



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**TIP 2 DİYABETİK HASTALARDA ROSİGLİTAZON İLE PİOGLİTAZONUN  
İNSÜLİN DİRENCİ, SERUM ADİPONEKTİN-LEPTİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Özen ÖZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Ercan TUNCEL**

**BURSA 2007**

## İÇİNDEKİLER

<b>Türkçe Özet</b>	.....	<b>ii - iii</b>
<b>İngilizce Özet</b>	.....	<b>iv - vi</b>
<b>Giriş</b>	.....	<b>1 – 21</b>
<b>Gereç ve Yöntem</b>	.....	<b>22 – 25</b>
<b>Bulgular</b>	.....	<b>26 – 31</b>
<b>Tartışma ve Sonuç</b>	.....	<b>32 – 40</b>
<b>Kaynaklar</b>	.....	<b>41 – 50</b>
<b>Teşekkür</b>	.....	<b>51</b>
<b>Özgeçmiş</b>	.....	<b>52</b>

## ÖZET

Günümüzde epidemi boyutlarına varan diyabet, önümüzdeki yüzyılda da ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaya devam edecektir. Buna yol açan en önemli faktörün obezite olduğu bilinmektedir. Obezitede insülin direnci sık rastlanılan bir durumdur ve ekzojen ve endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır. Tip 2 diyabet, sıklıkla obezite ile birlikte olup insülin direnci ve  $\beta$  hücresi salgı kusuru birlikteliği ile karşımıza çıkmaktadır.

Günümüzdeki bilgiler, yağ dokusunun bir endokrin organ olduğunu göstermektedir. Yağ dokusundan salgılanan serbest yağ asitleri ve adipositokinler (TNF- $\alpha$ , leptin, adiponektin gibi), obezite ve diyabet gelişiminde birçok mekanizmada rol oynamaktadır. Obez kişilerde artmış yağ kitlesine bağlı olarak dolaşan leptin düzeyleri artmıştır. Leptin hipotalamusa etki ederek iştahı azaltır ve enerji tüketimini stimüle eder. İnsanlarda dolaşan leptin düzeyleri ile beden kitle indeksi (BKİ) ve vücut yağ oranı arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmektedir. Ancak bu pozitif korelasyonun olduğu kişilerde, artmış leptin düzeylerine rağmen, yemek alımında azalma görülmemektedir. Bu durum, tip 2 diyabetik hastalardaki insülin direncine benzer şekilde, leptin direnci ile açıklanmaktadır.

Tip 2 diyabet hastalarında patogeneze sorumlu en önemli mekanizma olan periferik insülin direncinin azaltılması, metabolik anormalliklerin düzelmesini sağlamaktadır. Tiazolidinedionlar (TZD) tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan, etkilerini bir nükleer reseptör olan "peroxisome proliferator activated receptor" (PPAR)'e bağlanarak gösterirler. Bu yolla periferik insülin direncini azaltırlar. Ayrıca pratikte uygulanan tedavi dozlarında serum leptin düzeylerini de düşürürler.

Adiponektin, adipoz doku tarafından sentezlenen ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eden bir peptiddir. Antiaterojenik etkisinin yanı sıra,

insülin direnci üzerine olumlu etkisinin bir bölümünün PPAR- $\gamma$ 'ya bağlanarak olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci olan bireylerde TZD tedavisi ile vücut ağırlığı etkilenmeden plazma adiponektin konsantrasyonlarının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. TZD'lar insülin direncini azaltarak iyi glisemik kontrol sağlamalarının yanısıra, serum leptin ve adiponektin düzeylerini etkileyerek ek metabolik yararlar sağlamaktadırlar. Bu konuda yapılmış olan çalışmalarda troglitazon, pioglitazon ve rosiglitazonun serum leptin, adiponektin düzeyleri ve insülin direnci üzerine etkileri incelenmiş fakat çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Ancak tüm çalışmalarda karşılaştırma yapılmamıştır. Bu çalışmada, TZD türevlerinden rosiglitazon ile pioglitazonun insülin direnci, serum leptin ve serum adiponektin düzeyleri üzerine etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi planlanmıştır.

Çalışmaya UÜTF İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji BD polikliniğine başvuran ve yeni tanı konulan tip 2 diyabetik 60 hasta alındı. Hastalar rosiglitazon, pioglitazon ve sadece tıbbi beslenme tedavisi verilen kontrol gurubu olmak üzere 3 guruba randomize edilerek toplam 12 hafta süresince izlendi. Rosiglitazon gurubunda 20, pioglitazon gurubunda 19 ve kontrol gurubunda toplam 21 hasta mevcuttu. Rosiglitazon 4 mg/gün ve pioglitazon 30 mg/gün dozlarında verildi. Hastalarda, çalışmanın başında ve sonunda açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), hemogloblin A1c (A1c), HOMA-IR, serum lipid düzeyleri, serum adiponektin ve leptin düzeyleri değerlendirildi.

Bu çalışmada, pioglitazon ve rosiglitazon tedavilerinin glisemiyi ve insülin direncini kontrol gurubuna göre anlamlı olarak iyileştirdiği saptandı. Ayrıca her iki tedavi gurubunda kontrol gurubuna göre serum adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği görüldü. Sadece pioglitazon gurubunda kontrol gurubuna göre leptin düzeylerinde ve serum trigliserid düzeylerinde anlamlı azalma mevcuttu. Sonuç olarak glitazonların, iyi glisemik kontrol sağladıkları, insülin direncini azalttıkları, özellikle pioglitazonun serum lipid profilini biraz daha olumlu etkilediği söylenebilir.

**Anahtar kelimeler:** İnsülin direnci, adiponektin, leptin, tiazolidinedionlar

## **SUMMARY**

### **COMPARING EFFECTS OF ROSIGLITAZONE and PIOGLITAZONE ON SERUM ADIPONECTIN, LEPTIN and INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES**

Diabetes which causes epidemics at the present will continue to be an important public health problem in the next century. Sedentary life style and increase in the number of obese individuals cause an increase in the number of patients with diabetes. Type 2 diabetes is an endocrine and metabolic disorder appearing with insulin resistance and impaired  $\beta$  cell secretory function. Insulin resistance, which is common in obesity, is defined as impairment in normal biologic response to exogenous and endogenous insulin.

In light of our current knowledge, fat tissue may be considered to be an endocrine organ. Free fatty acids and adipocytokines (TNF- $\alpha$ , leptin, adiponectin) released from fat tissue are involved in many mechanisms in the development of obesity and diabetes. Circulating leptin levels are higher in obese people as a result of the increase in fat mass. Leptin causes loss of appetite and stimulates energy consumption by acting on the hypothalamus. A positive correlation has been demonstrated between circulating leptin levels and body mass index (BMI) and total body fat in humans. However, decreased food intake related with the increased leptin levels is not observed in these individuals. This is explained by leptin resistance which resembles insulin resistance observed in patients with type 2 diabetes. Many studies indicate increased leptin levels as an independent risk factor for the development of atherosclerotic heart disease.

Reduction in peripheral insulin resistance, the major factor in the pathogenesis of type 2 diabetes, provides an improvement in metabolic abnormalities. Thiazolidinediones (TZD) are oral antidiabetic agents used in the management of type 2 diabetes and exert their effects by binding a nuclear receptor called peroxisome proliferator activated receptor (PPAR). TZDs show their effects by reducing peripheral insulin resistance. With their usual therapeutic doses, PPAR- $\gamma$  agonists TZDs have been shown to decrease leptin levels.

Adiponectin is a peptide synthesized by adipose tissue and was shown to inhibit the release of inflammatory cytokines. Apart from its antiatherogenic effects, it has been demonstrated to cause weight loss and improvement in insulin resistance. Adiponectin is highly regulated during adipocyte differentiation and it can mediate certain insulin-sensitizing effects of TZDs by binding to PPAR- $\gamma$ . In subjects with insulin resistance, TZD therapy has been shown to increase plasma adiponectin concentrations significantly without affecting body weight. As well as ensuring good glycemic control by reducing insulin resistance, TZDs provide additional metabolic advantages by their influence on serum leptin and adiponectin levels. Previous studies have investigated the effects of troglitazone, pioglitazone and rosiglitazone on serum leptin and adiponectin levels and insulin resistance, however, no comparison has been made. Studies on this subject are limited and their results are controversial. In this study our purpose was to comparatively examine the effects of rosiglitazon and pioglitazon on insulin resistance, serum leptin and serum adiponectin levels.

Recently diagnosed 60 patients with type 2 diabetes admitted to Endocrinology Discipline Clinics of Internal Medicine Department were included in the study. Patients were randomly divided into 3 groups, namely rosiglitazone (n=20), pioglitazone (n=19) and control group (n=21), the latter was given only medical nutrition therapy. Patients were started 30 mg/day

pioglitazone, 4 mg/day rosiglitazone and patients were monitored for 12 weeks. At the initiation and termination of the study, fasting plasma glucose (FPG), post prandial glucose (PPG), hemoglobin A1c (A1c), HOMA-IR, serum lipid levels as well as serum adiponectin and leptin levels were evaluated.

Pioglitazone and rosiglitazone regimens were found to significantly improve insulin resistance and provide glycemic control compared to the control group. Serum adiponectin levels were also significantly higher in both treatment groups compared to the control group. Serum leptin and triglyceride levels were found to be significantly lower only in pioglitazone group compared to the control group.

**Key words:** Insulin resistance, adiponectin, leptin, thiazolidinediones





## GİRİŞ

Tip 2 diyabet, tüm dünyada sıklığı giderek artan, önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilen ciddi bir hastalıktır. Sedarer yaşam biçimi ve yaygınlaşan obezite dünyada diyabetik hasta sayısını giderek arttırmaktadır. Özellikle hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve inme gibi aterosklerotik hastalıklar diyabetik hastalarda daha sık görülmektedir. Tip 2 diyabet ile birlikte sıklığı artan bu hastalıklar, artan tıbbi maliyetler ve işgücü kaybı nedeniyle toplumlara oldukça büyük yükler getirmektedir. Halk sağlığını tehdit edici boyutlara ulaşan tip 2 diyabete karşı geliştirilecek yeni tedavi seçeneklerinin ideal olarak etyopatogenezi olumlu etkilemesi ve komplikasyonları azaltması veya önlemesi sosyal ve ekonomik kazançlar getirecektir.

## I. GENEL BİLGİLER

### I.1. Diabetes Mellitus Tanımı:

Diabetes Mellitus (DM); pankreasın insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülinin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemi ile karakterize bir sendromdur (1).

#### I.1.1. Sınıflandırma:

##### I. Tip 1 diabetes mellitus

- A. Otoimmün
- B. İdiyopatik

##### II. Tip 2 diabetes mellitus

- A. Non-obez
- B. Obez

##### III. Diğer spesifik tipler

- A. B hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar
- B. İnsülinin etkisinde genetik bozukluklar
- C. Pankreasın ekzokrin hastalıkları
- D. Endokrinopatiler
- E. İlaç kullanımına bağlı
- F. Enfeksiyonlar
- G. İmmün diyabetin bilinmeyen formları
- H. Diyabetin eşlik ettiği genetik sendromlar

##### IV. Gestasyonel diyabetes mellitus

##### V. Bozulmuş glukoz toleransı ve yüksek açlık glukozu

Tip 1 diyabetes mellitus, pankreas  $\beta$  hücresinin selektif ve ilerleyici harabiyetine bağılı olarak gelişmektedir. Tip 2 diyabetes mellitusta ise insülin sekresyonunda eksiklik ve/veya insülin direnci sorumlu tutulmaktadır (2).

### **I.1.2. Tanı:**

Diyabetes mellitus tanısı öykü, fizik muayene ve çeşitli fizyolojik durumlarda, plazma glukoz değerlerinin ölçülmesiyle konulmaktadır. Amerikan Diyabet Birliğı (ADA) tarafından en son 2006'da gözden geçirilen tanı kriterleri şöyledir:

- 1) Diyabetes Mellitus semptomları (poliüri, polidipsi, glukozüri ve ketonüri ile beraber açıklanamayan kilo kaybı) ve rastgele bir zamanda bakılan plazma glukozunun 200 mg/dl veya daha yüksek bulunması veya,
- 2) Açlık plazma glukozunun iki kez 126 mg/dl veya üzerinde olması veya,
- 3) Oral glukoz tolerans testinin 2.saatinde bakılan plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya üzerinde bulunması (2).

### **I.1.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus**

Tip 1 diyabet mutlak insülin eksikliğiyle sonlanan  $\beta$  hücre destrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Tip 1 diyabetin etyolojisinde genetik eğilim, otoimmunitte ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır (1, 3).

Hastalık genellikle çocukluk ve adolesan yaşta başlamaktadır. Hastaların çoğunluğu tanı anında 30 yaşın altında bulunmaktadır. Başlangıç genellikle ani ve ilerleyicidir. Etyolojide en sık rastlanan pankreas  $\beta$

hücrelerinin idiyopatik otoimmün yıkımıdır (tip 1A). İdiopatik tip 1 diyabet (tip 1B) nadir görülmekte ve etyolojisi bilinmemektedir, kalıtsaldır. Tip 1 diyabetik hastaların % 90'dan fazlasını otoimmün kökenli gurup oluşturmaktadır (3). Bu nedenle hastalarda sıklıkla adacık hücresi antikorları (ICA), glutamik asid dekarboksilaz (GAD) antikorları, insülin antikorları, tirozin fosfataz, karboksipeptidaz H (K-CPH) antikorları gibi otoantikorlara rastlanır.

