellikle erken dönemlerinde endikedir. Bu özellikle obez Tip 2 diyabetikler için daha da önemlidir. Ortalama açlık kan şekerini 60-70 mg/dl, ortalama A1c düzeyini ise kötü kontrollü diyabet hastalarında %1.5-2 düşürmektedir (113).

2.7.1.4. Lipid Profili Ve Kardiyovasküler Sistem

Glisemi kontrolünün iyileştirilmesine ek olarak metforminin serum lipid seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Metformin tedavisi, özellikle belirgin hipertrigliseridemi ve hiperglisemisi olan hastalarda ve ayrıca diyabetik olmayan kişilerde dolaşan trigliserid seviyelerinde orta dereceli bir azalma (%10-20) sağlar. Dolaşan toplam kolesterol düzeylerinde küçük (%5-10) azalmalar bildirilmiştir. Lipid profilindeki iyileşmeye ek olarak

metforminin hemostazla ilgili yararlı etkileri bulunmaktadır. Fibrinoliz artar ve fibrinoliz inhibitörü(PAI1) azalır. Dahası trombosit agregasyonu ve dansitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (114).

2.7.1.5. Doz Şeması ve Yan Etkiler

Metforminin başlangıç dozu günde 2 kez 500 mg'dır. Yan etkilerini azaltmak için 2 ana öğünde alınması yararlıdır. Dozaj istenen hedefe ulaşana kadar ya da 3000 mg/gün olana kadar her 1-2 haftada bir artırılmalıdır. Maksimal glukoz düşürücü etki hastaların %80-85'inde 2000 mg/gün dozunda ortaya çıkar. Günlük maksimum dozu 3000 mg'dır. Gastrointestinal yakınmalar (bulantı, kusma, metalik tad ve diyare) olguların %20-30'unda ortaya çıkar. Hastaların %4-5'i metformini tolere edemez. Metforminin B12 vitamini emilimini etkilediği bilinsede klinik önemi yoktur. En önemli yan etkisi laktik asidozdur. Gerçekte bu tehlike abartılmıştır. Olgu sayısı her yıl 100.000 kişi için 3 olarak bildirilmiştir. Deri alerjileri, kan sayımı anormallikleri nadir olarak görülmektedir(113).

2.7.1.6. Kontrendikasyonları

Tüm hipoksik koşullarda (solunum yetersizliği, koroner yetersizlik, Aterosklerotik, iskemik vasküler hastalıklar, anemiler), yaşlılarda ve multimorbid hastalarda kontrendikedir. Alkolizm, karaciğer hastalığı (yağlı karaciğer hariç), Kalp yetmezliği, Hamilelik, Vitamin B12 yetmezliği ve renal fonksiyon bozuklukları da (serum kreatinin değeri erkeklerde>1.5 mg/dl'den, kadınlarda >1.4 mg/dl'den daha fazla ise) kontrendikasyon oluşturur (113).

2.7.2. DPP-IV inhibitörleri

Bu grup ilaçlar glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukozu bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) gibi inkretin hormonların inaktivasyonu önleyerek veya yavaşlatarak tip 2

DM'de düşmüş olan bu hormonların konsantrasyonunu artırarak etkinlik gösterirler. GLP-1 reseptör agonistlerine benzer şekilde özellikle postprandial hiperglisemiye ve de açlık plazma glukoz (APG) seviyelerini düşürürler. Yapılan çalışmalarda GİS yan etkilerinin düşük olduğu, fakat iştahı azaltmadığından kilo kaybı sağlamadığı saptanmıştır. Bir çok DPP-IV inhibitörleri ile ilgili çalışmalar devam etmekle birlikte sitagliptin FDA onayı almıştır (119).

2.7.2.1 Sitagliptin

Sitagliptin, tip 2 DM'de hem monoterapi hemde diğer oral antidiyabetik ajanlarla (metformin, glitazonlar gibi) kombine olarak kullanılabilir. Oral yolla alınabilmesi ve iyi tolere edilmesi büyük avantaj sağlamaktadır. 100 ve 200 mg günlük dozlarda oral olarak verildiğinde A1c ve APG'de belirgin düşme sağlamaktadır. Genellikle iyi tolere edilmekte ve hipoglisemi riskinde artış görülmemektedir. DPP-IV inhibitörlerinden sitagliptin ile metformin kombinasyonu A1c'de % 0,7'lik bir düşme sağlayarak alternatif kombinasyon olarak tedaviye girmiştir. Önümüzdeki yıllarda bunların kullanımı ile bilgi birikimi ve deneyimlerin daha da artması ümit edilmektedir(119).

2.7.2.2. Etki mekanizması

Sitagliptin, DPP-IV inhibitörü olarak adlandırılan oral antihiperglisemiktir. Glisemik kontrolde gözlenen gelişme, aktif inkretin hormonlarının seviyelerinin artması aracılığıyla olabilmektedir. GLP-1 ve GIP gibi inkretin hormonlar, gün boyunca barsak tarafından salgılanır ve yemek yenmesine yanıt olarak düzeyleri yükselir. İnkretinler glukoz homeostazının fizyolojik olarak düzenlenmesinden sorumlu endojen sistemin bir parçasıdır. Kan glukoz konsantrasyonları normal veya yüksek olduğunda, GLP-1 ve GIP insülin sentezini artırır ve siklik AMP dahil hücre içi sinyalleme yolları aracılığıyla pankreastaki beta hücrelerinden insülin salıverilmesi artar. Tip 2 diyabetli hayvan modellerinde, GLP-1 veya DPP-IV inhibitörleri ile tedavinin glukozu beta hücre cevabını geliştirdiği ve insülin biyosentezini ve salıverilmesini uyardığı kanıtlanmıştır. İnsülin seviyeleri daha yüksek

olduğunda, dokuya glukoz alımı artar. Ek olarak, GLP-1 pankreas alfa hücrelerinden glukagon salgısını azaltır. Glukagon konsantrasyonlarının azalması ve insülin seviyelerinin yükselmesi ile karaciğerdeki glukoz üretimi azalır ve bunun sonucunda kandaki glukoz seviyeleri düşer. GLP-1 ve GIP'in etkileri glukozla bağımlıdır. Kandaki glukoz konsantrasyonları düşük olduğunda insülin salıverilmesinin uyarılması ve GLP-1 ile glukagon salgısının baskılanması gözlenmez. Glukoz seviyesi normal konsantrasyonların üstüne çıktığında hem GLP-1 hem de GIP, insülin salıverilmesinin uyarımını artırır. GLP-1 ayrıca, hipoglisemiye normal glukagon cevabı oluşumuna zarar vermez. GLP-1 ve GIP'in etkisi DPP-IV enzimi ile sınırlıdır. DPP-IV enzimi, inkretin hormonları hızlı bir şekilde hidrolize ederek inaktif maddeler üretir. Sitagliptin, DPP-4'ün inkretin hormonları hidrolize etmesini önler, böylece GLP-1 ve GIP'in aktif formlarının plazma konsantrasyonları artar. Artan aktif inkretin seviyeleri ile, sitagliptin insülin salıverilmesini artırır ve glukozla bağımlı olarak glukagon seviyelerini düşürür. Hiperglisemisi olan tip 2 diyabet hastalarında, insülindeki bu değişiklikler ve glukagon seviyeleri A1c azalmasına ve açlık ve yemek sonrası glukoz konsantrasyonlarının düşmesine sebep olur. Sitagliptin DPP-IV enziminin yüksek seçiciliği olan ve güçlü bir inhibitördür (119).

2.7.2.3. Doz şeması

Sitagliptin günde tek doz 100 mg olarak uygulanır. Metformin dozu korunmalı ve sitagliptin eş zamanlı olarak verilmelidir

2.7.2.4. Kontrendikasyonları

Böbrek yetmezliği (orta dereceli veya şiddetli böbrek yetmezliği), karaciğer yetmezliği (şiddetli karaciğer yetmezliği), yaşlılar (75 yaş ve üzeri), hipersensitivite reaksiyonları, akut pankreatit, gebe ve emziren kadınlar

2.8. Diyabetes mellitus'ta İnsülin Tedavisi

Diyabetes mellitus hem akut metabolik ve hem de kronik seyri sırasında mikro ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır (120). Daha önceleri ölümcül seyrederken insülinin 1920'li yıllarda bulunuşu ve klinik kullanıma girmesiyle birlikte DM fatal olmaktan çıkmıştır (121).

2.8.1. İnsülin Glargine

İnsülin glargine'de insülin B zincirinin C terminal ucu iki aminoasit ilavesi ile (arginin) uzatılmış ve A 21'deki asparagin yerine glisin getirilmiştir (A 21 GLY-1331 ARG-1332 ARG-1332 İnsülin). Böylece insülinin izoelektrik noktası 5.4'den 6.7'ye yani nötrale kaydırılması sc enjeksiyon bölgesinde presipitasyon ve kristalizasyona neden olunmakta, absorpsiyonu gecikmekte ve etkisi uzamaktadır. İnsülin glargine, NPH'dan çok daha yavaş ve uzun etkilidir. Belirgin pik etki göstermediğinden hipoglisemik etki ve özellikle nokturnal hipoglisemi daha az olmaktadır. Ultralente insülinle karşılaştırıldığında hastalar arasında plazma glukozu ve insülin kontrasyonlarının daha az değiştiği görülmektedir. Subkutan olarak glargine insülin verildiğinde 6-8 saat içinde ve NPH'dan 2-3 kat daha düşük düzeyde bir konsantrasyona erişir ve plato yaparak değişmeden 24 saat kadar etkisi devam eder. NPH insülinle yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda, günde tek enjeksiyon şeklinde verilen glargine insülinin, günde 1-2 kez enjeksiyon şeklinde verilen NPH'e göre daha iyi glisemik kontrol sağladığı ve hipogliseminin daha az görüldüğü saptanmıştır. İnsülin reseptörlerinin bağlanma afinitesi ile yan etkileri ve antikor oluşturma gücü diğer insülinlerden farklı değildir. IGF-1 reseptörlerine bağlanma afinitesi ise oldukça fazladır. Bu nedenle yapılan deneysel çalışmalarda IGF-1 reseptörlerine bağlanma afinitesindeki artışın çok yüksek dozlarda olduğu ve bu durumun mitojenik aktivite artışına neden olmayacağı ileri sürülmektedir. Glargine berrak, asidik bir solüsyon olması nedeni ile regüler insulin gibi nötral pH'daki insülin preparatları ile karıştırılmamalıdır(120,121).

2.8.1.1 Yan Etkiler

2.8.1.1.1 Hipoglisemi

İnsülin tedavisinde genel olarak en sık görülen yan etki olan hipoglisemi, insülin dozu insülin gereksinimine göre çok yüksekse ortaya çıkabilir. Şiddetli hipoglisemik ataklar, özellikle tekrarlayan ataklar ise, nörolojik hasarlara yol açabilir. Uzayan veya şiddetli hipoglisemik epizodlar yaşamı tehdit edici olabilir. Bir çok hastada, nöroglikopeni belirti ve semptomları adrenerjik karşı-düzenleme belirtilerini takip eder. Genellikle, kan glukozundaki düşüş ne kadar fazla ve hızlı olursa, karşı düzenleme etkisi ve bunun semptomları da o kadar belirgin olur (120,121).

2.8.1.1.2. Alerjik reaksiyon

İnsüline karşı erken tip alerjik reaksiyonlar nadirdir. İnsüline (insülin glarjin dahil) ya da bileşenlerine karşı bu tip reaksiyonlar, örneğin, yaygın deri reaksiyonları, anjiyoödem, bronkospazm, hipotansiyon ve şok ile bağıntılı olabilir ve yaşamı tehdit edici olabilir. İnsülin uygulaması insülin antikorlarının oluşmasına neden olabilir. Klinik araştırmalarda, insan insülini ve insülin glarjin ile çapraz reaksiyon veren antikorlar hem NPH insülin hem insülin glarjin tedavi gruplarında aynı sıklıkta gözlenmiştir (120,121).

2.8.1.1.3 Sinir sistemi bozuklukları

Çok nadir olarak tat duyusu bozukluğu rastlanılmıştır.

2.8.1.1.4. Deri Ve Subkutan Doku Bozuklukları

Diğer insülin tedavilerinde olduğu gibi, Lantus içeren tedavi şemalarının kullanımıyla da enjeksiyon yerinde lipodistrofi oluşabilir ve lokal olarak insülin absorpsiyonu gecikebilir. Enjeksiyon yerlerinin devamlı olarak değiştirilmesi bu reaksiyonların azaltılmasında veya önlenmesinde yardımcı olabilir (120,121).