Yeni tanı konmuş tip 1 diyabetli hastalarda % 85 vakada serumda ICA'ların bulunduğu tespit edilmektedir. Klinik semptomlar sağlam  $\beta$  hücre oranı % 20 civarına indikten sonra başlamaktadır (1).

#### **I.1.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus**

Tip 2 diyabet kronik, ilerleyici bir hastalıktır. İnsanları  $\square$  yaş  $\square$ m sürelerinin uzaması, fiziksel aktivite  $\square$ elerinin azalması  $\square$  ve obezitenin artması ile diyabet insidansı ve prevalansında ciddi anlamda artma olmuştur (4). Gelecek 25 yılda diyabetik nüfusun 150 milyon kişiden 300 milyon kişiye çıkarak ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir (5).

Tip 2 diyabet hiperglisemi, insülin direnci, glukoz tolerans bozukluğu, pankreas  $\beta$  hücre disfonksiyonu ve artmış karaciğer glukoz yapımı ile karakterize kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır (6). Tip 2 diyabetin genel popülasyonda ki görülme sıklığı yaklaşık % 5 civarındadır. Diyabetli popülasyonda tip 2 diyabet görülme sıklığı % 80–90 arasında değişmektedir (3). Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasında (TURDEP), 20–80 yaş gurubunda diyabet sıklığı % 7,2 olarak bulunmuştur (3).

Hastalık genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar ve sıklıkla aile öyküsü mevcuttur. Uzun süreli asemptomatik periyodu takiben tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık % 50'sinde; poliüri, polifaji, polidipsi ve kilo kaybı gibi klasik DM semptomları görülmektedir. Hastalar bazen ilk defa diyabetik koma

ile gelebilirler. Bazı hastalar ise semptomatik hiperglisemi görülmeden retinopati, nefropati, nöropati, aterosklerotik kalp hastalığı gibi diyabetin kronik komplikasyonları ile başvurabilir (1). Birçok hastaya ise tesadüfen bulunan hiperglisemi veya glukozüri ile tanı konulabilmektedir (7, 8).

#### **I.1.4.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Patogenezi**

İnsüline karşı olan doku duyarlılığı ile insülin sekresyonu arasındaki denge normal glukoz düzeyinin korunmasında önemlidir. Normal pankreas  $\beta$  hücresi, ciddi insülin direnci olduğu durumlarda bile insülinin etkisindeki defektleri kapatacak kadar yeterli insülini salgılayabilmektedir (9). Yani tip 2 DM gelişimi için hem belli bir glukoz yüküne karşı bozuk bir insülin salınımı hem de periferik dokularda insülin direnci olması şarttır. Her iki bozukluk hiperglisemiye neden olur ancak hangi bozukluğun primer olduğu tartışmalıdır. Sonuçta tip 2 diyabetik hastaların çoğunda nisbi veya mutlak bir insülin eksikliği ile birlikte insülin direnci de vardır (10, 11).

##### **a) İnsülin Sekresyon Defekti:**

Diyabetik kişilerde hastalığın başlangıç fazında genellikle birinci ve ilerleyen dönemlerde ise ikinci faz insülin salınımı azalmıştır. İnsülin sekresyonunda yetersizliğin ortaya çıkması ile öncelikle postprandial hiperglisemi olur.  $\beta$  hücresi için devamlı bir uyarı olan postprandial hiperglisemi nedeniyle salınan total insülin miktarı artar. Başlangıçta postprandial hiperinsülinemi açlık plazma glukoz konsantrasyonunu normale getirmek için yeterli olabilir. Ancak  $\beta$  hücresindeki defektin ilerleyici olması tablonun ağırlaşmasına, plazma insülin düzeyinin glukoz konsantrasyonunu normale getirmede yetersiz kalmasına ve açlık hiperglisemisinin gelişmesine neden olur. Açlık hiperglisemisi pankreasın insülin sekresyonu için gün boyu uyarılmasına ve sonuçta açlık hiperinsülinemisi gelişmesine yol açar. Açlık

insülin konsantrasyonunda ki artış nedeniyle hedef dokularda insülin reseptör sayısı azalır ve intraselüler olaylarda insülinin etkileri azalır. Açlık hiperinsülinemisi karaciğerde glukoz yapımını engellediğinden, bu durumda da hepatik glukoz yapımı normaldir. Ancak kasta glukoz kullanımı önemli boyutlarda azalmıştır ve açlıkta artmış olan insülin düzeyi dokularda glukoz uptakeini arttırmaya yeterli değildir (7).

$\beta$  hücre hasarının giderek arttığı durumlarda glukozu karşı plazma insülin yanıtı daha da azalır. Erken faz ve geç faz insülin salınımı yetersiz duruma gelir. İnsülin yetersizliği açlık hiperglisemisinin ağırlaşmasına, hepatik glukoz yapımının artmasına, insülinin postreseptör bozuklukların daha da ağırlaşmasına neden olur (7, 9).

## **b) İnsülin Direnci**

Tip 2 diyabetin, bireylerin genetik yapısı ve çevreleri arasındaki etkileşimden kaynaklandığı artık iyice bilinmektedir (12). Bozulmuş insülin sekresyonu ya da insülin direnci tip 2 diyabet gelişiminin altında yatan temel mekanizmalardır (13, 14). İnsülin direnci; eksojen ve endojen insülinin etkilerine biyolojik yanıtın bozukluğu anlamına gelmekte ve tip 2 diyabet fizyopatolojisinde sebeplerden biri olarak yer almaktadır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi aynı zamanda artmış ateroskleroz nedeni ile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olabilmektedir (13, 14).

Normal olarak kan glukozunun % 75'i insülin tarafından iskelet kaslarında kullanılmaktadır ve kasta insülin direnci gelişmesi diyabet etyopatogenezinde en önemli faktörlerden biridir (15–17). Pima Hintlileriyle yapılan prospektif bir çalışmada normal glukoz değerlerine sahip 151 olgu ile bozulmuş glukoz toleransına sahip 49 olguda obezite, insülin direnci ve pankreas  $\beta$  hücresi fonksiyon bozukluğunun tip 2 diyabet oluşmasındaki rollerini incelenmiş, insülin direncinin 6 yılda % 27'lik artışı tek başına en

güçlü diyabet belirleyicisi olarak bulunmuştur (16). Warram ve ark. 25 yıl boyunca, her ikisinde de tip 2 diyabet olan çiftlerden olma 155 çocuğu izlemişler ve diyabet gelişen olgularda hastalığın ortaya çıkmasından 10 yıl önce insülin direnci olduğunu, ancak diyabetin ortaya çıkmasından birkaç yıl öncesine kadar insülin salınım bozukluğuna ilişkin hiçbir bulgunun olmadığını saptamışlardır. Az sayıda olguda diyabetin başlamasından önce, insülin salınım kapasitesinde kademeli bir azalma gözlemlenmiştir (18). Tüm bu ve benzeri gözlemler insülin direncini, tip 2 diyabet oluşumunda ve tedaviye yanıtta rol oynayan birincil bozukluk olarak öne çıkartmaktadır.

### **İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet:**

İnsülin direnci, normal konsantrasyonda ki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur. Normalde insülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozun kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz alımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için pankreas  $\beta$  hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırırlar. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1,5–2,0 kat artış oluşur (19).

İnsülin direnci tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal oral glukoz tolerans testine (OGTT) sahip sağlıklı bireylerin % 25'inde de görülebilmektedir (19). Bu yüzden insülin direnci toplumda sık rastlanan ve yaygın bir tablodur.

## **İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflaması**

İnsülinin glukoz metabolizması üzerine biyolojik etkilerini gösterebilmesi için önce hedef dokulardaki insülin reseptörlerine bağlanması gerekir. Bağlanmadan sonra reseptördeki tirozin kinaz aktive olur ve bu esnada oluşan ikincil haberciler fosforilasyon-defosforilasyon reaksiyonlarını içeren bir seri olayı başlatarak hücre içi glukoz metabolizmasının uyarılmasına yol açarlar. İnsülin direnci hücrel olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç düzeyde sınıflandırılmaktadır. Yapılan çalışmalar insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığını ileri sürmektedir. Bu postreseptör bozukluklar genel olarak şu başlıklar altında toplanmaktadır.

- A-** İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması (20–22).
- B-** İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler (23).
- C-** Azalmış glukoz transportu (24).
- D-** Glukoz fosforilasyonunun azalması (25).
- E-** Glikojen sentezinde bozulma (26, 27).

İnsülin aracılığı ile olan glukoz kullanımında defekt veya insülin direnci başlıca üç dokuda oluşur. Bunlar iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir. İnsülin kas ve yağ dokusunda glukozun alımını, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlayarak, glikoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glukoz üretiminin azalmasına yol açar (28).

### **1. İskelet Kasında İnsülin Direnci**

Öglisemik insülin klempesi esnasında endojen insülin sekresyonu baskılanır ve dolaşan plazma insülin miktarı diyabetik ve sağlıklı



bireylerdekine benzerdir. Üstelik tip 2 diyabetiklerde insülin klempesi esnasında hepatik glukoz üretimi ve splenik glukoz tutulumu birbirine yakındır. Bundan dolayı kas gibi periferik dokular insülin direncinin primer yeridir. Yapılan birçok çalışmada tip 2 diyabet hastalarında insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir (29–31). İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımında defekt tip 2 diyabetikler dışında non-diyabetiklerde de görülmektedir (19).

İnsülin sinyal sisteminde çok sayıda defekt tanımlanmasına rağmen insülin direncinde kastaki primer defekt hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. İnsülin reseptör bağlanması herhangi bir major bozukluk olmaması ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde minor azalmanın olması reseptörlerdeki bu değişikliklerin muhtemelen sekonder olarak geliştiğini göstermektedir. Bu nedenlerle kastaki insülin direnci post reseptör düzeydedir. İnsülinin glikojen sentetazı aktive etmesi ve öğün sonrası glukoz oksidasyonu bozulmuştur (32, 33). İnsüline bağlı glukoz alımı ve glukoz fosforilasyonunun ve heksokinaz II ekspresyonunun uyarılması azalmış olup bu durumun muhtemelen glukoz toksisitesine bağlı olduğu düşünülmekle beraber biyokimyasal defekt tam olarak bilinmemektedir (34).

## **2. Yağ Dokusunda İnsülin Direnci**

Yağ dokusunda hormon sensitif lipaz, trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) ve gliserole parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden yağ dokusundaki lipoliz insüline çok hassastır. Tip 2 DM ve obezitede ise insülinin antilipolitik bu etkisine karşı direnç gelişmektedir (35, 36). Bundan dolayı insülin direnci ya da insülin eksikliği hormon sensitif lipazın aktivitesinde artışa yol açarak NEFA salınmasını arttırır (37). İnsülinin en önemli etkilerinden biri lipolizi baskılamak böylece yağ asidi substratlarının okside olmasını önlemektir. Obezlerde lipolizin baskılanmasının sağlıklılara göre daha az olduğu ve artan NEFA

düzeylerinde tip 2 DM gelişimi için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (35, 38, 39). Ayrıca artan NEFA düzeyleri diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına yol açar. Büyük miktarda artan plazma NEFA düzeyleri insülin ile uyarılmış glukoz alımını azaltır (40). Daha da önemlisi karaciğere gelen artmış NEFA düzeyleri hem hepatik NEFA oksidasyonu hem de hepatik glukoz üretimini uyarmaktadır. Randle siklusu olarak da bilinen bu glukoz-yağ asit siklusunda glikoneogenezin uyarılması yanında insülinin portal dolaşıma ekstraksiyonu azalmaktadır. Kronik olarak yükselmiş NEFA düzeyleri pankreas  $\beta$  hücrelerinin insülin salgılaması üzerine de olumsuz etkide bulunmaktadır (41). Bu olay "lipotoksitate" olarak adlandırılmaktadır. Yağ dokusundaki insülin direncinin de kesin nedeni belli olmamakla beraber postreseptör düzeydedir.

### **3. Karaciğerde İnsülin Direnci**

Tip 2 diyabetiklerde açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glikojenolizis veya glikoneogenez yolu ile olur. Hepatik glikoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Yapılan çalışmalarda, hepatik glukoz çıkışının diyabetik olmayanlara göre 2–3 kat daha yüksek olduğu ve açlık plazma konsantrasyonlarının doğrudan arttığı ileri sürülmüştür (42, 43). Plazma glukozu çok yüksek olan hastalarda bile hepatik glukoz üretimindeki artış, önceden rapor edildiği gibi % 200–300 kat olan artışlardan temel olarak çok daha azdır. Tip 2 DM hastaları açlık plazma glukoz düzeylerine göre ayrıldığında orta dereceli hiperglisemili hastalarda hepatik glukoz üretimi kontrol grubuna göre fazla değildir (44). Oysa açlık glukoz düzeyleri yüksek olan hastalarda % 20 ile % 30 arası artışlar görülmektedir. Karaciğer düzeyinde insülin direnci, açıkça postreseptör birçok mekanizmayı

ilgilendirmektedir. En azından bir kısmı visseral yağ dokusu tarafından üretilen NEFA'nın taşınımının artışı ile açıklanabilmektedir (45, 46).

### **İnsülin Direncinin Klinik Önemi ve Metabolik Sendrom**

1988 yılında dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi gibi bazı faktörler bir küme altında toplanarak ve Sendrom X olarak adlandırılmış ve kardiyovasküler olay gelişimi için bir risk olarak kabul edilmiştir (29). Raeven ve bazı diğer araştırmacılar tarafından altta yatan neden olarak insülin direnci öne sürülmüştür. Bu bir araya toplanmış risk faktörü kümesi, en son olarak, The Adult Treatment Panel III (ATP III) raporunda Metabolik Sendrom (MS), American College of Endocrinology (ACE) tarafından İnsülin Resistans Sendromu (IRS) olarak adlandırılmıştır (47). ATP III tarafından MS'nin primer klinik sonucu kardiyovasküler hastalık (KVH) olarak belirlenmiştir. Aynı zamanda bu hastaların çoğunluğu Tip 2 diyabet gelişmesi için artmış riske sahiptirler. Tip 2 diyabet belirgin olarak ortaya çıktıktan sonra KVH gelişme riski belirgin biçimde artış gösterir. Bununla beraber temelinde insülin direncinin rol oynadığı düşünülen birçok klinik tablo da bu sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir (48) (Tablo 1 ).

Metabolik sendromun temelinde yatan esas fizyopatolojik olay, hedef dokuların insülinin uyardığı glukoz kullanımına direncidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri MS'u bir epidemi haline getirerek, ateroskleroza bağlı KVH sıklığında artışa yol açmaktadır.

**Tablo - 1: Metabolik sendromun klinik bulguları.**

- Tip 2 diyabet
- Dislipidemi
- Esansiyel hipertansiyon
- Hiperkoagulabilite
- Viseral obesite
- Hiperürisemi
- Osteoporoz
- Yağlı karaciğer sendromu
- Polikistik over sendromu
- Uyku apnesi

### **İnsülin Direncinin Ölçüm Yöntemleri**

İnsülin direncini saptayabilmek için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Çeşitli yöntemlerle ölçülen insülin direnci için farklı değerler kullanılsa da, ne yazık ki insülin direncini tanımlayan, kabul edilmiş ve klinik kullanıma yararlı sayısal bir değer bulunamamıştır (51).

Periferik insülin direncini saptamak için, öglisemik insülin klemptekniği altın standart metod olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yöntem kompleks, zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olup, bu metodun kullanımı araştırma laboratuvarlarıyla sınırlı kalmaktadır (51). Bu nedenle insülin direncini saptamak için klinik uygulaması daha kolay olabilecek yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Ortaya konulan modellerden 'homostatik model değerlendirme - insülin direnci' (HOMA-IR), CIGMA ve plazma insülin düzeyi ölçümü en çok üzerinde durulan yöntemlerdir (51-54). Matthews ve arkadaşları tarafından 1985'te tanımlanan HOMA testi, hem insülin direncini hem de  $\beta$  hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre

uygulanması daha kolay bir testtir (52). Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak insülin direnci ve  $\beta$  hücre fonksiyonu saptanır.

## **I.2. Tip 2 Diyabet, İnflamasyon ve Adiponektin-Leptin:**

İnflamasyonun ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (55). İnterlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü (TNF), leptin gibi proinflamatuvar sitokinlerin insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık ilişkisinde önemli rol oynadıkları, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve beyaz kan hücrelerinin bu ilişkide katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (56, 57). Ayrıca, akut faz belirteçlerinden biri olan C-reaktif proteinin (CRP) aterosklerozda ve endotelial disfonksiyonda önemli bir belirteç olduğu bildirilmiştir (58, 59). Yapılan çeşitli araştırmalarda, inflamasyonun hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (60, 61).

MS'da insülin direnci ve abdominal obezitenin merkezi rol oynadığı düşünüldüğünde, adipoz dokunun önemi daha da artmaktadır. Adipoz dokudan adipositokinler olarak bilinen birçok biyoaktif peptid salgılanmaktadır. Adipositokinler obezite ve MS ile ilişkili birçok metabolik ve inflamatuvar olaylara aracılık etmektedirler. Bunlardan TNF- $\alpha$ , IL-6, resistin ve leptin MS'da artmakta, adiponektin ise azalmaktadır; tüm bu değişiklikler insülin direnci gelişimine katkıda bulunmaktadır (62).

### **I.2.1. Adiponektin:**

Adiponektin 30 kilodalton ağırlığında, başlıca beyaz yağ dokusunda sentezlenen kollajen benzeri bir proteindir. Adiponektin başlıca adipositlerde sentezlense de aynı zamanda iskelet kası hücreleri, kardiyak miyositler ve endotelial hücrelerden de eksprese edilmektedir (63). Özellikle adiposit

farklılaşması sırasında sentezi indüklenmekte ve serumda en yüksek düzeye ulaşmaktadır.

Adiponektinin antiaterojenik ve antiinflamatuvar özellikleri bulunmaktadır. Serum adiponektin düzeyi obezite ve tip 2 diyabette azalırken, kilo kaybı ile serum düzeyi artmaktadır (64). Adiponektin glukoz ve lipid metabolizmasını düzenlemekte ve insülin duyarlılığını arttırmaktadır (64). Obezite ve diyabetin oluşturulduğu hayvan modellerinde adiponektin, iskelet kasında yağ asit oksidasyonunu engellemekte; karaciğerde glukoz üretimini baskılamaktadır. Böylece serum serbest yağ asit düzeyini, serum trigliserid ve glukoz düzeylerini azaltmaktadır (64). Koroner kalp hastalığı olan kişilerde de serum adiponektin düzeyleri düşüktür. Adiponektin endotelial adezyon molekül sentezini ve inflamatuvar yanıtı azaltmaktadır (64).

İnsanlarda insülin direnci varlığında plazma adiponektin düzeylerinin belirgin düşük olduğu görülmüştür. Pima yerlileri ve beyaz ırkta obez olan kişilerde düşük adiponektin düzeylerinin insülin direnci gelişimine çok önemli katkılar sağladığı gösterilmiştir (65). Bazı araştırmacılar tarafından adiponektin, tip 2 diyabette insülin direncinin güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Genetik olarak insülin direnci gelişimine yatkın maymunlarda tip 2 diyabet gelişimi sırasında insülin direnci ilerledikçe serum adiponektin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (66). Aynı çalışmada açlık insülin düzeyleri ve vücut ağırlığı ile adiponektin düzeyleri arasında negatif ilişki ve insülinin uyardığı glukoz alımı arasında pozitif ilişki vardır. Bu maymunlarda adiponektin düzeylerindeki düşüş belirgin hiperglisemiye yol açmıştır. Çalışmalarda insülin direnci gelişmesi adiponektin düzeylerinin baskılanmasını sağlayan muhtemel bir mekanizma olarak görünmektedir. Bununla birlikte hiperglisemi beklenmedik bir şekilde düşük adiponektin düzeylerinin düzenleyicisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Çünkü tip 2

diyabetin ileri safhalarında dolaşımda insülin düzeyleri azalması ile ilişkili olarak adiponektin düzeyleri de düşük kalır. Gerçek insülin düzeylerinden daha çok adiposit insülin etkileşimi veya sinyal aktarımı adiponektin sekresyonunu düzenleyebilir.

İnsanlarda ve ratlarda yapılan öglisemik hiperinsülinemik klemp çalışmalarında insülin infüzyonunun dolaşımdaki adiponektin düzeylerini azalttığı saptanmıştır (67). Düşük adiponektin düzeylerinin insülin direncinin sonucu mu yoksa etkisiyle mi oluştuğu henüz doğrulanamamıştır.

### **I.2.2. Leptin:**

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, 167 aminoasit içeren protein yapısında bir maddedir. Molekül ağırlığı 16 kDA'dur ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir (68). İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmaktadır. Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir. Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2–3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner. Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve cilt/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (69).

Leptin dolaşımda hem serbest hem de leptin bağlayıcı proteinlere bağlı olarak bulunmaktadır. Serbest/total leptin oranı açlık ve tokluk gibi fizyolojik durumlardan bağımsızdır. Ancak bağlayıcı proteinler ve serbest leptin arasında muhtemelen dinamik bir denge vardır ve bu durum metabolik durumlardan etkilenebilir. Zayıf kişilerde leptinin büyük kısmının bağlı, obezlerde ise serbest formda bulunduğu bildirilmiştir (70).

Leptinin insülin direnci ve obezitede önemli rolleri olduğu tespit edilmiştir (71). Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişimini engellemektir (72). Obezlerde zayıf bireylere göre serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyi kilo ile orantılı olarak % 30 daha fazladır (73, 74). Ancak obezlerde serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyinin dolaşımdaki leptin düzeyi ile orantılı olarak yüksek olmaması, obezlerde leptinin kan beyin bariyerini geçmesini sağlayan taşıyıcı sistemde bir bozukluğun olabileceğini düşündürmektedir (75). Diğer bir olasılıkta merkezi sinir sisteminde leptin reseptörlerine karşı direnç gelişmesidir (76). Ayrıca leptinin metabolizma hızının düzenlenmesi, termoregülasyon, cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immunité, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiogenez ve osteogenezde de çok önemli rolleri olduğu saptanmıştır (72).

Leptin yağ dokusundaki enerji deposu durumunu bildirerek iştah, metabolizma ve beslenmede uygun değişiklikler oluşturur. Bu fonksiyonunu leptin reseptörleri aracılığı ile düzenler (75, 76). Leptin reseptörleri hipotalamusun dışında serebellum, beyin korteksi, hipokampus, talamus, koroid pleksus, leptomeninkste bulunur ve bu alanların beslenme alışkanlığı üzerine önemli görevleri vardır (77).

Obezite ve insülin direnci ile leptin arasındaki ilişki çok açık olmamakla birlikte leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı bilinmektedir. Ob/ob farelerdeki bir mutasyon obezite, artmış gıda alımı ve diyabet gelişmesi ile sonuçlanmaktadır ve aynı farelerde adipositlerden leptin sentez ve sekresyonunun bozuk ve yetersiz olduğu da saptanmıştır (78). Obez ve insülin direnci saptanan kişilerde leptin geninde henüz bir mutasyon saptanamasa da, serum leptin konsantrasyonları BKİ ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir (79). Teorik olarak iştahı azaltan ve enerji harcamasını arttıran leptinin obez kişilerde daha az olması



beklenir. Oysaki alışmalar bunu doğrulamamıştır. Obezlerde normal kilolu kişilere göre serum leptin düzeyleri belirgin olarak yüksektir. Bu da obez kişilerde leptine karşı hipotalamik reseptörlerde bir duyarsızlığa bağlı olabilir (79, 80).

Leptin ile insülin arasındaki ilişki üzerinde çok durulan bir konudur. İn vivo olarak sıçanlarda akut hiperinsülineminin leptin ekspresyonunu pozitif yönde etkilediği gözlenmişse de insanlarda bu durum farklıdır. Yapılan birçok çalışmada leptinin açlık insülin düzeyi ile ilişkisi gösterildiği halde, ne postprandial fizyolojik hiperinsülineminin ne de kısa süreli hiperinsülineminin plazma leptin sekresyonunu arttırdığı gösterilememiştir (81, 82). Tip 2 diyabetik hastalarda insülin verilmesinden sonra insülinin 4 saate kadar etkisinin olmadığı, 6–8,5 saat sonra ise serum leptin düzeyinin yaklaşık 1,5 kat arttığı bulunmuştur (83). Bu nedenle insanlarda insülinin leptin üretimini akut olarak uyarmadığı uzun srelerde (24, 72, 96 saat) uyardığı, bununda muhtemelen hiperinsülineminin yağ dokusundaki trofik etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür (84, 85).

Yapılan çeşitli çalışmalarda tip 2 diyabetik hastalarda ki plazma leptin düzeylerinin diyabetik olmayan ve aynı BKİ'e sahip kişilerden farklı olmadığı, leptin düzeyinin BKİ'i ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86, 87). Ayrıca insülin veya oral antidiyabetik tedavi alanlar arasında leptin düzeyleri açısından da anlamlı fark saptanmamıştır. Anormal vücut kilosunda leptin düzeyindeki yksekliliğin nedeni, leptin reseptöründe ki olası bir defekt veya blokaj ile açıklanmaya çalışılmıştır (87).