2.8.1.1.5. Pozoloji

Her gün aynı saatte olmak Őartıyla, günün herhangi bir saatinde, günde bir kez uygulanmalıdır. İnsülin glarjin dozu ve uygulanım zamanı kişiye göre ayarlanmalıdır. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında, İnsülin glarjine oral etkili antidiyabetiklerle beraber uygulanabilir (120).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran tip 2 diyabetes mellitus'u olan ve sadece metformin ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastalar arasından seçilen 30 kadın, 29 erkek olmak üzere toplam 59 hasta yazılı ve sözlü onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Harran Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Hastalar yaş, vücut kitle indeksi (BMI) ve cinsiyet açısından benzer iki gruba randomize edildi. Randomizasyon sonucunda 15 kadın ve 15 erkek hastadan oluşan toplam 30 kişilik birinci gruba metformin+insülin glargin 3 ay boyunca verildi. 15 kadın ve 14 erkek hastayı içeren toplam 29 hastadan oluşan ikinci gruba ise metformin+sitagliptin 3 ay verildi. Birinci gruptan 2 kadın ve 3 erkek ve İkinci gruptan da 2 kadın ve 2 erkek hasta takipsizlik nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma, birinci gruptan 25 hasta (13 kadın, 12 erkek) ve ikinci gruptan da 25 hasta (13 kadın, 12 erkek) olmak üzere toplam 50 hasta (26 kadın, 24 erkek) ile tamamlandı. Ayrıca Tip 1 Diyabetes Mellitus, Aşırı Obezite (BMI: 40 kg/m² ve üzeri), Karaciğer ve Renal yetmezliği olanlar, Sigara kullanım öyküsü, 18 yaş altı ve 65 yaş üzeri kişiler ile Gebeler ve Emzirenler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma başlangıcında tüm hastaların başvuru anında ayrıntılı öykü, fizik muayene ile demografik bilgiler alındı. Tüm olguların boy, kilo, kan basıncı ve fizik muayene değerlendirildi. Normal poliklinik değerlendirmesinde rutin uygulanan biyokimyasal ve hormonal değerleri (açlık plazma glukozu, A1c, üre, kreatinin, lipid profili, elektrolitler, insülin, c-peptid, ve tam kan sayımı) incelendi. Her hastadan 7'şer cc venöz kan örneği alınıp biyokimya tüpüne konuldu. Venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve serum örnekleri özel kutulara konularak çalışma zamanına kadar -80 °C'de derhal saklandı. Daha sonra hastalara birinci gruba metformin oral 2x1 tb (Glukofen 1000 mg, Sandoz® İlaç Sanayi)+İnsülin Glargine 0.2 U/kg subkutan 1x1 (Lantus SoloStar® Sanofi-aventis® İlaç Sanayi) ikinci gruba da metformin oral 2x1 tb (Glukofen 1000 mg, Sandoz® İlaç Sanayi)+Sitagliptin oral 1x1 (Januvia 100 mg, Merck Sharp & Dohme® İlaç Sanayi) verildi. Hastalar aylık takiplere çağrıldı ve her vizitte hastalar ayrıntılı bir fizik muayeneden geçirilip, ilaç yan etkisi ve istenmeyen olay açısından sorgulandı. Her kontrolde

hastanın karaciğer ve kas enzimlerine (AST, ALT, CK) bakıldı. Hastaların tedavi ve takibe uyumunu arttırmak için her kontrolde ilaçları yeniden gözden geçirilip dozları ve kullanım şekilleri hatırlatıldı. Hastaların ilaçları 3 ay boyunca aralıksız kullanmaları sağlandı. 3. ayın sonunda hastalar yeniden çağrılıp gece en az 10 saatlik açlığı takiben sabah 08:00-10:00 saatleri arasında 7'şer cc venöz kan örneği alınıp biyokimya tüplerine konuldu 2. venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve serum örnekleri çalışma zamanına kadar -80 °C'de derhal saklandı.

3.2. Yöntem ve Ölçümler

Trigliserid, LDL, HDL ve total kolesterol değerleri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında, Roche® marka Cobas Integra 800® otoanalizöründe spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Total Antioksidan Kapasite (TAK) Erel yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntem tam otomatik olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur. Bu ölçüm yönteminde 2,2' azinobis (3- ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) radikali (ABTS radikali) kullanılmaktadır. ABTS radikali, antioksidan konsantrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybetmektedir. Bu renk değişikliği, absorbans değeri 660 nm'de ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Bu ölçüm yönteminin prensibi hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün ABTS⁺ molekülüne okside olması ilkesine dayanmaktadır. 30 mmol/L asetat tamponu ve pH:3.6'da koyu yeşil renkte olan radikalın, asetat tamponu 0.4 mmol/L ve pH:5.8 olduğunda rengi açılmaktadır. Renk değişimi ile örnek içerisindeki antioksidan miktarı arasında ters korelasyon bulunmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilmekte olup, ölçüm değeri Trolox equivalent/L cinsinden verilmektedir (122).

Total Oksidan Seviye (TOS) Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntem ile ölçüldü. Reaktif 1, 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır. Reaktif 2, ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihidrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır. Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine

kompleksini ferrik iyonu oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (123).

Birim; $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv. / L

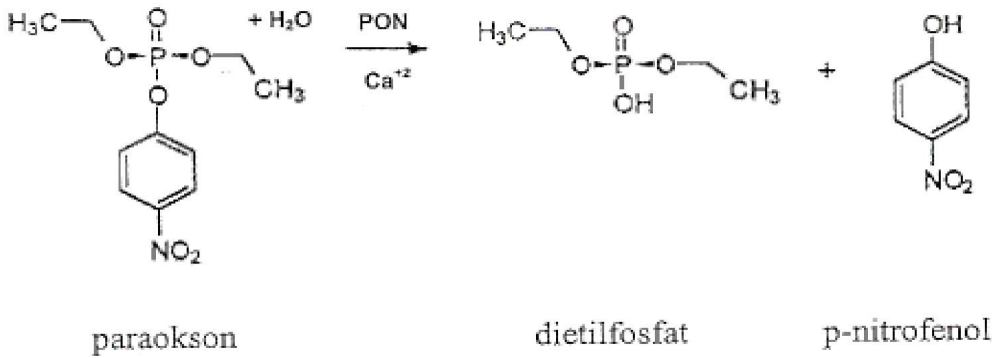
Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ise, Total Oksidatif Seviye (TOS)/Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.

$\text{OSİ} = \text{TOS} / \text{TAK}$ [AU (Arbitrary Unit)]

Lipid hidroperoksit (LOOH) ölçümü ise Khelifa arab ve arkadaşları tarafından geliştirilen metod ile çalışıldı. Bu metod, asidik ortamda lipid hidroperoksitlerin ferröz iyonlarını ferrik iyonlarına dönüştürmesi ve ferrik iyonların Xylenol orange ile 560 nm' de renk oluşturması ilkesine dayanır (127).

Birim; $\mu\text{mol/L}$

Paraoksonaz aktivitesi, Furlong (124,125) ve Mackness' in (126) metodları kullanılarak ölçüldü. Paraoksonaz'ın katalizlediği reaksiyon aşağıda Şekil 2. 'de görüldüğü gibidir; Arildialkil fosfat+ H_2O \rightarrow Dialkil fosfat+aril alkol



Şekil 2: Paraokson üzerinden paraoksonaz aktivitesinin tayini

Paraoksonaz enzim aktivitesi ölçümünde substrat olarak paraokson (0,0- diethy -0-p-nitropheny phosphate), arilesteraz ölçümünde ise substrat olarak fenil asetat kullanılmıştır. Paraoksonaz aktivite ölçümünde 5 mM CaCl_2 ve 7 mM paraokson ihtiva eden pH=8 olan 100

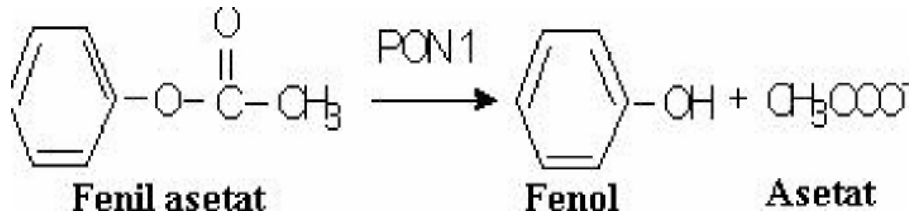
mM Tris-HCl tamponu kullanılarak; Paraoksonaz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenol'ün 412 nm deki oluşumu ölçülerek, paraoksonaz aktiviteleri incelenmiştir.

Birim; U/L

Arilesteraz aktivitesi, Furlong (124,125) ve Mackness' in (126) metodları ullanılarak ölçüldü. Arilesteraz'ın katalizlediği reaksiyon aşağıda şekil 3.'de görüldüğü gibidir.

Arilesteraz aktivitesi ölçümleri için ise 2 mM CaCl₂ ihtiva eden 100 mM Tris-HCl; pH=8 tamponu kullanılarak; substrat olarak paraokson yerine son konsantrasyonu 13 mM olacak şekilde fenilasetat ilave edilmiştir ve arilesteraz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenol 270 nm de Techcomp 8500 11 uv/vis spektrofotometresinde ölçülmüştür. Paraoksonaz aktivitesi için 1 ünite, 1 mikromol p-nitrofenol/ml serum/dk; arilesteraz aktivitesi için 1Unite, 1 mikromol fenol/ml serum/dk. olarak tanımlanmıştır.

Birim; U/L



Şekil 3: Fenilasetat üzerinden arilesteraz aktivitesinin tayini

3.3. İstatistik

Veriler Windows ile uyumlu SPSS® 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Başlangıç ve bitiş parametreleri arasındaki homojen dağılım gösteren ve göstermeyen değerler için sırasıyla Paired T Test ve Wilcoxon Testleri, iki grup arasındaki farklılıkları sırasıyla Independent T Test ve Mann-Whitney U Test ile; iki grup arasındaki kategorik parametrelerdeki değişim ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Çalışmamızda kullanılan parametrelerin birbirleri ile ilişkilerine ve ilişkinin yönüne bakmak için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standard deviasyon olarak belirtildi ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan tip 2 diyabetli 50 hasta değerlendirmeye alındı. Metformin+İnsülin Glargin grubunda (Grup 1) (n=25) hastaların yaş ortalaması 51.6 ± 6.5 Metformin+Sitagliptin grubunda (Grup 2) (n=25) hastaların yaş ortalaması ise 52.6 ± 6.7 idi. Başlangıç BMI değerleri grup 1’de 29.9 ± 3.22 grup 2’de 29.01 ± 3.4 idi. Cinsiyet olarak grup 1’de 12 erkek (%48) ve 13 kadın (%52), grup 2’de 12 erkek (%48) ve 13 kadın (%52) hasta vardı.

Çalışmaya alınan iki grup arasında Yaş, Diyabet süresi, Sistolik kan basıncı (SKB), Diastolik kan basıncı (DKB), APG, A1c, İnsülin, C-peptid, Hemoglobin, Üre ve Kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grubun tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Grupların tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametre	Metformin+İnsülin Glargin Grubu (Grup 1)	Metformin+Sitagliptin Grubu (Grup 2)	p değeri
Hasta yaşı	51.6 ± 6.5	52.6 ± 6.7	AD
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	13/12	13/12	AD
Diyabet süresi (yıl)	4.6 ± 2.2	4.4 ± 2.3	AD
BMI (kg/m^2)	29.9 ± 3.22	29.01 ± 3.4	AD
Kilo (kg)	81.7 ± 9.1	79.28 ± 8.58	AD
SKB (mmHg)	119.6 ± 9.8	120.6 ± 9.9	AD
DKB (mmHg)	74.6 ± 8.2	73.2 ± 7.2	AD
A1c (%)	9.7 ± 1.7	9.1 ± 1.4	AD
APG (mg/dl)	195.8 ± 63.5	176.6 ± 56.4	AD
İnsülin ($\mu\text{IU}/\text{mL}$)	11.8 ± 4.5	11.3 ± 5.4	AD
C-peptid (ng/mL)	3.2 ± 1.02	2.87 ± 1.00	AD
Üre (mg/dl)	29.4 ± 8.8	30.3 ± 8.2	AD
Hemoglobin (gr/dl)	13.5 ± 1.6	13.1 ± 1.9	AD

AD: Anlamlı Değil, APG: Açlık Plazma Glukozu, BMI: Vücut Kitle İndeksi, DKB: Diastolik Kan Basıncı, A1c: Glikozile Hemoglobin, SKB: Sistolik Kan Basıncı

Her iki grubun tedavi öncesi (TÖ) ve sonrası (TS) laboratuvar değerleri değerlendirildiğinde Grup 1’de APG, A1c, TG, BMI, kilo, TOS, OSI, ARE, PON1 ve LOOH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (tablo 5). TAK, kolesterol, HDL ve LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 5). Grup 2’de ise A1c, HDL, TG, TAK, TOS, OSI, PON1, ARE ve LOOH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (Tablo 6). APG, kolesterol, LDL, BMI ve kilo değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri ve p değeri Tablo 5 ve 6’da gösterilmiştir.