İnsülin tedavisi altındaki bazı diyabetik hastalarda leptin düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durumun insülinin leptin sekresyonunu stimüle etmesi nedeniyle mi yoksa insülin direncinin hem insülin hem de leptin düzeylerini arttırması nedeniyle mi olduğu bilinmemektedir (88). Ancak insülin direnci olan polikistik over sendromlu hastalarda periferik insülin duyarlılığını arttıran troglitazon tedavisi ile insülin değerlerinde düşme olduğu

halde leptin düzeylerinde düşme olmamıştır. Bu durum insanlarda insülin direncinde görülen hiperinsülineminin leptin düzeylerini etkilemediğini bunun da nedeninin kan leptin düzeyini ayarlayan yağ dokusundaki insülin direnci olabileceği düşünülmektedir (89).

### **I.3. Tip 2 Diyabet ve Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör**

Nükleer reseptör ailelerinden biri olan peroksizom proliferasyonu aktive edici reseptörler (PPAR) transkripsiyon faktörleri olarak çok sayıda genin ekspresyonunu düzenlerler. Bunların birçok metabolik ve giderek daha fazla fark edilen kardiyovasküler etkileri bulunmaktadır (90, 91). Transkripsiyon faktörlerine benzer şekilde, PPAR'lar birçok genin tanımlanmasını düzenler ve glisemi kontrolünü, lipid metabolizmasını, vasküler tonusu, inflamasyonu etkilerler. PPAR'ın  $\alpha$ ,  $\gamma$  ve delta izoformları bulunmaktadır. PPAR- $\gamma$  baskın olarak yağ dokusunda ekspresse edilirken, PPAR- $\alpha$  karaciğer dokusunda ekspresse edilir (92).

Etkinleşmiş PPAR- $\alpha$ , lipoprotein ve yağ metabolizmasında rol oynayan genlerin ekspresyonunu uyarır. Normolipidemik fibrik asitler gibi PPAR- $\alpha$  aktivatörleri, apo C III konsantrasyonunu azaltarak ve lipoprotein lipaz etkisini arttırarak trigliserid konsantrasyonunu düşürürler. Fibrik asitler aracılığı ile oluşturulan PPAR- $\alpha$  aktivasyonu, insülin duyarlılığını artırır, trombozu ve vasküler inflamasyonu azaltır (93, 94). Son araştırmalar PPAR-delta'nın da serum lipidleri üzerine düzenleyici etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Ancak klinik kullanımda bu reseptörü aktive edici henüz hiçbir ilaç bulunmamaktadır (92).

PPAR- $\gamma$  izoformunun aktivasyonu, yağ asidi bağlayıcı protein gibi hedef genlerin transkripsiyonunu uyararak karaciğerde yağ asidi metabolizmasını uyarmaktadır. Ayrıca apolipoprotein içeren lipoproteinler ve

HDL kolesterol arasındaki etkileşimin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (95). Yağ hücrelerinin farklılaşmasını ve serbest yağ asitlerinin adipoz doku tarafından emilimini arttırlar. İnflamasyonu direk olarak vasküler hücrelerde ve indirek olarak adipoz dokuda gen ekspresyonunu regüle ederek baskılamaktadırlar. Damar düz kas ve endotel hücrelerinin çoğalmasını ve hareketini inhibe ederek anti-anjiyojenik etki gösterirler (96).

Sonuç olarak, glisemik kontrol, lipid metabolizması, vasküler tonus ve inflamasyon üzerine etkileri vardır (97). PPAR- $\gamma$ 'nın uyarılması insülin direncini önemli ölçüde azaltmakta ve ateroskleroz sürecini yavaşlatmaktadır. Bu yüzden son yıllarda yapılan çalışmalarda tedavide ana hedef durumuna gelmektedirler (93). PPAR- $\gamma$  agonisti olan tiazolidinedion gurubu ilaçlar ile yapılan çalışmalar insülin direncine olan olumlu etkilerini klinik olarak göstermiştir (98).

### **I.3.1. Tiazolidinedionlar (TZD) :**

TZD'lar PPAR- $\gamma$  agonistik etkileriyle insülin direncini azaltan, ilk kez 1996 yılında piyasaya sunulmuş olan oral antidiyabetik ilaçlardır. İlk olarak piyasaya troglitazon sunulmuş ancak 2000 yılında idiyosenkratik hepatotoksitesisi nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır. Günümüzde kullanılan glitazonlar pioglitazon ve rosiglitazondur.

Glitazonlar PPAR- $\gamma$  agonistik etkileriyle insülin direncini azaltmakta, böylece lipid ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerde bulunmaktadır (99). Glitazonlar oksidatif olmayan glukoz yıkımını arttırmakta ve serbest yağ asidi metabolizmasını iyileştirmektedirler (99). Yoğun glukoz kontrolü tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde standart olarak kabul edilmektedir. UKPDS çalışmasında yoğun glisemik kontrolün diyabet komplikasyonlarının riskini anlamlı oranda azalttığı kanıtlanmıştır (100). UKPDS çalışması ayrıca tip 2 diyabetin ilerleyici bir hastalık olduğunu ve

başlangıçta hangi tedavi olursa olsun tüm tedavi guruplarında glisemik kontrolün sonradan bozulduğunu göstermiştir. Bugün kan şekeri kontrolündeki bozulmanın nedeninin  $\beta$  hücrelerinin sekretuar fonksiyonlarının zaman içinde azalması olduğu düşünülmektedir. Glitazonların glukoz metabolizmasında sağladıkları uzun süreli stabilizasyon büyük ölçüde  $\beta$  hücre sekretuar fonksiyonlarında zaman içinde görülen iyileşmeler sonucu ortaya çıkmaktadır (101). Glitazonların insülin sekresyonunun hangi mekanizmalarla iyileştirdiği tam olarak bilinmemekle birlikte serbest yağ asit (SYA) metabolizmasındaki iyileşmelerin burada rolü var gibi görünmektedir. Glitazonlar dolaşımdaki yüksek SYA'lerinin lipotoksik etkilerini azaltarak  $\beta$  hücre sekretuar fonksiyonlarını ve  $\beta$  hücre kitlesini arttırmaktadır (102).

Tip 2 diyabet ve insülin direnci KVH riskinde belirgin bir artışla ilişkilidir. İnsülin duyarlılığını arttırmak diyabetik hastalarda sık görülen birçok tipik vasküler anormalliği iyileştirebilir. Glitazonların KVH ile ilişkili birçok risk faktörünü iyileştirdikleri gösterilmiştir (103). Son klinik çalışmalarda glitazon tedavisinin aterosklerozun klinik ölçütlerinde, stent sonrası restenoz oranında azalmada dahil olmak üzere azalmalar sağladığı gösterilmiştir. Glitazonların KVH risk faktörleri üzerindeki etkileri tablo 3 'te gösterilmiştir.

Rosiglitazon ve pioglitazonun glisemik kontrol ve insülin direnci üzerine etkileri benzer olsada, lipid metabolizması üzerine etkileri aynı değildir. Pioglitazonun lipid metabolizması üzerine daha olumlu etkileri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (103).

Biz bu çalışmada glitazonların iki önemli üyesi olan rosiglitazon ile pioglitazonun insülin direnci ve KVH ile ilişkili risk belirleyicileri olarak kabul edilen adiponektin ve leptin düzeyleri üzerine etkilerini incelemeyi planladık.

**Tablo 2: Glitazonların KVH risk faktörleri üzerine etkileri**

<b>KVH risk faktörü</b>	<b>Glitazon tedavisinin etkisi</b>
Hiperglisemi	A1c'de azalma
Hipertansiyon	Kan basıncında düşme
Dislipidemi	Pioglitazon: Trigliseridde azalma HDL'de artış LDL partikül büyüklüğünde artış
	Rosiglitazon: Trigliseridde artış HDL'de azalma/değişiklik yok LDL partikül büyüklüğünde azalma

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2006 Mayıs – 2007 Ocak tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, yeni tanı konulmuş ve daha önce tedavi almamış tip 2 diyabetik 60 hasta alındı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylanan protokole göre, hastalar çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirildi ve yazılı olarak izinleri alındı. Bu hastalar için çalışmaya alınma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri şunlardı:

### **Çalışmaya alınma kriterleri:**

- 1- 30–70 yaş arası; BMI< 40 olan hastalar.
- 2- Yeni tanı konulmuş ve AKŞ< 240 mg/dl olan tip 2 diyabetik hastalar.
- 3- Bilinen kardiyak, renal, hepatik hastalığı olmayanlar.
- 4- Glukoz metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanmayanlar.

### **Çalışmadan dışlanma kriterleri:**

- 1- Tip1diyabetliler.
- 2- Serum transaminazları normalin 2,5 katından fazla olanlar.
- 3- Son dönem böbrek yetmezliği olanlar.
- 4- Konjestif kalp yetmezliği olanlar.
- 5- Gebelik veya laktasyon dönemindeki bayan hastalar.
- 6- Anemi veya lökopenisi olanlar.
- 7- Diyabete yönelik oral antidiyabetik veya insülin tedavisi alanlar.
- 8- İnsülin direncini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanan hastalar.

## Çalışma protokolü

Mayıs 2006 – Ocak 2007 ayları arasında ayaktan Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji polikliniğine başvuran 60 hasta çalışmaya alındı. Hastalara diyabetes mellitus tanısı ADA'nın önerdiği tanı kriterleri esas alınarak, açlık kan şekeri ölçümü veya oral glukoz tolerans testi sonucuna göre konuldu (2). Tüm olguların çalışma öncesi yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi. Çalışmadan dışlanmayı gerektirecek ilaç kullanımı konusunda ayrıntılı anamnezleri alındı. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak beden kitle indeksleri hesaplandı. Bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Bel çevreleri, normal soluk vermenin sonunda iliak kemiğin kenar düzeyinde mezura cilde temas halinde, gergin ve zemine paralel tutularak ölçüldü. Hastaların vücut yağ oranları Tanita TBF-300 vücut kompozisyon analizatörü kullanılarak ölçüldü. Ölçümler alınırken ayakların konduğu çelik skala nemli bir pamukla silinerek iletkenlik arttırıldı. Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı, biyokimya, hematolojik tetkikleri çalışıldı ve dışlanmayı gerektirecek bulguları olan hastalar çalışmaya alınmadılar.

Hastalar rosiglitazon, pioglitazon ve sadece tıbbi beslenme tedavisi verilen kontrol gurubu olmak üzere 3 guruba randomize edildiler. Rosiglitazon gurubuna 20, pioglitazon gurubuna 19 ve kontrol gurubuna toplam 21 hasta alındı. Tüm hastalara % 50 karbonhidrat - % 30 yağ - % 20 proteinden oluşan, ideal kiloya uygun kalori içeren diyabet diyeti verildi. Ayrıca tüm hastalar egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri konusunda bilgilendirildiler. Rosiglitazon 4 mg/gün ve pioglitazon 30 mg/gün dozlarında başlandı ve çalışmaya alındıktan sonra hastaların ilaç dozlarında, diyet ve egzersiz programlarında değişiklik yapılmadı. Hastalar 4 haftada bir değerlendirilerek sistemik muayene, kan basıncı ölçümü, vücut ağırlığı, vücut yağ oranı ölçümleri yapıldı; açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), karaciğer fonksiyon testleri ve serum lipid düzeyleri ölçüldü. Çalışmanın

tamamlandığı 12. haftada başlangıçta yapılan tüm değerlendirmeler tekrarlandı.

### **Laboratuvar yöntemleri**

Tüm hastalardan 10-12 saat açlık sonrası 5 dakika ara ile 3 defa venöz kan alındı ve bu örneklerden glukoz ve insülin düzeyleri çalışıldı. Her 3 değer aritmetik ortalamaları alınarak insülin direnci hesaplandı. Diğer biyokimyasal ölçümler içinde 10-12 saat açlık sonrası venöz kan örneği alındı. Serum adiponektin ve leptin düzeyleri ölçümü için kan örnekleri ayrıca alındı. Alınan örnekler santrifüje edilerek, elde edilen serumlar  $-20C^0$  de çalışma gününe kadar saklandı. Aynı işlemler 12. haftanın sonunda tüm hastalar için tekrarlandı. Alınan kan örneklerinden aşağıda belirtilen biyokimyasal ölçümler yapıldı.

- Serum açlık şekeri (AKŞ).
- Serum tokluk şekeri (TKŞ).
- Hemoglobin A1c (A1c).
- Serum total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid.
- Adiponektin.
- Leptin.
- İnsülin.
- c-peptid.
- Serum transaminazları.
- Üre – kreatinin.

Alınan kan örneklerinden AKŞ, TKŞ, total kolesterol (T-kol), trigliserid (TG) ve HDL-kolesterol (HDL-K), otoanalizör (Aeroset System Operations Manual, Abbot Laboratories. Illinois, ABD), A1c düzeyleri high performance liquid chromatography (HPLC BIO RAD Diagnostic Group, California, ABD) ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Serum



transaminazları ve üre-kreatinin ölçümleri yine Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı.

LDL kolesterol düzeyleri Friedewald formülüne göre hesaplandı.

LDL-kolesterol = Total kolesterol - [ (trigliserid/5) + HDL kolesterol ]

Serum adiponektin düzeyi Biyokimya Laboratuvarı'nda Human Adiponectin RIA kit (Linco marka (A.B.D)) ile Radyoimmunoassay metodu ile ölçüldü. Serum leptin düzeyi Human Leptin RIA kit (Linco marka (A.B.D)) ile radyoimmunoassay metodu ile ölçüldü.