Tablo 5. Grup 1 (metformin+insülin glargin) tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
APG (mg/dl)	195.8±63.5	149.7±44.9	0.004
A1c (%)	9.7±1.7	8.5±1.7	<0.001
TG (mg/dl)	239.9±112.5	178±75.64	0.008
Kolesterol (mg/dl)	196.8±38.1	196.6±40.6	AD
LDL (mg/dl)	108.6±32.3	119.3±35.6	AD
HDL (mg/dl)	40.1±8.9	41.6±7.6	AD
BMI (kg/m ²)	29.9±3.22	30.2±3.24	0.001
Kilo (kg)	81.7±9.1	82.4±9.1	0.001
TAK (mmol troloxEqv./L)	0.64±0.04	0.68±0.16	AD
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	15.0±3.6	12.0±3.1	0.002
ARE (U/L)	72.7±16.3	87.1±16.9	0.008
PON1 (U/L)	172.6±32.4	194.8±37.9	0.015
OSİ (AU)	2.37±0.55	1.82±0.54	0.002
LOOH (µmol/L)	10.58±2.75	8.67±2.20	0.017

AD: Anlamlı Değil, APG: Açlık Plazma Glukozu, ARE: Arilesteraz, A1c: Glikolize Hemoglobin, BMI: Vücut Kitle İndeksi, LOOH: Lipit Hidroperoksit, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, PON1: Paraoksonaz, TAK: Total Antioksidan Kapasite, TOS: Total Oksidan seviye

Tablo 6. Grup 2 (metformin+sitagliptin) tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
APG (mg/dl)	176.6±56.4	153.2±52.3	AD
A1c(%)	9.1±1.4	8.09±1.3	<0.001
TG (mg/dl)	210.8±96.2	162.7±57.4	0.012
Kolesterol (mg/dl)	181.2±40.2	183.9±34.1	AD
LDL (mg/dl)	101.2±34.1	108.6±27.8	AD
HDL (mg/dl)	37.9±7.1	42.8±7.9	0.001
BMI(kg/m ²)	29.01±3.4	28.93±3.4	AD
TAK (mmol troloxEqv./L)	0.57±0.09	0.66±0.11	0.002
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	15.6±3.84	11.98±1.94	0.001
OSI (AU)	2.79±0.71	1.86±0.38	<0.001
ARE (U/L)	92.5±15.1	81.3±12.9	0.011
PON1 (U/L)	180.5±21.1	166.8±23.6	0.036
LOOH (µmol/L)	10.97±2.27	8.31±1.3	<0.001

AD: Anlamlı Değil, APG: Açlık Plazma Glukozu, ARE: Arilesteraz, A1c: Glikolize Hemoglobin, BMI: Vücut Kitle İndeksi, LOOH: Lipit Hidroperoksit, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, PON1: Paraoksonaz, TAK: Total Antioksidan Kapasite, TOS: Total Oksidan Seviye

Her iki grupta tedavi sonrası değişim yüzde değişim olarak hesaplandı. Grup 1’de APG %17, A1c %12, TG %7, TOS %18, LOOH %31, OSİ %18 oranında azalırken; TAK %8, PON1 %12, ARE %26, HDL %6, LDL %17, kolesterol %2, BMI %9, kilo %9 oranında arttı. Grup 2’de ise APG %7, %A1c %11, TG %7, TOS %17, LOOH %36, OSİ %28, ARE %10, PON1 %7, BMI %3, kilo %2 oranında azalırken; TAK %18, HDL %14, LDL %20, kolesterol %5 oranında arttı. Her iki grubun yüzde değişimleri karşılaştırıldığında grup 1’de BMI, Kilo,

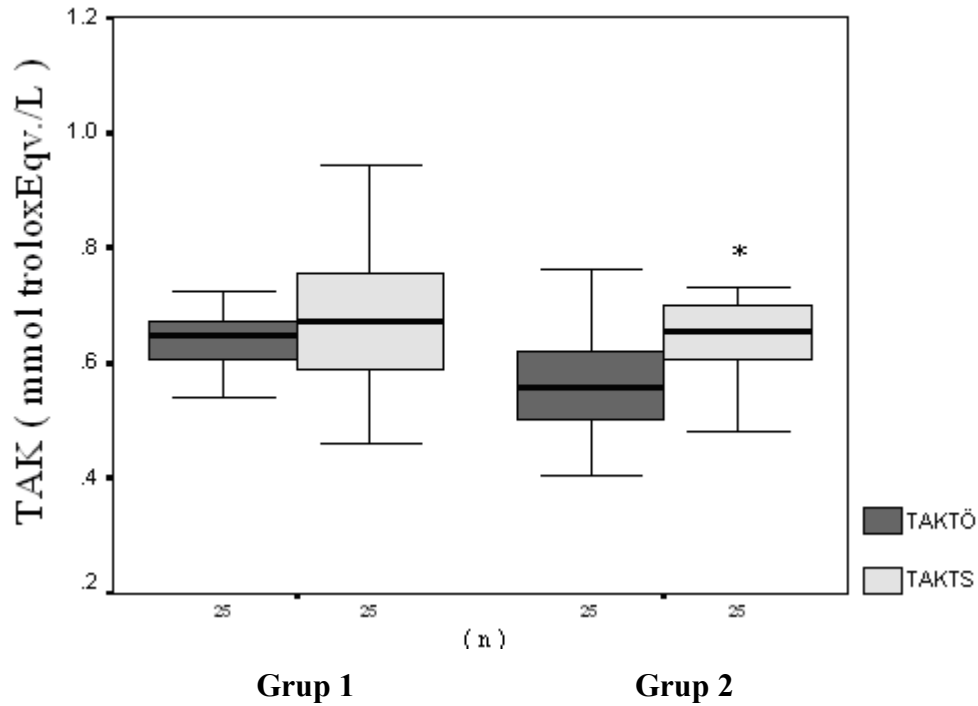
ARE ve PON1’de artış olduğu görülürken grup 2’de ise bu değerlerin azaldığı görüldü ve bu parametrelerin yüzde değişimleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$). Her iki grubun tedavi sonrası değerlerinin Yüzde (%) değişimlerinin karşılaştırılması tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Grup 1 (metformin+insülin glargin) ve Grup 2 (metformin+sitagliptin) hastalarında tedavi sonrası değerlerdeki yüzde (%) değişimlerin karşılaştırılması

Parametre	Grup 1(%)	Grup 2(%)	p değeri
APG (mg/dl)	-16.9 ± 34.8	-7.0 ± 37.2	AD
A1c (%)	-12.0 ± 12.6	-11.0 ± 10.8	AD
TG (mg/dl)	-7.1 ± 48.2	-7.3 ± 46.8	AD
Kolesterol (mg/dl)	2.2 ± 23.0	4.5 ± 26.0	AD
LDL (mg/dl)	17.0 ± 99.0	20.0 ± 49.0	AD
HDL (mg/dl)	6.0 ± 20.9	14.0 ± 17.4	AD
BMI (kg/m ²)	9.0 ± 1.1	-3.0 ± 0.9	<0.001
Kilo(kg)	9.0 ± 1.1	-2.0 ± 0.9	0.001
TAK (mmol troloxEqv./L)	7.5 ± 26.0	18.0 ± 26.1	AD
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv./L)	-18.0 ± 27.5	-17.0 ± 32.2	AD
OSİ (AU)	-18.0 ± 33.3	-28.0 ± 29.8	AD
ARE (U/L)	26.0 ± 37.5	-9.8 ± 19.9	0.001
PON1 (U/L)	12.0 ± 21.0	-6.5 ± 15.8	<0.001
LOOH (µmol/L)	-31.0 ± 54.8	-36.0 ± 36.6	AD

AD: Anlamlı Değil, APG: Açlık Plazma Glukozu, ARE: Arilesteraz, A1c: Glikolize Hemoglobin, BMI: Vücut Kitle İndeksi, LOOH: Lipit Hidroperoksit, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, PON1: Paraoksonaz, TAK: Total Antioksidan Kapasite, TOS: Total Oksidan Seviye

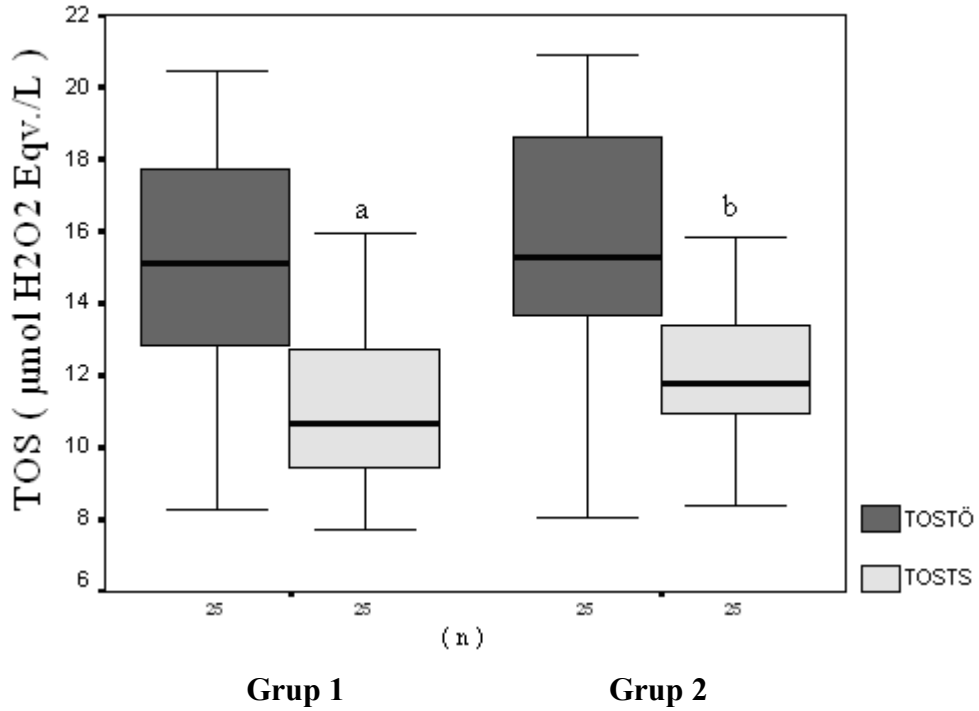
TAK'ın tedavi öncesi Grup 1'de ortalama değeri 0.64 ± 0.04 mmol troloxEqv./L iken tedavi sonrasında 0.68 ± 0.16 mmol troloxEqv./L'ye yükseldiği görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.215$, Tablo 5). TAK'ın tedavi öncesi Grup 2'de ortalama değeri 0.57 ± 0.1 mmol troloxEqv./L iken tedavi sonrasında 0.66 ± 0.11 mmol troloxEqv./L'ye yükseldiği görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.002$, Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası TAK değerleri Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası TAK değerleri