İnsülin ve c-peptid düzeyleri Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvar'ında Elecsys kitleri kullanılarak Elecsys cihazında (Roche / Germany) ölçüldü.

İnsülin direnci, homostatik model değerlendirme - insulin direnci (HOMA-IR) index [ Açlık glukoz ( mmol/l ) x Açlık insülin ( µu/ml ) / 22.5 ] formülüne göre hesaplandı (89).

### **İstatistiksel Analiz:**

Tüm istatistiksel analizler için SPSS for Windows 13.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında Student's – t testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayıları ile değerlendirilmiştir. Tüm testlerde anlamlılık sınırı p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların özellikleri Tablo 3' de görülmektedir.

**Tablo - 3: Kontrol gurubu, rosiglitazon verilen grup ve pioglitazon verilen grupların başlangıç karakteristikleri ve laboratuvar değerleri.**

	Kontrol gurubu	Rosiglitazon Gurubu	Pioglitazon Gurubu	p
Hasta sayısı (n)	21	20	19	AD
Cinsiyet ( E/K )	5/16	11/9	8/11	AD
Yaş ( Yıl )	55,3 ± 9,9	55,6 ± 7,3	56,8 ± 7,5	AD
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,43 ± 2,22	29,63 ± 4,79	29,38 ± 3,08	AD
Kilo (kg)	78,45 ± 7,9	81,19 ± 10,3	78,58 ± 10,97	AD
Bel Çevresi(cm)	98,69 ± 5,64	101,8 ± 12	98,78 ± 8,37	AD
Kalça Çevresi(cm)	110,46 ± 7,77	109,3 ± 9,91	105,89 ± 8,19	AD
Yağ Oranı	32,44 ± 6,49	27,63 ± 7,99	28,75 ± 7,42	AD
AKŞ (mg/dl)	130,92 ± 26,24	146,85 ± 45	156,36 ± 42,6	AD
TKŞ (mg/dl)	174,23 ± 65,11	207,1 ± 70,3	242,84 ± 84,9	AD
A1c (%)	6,42 ± 0,91	7,32 ± 1,35	7,65 ± 1,52	AD
Total kolesterol (mg/dl)	195,9 ± 34,08	209,3 ± 55,5	221,42 ± 37,13	AD
HDL kolesterol (mg/dl)	50,76 ± 12,16	49,45 ± 10,55	49,89 ± 5,98	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	114,53 ± 33,8	119,16 ± 40,9	130,32 ± 29,63	AD
Trigliserid (mg/dl)	150±88,4	203,45±117,26	206±94,16	AD
HOMA-IR	3,09 ± 1,1	5,06 ± 4,18	4,58 ± 2,11	AD
ALT	22,9±13,9	25,4±11,6	25,5±15,1	AD
Adiponektin	18,46±4,36	15,59±8,1	14,78±7,3	AD
Leptin	19,77±12,23	16,14±13,5	15,69±8,33	AD
İnsülin	9,9 ± 2,41	13,77 ± 9,37	11,66 ± 4,95	AD
c-peptid	3,35±1,03	3,61±1,58	3,79±1,18	AD

E: Erkek, K: Kadın, BKİ: Beden kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri (mg/dl), TKŞ: Tokluk kan şekeri (mg/dl), A1c: Glukozillenmiş hemoglobin, HOMA-IR: Homostatik model değerlendirme-insülin direnci, ALT:Alanin aminotransferaz, AD: Anlamli değil.

Gurupların başlangıç değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Her 3 gurupta 12 haftalık tedaviden sonra kendi içlerinde tedavi öncesi değerlere göre olan değişiklikler Tablo 4' de görülmektedir.

**Tablo - 4: Her 3 grupta, tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerin değişimi.**

	Kontrol gurubu			Rosiglitazon Gurubu			Pioglitazon Gurubu		
	TÖ	TS	p	TÖ	TS	p	TÖ	TS	p
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,43 ± 2,22	28,5 ± 1,8	,003	29,63 ± 4,79	29,5 ± 5,3	AD	29,38 ± 3,08	29,4 ± 3,6	AD
Kilo (kg)	78,45 ± 7,9	75,9 ± 6,3	AD	81,19 ± 10,3	80,8 ± 11,2	AD	78,58 ± 10,97	78,8 ± 12	AD
Bel Çevresi(cm)	98,69 ± 5,64	98,3 ± 5,3	AD	101,8 ± 12	101,9 ± 11,7	AD	98,78 ± 8,37	98,7 ± 8,3	AD
Kalça Çevresi(cm)	110,46 ± 7,77	109,4 ± 6,7	,026	109,3 ± 9,91	109,3 ± 9,9	AD	105,89 ± 8,19	105,8 ± 8,1	AD
Yağ Oranı	32,4 ± 6,4	31,9 ± 8,11	AD	27,63 ± 7,99	26,9 ± 10,4	AD	28,75 ± 7,42	29,4 ± 9,4	AD
AKŞ (mg/dl)	130,92 ± 26,24	121,4 ± 25,6	AD	146,85 ± 45	108,2 ± 10,4	,000	156,36 ± 42,6	113,8 ± 14,9	,000
TKŞ (mg/dl)	174,23 ± 65,11	159,6 ± 46,3	AD	207,1 ± 70,3	140,9 ± 46,4	,000	242,84 ± 84,9	154 ± 47,2	,000
A1c (%)	6,42 ± 0,91	6,44 ± 0,74	AD	7,32 ± 1,35	6,27 ± 0,44	,001	7,65 ± 1,52	6,55 ± 0,56	,000
T.Kol.(mg/dl)	195,9 ± 34,08	195,9 ± 28,5	AD	209,3 ± 55,5	205,7 ± 49,5	AD	221,42 ± 37,13	209,8 ± 34,5	AD
HDL-K (mg/dl)	50,76 ± 12,16	46,6 ± 10,9	AD	49,45 ± 10,55	48,3 ± 11,5	AD	49,89 ± 5,98	51,1 ± 9,7	AD
LDL-K (mg/dl)	114,5 ± 33,8	119,9 ± 28,3	AD	119,16 ± 40,9	121,3 ± 36,5	AD	130,32 ± 29,63	126,5 ± 34,2	AD
TG (mg/dl)	150 ± 88,4	146,8 ± 69,9	AD	203,45 ± 117,26	180,5 ± 127,5	AD	206 ± 94,16	161,4 ± 73,5	,007
HOMA-IR	3,09 ± 1,1	2,6 ± 1,6	AD	5,06 ± 4,18	2,09 ± 1,08	,001	4,58 ± 2,11	2,45 ± 1,6	,004
ALT	22,9 ± 13,9	24,9 ± 12,9	AD	25,4 ± 11,6	23,35 ± 11,4	AD	25,5 ± 15,1	22,6 ± 11,3	AD
Adiponektin	18,46 ± 4,36	9,1 ± 3,42	,001	15,59 ± 8,1	20,85 ± 13,96	AD	14,78 ± 7,3	20,98 ± 10,6	,001
Leptin	19,77 ± 12,23	16,95 ± 9,77	AD	16,14 ± 13,5	15,9 ± 15,3	AD	15,69 ± 8,33	12,51 ± 8,36	,049
İnsülin	9,9 ± 2,41	7,5 ± 3,9	,028	13,77 ± 9,37	7,9 ± 4,2	,002	11,66 ± 4,95	7,8 ± 4,3	,009
c-peptid	3,35 ± 1,03	2,8 ± 0,7	AD	3,61 ± 1,58	2,9 ± 0,9	,016	3,79 ± 1,18	2,9 ± 1,1	,003

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, AD: Anlamli değil, BKİ: Bede n kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri (mmol/l), TKŞ: Tokluk kan şekeri (mmol/l), A1c:glukozillenmiş hemoglobin, T.Kol: Total kolesterol (mg/dl), HDL-K: Yüksek dansiteli kolesterol (mg/dl), TG: Trigliserid (mg/dl), LDL-K: Düşük dansiteli kolesterol (mg/dl), HOMA-IR: Homestatik model değerlendirme-insülin direnci, ALT: Alanin aminotransferaz

Gurup içi karşılaştırmalarda kontrol gurubunda 12.haftada BKİ ve kalça çevresinde 0.haftaya göre istatistiksel anlamlı azalma saptandı ( $p=0,003$ ,  $p=0,026$ ). Ayrıca 12.hafta sonunda insülin ve adiponektin düzeylerinde istatistiksel anlamlı azalma izlendi ( $p=0,028$ ,  $p=0,001$ ). Kontrol gurubunda diğer parametrelerde 12. hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmedi. Pioglitazon verilen gurupta 12.hafta sonunda AKŞ, TKŞ, A1c, HOMA-IR, TG düzeylerinde istatistiksel anlamlı azalma saptandı ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,007$ ). Ayrıca leptin, insülin, c-peptid düzeylerinde istatistiksel anlamlı azalma saptanırken ( $p=0,049$ ,  $p=0,009$ ,  $p=0,003$ ), adiponektin düzeylerinde istatistiksel anlamlı artış saptandı ( $p=0,001$ ). Rosiglitazon gurubunda 12.hafta sonunda AKŞ, TKŞ, A1c, HOMA-IR, insülin ve c-peptid düzeylerinde istatistiksel anlamlı azalma ( $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,016$ ) gözlemlendi.

Guruplar arası karşılaştırmada diyet ve pioglitazon verilen guruplar arasında AKŞ, TKŞ, A1c, serum adiponektin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,008$ ,  $p=0,01$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Pioglitazon verilen gurupta AKŞ, TKŞ, A1c'deki düşme; serum adiponektin düzeyinde ki artış istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla idi ( $p=0,008$ ,  $p=0,01$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Rosiglitazon verilen gurupta diyet gurubuna göre AKŞ, TKŞ, A1c'deki azalma ve adiponektin düzeylerinde ki artış istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ( $p=0,006$ ,  $p=0,01$ ,  $p=0,008$ ,  $p<0,001$ ). Rosiglitazon ve pioglitazon verilen guruplar karşılaştırıldığında ise her iki gurup arasında tüm parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ).

Gurupların bel çevresi, kalça çevresi, BKİ ve vücut yağ oranı gibi antropometrik ölçümlerini değerlendirdiğimizde; diyet gurubunda BKİ ve kalça çevresinde 12.hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenirken ( $p=0,03$ ,  $p=0,026$ ), diğer guruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Guruplar arası karşılaştırmada; kontrol gurubu ile rosiglitazon ve pioglitazon gurubu arasında BKİ ve kalça çevresi açısından

istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,048$ ,  $p=0,043$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,033$ ). Pioglitazon ve rosiglitazon gurupları arasında bu ölçümler açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

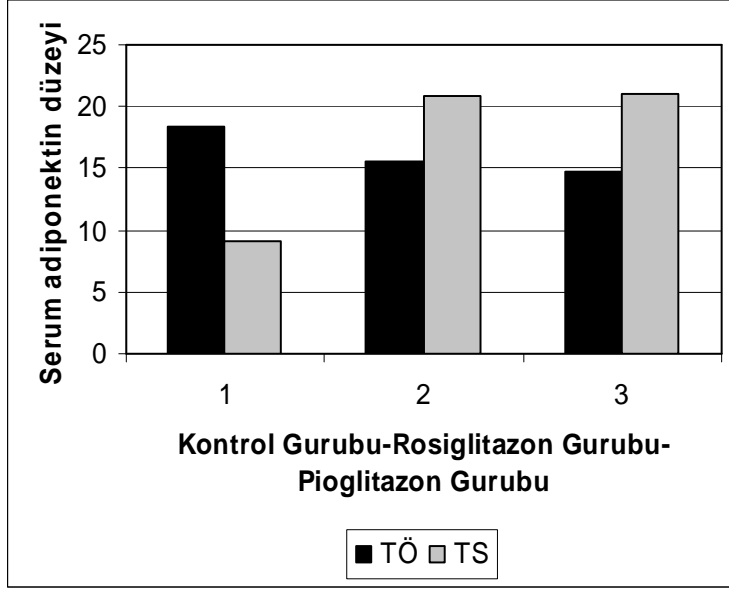
Tedavilerin insülin direnci üzerine etkileri incelendi. Kontrol gurubunda 12. hafta sonunda HOMA-IR'de istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p>0,05$ ). Pioglitazon ve rosiglitazon guruplarında 12.hafta sonunda HOMA-IR'de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $p=0,004$ ,  $p=0,001$ ). Guruplar arasında HOMA-IR üzerine etkileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tedavilerin serum lipid profili üzerine etkileri incelendiğinde; 12. hafta sonunda sadece pioglitazon verilen gurupta trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $p=0,007$ ). T.kol, HDL-K, LDL-K açısından her 3 guruptada 12.hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Guruplar arası karşılaştırmada bu parametreler açısından anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Serum adiponektin ve leptin düzeyleri üzerine etkiler incelendiğinde; 12.hafta sonunda, kontrol gurubunda adiponektin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma ( $p=0,001$ ), pioglitazon verilen gurupta ise istatistiksel olarak anlamlı artma meydana geldi ( $p=0,001$ ) (grafik 1). Kontrol ve rosiglitazon verilen gurupta 12. hafta sonunda serum leptin düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik gözlenmezken ( $p=0,388$ ,  $p=0,295$ ), pioglitazon verilen gurupta istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi ( $p=0,049$ ) (grafik 2).

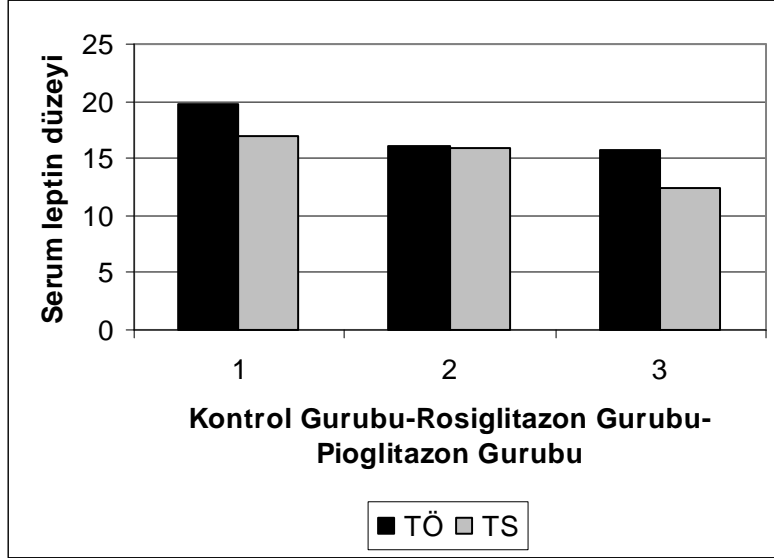
Gerek pioglitazon 30 mg/gün, gerekse rosiglitazon 4 mg/gün oral kullanımları hastalar tarafından iyi tolere edildi. Klinik veya laboratuvar yöntemleriyle tespit edilebilen herhangi bir yan etkileri saptanmadı.

**Grafik-1: Serum adiponektin düzeylerindeki değişim**



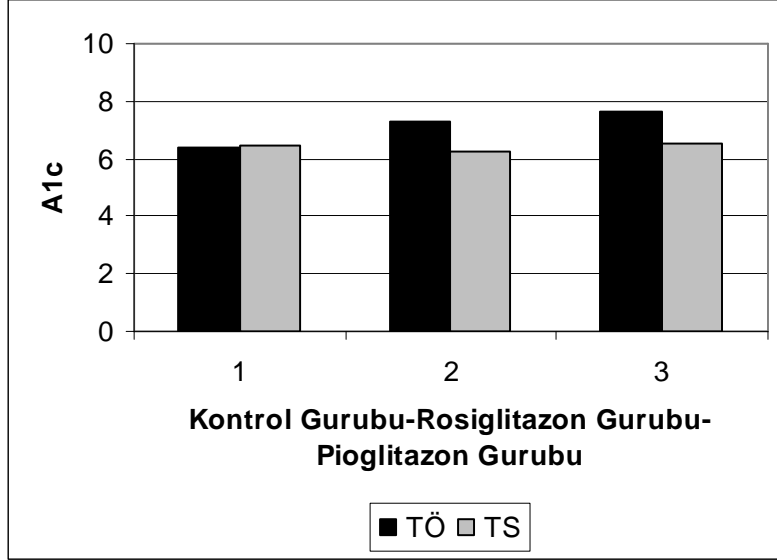
TÖ: tedaviden önce TS: tedaviden sonra

**Grafik - 2: Serum leptin düzeylerindeki değişim.**



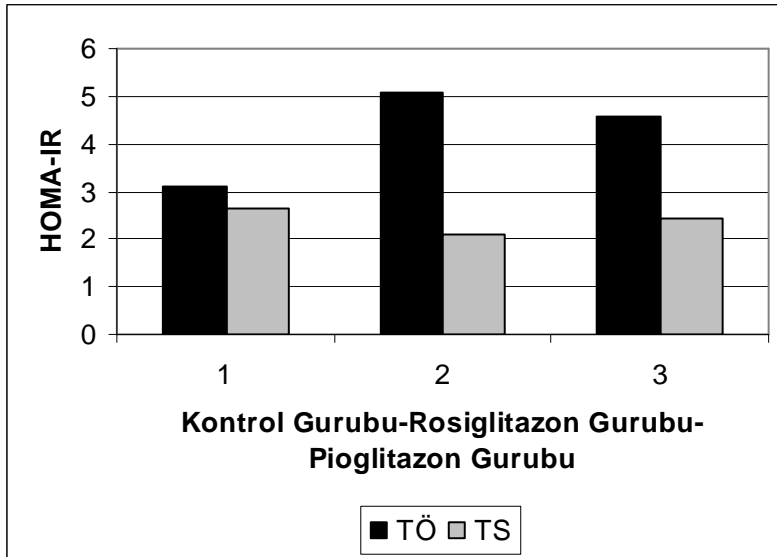
TÖ: tedaviden önce, TS: tedaviden sonra.

**Grafik - 3: A1c'deki değişim.**



TÖ: tedaviden önce, TS: tedaviden sonra.

**Grafik - 4: İnsülin direncindeki değişim.**



HOMA-IR: Homestatik model değerlendirme-İnsülin direnci, TÖ:tedaviden önce, TS:tedaviden sonra

## TARTIŞMA

Bozulmuş insülin salgılanması ya da insülin direnci tip 2 diyabet gelişiminin altında yatan temel nedenler olarak ön plana çıkmaktadır (104, 105). Çoğu hasta için kilo vermek ve artmış fiziksel aktivite ile insülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemide iyileşme kaydedilecektir ve kardiyovasküler hastalık riski azalacaktır. Diyabet Önleme Programı (DPP: The Diabetes Prevention Program), gerçekleştirilmesi mümkün yaşam tarzı değişikliklerinin (vücut ağırlığının % 7'sinin kaybı ve haftada 150 dakika orta derecede egzersiz), bozulmuş glukoz toleransının tip 2 diyabete ilerlemesini % 58 oranında belirgin biçimde geciktirebileceğini göstermiştir (106).

Tip 2 diyabet tedavisinin ana basamağını diyet ve düzenli egzersiz yapmak gibi yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmaktadır (106). Diyabetik ve insülin direnci olan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri glukoz, insülin, kan basıncı ve trigliserid düzeylerinde azalmalara neden olabilmektedir (107). Ancak yaşam tarzı değişikliklerine uyum uzun süreli olamamakta ve hastalar bir süre sonra sedanter yaşamlarına geri dönerken, diyetlerini de aksatmaktadırlar. Bu nedenle diyabet tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerini takiben medikal tedavinin eklenmesi neredeyse kaçınılmaz olmaktadır. İnsülin direncini azaltan, aynı zamanda pankreas  $\beta$  hücrelerinin harabiyetini engelledikleri düşünülen TZD'lar diyabet tedavisinde çok önemli bir yere gelmektedirler.

Yapılan çalışmalarda, insülin direncinin, kas ve karaciğerde bulunan serbest yağ asitleri ve intrasellüler lipid içeriği ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Yüksek düzeyde serbest yağ asitine uzun süre maruz kalınması, insülin direnci gelişmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bu durumun düzeltilmesine yönelik yaklaşımlar yeni birer tedavi seçeneği haline gelmektedir. Bu nedenle, lipid ve karbonhidrat metabolizmasında, inflamasyonda ve damar tonusunda rol alan pek çok genin ekspresyonunu düzenleyen nükleer transkripsiyon faktörleri olan PPAR- $\gamma$  reseptörlerini aktive



eden TZD'lara olan ilgi her geçen gün artmaktadır. TZD'lar etkilerini temelde serbest yağ asit düzeylerini düşürerek gösterirler (108). PPAR- $\gamma$ 'ya bağlanma affinitesi, bu ilaçların insülin direncini azaltıcı aktivitesi ile korelidir (109).

Günümüzde TZD'ların iki önemli üyesi olan rosiglitazon ile pioglitazon diyabet tedavisinde monoterapi olarak veya kombine tedavilerde kullanılmaktadır. Glisemi ve insülin direnci üzerine benzer etkileri olan bu ilaçlardan pioglitazonun lipid profili üzerine daha olumlu etkileri olduğu yapılan bazı çalışmalarda saptanmıştır (103). Bununla birlikte her iki ilacın PPAR- $\gamma$ 'yı benzer şekilde aktive etmesine karşılık pioglitazonun PPAR- $\alpha$ 'yı aktive etmesi olarak gösterilmiştir.

Glisemik kontrol diyabet tedavisinin temel amacı olmakla birlikte diyabete eşlik eden dislipidemi, hipertansiyon, obezite ve insülin direncinin tedavisi de giderek önem kazanmıştır. Güncel kılavuzlar glisemik hedeflerin daha da azalması gerektiğini bildirmektedir (110). Sıkı glisemik kontrol ile diyabet komplikasyonları azalabilmektedir (111). Glukoz düzeylerinin düşürülmesine yönelik tedavilerin KVH risk faktörleri yönünden ek yararları vardır.

Pioglitazonun monoterapi olarak kullanıldığı bir çalışmada, 30–45 mg/gün olarak verildiği dozlarda A1c'de sırasıyla % 0,8 – % 1,8'lik bir düşüş sağladığı gösterilmiştir (112). Yapılan bir başka çalışmada pioglitazonun 45 mg/gün dozunda kullanımıyla A1c'de yaklaşık % 1,7'lik bir düşme olduğu saptanmış (99). Miyazaki ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada rosiglitazonun 8 mg/gün dozu ile A1c'de yaklaşık % 1,3'lük bir düşüş elde edilmiş (113). Pioglitazon ve rosiglitazonun karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki ilacın A1c'de yaklaşık % 0,7 – % 0,6'lık düşüş sağladıkları ve bu etkileri açısından her iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiş (103). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda A1c'de anlamlı değişiklik saptanmazken, rosiglitazon grubunda % 7,3  $\pm$  1,3'ten 12. hafta sonunda % 6,2  $\pm$  0,44'e (p=0,001); pioglitazon grubunda ise % 7,6  $\pm$  1,5'ten

12. hafta sonunda % 6,5 ± 0,5'e (p<0,001) düşmüştür. A1c'deki düşüş tedavi guruplarında kontrol gurubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı idi. Her iki ilaç arasında A1c'e etkileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, A1c'de hedef değerlere ulaşıldı ve her iki glitazonun A1c'de sağladıkları düşüş literatürdeki çalışmalarla uyumlu idi (99, 103). Yapılan çeşitli çalışmalarda rosiglitazon ve pioglitazon tedavileri ile AKŞ ve TKŞ'de istatistiksel olarak anlamlı azalmalar olduğu gösterilmiş, tedaviler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (99, 103, 112, 113). Çalışmamızda kontrol gurubunda başlangıç ve 12.hafta sonunda AKŞ'i 130,9 ± 26,2 mg/dl ve 121,46 ± 25,6 mg/dl, TKŞ'i 174,2 ± 65,1 mg/dl ve 159,6 ± 46,3 mg/dl olarak saptanmıştır. Kontrol gurubunda 12.hafta sonunda başlangıca göre AKŞ ve TKŞ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol gurubu ile glitazon verilen guruplar karşılaştırıldığında ise glitazonların AKŞ ve TKŞ'de sağladıkları azalma kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda, başlangıç ve 12.hafta sonunda pioglitazon verilen gurupta AKŞ'i 156,36 ± 42,6 mg/dl ve 113,8 ± 14,9 mg/dl, TKŞ'i 242,84 ± 84,9 mg/dl ve 154 ± 47,2 mg/dl; rosiglitazon verilen gurupta AKŞ 146,85 ± 45 mg/dl ve 108,2 ± 10,4 mg/dl, TKŞ'i 207,1 ± 70,3 mg/dl ve 140,9 ± 46,4 mg/dl olarak saptanmıştır. Bu değerler arasında gurupların kendi içlerinde istatistiksel açıdan çok anlamlı fark saptanmasına rağmen guruplar arasında bu açıdan fark bulunamamıştır (tablo 4). Bu bulgularımız önceki çalışmalarla uyum göstermektedir.

Tip 2 diyabet ve insülin direnci KVH riskinde belirgin bir artışla karakterizedir. İnsülin direnci hiperglisemi olmadığında bile KVH riskini 2–3 kat arttırabilmektedir (114). İnsülin direnci, hipergliseminin yanı sıra aterosjenik lipid profili, protrombotik, proinflamatuvar olaylar dahil olmak üzere birçok KVH risk faktörünün gelişimine katkıda bulunmaktadır. İnsülin duyarlılığını arttırmak kan şekerini düşürebilir, plazma yağlarını düzeltebilir, kan basıncını düşürebilir ve tip 2 diyabetlilerde sık görülen birçok vasküler anormalliği iyileştirebilir. Bu anlamda insülin duyarlılığını attıran tedaviler tip 2

diyabet hastalarında standart hale gelmektedir. Glitazonlar insülin direncini etkin şekilde tedavi ederek glisemik konterolde kalıcı iyileşmeler sağlayabilirler. Rosiglitazonun 4 mg/gün ve 12 hafta süresince kullanıldığı bir çalışmada HOMA-IR'da istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (115). Pioglitazonun 30 mg/gün dozu ile 12 hafta kullanıldığı bir çalışmada gisemide belirgin düzelme ile birlikte HOMA-IR'da da belirgin bir azalma saptanmıştır (116). Çalışmamızda kontrol gurubunda HOMA-IR'da anlamlı değişiklik saptanmazken, rosiglitazon ve pioglitazon gurubunda 12.hafta sonunda anlamlı azalma saptandı ( $p < 0,005$ ) (grafik 4). İnsülin direnci üzerine etkileri açısından her iki gurup arasında anlamlı fark yoktu. Bulgularımız diğer çalışmalarla benzer sonuçlara sahipti (103, 115, 116).