*: $p=0.002$, tedavi öncesine göre

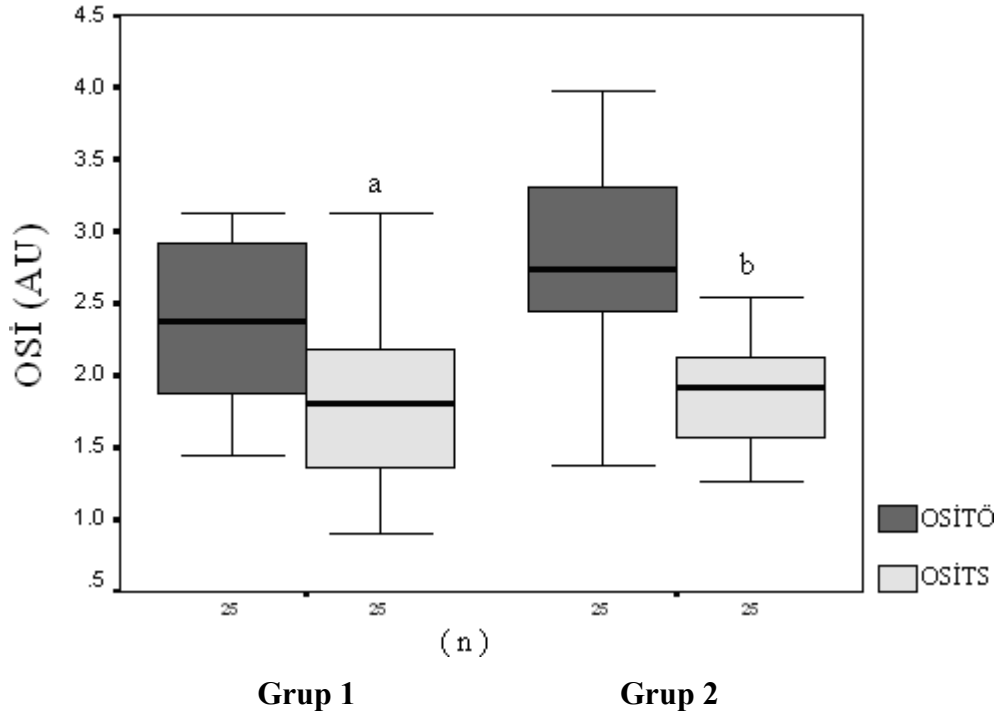
TOS'un tedavi öncesi Grup 1'de ortalama değeri 15.0 ± 3.6 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L'iken tedavi sonrasında 12.0 ± 3.1 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L'ye düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.02$, Tablo 5). TOS'un tedavi öncesi Grup 2'de ortalama değeri 15.6 ± 3.84 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L'iken tedavi sonrasında 11.98 ± 1.94 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L'ye düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$, Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası TOS düşüşü Şekil 5'da gösterilmiştir.



Şekil 5. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası TOS değerleri

- a
: $p=0.02$, tedavi öncesine göre
- b
: $p=0.001$, tedavi öncesine göre

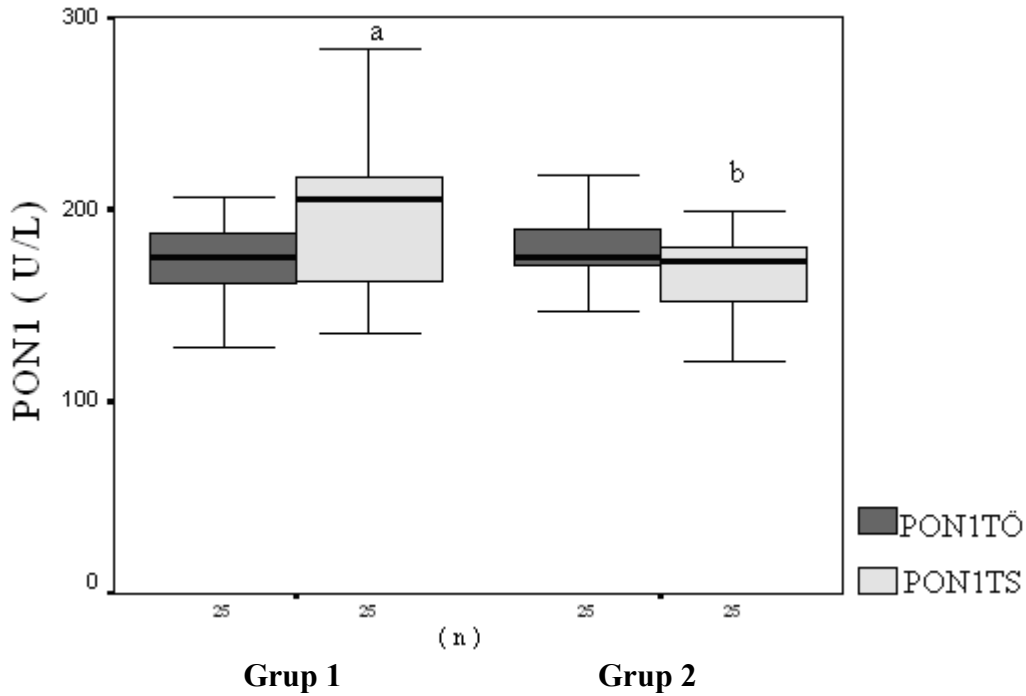
OSİ'nin tedavi öncesi Grup 1'de ortalama değeri 2.37 ± 0.55 iken tedavi sonrasında 1.82 ± 0.54 'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.002$, Tablo 5). OSİ'nin tedavi öncesi Grup 2'de ortalama değeri 2.13 ± 0.64 iken tedavi sonrasında 1.84 ± 0.53 'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p<0.001$, Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası OSİ'nin düşüşü Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası OSİ değerleri

- a : $p=0.002$, tedavi öncesine göre
b : $p<0.001$, tedavi öncesine göre

PON1'in tedavi öncesi Grup 1'de ortalama değeri 172.6 ± 32.4 U/L iken tedavi sonrasında 194.8 ± 37.98 U/L'ye arttığı görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.015$, Tablo 5). PON1'in tedavi öncesi Grup 2'de ortalama değeri 180.5 ± 21.1 U/L iken tedavi sonrasında 166.8 ± 23.6 U/L'ye düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.036$, Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası PON1 artış ve düşüşü Şekil 7'de gösterilmiştir.

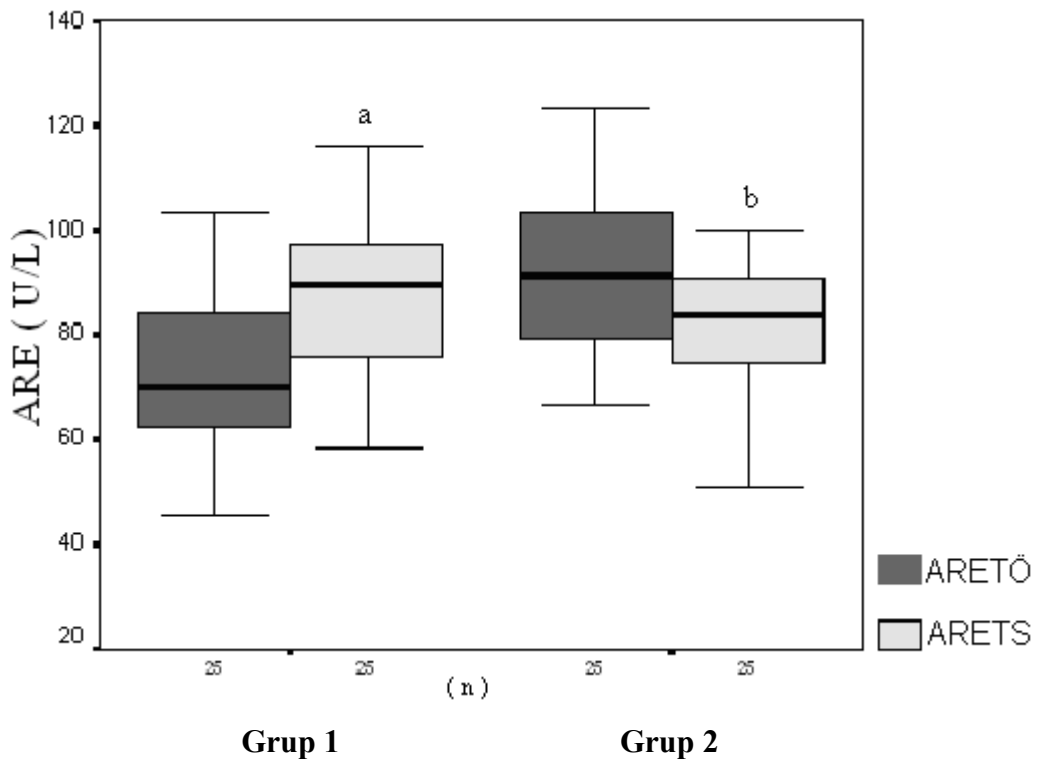


Şekil 7. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası PON1 değerleri

a : $p=0.015$, tedavi öncesine göre

b : $p=0.036$, tedavi öncesine göre

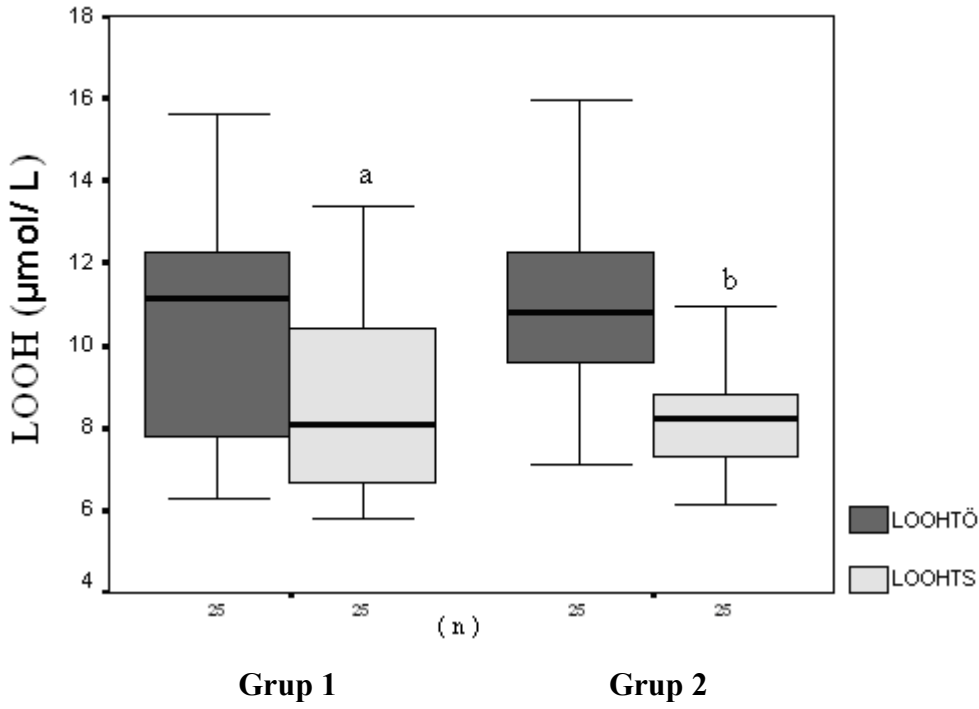
ARE'nin tedavi öncesi grup 1'de ortalama değeri 72.7 ± 16.3 U/L iken tedavi sonrasında 87.1 ± 16.9 U/L'e artışı görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0.008$, Tablo 5). ARE'nin tedavi öncesi grup 2'de ortalama değeri 92.5 ± 15.1 U/L iken tedavi sonrasında 81.3 ± 12.9 U/L'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0.011$, Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ARE artış ve düşüşü Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası ARE değerleri

- a
: $p=0.08$, tedavi öncesine göre
- b
: $p=0.011$, tedavi öncesine göre

LOOH'un tedavi öncesi grup 1'de ortalama değeri 10.58 $\mu\text{mol/L}$ iken tedavi sonrasında 8.67 $\mu\text{mol/L}$ 'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0.017$, Tablo 5). LOOH'un tedavi öncesi grup 2'de ortalama değeri 10.97 $\mu\text{mol/L}$ iken tedavi sonrasında 8.31 $\mu\text{mol/L}$ 'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p<0.001$, Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası LOOH düşüşü Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası LOOH değerleri

a : $p=0.017$, tedavi öncesine göre

b : $p<0.001$, tedavi öncesine göre

Çalışmaya katılan tüm hastalar göz önüne alındığında APG ile LOOH arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bulundu ($r:0.388$, $p=0.005$). A1c ile LOOH arasında pozitif bir korelasyon bulundu ($r:0.313$, $p=0.027$). BMI ile ARE ve PON1 arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bulundu (sırasıyla $r:0.297$, $p=0.036$ ve $r:0.358$, $p=0.011$) TG ile TAK arasında negatif ve PON1 arasında pozitif bir korelasyon bulundu (sırasıyla $r:-0.293$, $p=0.039$ ve $r:0.283$, $p=0.047$). Her iki grubun parametrelerinin korelasyon analizleri tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Her iki grubun parametrelerinin korelasyon analizi