Glitazonların serum lipid profili üzerine önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Pioglitazon ve rosiglitazonun serum lipid düzeyleri üzerine etkileri birbirinden farklı olabilmektedir. Pioglitazon, serum TG düzeylerini % 10–25 oranında düşürüp serum HDL-K düzeylerini % 5–20 oranında yükseltirken, LDL-K üzerinde ya hiç etki göstermemekte ya da çok az artmaya neden olmaktadır (117). Rosiglitazonun da serum LDL-K düzeyleri üzerine etkilerinin benzer olduğu ancak HDL-K ve TG düzeyleri üzerine etkilerinin benzer olmadığı gösterilmiştir. Glukoz kontrolü yetersiz olan 303 tip 2 diyabetik hastanın incelendiği bir çalışmada rosiglitazon tedavisi ile serum TG ve HDL-K düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmazken, serum LDL-K düzeylerinde yaklaşık % 10 oranında bir artış saptanmıştır (118). Tip 2 diyabetli 553 hastanın incelendiği bir başka çalışmada rosiglitazon 2 mg/gün ve 4 mg/gün olarak verildiğinde serum HDL-K düzeylerini başlangıca göre % 10 yükseltmiş ve fark plaseboya göre anlamlı derecede iyi bulunmuştur (119). Bu çalışmada serum TG düzeyleri üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etki belirlenmemiş olmakla birlikte, rosiglitazon 2 mg/gün ve 4 mg/gün guruplarında serum LDL-K düzeyleri sırasıyla % 14 ve % 19 oranında yükselmiştir.

Bu ilaçların serum lipid düzeyleri üzerine etkilerindeki farklılıklara ilişkin başka kanıtlarda, daha önce troglitazon kullanmakta olan hastalar rastgele olarak rosiglitazon ve pioglitazon guruplarına ayrıldıklarında gösterilmiştir. Dört aylık tedaviden sonra pioglitazon serum TG düzeylerini düşürürken, rosiglitazon serum TG düzeylerini troglitazona göre yükseltmiştir (120). Ayrıca pioglitazon serum LDL-K düzeylerini rosiglitazondan daha fazla düşürmüştür. Ancak araştırmacılar lipid değerlerindeki dağılımın birlikte uygulanan lipid düşürücü tedaviden etkilenmiş olabileceği sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda hastaların lipid profilleri incelendi. Kontrol ve rosiglitazon guruplarında 12. hafta sonunda T.Kol, HDL-K, LDL-K ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Pioglitazon gurubunda 12.hafta sonunda TG düzeylerindeki azalma kontrol gurubuna göre ve 0. haftaya göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Kontrol gurubu ve rosiglitazon gurubunda 12.hafta sonunda HDL-K'de azalma, LDL-K'de artma saptandı ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Pioglitazon gurubunda ise 12. hafta sonunda HDL-K'de artış ve LDL-K'de azalma saptandı. Ancak bu değişiklikler de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bulgularımız literatürle uyumlu idi. Çalışmamızda pioglitazonun, diyet ve rosiglitazon ile karşılaştırıldığında, lipid profili üzerine daha olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir.

Günümüzde KVH risk faktörü olarak kabul edilen adiponektin; insülin direnci, tip 2 diyabet, obezite ve dislipidemi durumlarında normalden düşük olarak bulunmaktadır. Plazmada hipoadiponektinemi derecesinin vücut yağ kitlesinden çok hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (64). Adiponektin insülin duyarlılığını arttırmakta, böylece lipid ve glukoz metabolizmasını olumlu yönde etkilemektedir (64). TZD'ların serum adiponektin düzeyleri üzerine olumlu etkileri bazı çalışmalarda tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada rosiglitazon ve plasebo verilen tip 2 diyabetik hastalar karşılaştırılmış ve rosiglitazon verilen gurupta adiponektindeki

yükselme plasebo gurubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuş (121). Yapılan bir başka çalışmada, tip 2 diyabetik hastalarda plasebo ile pioglitazon tedavisi, serum adiponektin düzeyleri üzerine etkileri açısından karşılaştırılmış. Bu çalışmada pioglitazon verilen grupta plasebo verilen guruba göre adiponektin düzeylerinde anlamlı yükselme olduğu görülmüş (122). Çalışmamızda kontrol gurubunda 12. hafta sonunda serum adiponektin düzeylerinde anlamlı azalma saptandı (grafik 1). Rosiglitazon verilen grupta 12. hafta sonunda serum adiponektin düzeylerinde artış olduğu gözlemlendi ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (grafik 1). Rosiglitazon verilen grupta adiponektinde ki bu artış kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). Pioglitazon verilen grupta 12.hafta sonunda serum adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı ( $p = 0,001$ ). Bu yükselme kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p < 0,001$ ), rosiglitazon gurubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,296$ ). TZD'lerin antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellikleri açısından çok önemli bir peptid olan adiponektin düzeyleri üzerine olumlu etkileri çalışmamızda da gösterilmiştir.

Leptin vücutta başlıca enerji metabolizmasını düzenlemekte ve insülin direnci ve obezitede önemli rol oynamaktadır (71). Bazı çalışmalarda serum leptin düzeyleri ile BKİ ve vücut yağ oranı arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (123). TZD'lerin serum leptin düzeyleri üzerine etkileri konusunda sonuçları farklı çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada pioglitazon tedavisinin serum leptin düzeyleri üzerine etkileri incelenmiş ve çalışmanın tamamlandığı 16.haftada serum leptin düzeylerinde plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik olmadığı görülmüş (122). Sharma ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada pioglitazonun 30 mg/gün ve 12 haftalık kullanımı ile serum leptin düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamış (116). Rosiglitazonun serum leptin düzeyleri üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada ise 12.hafta sonunda serum leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görülmüş (115). Çalışmamızda kontrol gurubunda

12.hafta sonunda BKİ'de anlamlı azalma ile birlikte serum leptin düzeylerinde de azalma saptanırken, serum leptin düzeylerindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Rosiglitazon verilen gurupta BKİ, vücut yağ oranı ve serum leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi. Pioglitazon verilen gurupta ise BKİ ve vücut yağ oranı değişmezken serum leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p=0,049).

Glitazonlar iyi tolere edilen, ilaç uyum oranları yüksek oral antidiyabetik ilaçlardır. Kilo artışı, sıvı retansiyonu, kalp yetersizliği riskini arttırmaları gibi bazı yan etkileri görülebilmektedir. Glitazonların monoterapi olarak kullanımlarıyla sıvı retansiyonu gelişebilmekte ancak bu risk insülin tedavisi ile kombine edildiklerinde belirgin hale gelmektedir. Glitazon tedavisi ile kilo alımı 1 yıllık tedavi sonunda ortalama 3–6 kg düzeyindedir. Glitazonların kilo aldırıcı etkileri hem doza hemde kullanım süresine bağlıdır. Kilo artışının yeni adipositlerin proliferasyonu ve yağ depolanmasının yeniden düzenlenmesi ile gerçekleştiği düşünülmektedir (3). Çalışmamızda 12.hafta sonunda BKİ'de kontrol gurubunda anlamlı azalma, rosiglitazon ve pioglitazon verilen guruplarda ise BKİ'de anlamlı değişiklik saptanmadı. Glitazon tedavisi verilen hiçbir hastamızda belirgin sıvı retansiyonu gözlenmedi. Bazı çalışmalarda glitazon tedavisi ile kalp yetersizliği riskinin arttığı bildirilirken (124), diğerlerinde glitazonlarla tedavi edilen hastalarda kalp yetersizliği riskinin azaldığı öne sürülmektedir (125). Çalışmamızda gerek pioglitazon gerekse rosiglitazon gurubunda klinik ve laboratuvar yöntemleriyle tespit edilebilen herhangi bir kardiyak problem gözlenmedi.

Troglitazon ciddi hepatoselüler hasar nedeniyle 2000 yılında kullanımdan kaldırılmıştır. Rosiglitazonun 500 hastada kullanıldığı bir çalışmada hepatotoksisite ile birlikte olmadığı gösterilmiştir. Ancak farklı zamanlarda başka ilaçlar alan ve hepatik sorunları olmayan, rosiglitazon kullanan iki hastada ilaç başlandıktan 7 ve 21 gün sonra hepatotoksisite bildirilmiştir. Pioglitazon kullanan iki hastada 6 ve 7 ay sonra hepatotoksisite

rapor edilmiştir. Bu nedenle rosiglitazon ve pioglitazon tedavisi alan hastalara iki ayda bir serum aminotransferaz düzeylerinin ölçümü tavsiye edilmektedir (3). Çalışmamızda tedavilerin başlanmasını takiben hastalarımız her 4 haftada bir değerlendirilmiş, fizik muayenelerine ek olarak serum aminotransferaz düzeyleri de çalışılmıştır. Hiçbir hastamızda serum transaminazlarında 1,5 kat ve üzerinde bir artış saptanmamıştır ve bu nedenle hiçbir hastamızda tedavi bırakılması gerekmemiştir.

## SONUÇ

Çalışmamızda sonuç olarak, tip 2 diyabetik hastalarda rosiglitazon ve pioglitazon tedavilerinin, kontrol gurubuna göre, glisemik kontrol ve insülin direnci üzerine olumlu etkileri olduğu, antiinflamatuvar belirteç olan adiponektin düzeylerini arttırdıkları saptanmıştır. Glisemi ve insülin direnci üzerine etkileri açısından her iki ilaç arasında fark bulunmazken lipid metabolizması üzerine etkileri açısından pioglitazonun daha olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda glitazonlarla ilgili herhangi bir ciddi yan etki görülmemiştir.

İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçların tip 2 diyabet tedavisinde kullanımlarının gittikçe arttığı günümüzde, glitazonlar, insülin direncinin tedavisinde etkin bir tedavi alternatifi olarak glisemik kontrolde uzun süreli iyileşmeler sağlayabilmekte ve KVH risk üzerine olumlu etkileri nedeniyle de diyabet tedavisinde önemlerini korumaktadırlar.



## KAYNAKLAR

1. Sencer E. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi. 2001 İstanbul. Sy: 246–249.
2. Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183–1197.
3. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus 2006. 1.baskı 2006-istanbul.
4. Songer TJ, Zimmet PZ. Epidemiology of type 2 diabetes: an international perspective. Pharmacoeconomics 1995; 8: 1–11.
5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414–1431.
6. Tallman DL, Taylor CG. Potential interactions of zinc in the neuroendocrine – endocrine disturbances of diabetes mellitus type 2. Can J. Physiol. Pharmacol 1999; 77: 919–933.
7. Koloğlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. 1. baskı. Medical Network & Nobel. Ankara 1996.
8. Yki- Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin –dependent diabetes mellitus. Lancet 1994; 343: 91–95.
9. DeFronzo RA., Bonadonna PS, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM; A balanced overview. Diabetes Care 1992; 15(3): 318–368.
10. DeFronzo PA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 1999; 131:281–303.
11. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Panburn T, Reilly J, Gerich J. Role of reduced suppression of glucose tolerance. N Engl J Med 1992; 326: 22–29.
12. Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. Endoc Rev. 1998; 19: 499–503.
13. Chaour M, Therouks P, Gilfix BM. True fasting serum insulin resistance syndrome and coronary heart disease. Canon Artery. Dis. 1997; 8: 683–688.
14. Laakso M. İnsulin resistance and coronary heart disease. Curr. Opin Lipidol. 1996; 7: 217–226.

15. De Fronzo RA, Lilly lecture 1987. The triumvirate:  $\beta$ -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667–687.
16. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of NIDDM. Prospective studies of pima Indians. *N. Engl. J Med.* 1993; 329: 1988–1993.
17. Chaix C, Durand-Zeleski I. Impact économique des stratégies de prise en charge du diabète gestationnel. *Diabète Metab.* 1997; 23: 40–47.
18. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soreldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med.* 1990; 113: 909–915.
19. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 1169–1173.
20. Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenbergr, Olefsky JM. Insulin receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation human adipocytes from control, obese and NIDDM subjects. *Diabetes* 1990; 39: 250–258.
21. Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RP. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in NIDDM. Effect of weight loss. *J. Clin. Invest.* 1988; 82: 1398–1406.
22. Nolan JJ, Freidenberg G, Henry R, Reichart D. Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin dependent diabetes and obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78: 471–477.
23. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM in: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H, *International textbook of Diabetes mellitus.* John Wiley Sons Ltd. 1997: 31; 635–689.
24. Zierath JR, Galuska D, Nolte LA, Thore A, Kristensen JS. Effects of hyperglycemia on glucose transport in isolated skeletal muscle from patients with NIDDM: In vitro reversal of muscular insulin resistance. *Diabetologia* 1994; 37: 270–277.
25. Karşıdağ K. İntrasellüler glukoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve klinik önemi. *Kitap: Diabetolojiye giriş.* Editörler: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinççağ n, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Fatif ofset. İstanbul. 1996; 79–86.
26. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, De Fronzo RA. The metabolic profile NIDDM is fully established in glucose tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992; 41: 1575–1586.

27. Yenigün M. Diabetes mellitus fizyopatolojisi, Kardiyovasküler Diabet. Sy:38–52, İ.U. Basımevi ve film merkezi, 1997 İstanbul.
28. Bell PM. Clinical significance of insulin resistance. *Diabetic Med.* 1996; 13: 504–509.
29. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
30. Kahn R. İnsulin resistance insensitivity and insulin unresponsiveness. A necessary distinction. *Metabolizm* 1987; 27(suppl 2): 1893–1902.
31. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 378–388.
32. Shulman G, Rothman D, Jue T, Stein P, De Fronza RA, Shulman R. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin dependent diabetes by G-nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N. Eng. J. Med.* 1990; 322: 223–228.
33. Kelley D, Mitrokou A, Mars H. et all. Skeletal muscle glycolysis oxidation and storage of an oral glucose load. *J. Clin. Invest* 1988; 81: 1563–1571.
34. Yki-Jarvinen H, Williams G. İnsulin resistance in NIDDM. In: Pickup JC, Williams G, Eds. *Textbook of diabetes*. Black well science ltd. Osney Mead, Oxford, UK. 1997; 20: 21–24.
35. Groop LC, Bonadonna RC, Simonson DC. et all. Effect of insulin on oxidative and non-oxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: 79–84.
36. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996; 19: 391–395.
37. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Cur. Opin. Lipidol* 1994; 5: 216–220.
38. Korugan Ü, Altuntaş Y, Hekim N. Can insulin mediated suppression of FFA and glycerol be used to evaluate the lipolytic activity during insulin tolerance test. *Diabetologia* 1997; 40: A245.
39. Swislocki ALM, Golay A, Chang MO, Reaven GM. Insulin suppression of plasma FFA concentration in normal individuals and patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1987; 30: 622–626.
40. Bonadonna RC, Groop LC, Zych K, Shank M, De Fronzo RA. Dose-dependent effect of insulin in plasma free fatty acid turnover oxidation in humans. *Am. J. Physiol* 1990; 259: 736–750.

41. Zhou Y-P, Grill VE. Long term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J. Clin. Invest* 1994; 93: 870–876.
42. Yki-Jarvinen H, Willams G. Insulin resistance in NIDDM. In: Pickup JC, Willams G, Eds. *Textbook of diabetes*. Blackwell Science Ltd. Osney Mead, Oxford, UK. 1997; 20: 21–24.
43. Firth RG, Bell PM, Marsh HM, Hensen I, Rizza RA. Postprandial hyperglycemia in patients with non-insulin dependent diabetes. *J. Clin. Invest* 1986; 77: 1525–1532.
44. Yki-Jarvinen H, Consoli A, Nurjhan N, Young AA, Gerich JE. Mechanism for underestimation of isotopically determined glucose disposal. *Diabetes* 1989; 38: 744–751.
45. Arner P, Einarsson K, Ewert S, Liwingstone J. Studies on the human liver insulin receptors in NIDDM. *J. Clin. Invest*. 1986; 77: 1716–1718.
46. Firth R, Bell P, Rizza R. Insulin action in NIDDM: the relationship between hepatic and extrahepatic and insulin resistance and obesity. *Metabolism* 1978; 36: 1091–1095.
47. Third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
48. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol*. 1988; 81: 18B-25B.
49. Lekka HM, Leaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpuolalo E, Tuomilehto J. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716.
50. Executive summary of the Third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
51. American Diabetes Association. Consensus development conference resistance. *Diabetes Care* 1998; 21(2): 310–314.
52. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.

53. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, Turner RC. Continuous infusion of glucose with model assesment: measurement of insulin resistance and  $\beta$  cell function in man. *Diabetologia* 1985; 28: 401–411.
54. Nijpels G, Van der Wal PS, Bouter EM, Heine RJ. Comparison of three methods for the quantification of  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Prac* 1994; 26: 189–195.
55. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *New Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
56. Hotamişligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression on of tumor necrosis factor-alpha: drect role in obesity linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
57. Juhan-Vague I, Alessi MC. PAI-1, obesity, insulin resistance and cardiovascular events. *Thromb. Haemost.* 1997; 78: 656–660.
58. Haverkare F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimone JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462–466.
59. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM. et all. Relationship or C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the cardiovascular health study and the rural health promotion poject. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 1121–1127.
60. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–47.
61. Yudkin JS, Stehouver CD, Emeis U, Coppack SW. C-reactive protein in healty subjects. Associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Aeterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 972–978.
62. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS: Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 447–452.
63. Delaigle AM, Jonas JC, Bauche IB, Cornu O, Brichard SM: Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology* 2004; 145:5589–5597.
64. Holst D and Grimaldi PA: New factors in the regulation of adipose differentiation and metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 241–245.

65. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley N, Tataranni P.A. Hipoadiponektinemia in obesity and type 2 diabetes: Association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2001; 86: 1930–1936.
66. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier H.K., Arita Y, Hansen B.C., Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126–1133.
67. Yu J.G., Javorschi S, Hevener A.L., Kruszynska Y.T., Norman R.A., Olefsky J.M. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51: 2968–2974.
68. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. : Positional cloning of mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372: 425–432.
69. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. : Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Endocrinol Metab* 1996;81: 3909–3913.
70. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Becker 3W, Bowsher RR, Stephens Tw, Caro F. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest* 1996; 98: 1277–1282.
71. Girard J: Is leptin the link between obesity and insulin resistance? *Diabetes Metab.* 1997; 23:16,24.
72. Trayhurn p,et al. : Leptin: fundamental aspects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999; 23:22–28.
73. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV. Decreased cerebrospinal –fluid /serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159–161.
74. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgary LM, Clawson DK, DiMarchi RD, Furman TC, Hale JE, Hsiung HM, Schoner BE, Smith DP, Zhang XY, Wery JP, Schevitz RW. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature* 1997; 387: 206–209.
75. Ergün A. Obezite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin. *T Klin Tıp Bilimleri* 1998;18: 220–225.
76. Ergün A. Leptin (Ob protein). *T Klin Tıp Bilimleri* 1999; 19: 130–136.

77. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutrition* 1998; 56: 38–46.
78. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner – Jeanrenaud F, Jeanrenaud B: The ob gene and insulin, a relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995; 44: 1467–70.
79. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292–295.
80. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 670–676.
81. Dagogo JS, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996; 45(5): 695–698.
82. Iraklianaou S, Melidonis A, Tournis S, Konstandelou E, Tsatsoulis A, Elissaf M, Sideris D. Postprandial leptin responses after an oral fat tolerance test. *Diabetes Care* 2001; 24: 1299–1300.
83. Malmstorm R, Taskinen MR, Karonen SL, Jarvinen HY. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 993–996.
84. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Harry R, Mudaliar SR, Olefsky J, Caro JF. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 2001; 45: 699–701.
85. Lönnqvist F, Wennlund A, Arner P. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int J Obesity* 1997; 21: 255–260.
86. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios E, Doulgerakis DE, Griveas I, Katsilambros N, Flier JS. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3408–3413.
87. McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, Fischer A, Heese F, Hegele A, Lammer C, Peiser C. Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology* 1996; 137: 1501–1504.
88. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 654–657.

89. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1687–1691.
90. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr. Rev.* 1999; 20: 649–688.
91. Wakino S, Law RE, Hsueh WA. Vascular protective effects by activation of nuclear receptor PPAR- $\gamma$ . *J. Diabetes Complications* 2002; 16: 46–49.
92. Tenebaum A, Fisman E, Motro M. Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: focus on PPAR. *Cardiovascular Diabetology* 2003; 2: 4.
93. Vosper H, Khoudoli G, Graham T, Palmer C. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists, hyperlipidaemia, and atherosclerosis. *Pharmacol. Ther.* 2002; 95: 47–62.
94. Fruchart JC, Staels B, Dunies P. The role of fibric acids in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2001; 3: 83–92.
95. Pineda Torna I, Gervois P, Staels B. PPAR in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr. Opin. Lipidol* 1999; 10: 151–159.
96. Willa A. Huesh, Dennis Bruemmer. PPAR-gamma: Implications for cardiovascular disease. *Hypertension* 2004; 43: 297–305.
97. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Ann Rev. Med* 2002; 53: 409–435.
98. Gustafson B, Jack MM, Cushman SW, Smith U. Adiponectin gene activation during adipogenesis and following thiazolidinediones role of PPAR-gamma and C/EBP alpha. Program and abstracts of the 62nd scientific sessions of the American Diabetes Association. June 14–18 2002, San Francisco, California. Poster 347. *Diabetes Volume 51*, supplement 2.
99. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Glass L, Mahankali S et al. : Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care* 2001; 24: 710–719.
100. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood- glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–53.
101. Matsui J, Terauchi Y, Kubota N, Takamoto I et al. : Pioglitazone reduces islet triglyceride content and restores impaired glucose – stimulated insulin secretion in heterozygous PPAR deficient mice on a high-fat diet. *Diabetes* 2004; 53: 2844–2854.
102. Viberti G, Kahn SE, Grene DA et al. : A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2002; 25: 1737–43.



103. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al. : A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1547–54.
104. Songer TJ, Zimmet PZ. Epidemiology of type II diabetes: an international perspective. *Pharmacoeconomics* 1995; 8: 1–11.
105. Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 1996; 7(4): 217–26. Review.
106. Daniel E. Rosenberg, Jabbour SA, Goldstein BJ. Insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk: approaches to treatment. A review. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7: 642–653.
107. Roberts CK, Bernard RJ. Effects of exercise and diet on chronic disease. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98: 3–30. Review.
108. Ghazzi MN, Perz JE, Antonucci TK, Faja BW, Huang SM, et al. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The Troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997; 46: 433–439.
109. Lehmann JM, Moore LB, Wilkison WO, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 12953–12956.
110. American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963–1970.
111. UKPDS 33: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
112. Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo R.A. Dose-Response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 517–523.
113. Miyazaki Y, Gloss L, Triplitt C, et al. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44 (12): 2210–2219.
114. Howard G, O’Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1809–1817.

115. Wu J, Lei MX, Chen HL, Sun Zx. Effects of rosiglitazone on serum leptin and insulin resistance in patients with Type 2 diabetes. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 29(6): 623–626.
116. Sharma P.K. et al. Effects of pioglitazone and metformin on plasma adiponectin in newly detected type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 2006; 65: 722–728.
117. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effect of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated troglitazone. *Diabetes Care* 2002; 25(4): 708–711.
118. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, et al. Rosiglitazone short term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000; 43(3): 278–284.
119. Lebovitz HE, Dole JF, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 280–288.
120. Tack CJJ, Smits P, Demacker PNM, et al. Troglitazone decreases the proportion of small, dense LDL and increases the resistance of LDL to oxidation in obese subjects. *Diabetes Care* 1998; 21(5): 796–799.
121. Yang W.S. et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 376–380.
122. Miyazaki Y, et al. Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9): 4312–4319.
123. Blum WF. Leptin: the voice of the adipose tissue. *Horm Res* 1997; 48: 2–8.
124. Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, Oster G, Phillips LS. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2983–2989.
125. Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ, Young JB. Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1394–1398.

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında desteğiyle çalıőmalarıma yön veren, asistanlığımın baőından itibaren maddi ve manevi desteğini hep hissettiğim, aynı zamanda tez danıőmanım olan Sayın Prof. Dr. Ercan Tuncel'e sabrı, eksik etmediği ilgisi ve bana öğrettiği her őey için teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, bilim ve insanlık adına kendisinden çok őey öğrendiğim İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. őazi İmamoğlu'na teőekkürlerimi bir borç bilirim. Sayın Prof. Dr. Erdinç Ertürk ve Sayın Doç. Dr. Canan Ersoy'a gösterdikleri iyi niyet ve ilgiden dolayı teşekkür ederim. Sayın Prof. Dr. Melahat Dirican'a yardımları ve tezime olan katkılarından dolayı teşekkür ederim. İhtisasım süresince yetişmemde emeği geçen baőta Sayın Prof. Dr. Rıdvan Ali ve Sayın Doç. Dr. Ender Kurt olmak üzere, tüm değerli hocalarıma ve görev yaptığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme çok teşekkür ederim.

## **ÖZGEÇMİŞ**

16.04.1978 Bursa doğumluyum. İlköğrenimimi Bursa 1.Murat İlkokulunda, ortaokul ve lise öğrenimimi ise Bursa Cumhuriyet Lisesi'nde tamamladım. 1995 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanarak tıp eğitimime başladım. 2002 Nisan TUS sınavında başarılı olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.