Parametre		TAK	OSİ	TOS	LOOH	ARE	PON1
APG	r	-0.014	-0.178	-0.195	0.388	-0.081	-0.219
	p	0.923	0.216	0.176	0.005	0.578	0.126
A1C	r	-0.247	0.083	-0.167	0.313	-0.019	-0.007
	p	0.083	0.568	0.248	0.027	0.893	0.961
BMI	r	-0.179	0.114	0.054	-0.175	0.297	0.358
	p	0.213	0.430	0.709	0.225	0.036	0.011
T.KOL	r	0.250	-0.181	-0.025	-0.027	-0.027	-0.192
	p	0.080	0.208	0.866	0.853	0.851	0.181
HDL	r	0.157	-0.080	-0.128	0.018	-0.184	-0.213
	p	0.277	0.580	0.374	0.900	0.200	0.137
TG	r	-0.293	0.260	0.103	0.156	0.066	0.283
	p	0.039	0.069	0.477	0.281	0.650	0.047
LDL	r	0.147	-0.138	-0.039	0.046	0.032	0.015
	p	0.308	0.341	0.790	0.750	0.825	0.917

APG: Açlık Plazma Glukozu, ARE: Arilesteraz, A1c: Glikolize Hemoglobin, BMI: Vücut Kitle İndeksi, LOOH: Lipit Hidroperoksit, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, PON1: Paraoksonaz, TAK: Total Antioksidan Kapasite, TOS: Total Oksidan seviye

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabetes Mellitus ve komplikasyonları günümüzde en sık görülen hastalıklardandır ve insidansı giderek artmaktadır. Tip 2 diyabetes mellitus'lu hastalarda sık görülen aterosklerozun ve diyabete özgü komplikasyonların temelinde vasküler hasarlanma, vasküler hasarlanmanın temelinde de insülin direnci ile sıkı birliktelik gösteren endotel disfonksiyonu yatmaktadır. Endotel disfonksiyonunun temelinde ise, pek çok moleküler mekanizmaları farklı noktalardan etkileyen ya da birçok hücrel sinyalizasyon yollarının kavşağında yer aldığına inandığımız oksidan/antioksidan durumun kritik rol oynadığını düşünmekteyiz. Bu düşünceden hareketle antidiyabetik ilaçların oksidatif/antioksidatif denge üzerindeki rollerini ve etkinlik farklılıklarını araştırmayı amaçladık.

Bizim bu çalışmamızda, Tip 2 DM hastalarında sadece metformin ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan 50 hasta iki gruba ayrıldı. Birinci gruba Metformin+Sitagliptin, İkinci gruba ise Metformin+İnsülin glargine verildi. Tip 2 DM hastalığının tedavisinde metformine eklenen inkretin sistemini hedef alan ilaçlardan DPP-IV inhibitörü sitagliptin hem oldukça yeni hem de etkin olması özellikleriyle çalışmamıza dahil edildi ve insülin glargin ile karşılaştırıldı. 3 aylık takip süresi sonunda her iki gruptaki hastalardan da çalışma başı ve sonunda elde edilen TAK, TOS, OSİ, LOOH ve paraoksonaz/arilesteraz(PON1) parametreleri üzerine etkileri açısından karşılaştırdık.

Sağlıklı bir organizmanın toplam oksidan ve antioksidan düzeyleri bir denge halindedir. Oluşan eksojen ve endojen oksidanlar belirli düzeyi aşarsa veya antioksidanlar bu oksidanlara karşı yetersiz kalırsa denge oksidanlar lehine bozulur ve oksidatif stres ortaya çıkar. Normalin üzerinde oluşan serbest oksijen radikalleri, organizmanın yapısal elamanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nukleik asitler ve yararlı pek çok enzime zarar vererek kalıcı hasara yol açarlar (128). Hücrenin korunma mekanizmaları, serbest radikal oluşumunu engelleyerek, oksidan maddeleri daha az toksik ürünlere çevirerek, serbest radikalleri yaşamsal önemi olan yapılardan uzaklaştırarak ve moleküler hasarını tamir ederek etkili olmaktadır (129).

Diyabet ve komplikasyonlarının patogeneğinde rol oynayan artmış oksidatif stresin kaynağı olarak; kronik hiperglisemiye sekonder glukozun otooksidasyonu, sorbitol yolunun

aktivitesi ve bu yolda NADPH tüketimi, proteinlerin progresif glikasyonu ve sonunda AGE oluşumu, hipergliseminin yol açtığı psödohipoksi hali, protein kinaz C'nin aktivasyonu, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres gibi çeşitli mekanizmalar gösterilmiştir (130-133). Bunlara ilave olarak hipergliseminin hem reaktif oksijen türlerinin üretimini arttırdığı hem de doğal antioksidan savunma mekanizmasını bozduğu bildirilmiştir (172).

Hipergliseminin oksidatif stres ve ateroskleroza zemin hazırladığı düşünülürse, DM'li olgularda serum PON1'in rolü ortaya çıkar. PON1192RR ve PON155LL genotipleri insülin dependent diyabetes mellitus (IDDM)'li olgularda daha sık görülmüştür. Ancak yapılan bir çalışmada DM, böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemi gibi KAH ile ilişkisi olduğu bilinen hastalıklarda düşük serum PON1 aktivitesinin genotipten bağımsız olduğu belirtilmiştir(135). Diyabetiklerde PON1'in azalma mekanizması tam bilinmemektedir. Fakat artmış glukoz konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Glikasyon hem PON 1'i inaktive eder hem de HDL üzerindeki lipid peroksidasyonunu artırır. Yüksek glukoz seviyesi olan sağlıklılarda da PON1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir(136). Bizim çalışmamızda özellikle Metformin+İnsülin glargin grubunda hiperglisemi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kontrol altına alınmıştır ve PON1 ve ARE aktiviteleri de anlamlı oranda artış göstermiştir. Buda bize diyabetik hipergliseminin PON1 enzimi üzerinde inaktivite edici etkisini önceki çalışmaları teyit ederek göstermiştir. Fakat 2. çalışma grubumuz Metformin+Sitagliptin grubunda ise PON1 ve ARE enzim aktivitelerinde tedavi sonrası birinci grubumuzda olduğu gibi artış beklerken düşme tespit edildi. Bu grubumuzda hiperglisemide düşme göstermesine rağmen 3 aylık tedavi sonrasında tespit ettiğimiz bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Dolayısıyla PON1 aktivitelerinde tespit edilen aktivite azalması zayıf bir ihtimalde olsa hiperglisemik süreçlerin bu grubumuzda tam anlamıyla kontrol altına alınamamış olması ihtimalinden söz etmek durumundayız. Ayrıca bu enzimin HDL ve LDL üzerinde oksidatif hasarı önleyici rolünü özellikle okside LDL'leri temizleyici yok edici etkisini göz önüne alırsak bu tedavi grubumuzda her iki enzimimizinde antioksidan özelliklerinden dolayı daha fazla tüketildiğini söyleyebiliriz. Bu özelliğin insülin grubuna göre farklı olmasının nedeni olarak da hem o grupta hiperglisemik prosesin tamamiyle kontrol altına alınmış olmasının hem de insülinin lipid metabolizması üzerindeki anabolik etkilerinin rolünün de olabileceği ihtimalini düşünebiliriz.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda oksidatif stres artışının pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı anlaşılmaya başlanmıştır. Bu hastalıklardan biri de diyabettir. Deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda yapılan çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun arttığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda oksidatif stres artışının diyabetin etiolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca uzamış oksidatif stresin ve antioksidan kapasitedeki değişikliklerin diyabete bağlı kronik komplikasyonların ortaya çıkışıyla da ilgili olduğu vurgulanmaktadır (137-139).

Malondialdehit (MDA) serbest oksijen radikallerinin dokulara etkisi ile oluşan ve lipid peroksidasyonu esnasında bir dizi reaksiyon sonucu meydana gelen, oldukça reaktif bir metabolik üründür. Plazma MDA düzeyinin belirlenebilmesi dokulardaki lipid peroksidasyonunun ve dolayısıyla oksidatif stresin hassas göstergelerinden birisidir. Halifeoğlu İ. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip 2 diyabetik hastaların tedavi sonrası dönemde MDA düzeyinin düştüğü buradan da oral antidiyabetik ilaç kullanan veya insülin enjeksiyonu sonucu kan glukoz düzeyi düşürülen kişilerde lipid peroksidasyonunun azalma gösterdiği saptanmıştır (140). Bizim çalışmamızda lipidler üzerindeki oksidatif hasarı TOS yanında LOOH parametresiyle de değerlendirdik ve tedavi ile her iki parametrenin anlamlı oranda azaldığını tespit ettik.

Diyabette serbest radikallerin ve oksidatif stresin rolü 1980 yılından beri geniş çapta tartışılmaya devam etmektedir (141). Salonen ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, tip 2 diyabette doğal alfa tokoferol düzeylerinde azalma bulunmuştur (142). Valabhji ve arkadaşları diyabetlilerle nondiyabetikleri karşılaştırmışlar ve Trolox dengi antioksidan kapasite ile ölçülen değerlerde diyabetlilerde antioksidan durumda azalma saptamışlardır (143). Pek çok çalışmada diyabetik komplikasyonlar ile lipid peroksidasyonu arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Lipid peroksidasyonundan koruyucu mekanizmaların diyabetteki durumunu inceleyen bir çalışmada, diyabetli kişilerde plazma redükte glutatyon düzeylerinin sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ve ayrıca bu düşüklüğün diyabetin ağırlık derecesi ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (144). Konukoğlu ve arkadaşlarıncı yapılan bir çalışmada tip 2 diyabet hastaları incelenmiş, hem anjiopatisi olanlarda hem de anjiopatisi olmayanlarda kontrol grubuna göre yüksek eritrosit lipid peroksid değerleri bulunmuştur. Ancak bu eritrositler hidrojen peroksit ile muamele edildiğinde, anjiopatisi olanlarda olmayanlara göre oldukça yüksek eritrosit lipid peroksid değerleri bulunmuştur (145).

Ceriello ve arkadaşları yaptığı çalışmalarda tip 2 diyabetli hastaların plazmalarında antioksidan kapasitede azalma saptamışlardır (146). Maxwell ve arkadaşları (147) ile Hirsch ve arkadaşları (148) da yine benzer sonuçlar bulmuşlardır. Diyabetik hastalarda en sık bildirilen antioksidan yokluğu plazma ve mononükleer hücrelerdeki düşük askorbat seviyeleridir (148,149). Uzel ve arkadaşları da tip 2 diyabetik hastalarda yüksek eritrosit lipid peroksid değerleri bulmuşlar ve retinopatisi olan komplike diyabetiklerde bu yüksekliğin daha da fazla olduğunu tespit etmişlerdir (150). Bizde çalışmamızda antioksidatif durumu TAK ile değerlendirdik ve her iki grubumuzda da toplam antioksidan kapasitenin tedavi öncesine göre yükselme gösterdiğini belirledik.

Paraoksonaz ve arilesteraz, karaciğerden sentezlenen, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı hücreleri koruyan, antioksidan etki gösterdiği bilinen esterazlardır (151). Paraoksonaz-1 (PON1), 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve üç aktiviteli bir enzimdir. Bunlar paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonazdır (152). Paraoksonaz ve arilesteraz her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılanırsa da, yapılan çalışmalar ve araştırmalar göstermiştir ki insan serumunda tek gen ürünü olan paraoksonaz enzimi hem arilesteraz, hem de paraoksonaz aktivitesine sahiptir (153). PON1'den bahsederken aslında PON1'in paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinden bahsedeceğiz. Diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda PON 1 aktivitesinin sağlıklı insanlara göre daha düşük olduğu bulunmuş ve böylece PON1, tip 2 DM ile ilişkilendirilmiştir (154). LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarca desteklenmiştir. Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir. Bu durum; okside LDL'deki okside kolesterol araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284. bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir (155). Bu hipoteze göre bizim ikinci grubumuzda PON1 ve ARE enzim aktivitesinin azalmış olması okside LDL oranının daha fazla artmış olma ihtimali de söz konusu olabilir. Fakat çalışmamızda okside LDL seviyelerini tespit etmemiş olmamızdan dolayı hipotezimizi teyit edememekteyiz. PON1'in, serumda HDL kolesterol ile ilişkili olduğu bilinmekte ve kesin bir bulgu olmamasına rağmen, artmış PON1 enzim aktivitesinin yüksek HDL kolesterol seviyeleri ile

ilişkili olduğu rapor edilmektedir (156,157). HDL kolesterol, aterosklerozun başlamasını ve ilerlemesini inhibe etmekte ve böylece LDL'nin oksidasyonunu engellemektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, serum HDL kolesterol seviyeleri ile ateroskleroz gelişim riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (158). Son yıllarda, in vitro yapılan bir çalışmada, HDL'nin muhtemelen enzimatik bir mekanizma ile LDL'nin oksidasyonunu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (159). Ayrıca HDL kolesterolün, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere de sahip olduğu bilinmektedir (160). PON1 aktivitesinin, aterosklerozun önemli bir basamağında rol oynayan serum lipoproteinlerini oksidasyondan koruyarak, ateroskleroza karşı önemli bir koruyucu role sahip olduğu bilinmektedir (161). Literatürdeki çeşitli çalışmalarda, bazı hastalık durumlarında paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitelerinin azaldığı ve bu hastalıkların ateroskleroz için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. McElveen ve ark.larının yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında akut myokard enfarktüsülü hastalarda serum PON1 aktivitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır (162). Packard Cj. ve ark.ları, KAH (+) olgularda, PON1 düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (163). Japonlarda yapılan bir çalışmada PON1'in KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (164). Thomas Moya ve arkadaşları ratlarla yaptığı bir çalışmada %40 kadar kalori kısıtlamasıyla PON1 aktivitesinde çok ciddi bir düşme olduğunu ve bunun Apo-J ve Apo-A1 ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini, özellikle bu sonuçların dişi farelerde daha iyi gözlemlendiğini, bu nedenle PON1 aktivitesinin cinsiyetler arasında da önemli bir fark gösterdiğini rapor etmişlerdir (165). Aslan M. ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, H. pilori pozitif kişilerde HDL kolesterol seviyeleri H. pilori negatif kişilere göre anlamlı derecede düşük bulundu. Bu çalışmada, düşük HDL kolesterol seviyeleri ile azalmış paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri arasında anlamlı bir korelasyon bulundu (166).

Antidiyabetik ilaçlardan Metformin, yani dimetil-biguanid, yapısal olarak guanid ve aminoguanidine ile benzerlik taşır. Lopez ve arkadaşları çalışmalarında, dikarbonil ürünlerinden olan glioksal ve metilglioksalın metformin ile reaksiyona girerek AGE üretimini önleyebildiklerini gösterdiler (167,172). Serbest oksijen radikalleri, AGE'lerin gelişiminde ve toksik etkilerinin oluşumunda önemli rol oynarlar. AGE'lerin oluşumundan sonra bu ürünlerin reseptörlere bağlanması, serbest oksijen radikallerinin üretimine neden olur ve ardından birçok transkripsiyonel faktör aktive olur. Metforminin antioksidan etkisinin bir nedeni, dikarbonil ürünlerin gelişimini azaltarak AGE'leri azaltması olabilir. Yarattığı bu

antioksidan etki sonrasında AGE'lerin reseptöre bağlanma gücünü de azaltabilir. Diğer yandan, mitokondrial elektron transport zincirinde artan superoksit anyonlar, AGE gelişimini arttırabilmekte aynı süreçte pleotropik transkripsiyonel faktör ve nükleer faktör k β (NFK β) gibi glisemik hasarda etkili olan yolların aktivasyonuna neden olabilmektedirler. Rousselot ve arkadaşları, metforminin serbest radikal gelişimini intrasellüler olarak inhibe ettiğini gösterdiler (167). Söz konusu çalışmada, metforminin -OH radikalini doğrudan bağlama özelliği tanımlanmıştır. Bu özelliğinden dolayı, NADPH oksidaz aktivitesinin bir modülatörü olarak etkili olabilmektedir. NADPH oksidaz, serbest oksijen radikalleri gelişiminde etkili olan diğer bir enzimdir. Bütün bu çalışmalar, metforminin antioksidan aktivitesinin destekler niteliktedir. Doğrudan ve dolaylı yollardan bu etkisi gerçekleşiyor olabilir (173).

Bunck MC. ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ekstenatid veya insülin glargin ile bir yıl boyunca tedavi sonucunda oksidatif stresin azaldığı, tedavinin bırakılması ile her iki grupta da oksidatif stresin tedavi öncesi değerlere geri döndüğü görülmüştür. İnsanlarda Sitagliptin ile henüz literatürde yapılan bir çalışma olmadığından bu çalışma oksidatif stres ile sitagliptin için bir ilk olma özelliğindedir (168). Arif M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip 2 diyabet hastalarında glukoz homeostazinin bozulmasıyla eş zamanlı olarak oksidanların arttığı ve antioksidanların azaldığı tespit edilmiştir (169). Diğer bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir (170). Düşük PON 1 enzim aktivitesinin sebebi kesin olarak bilinmemesine rağmen iki önemli görüş ileri sürülmektedir: Bunlardan birincisi, düşük PON 1 aktivitesinin, HDL kolesterol ile ilişkili bir enzim olmasından dolayı, azalmış HDL-kolesterol seviyeleri ile ilişkili olabileceği, diğer bir görüş ise, antioksidan bir enzim olan PON1 aktivitesinin serum lipoproteinlerini oksidasyona karşı koruduğu ve oksidasyonun arttığı durumlarda kullanılması sonucu olarak da bu enzim aktivitesinin azalmış olabileceğidir (171).

Bizim çalışmamızda hem metformin+insülin glargin hem de metformin+sitagliptin çok iyi derecede tolere edildi. Hiçbir hastada rabdomyoliz, hipoglisemi, laktik asidoz kas ve karaciğer enzim yüksekliği saptamadık. 3 aylık tedavi sonrasında her iki grupta da plazma A1c düzeylerinde benzer oranlarda düşüşler sağlandığını ve bu düşüşün istatistiksel olarak

anlamli olduğunu saptadık. Her iki grubun A1c'nin yüzde değişimlerinde istatiksels olarak anlamli fark yoktu. Glukoz değerleri her iki grupta da düşüş gösterdi ancak metformin+insülin glargin grubunda istatiksels olarak anlamli iken metformin+sitagliptin grubunda bu düşüş istatiksels olarak anlamli fark yoktu. Her iki grubun glukoz yüzde değişimlerinde istatiksels olarak anlamli fark yoktu. Tedavi sonrası metformin+insülin glargin grubunda BMI değerlerinde istatiksels olarak anlamli bir artış saptanırken metformin+sitagliptin grubunda BMI'de istatiksels olarak anlamli olmayan düşüş mevcuttu. Her iki grubun BMI'nin yüzde değişimlerinde istatiksels olarak anlamli fark mevcuttu. İnsülin glarginin kilo alımı üzerine etkisinin olduğu görüldü. TAK değerleri her iki grupta da artma göstermiş ancak bu artma metformin+sitagliptin grubunda istatiksels olarak anlamli iken metformin+insülin glargin grubunda istatiksels olarak anlamli fark yoktu. Her iki grubun TAK yüzde değişimlerinde istatiksels olarak anlamli fark yoktu. TOS değerlerinin her iki grupta da anlamli olarak azaldığı görüldü. Her iki grubun TOS yüzde değişimleri arasında istatiksels olarak anlamli fark yoktu. Her iki grubun TOS üzerine etkileri açısından istatiksels olarak anlamli azaltıcı etkilerinin olduğunu gördük. Ayrıca bu çalışmada her iki grupta da plazma OSI düzeylerinde benzer oranlarda düşüşler sağlandığını ve bunun istatistiksel olarak anlamli bir düşüş olduğunu saptadık. Her iki grubun OSI'nin yüzde değişimlerinde istatiksels olarak anlamli fark yoktu. Her iki antidiyabetik ilaç kombinasyonun'da TAK düzeylerini artırdığı, TOS ve OSI'yi azalttığını bu etkilerinin temelinde kan şeker düzeylerinin normal sınırlara yakın tutulmasının rol oynadığını, bu yol üzerinden oksidatif stresi azaltabileceğini düşünmekteyiz. Arif M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip 2 diyabet hastalarında glukoz homeostazisin bozulmasıyla eş zamanlı olarak oksidanların arttığı ve antioksidanların azaldığı (169), Bunck MC ve arkadaşlarının antidiyabetik ilaçlarla oksidatif stresin azaldığını ancak antidiyabetik ilaçların bırakılması ile oksidatif stressin tedavi öncesi değerlere geri döndüğü (168), Memişoğulları R. ve arkadaşları tip 2 DM'ta antioksidan durum ve lipid peroksidasyonu ile yaptıkları çalışmada oksidatif stresin kaynağını kronik hiperglisemiye bağlı olduğu saptanmıştır (130). Biz çalışmamızda diyabetik hastaları tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak değerlendirmeye aldık ve hipergliseminin şiddetli oksidatif stres meydana getirdiğini tedaviyle hiperglisemi kontrol altına alınınca bu stresin oldukça azaldığını tespit ederek bu önceki çalışma sonuçlarını teyit etmiş olduk.

Her iki grupta da plazma LOOH düzeylerinde benzer oranlarda düşüşler sağlandığını ve bunun istatistiksel olarak anlamli olduğunu saptadık. Her iki grubun LOOH'nin yüzde

değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Antioksidanların arttığı, oksidanların azaldığı bir durumda LOOH ta da bir azalma beklenebilir. Halifeoğlu İ. ve arkadaşlarının tip 2 DM tedavi öncesi ve tedavi sonrasında oksidan/antioksidan durum ile yaptığı çalışmada oral antidiyabetik ilaç kullanan veya insülin enjeksiyonu sonucu glukoz düzeyi düşürülen kişilerde lipid peroksidasyonunun azalma gösterdiği saptanmıştır (140).

Biz çalışmamızda 3 aylık tedavi sonrasında Metformin+insülin glargin grubunda ARE ve PON1 üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken metformin+sitagliptin verilen grupta ise ARE ve PON1 üzerine istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Her iki grubun ARE ve PON1 üzerine yüzde değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. İlginç olarak, beklenilenin dışında bu çalışmada PON1 aktivitesinin metformin+sitagliptin grubunda azalmış olduğu izlendi. Deakin S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada artmış glukoz konsantrasyonu ile hem PON1 inaktive olmakta hem de HDL üzerindeki lipid peroksidasyonu artmakta ve yüksek glukoz seviyesi olan sağlıklılarda da PON1 aktivitesinin azalmış olduğu saptanmıştır (136). Mackness B. ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise diyabetlilerde PON1 aktivitesinin sağlıklı insanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (154). Mates JM. ve arkadaşları Düşük PON1 enzim aktivitesinin sebebinin kesin olarak bilinmemesine rağmen iki önemli görüş olabileceğini ileri sürmüşlerdir: Bunlardan birincisi, düşük PON1 aktivitesinin, HDL kolesterol ile ilişkili bir enzim olmasından dolayı, azalmış HDL-kolesterol seviyeleri ile ilişkili olabileceği, diğerinin ise, antioksidan bir enzim olan PON 1 aktivitesinin serum lipoproteinlerini oksidasyona karşı koruduğu ve oksidasyonun arttığı durumlarda kullanılması sonucu olarak da bu enzim aktivitesinin azalmış olabileceğidir (171). Ekmekçi Ö. ve arkadaşları da yaptığı bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı saptanmıştır. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enziminin okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olduğu saptanmış (155). Çalışmamızda tedavi sonrasında her iki grupta glukoz düzeylerine ve lipit profiline etkilerinin benzer olduğu düşünülürse insülin glargin tedavisinin, sitagliptin tedavisinden farklı olarak PON1 aktivitesini artırdığı düşünülmektedir. Ayrıca metformin+sitagliptin grubunda PON1 ve ARE enzim aktivitelerinin azalmış olması okside LDL oranının daha fazla artmış olma ihtimali ve her iki enzimimizinde antioksidan özelliklerinden dolayı daha fazla tüketildiğini söyleyebiliriz. PON 1 aktivitesinin insülin glargin grubunda azalmayıp bilakis artması ise insülin glarginin sitagliptine bir üstünlüğü olabilir.

Sonuç olarak tip 2 diyabetes mellitusun tüm dünyada epidemik boyutlara varan yaygın bir halk sağlığı problemi olduğu ve diyabetik hastanın 15 yıl yaşlanınca taşıyacağı kardiyovasküler riski şimdiden taşıdığı düşünülürse ve buna ilave olarak hastalığın yalnızca ABD'deki yıllık maliyetinin 130 milyar olduğu göz önüne alınırsa bu hastalardaki risk azaltıcı yöntemlerin ivedilikle alınması zorunluluğunun olduğu rahatlıkla anlaşılabilir. Diyabetik hastaların uzun süreli yüksek kan glukoz konsantrasyonlarına maruz kalmaları oksidatif stresi arttırabilir. Non enzimatik glikozilasyonun glukozun otooksidasyonu ile ilişkili olduğu ve yine glikozillenmiş proteinlerin serbest radikal oluşumunda çok önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda metformin+insülin glargin grubunda antioksidan parametrelerde artış oksidan parametrelerinde düşüş olduğu görüldü. Metformin+sitagliptin sadece TAK artışı olurken PON1 ve ARE değerlerinde azalma olduğu görüldü. Her iki ilaç grubunda da A1c ve lipid parametrelerinin benzer oranlarda düştüğü görüldü. Bu elde edilen veriler değerlendirildiğinde insülin glargin tedavisinin, sitagliptin tedavisinden farklı olarak ve diyabet ve lipid kontrolünden bağımsız olarak antioksidan etkilerinin olduğu düşünüldü. Bizim çalışmamızda olduğu gibi diğer bazı çalışmalarda da diyabette antioksidan savunma sistemlerinin değiştiği gösterilmiştir. Diyabette oluşabilen oksidatif stres yeni terapötik yaklaşımlara yol açabilir. Antioksidanlar, büyük bir olasılıkla diyabette bozulan oksidatif stresin, protein glikasyonunun ve glukoz metabolizmasının düzeltilmesinde önemli etkiler oluşturabilirler. Bu hastalarda glisemik kontrolün sağlanması, yaşam tarzı değişikliğinin uygulanması, kan basıncının kontrol altında tutulması, kan lipid profilinin, belirli hedefler dahilinde tutulması son derece hayatidir. Diyabetin tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için farmakolojik tedavi zorunludur. Oral antidiyabetik ilaçlar tek başlarına, birbirleriyle veya insülinle kombine olarak kullanılabilirler. Diyabetik hastalarda antidiyabetik ilaç kombinasyonunun kullanılmasının gerekebileceği düşünüldüğünde, bu tedavinin risk azaltıcı yöntemlerden birisi olması gerektiği bilinmeli ve sağlanacak yararların bilinciyle akılcı bir antidiyabetik ilaç tedavi politikası izlenmeli, bu ilaçların uygun dozda ve uygun sürede kullanarak maliyet etkin bir tedavi yöntemi uygulanmalıdır. Kombinasyon tedavisi gerektiğinde insülin başlamada gecikilmemesi, kan şeker düzeylerinin normal sınırlara yakın tutulması, antioksidan kapasiteyi arttıracığından diyabete bağlı olarak gelişen diyabetik nöropati, kardiyovasküler hastalıklar, retinopati, nefropati gibi uzun dönemli komplikasyonların zararlı etkilerini azaltabilir ve önleyebilir. Diyabetin tedavisi için toplum olarak bilgi sahibi olmak, tedaviye

bilinçli yaklaşmak, diyabetik kişilerin yaşam kalitelerini olumlu etkileyecek, kişiye ve dolayısıyla ülkeye getirecek mali külfeti azaltacaktır. Fakat bu konuyla ilgili olarak çalışmamızdaki kısıtlılıklarda göz önüne alınarak ileride daha geniş kapsamlı ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, et al. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003; 290: 1884-1890.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
3. Budzikowski A. Obesity, diabetes and hypertension: a growing epidemic. *Cardiol Rev* 2003; 20: 9-10.
4. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes: insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 801-815.
5. Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87: 67-76.
6. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes: insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 801-815
7. Tabur S, Torun AN, Sabuncu T, Turan MN, Celik H, Ocak AR, Aksoy N. Non-diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2009 Dec 18.
8. Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Aksoy S. Effects of melatonin on oxidative-antioxidative status of tissues in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct*. 2003 Jun;21(2):121-5
9. Akkuş İ, Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza yayınları, Konya, (1995)
10. Cheesman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49:481-493,
11. Langenstroer P, Pieper GM. Regulation of spontaneous EDRF rebase in diabetic rat aorta by oxygen free radical. *Am J Physiol* 1992; 263: 257-265
12. Davidson VL, Sittman DB. *Biyokimya*. Güner G (Çeviren).1.Baskı, İstanbul: Nobel, 2000
13. Akgül E, Tip II diabetes mellituslu hastalarda oksidan ve antioksidan mekanizmaların incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve

Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, 1996,

14. Wolf SP, Dean RT. Glucose autoxidation and protein modification: The potential role of autoxidative glycosylation in diabetes *Biochem J* 1987; 245: 243-250).
15. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum Paraoxonase. *Gen Pharm* 1998; 3: 329-36.
16. Aviram M., Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Nelton R, Rosenblat M., Eroglu J, Hsu C, Dunlop C, La Du B. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 13: 1617-1624
17. Gur M, Aslan M, Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Selek S, Erel O, Ozdogru I. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2006 Nov;36(11):779-87.
18. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus.- American Diabetes Association. diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(suppl 1):S5
19. Williams G, Pickup JC. *Diyabet El Kitabı Karşıdağ K* (çeviri editörü). Üçüncü baskı Sigma Publishing Yayıncılık İstanbul 2004; 6-13.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 15-35.
21. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association: *Clinical Practise Recommendations* 2003.
22. World Health Organisation Expert Committee on Diabetes Mellitus: WHO Technical Report Series 727. WHO, Geneva, 1985.
23. *Diabetes in America*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1995.
24. Fagan TC, Deedwaqnia PC. The cardiovascular dysmetabolik syndrome. *Am J Med* 1998; 105: 77-82.
25. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A et al. And The TURDEP Group: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.
26. King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: global estimates for

- prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-177.
27. Haffner SM. Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care* 1998; 21:3-6.
 28. Haris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524.
 29. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000; 160: 898-904.
 30. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999; 282: 1433-1439.
 31. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al. Diet, lifestyle, and the risk of tip 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-797.
 32. Weyer C, Bogardus C, Mott D et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of tip 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-794.
 33. Pratley R, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 929-945.
 34. Gloyn A. The genetics of diabetes:a progress report. *Practical Diabetes Int* 2001; 18: 246-250.
 35. Shatten B, Smith G, Kuller L et al. Riskfactors for the development of type 2 diabetes among men enrolled in the usual care group of the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes* 1993; 16: 1331-1338.
 36. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of tip 2 diabetes mellitus : results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340: 925-929.
 37. Auwerx J, Mangelsdorf D. X-ceptors, nuclear receptors for metabolism. In: Stemme S, Olsson AG, editors. *Atherosclerosis XII*. Amsterdam: Elsevier Science B.V. 2000;21-39.
 38. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51-59.

39. McGarry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7-18.
40. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 319-336.
41. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and tip 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 14-23.
42. Burant CF. Tip 2 diabetin tibbi tedavisi, Beşinci baskı, ADA. Port City Pres, 2004; 100.
43. Molitch ME. Complications in diabetes mellitus and implications for nutrition therapy. *Im Handbook of Diabetes Medical Nutritonal Therapy*. ASPPEN Publication, 1996; 15-30
44. Ceriolla A. The emerging role of postprandial hyperlycaemic spikes in pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998; 15: 188-193.
45. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-852.
46. Carvalho CR, Thirone AC, Gontijo JA, et al. Effect of captopril, losartan, and bradykinin on early steps of insulin action. *Diabetes* 1997; 46: 1950-1957.
47. Folli F, Saad MJ, Velloso L et al. Crosstalk beetwen insulin and angitensin II signaling systems. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 133-139.
48. Gaede P, Vedel P, Parving H, et al. The Steno Type 2 Study: Intensive multifactorial intervention deleys progression in diabetic micro and macroangiopathy in microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41(1): 4.
49. Nickenig G, Böhm M. Interaction between insulin and AT1 receptor: relavance for hypertension and arteriosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 135-139.
50. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for advanced dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999, 84: 489-497.
51. Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest* 1998; 101: 1219-1224.
52. Amiri F, Garcia R. Renal angiotensin II receptors and protein kinase C in diabetic rats: effects of captopril, losartan, and bradykinin on early steps of insulin action. 1997; 46: 1950-1957.

53. Breyerj A. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 533-547.
54. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-1487.
55. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-1321.
56. Grene DA, Lattimer SA, Sima AAF. Pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 1988; 4: 201-221.
57. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, et al. High dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1245-1251.
58. Bursell SE, King GL. Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45: 169-182.
59. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA et al. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrinol Rev* 2002; 23: 599-622.
60. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*. 2004; 25: 612–628.
61. Irshad M, Chaudhuri PS. Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body. *Indian J Exp Biol* 2002; 40: 1233-1239.
62. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1. Baskı. Mimoza Yayınları, 1995, Konya.
63. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1992; 119(6), 598-620.
64. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology. Medicine* 2005; 39: 841–852.
65. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54:176-186.
66. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I: Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func*. 2003; 21: 291-296.

67. Pratico` D. Antioxidants and endothelium protection. *Atherosclerosis* 2005; 181: 215–224.
68. Memişoğulları R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2004; 18: 193–197.
69. Daimon M, Hama K, Susa S, Kimura M, Yamatani K, Ohnuma H, Manaka H, Kato T. Hyperglycemia is a factor for an increase in serum ceruloplasmin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1525-1528.
70. Kuyvenhoven JP, Meinders AE. Oxidative stress and diabetes mellitus, Pathogenesis of long-term complications. *European Journal of Internal Medicine* 1999; 10(1): 9-19.
71. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 338: 668–676.
72. Şekeroğlu MR, Şahin H, Dülger H, Algün E. The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2000; 33: 669-674.
73. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 1995; 49(10): 1341-1348.
74. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes* 1997; 46:1733-1740.
75. Tiedge M, Lortz S, Munday R, Lenzen S. Complementary action of antioxidantenzyme in the protection of bioengineered insulin-producing RIN m5f cells against the toxicity of reactive oxygen species. *Diabetes* 1998; 47(10): 1578-1585.
76. Robertson RP, Harmon J, Tran PO et al . β -cell glucosetoxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress inn type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(Supplement 1): 119-124.
77. Houslay MD. ‘Crosstalks’: a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *European Journal of Biochemistry* 1991; 195(1): 9-27.
78. Donalath MY, Gross DJ, Cesari E, Kaiser N. Hyperglycemia-induced β cell apoptosis in pancreatic islets of Psammoys obesus during development of diabetes. *Diabetes* 1999;

- 48(4): 738-744.
79. Bonnefont-Rousselot D. Glucose and reactive oxygen species. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2002; 5(5): 561-568.
 80. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865): 813-820.
 81. Green K, Brand MD, Murphy MP. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (Supplement 1): 110-118.
 82. Altan N, Yiğit Ş, Elmalı E et al. Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Superoxide Dismutase in Streptozotocine-Induced Diabetic Rat Muscle. *General Pharmacology* 1997; 28(5): 795-796.
 83. Gillery P, Monboisse JC, Maquart FX et al. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes* 1988; 14(1): 1114-1120.
 84. Dinçer Y, Akçay T, Alademir Z et al. Effect of oxidative stress on glutathione pathway in red blood cells from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 2002; 51(10): 1360-1362.
 85. Bierhaus A, Chevion S, Chevion M et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1997; 46(9): 1481-1490.
 86. Eidland A, Sebekova K, Schinzel R. Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 38 (4): S100-106.
 87. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress and antioxidants: Review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 2003; 17(1): 4-38.
 88. Aldridge W N. An enzyme hydrolyzing diethyl p-nitro phenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953; 53: 117-24
 89. Ooms A J, Boter H L. Sterospecificity of hydrolytic enzymes in their reaction with optically active organophosphorus compounds. The reaction of cholinesterases and paraoxonase with S-alkyl p-nitrophenyl methyl phosphono thiolates *Biochem Pharmacol* 1965; 12: 1839-45
 90. Mackness MI, Hallam SD, Peard T, Warner S, Walker CH. The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B*. 1985; 82: 675-7

91. Geldmacher-von Mallinckrodt M., Petenyi M., Flugel M., Burgis H, Dietzel B, Metzner H., Nirschl H., Renner O. Genetically determined polymorphism of human serum paraoxonase. *Humangenetik*. 1973; 17: 331-5.
92. Brophy V H., Jampsa RL, Clendenning J B., McKinstry L A, Jarvik G P, Furlong CE. Effects of 5' regulatory-region polymorphisms on paraoxonase gene (PONI) expression. *Am J Hum Genet*. 2001; 68: 1428-36.
93. Lipincott W. Paraoxonase a cardioprotective enzyme: continuing issues, *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:261-7.
94. Shamir R, Hartman C, Karry R, Pavlotzky E, Eliakim R, Lachter J, Suissa A, Aviram M; Paraoxonases 1, 2 and 3 are expressed in human and Mouse gastrointestinal tract and in Caco-2 cell line: selective secretion of PON1 and PON2. *Free Radical biology*. 2005;39: 336-44.
95. Agachan B, Ergen H A, Karaali Z E, Isbir T, PON1 55 and 192 Polymorphism and Its Effects to Oxidant-Antioxidant System in Turkish Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiol Res* 2005; 54: 287-293.
96. Ozols J. Isolation and complete covalent structure of liver microsomal paraoxonase. *Biochem J*. 1999; 338: 265-272.
97. Watson AD, Berliner J A, Rama S Y, La Du B N, Faull K F, Fogelman AM, Navab M: Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995; 96: 2882-91.
98. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E. *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 4. ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia 1992; 1106-9
99. Fere N, Camps J, Fernandez-Balart J, Arija V, Murphy M.M, Ceruello S, Biarnes E, Vilella E, Tous M, Joven J. Regulation of serum paraoxonase activity by genetic Nutritional and lifestyle factors in the general population. *Clin Chemistry* 2003; 49: 1491-7 100. Ozols J. Isolation and complete covalent structure of liver microsomal paraoxonase *Biochem J* 1999; 338: 265-72 .
101. Vlachos G D, Bartzeliotou A, Schulpis K H, Partsinevelos G A, Lazaropoulou C, Papadima C, Papastamataki M, Antsaklis A, Papassotiriou I. Maternal-neonatal

serum paraoxonase-1 activity in relation to the mode of delivery. *Clin Biochemistry*. 2006;39:923-8.

102. Seres I, Paragy G, Deschen E, Fulop Jr T, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Experimental gerontoloji*. 2004; 39: 59-66.
103. Costa L, Vitalone A, Cole T B, Furlong C E. Modulation paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology*. 2005; 15;69(4): 541-50.
104. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Tod*. 1999; 5: 381-6.
105. Erden İ. ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktuslu Hastalarda İnsan Paraoxonase geni Met-Leu/55 Polimorfizmi. *Uzmanlık Tezi, İstanbul*, 2004.
106. James R, Leviev I, Ruiz J, Passa P, Fuegel P, Gavin MCB. Promoter polymorphism T(-107)C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 29:390–39.
107. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352:837-53.
108. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) glycemic control with diet, sulfonylureas, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies. *JAMA* 1999;281: 2005-12.
109. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *diabet med* 1999;16:716-30.)
110. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-852.
111. Temelkova Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M, Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000;23:1830-4.
112. Standl E, fuchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion agent in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46(Suppl 1): M30-6

113. Bahçeli M. Oral antidiyabetik ilaçlar ve yeni uygulamalar, Diabetes mellitusun modern tedavisi, Yılmaz MT, Bahçeci M, Büyükbeşe MA, 1. Baskı, Türk Diyabet Vakfı, İstanbul, 2003; (2): 35-54
114. Stumvoll M, Haring H, Matthaei S, Metformin, Textbook of Type 2 Diabetes 2003, Goldstein B, Müller-Wieland D 1. baskı çevirisi, Tip 2 Diyabet, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Akman A 2004 ;87-97
115. Satman İ, Salman S, Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavi, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2001; 933-950
116. Bailey, CJ, Turner, RC. Metformin. N Engl J Med 1996; 334:574
117. Schafer, G. Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy. Diabete Metab 1983; 9:148.
118. Schwartz A., Sellmeyer D, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold K, Strotmeyer E., Resnick H, Carbone L, Beamer B, Park S, Lane N., Haris T, and Cummings S, Thiazolidinedione (TZD) Use and Bone Loss in Older Diabetic Adults J Clin Endocrinol Metab. 2006 September; 91(9): 3349–3354.
119. Cefalu WT. Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: rationale and specific agents. Clinical Pharmacol Ther 2007; 81:636-49.
120. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insüline glargine: a systemic review of a long-acting insulin analogue. Clin Ther 2003; 25: 1541-77
121. Masharani U, German MS. Pancreatik hormones and diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. Basic and Clinical Endokrinology. 8th ed. New York: McGraw Hill Companies; 2007. p. 661-747
122. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem 2004; 37(4): 277-285.
123. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. J. Clinical Biochemistry 2005; 47(5): 119– 129.
124. Furlong C.E, Li W.F, Brophy VH, Jarvik G.P, Richter R.J, Shih D.M., Lusic AI, Costa L.G. The PON1 gene and detoxication. Neurotoxicology, 2000, 21(4):581-87
125. Furlong CE. Richter R.J. Seidel S.L. and Motulsky AG.: Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterase in hydrolysis of the

- insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon. *Am J Hum Genet.* 1998, 43:230-32.
126. Menckness M.I, Arrol S, Durrington P.N, Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991, 286: 152-54.
 127. Arab K, Steghens JP. Plasma lipid hydroperoxides measurement by an automated xylenol orange method. *Analytical Biochemistry* 2004; 325: 158-163.
 128. Cavdar C, Sifil A, Camsarı T. Reaktif Oksijen Partikulleri ve Antioksidan Savunma. *Turk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 1997; 3-4: 92-5.
 129. Azarsız E. Koroner arter hastalığı olgularında LDL oksidasyonu ve risk faktörü olarak paraoksonaz fenotipinin değerlendirilmesi. 2001 Uzmanlık tezi.
 130. Memisogulları R, Taysı S, Bakan E, Capaoglu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct* 2003; 21: 91-296.
 131. Wollf SP, Dean RT. Glucose autooxidation and protein modification: the potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem J* 1987; 245: 243-50.
 132. Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J* 1999; 13: 23-30.
 133. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Turk J Biochem* 2006; 31: 51-6.
 134. Obrosova IG, Van Huysen C, Fathallah L, Cao XC, Greene DA, Stevens MJ. An aldose reductase inhibitor reverses early diabetes-induced changes in peripheral nerve function, metabolism, and antioxidative defense. *FASEB J* 2002; 16: 123-5.
 135. James R, Leviev I, Ruiz J, Passa P, Fuegel P, Gavin MCB. Promoter polymorphism T(-107)C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 29:390-39
 136. Deakin S., James R. W., Genetic and Environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I *Clinical Science* (2004) 107, 435-447
 137. Pitkanen OM, Martin JM, Hallman M et al. Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in the rat. *Life Science* 1992; 50(5): 335-339. 208.
 138. Van Dam PS, Van Asbeck BS, Erkelens DW et al. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metabolism Reviews* 1995; 11(3): 181-192.

139. Bukan N, Sancak B, Yavuz Ö et al. Lipid peroxidation and scavenging enzyme levels in the liver of streptozotocin-induced diabetes rats. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* 2003; 40(6): 447-450.
140. İhsan HALİFEOĞLU, Fikret KARATAŞ, Ramis ÇOLAK, Halit CANATAN, Selda TELO Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum Fırat Tıp Dergisi 2005;10(3): 117-122.
141. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40(4): 405-412.
142. Salonen JT, Nyyssonen K, Tuomainen TP, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations : a four year follow up study in men. *Br Med J* 1995;311:1124-1127.
143. Valabhji J, McColl AJ, Richmond W, et al. Total antioxidant status and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1608-1613.
144. Porter NA. Chemistry of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1984; 105: 273-293.
145. Konukoğlu D, Akçay T, Dinçer Y et al. The susceptibility of red blood cells to autoxidation in type 2 diabetic patients with angiopathy. *Metabolism* 1999; 48: 1481-1484.
146. Ceriolla A, Bortolotti N, Pirisi M, et al. Total plasma antioxidant capacity predicts thrombosis-prone status in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997;20:1589-1593.
147. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, et al. Antioksidant status in patients with uncomplicated insulin dependent and non insulin diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1997;27:484-490.
148. Hirsch IB, Atchley DH, Tsai E, et al. Ascorbic acid clearance in diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1998;12:259-263.
149. Cunningham JJ. Micronutrients as nutraceutical interventions in diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 1998;17:7-10.
150. Uzel N, Sivas A, Uysal M et al. Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with diabetes mellitus. *Horm Metabol Res* 1987; 19: 89-90.
151. Lipincott W. Paraoxonase a cardioprotective enzyme: continuing issues, *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:261-7.
152. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxanase, something more than an enzyme *Med*

Clin (Barc) 2003;121:537–48.

153. Aslan M, Kosecik M, Horoz M, Selek S, Celik H, Erel O. Assessment of paraoxonase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. *J.atherosclerosis*. 2006.04.007.
154. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Julier K, Abuasha B, Miller JE, Boulton AJ, Durrington PN. (1998). Serum paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 139(2):341-349.
155. Ekmekçi Ö., Donma O., Ekmekçi H. Paraoksonaz Cerrahpaşa Tıp Dergisi 35(2), 2004.
156. Reardon CA. Paraoxonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:261–7.
157. Obata T, Ito T, Yonemura A, Ayaori M, Nakamura H, Ohsuzu F. R192Q paraoxonase gene variant is associated with a change in HDL-cholesterol level during dietary caloric restriction in nondiabetic healthy males. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:57-62.
158. Durrington PN. *Hyperlipidaemia: Diagnosis and Management*. London, UK: Wright; 1989.
159. Miller GJ, Miller NE. Plasma high density lipoprotein concentration and the development of ischaemic heart disease. *Lancet* 1975; 1:16-8.
160. Miller NE, Ville A La, Crook D. Direct evidence that reverse cholesterol transport is mediated by high-density lipoprotein in rabbit. *Nature* 1985;314:109–11.
161. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2005;38:153–63.
162. McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem* 1986; 32: 671-3.
163. Packard Cj, Shepherd J: Triglyceridler ile koroner kalp hastalığı arasındaki bağlantının metabolik temeli. Born GVR, Schwartz CJ (Eds.) *Koroner Kalp Hastalığında Yeni Ufuklar'da* (Çeviri Editörleri: E Canberk, A.Kalaçlar). İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş., 1995;4,1-2.

164. Rhoads G.G., Gulbrandsen C.L., Kagan A.: Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *N Engle J med.*, 294:293-8.
165. Thomas-Moya E, Gianotti M, Liadino I, Proenza A.M Effects of caloric restriction and gender on rat Paraoxonase 1 activity. *J.N.Biocchemistry* 2006, 17:197-203.
166. Aslan M. Helikobakter Piloni pozitif olan non ülser dispepsili hastalarda yüksek dansiteli lipoprotein antioksidan enzimleri olan Paraoksonaz ve Arilesteraz aktivitelerinin araştırılması. HR.Ü. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa, 2006.
167. Rousselot DB, Raji B, Walrand M, Gardes-albert D, Jore A, Legrand J, et al. An intracellular modulation of free radical production could contribute to the beneficial effects of metformin towards oxidative stress. *Metabolism* 2003; 52: 586-589.
168. Bunck MC, Cornér A, Eliasson B, Heine RJ, Shaginian RM, Wu Y, Yan P, Smith U, Yki-Järvinen H, Diamant M, Taskinen MR. Department of Internal Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes Center, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010 Sep;212(1):223-9. Epub 2010 Apr 29.
169. Arif M, Islam MR, Waise TM, Hassan F, Mondal SI, Kabir Y. Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Dhaka, Dhaka, Bangladesh. marif567@yahoo.com *Diabetes Metab.* 2010 Feb;36(1):51-7. Epub 2009 Dec 29
170. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Erogul J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol & Med* 1999; 26: 892-904.
171. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999;32:595-603.
172. Lopez DR, Locomte M, Moinet G, Patereau G, Lagarde M, Wiernsperger N. Reaction of metformin with dicarbonyl compounds. Possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. *Biochemical Pharmacology* 1999; 58: 1765-1773.
173. Fenkci MS. Obez kadınlarda metformin tedavisinin serum paraoksonaz düzeyleri ve oksidatif durum üzerine etkisi. Pamukkale Ü. tıp fakültesi iç hastalıkları anabilim dalı endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları bilim dalı uzmanlık tezi, Denizli 2009.