



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**YETERLİ KAN ŞEKER REGÜLASYONU SAĞLANAMAYAN
TIP 1 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA İNSÜLİN İLE ROZİGLİTAZON
KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN KAN ŞEKER REGÜLASYONU,
İNFLAMASYON PARAMETRELERİ, SERBEST YAĞ ASİTLERİ VE SERUM
ADİPOZİTOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**

Uzm. Dr. Metin GÜÇLÜ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2009



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**YETERLİ KAN ŞEKER REGÜLASYONU SAĞLANAMAYAN TİP 1
DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA İNSÜLİN İLE ROZİGLİTAZON
KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN KAN ŞEKER REGÜLASYONU,
İNFLAMASYON PARAMETRELERİ, SERBEST YAĞ ASİTLERİ VE SERUM
ADİPOZİTOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**

Uzm. Dr. Metin GÜÇLÜ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Canan ERSOY**

BURSA- 2009

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	22
Bulgular	34
Tartışma ve Sonuç	44
Kaynaklar	64
Ekler	78
Teşekkür	79
Özgeçmiş	80

ÖZET

Yeterli glisemik kontrol sağlanamayan tip 1 diyabetik hastaların bir kısmında insülin direncinin de olabileceği ve bu durumun tedaviye istenen yanıtların alınmasını engelleyebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı; yoğun insülin tedavisine rağmen yeterli kan şekere regülasyonu sağlanamamış hastalarda, roziglitazon ile insülin kombinasyonunun, kan şekere regülasyonu, metabolik parametreler, serbest yağ asitleri, günlük toplam insülin ihtiyacı, inflamasyon göstergeleri ve adipositokin düzeyleri üzerine olan etkilerinin 18 hafta süreyle prospektif olarak incelenmesidir.

Araştırmamıza 18- 65 yaş arasında, beden kitle indeksi (BKİ) $>27 \text{ kg/m}^2$ ve/veya >40 Ü/gün yoğun insülin tedavisi alırken glikozile hemoglobin (A1c) $>6,5\%$ olan, kalp yetmezliği, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olmayan, uygun yaşam tarzı değişiklikleri ve etkin tıbbi beslenme tedavisi uygulamayı kabul eden, 61 tip 1 diyabetik hasta alındı. Hastalar yaş, hastalık süresi, vücut ağırlığı (VA), BKİ ve başlangıç A1c düzeyleri açısından benzer olacak şekilde, açık etiketli olarak, yoğun insülin tedavisine 4 mg/gün roziglitazon eklenen hastalar grup 1 (n=30) ve tek başına yoğun insülin tedavisine devam eden hastalar grup 2 (n=31) olarak randomize edildiler. Akut metabolik komplikasyon dışında, sabit doz insülin tedavisini sürdürmeleri istenen hastalar, 18 haftada toplam 4 vizitte, fizik muayene, glisemik kontrol, tedavi değişiklikleri, gelişebilecek komplikasyonlar ve istenmeyen ilaç etkileri açısından yakın takibe alındılar.

Her bir grupta araştırmayı tamamlayan 28 hastada VA ve BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı artış olmasına rağmen, bel çevresi (BÇ) ve bel kaça oranı (BKO) açısından anlamlı bir değişim izlenmedi. Birinci gruptaki hastalarda ortalama $2,58 \pm 3,10$ ($p < 0,05$), ikinci grupta $1,47 \pm 1,53$ ($p < 0,001$) kilo artışı oldu. Sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve nabız dakika sayısı açısından sadece grup 2'de SKB değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlıydı. İlk grupta açlık kan şekeri (AKŞ) ölçümleri ortalama 30 mg/dl, A1c $0,11$ azalırken

($p>0,05$), ikinci grupta AKŞ ortalama 45mg/dl ($p=0,006$), A1c %0,29 ($p=0,05$) azaldı

Renal fonksiyonlar, albumin kreatinin oranı, apartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) düzeylerinde anlamlı sayılabilecek bir değişiklik bulunamadı. İki grupta da total kolesterol (T Kol), LDL Kol ve serbest yağ asitleri (SYA) düzeyleri azalırken, HDL Kol düzeyleri artmış, trigliserid (TG) düzeyleri grup 1'de hafif azalmış, grup 2 'de hafif artmış olarak bulundu. Bu değişimler sadece ikinci grupta bulunan hastalarda HDL K değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,038$) iken diğer parametrelerde anlamlı fark yoktu. Sadece Grup 1'de Hgb ve fibrinojen düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterirken PLT sayısı ise artmış olarak bulundu. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve highly sensitive-C reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri hem grup içinde hem de gruplar arasında anlamlı değişim göstermedi. Her iki grupta da rezistin ve leptin düzeylerinde anlamlı derecede azalma, adiponektin düzeylerinde ise anlamlı olmayan bir artış ortaya çıktı.

Vizitlerden 7 gün önce 8 nokta ve 3 gün önce 3 öğün açlıkta alınan kan şekeri ölçümleri ve bu dönemde uygulanan insülin dozlarında gerek grup içinde gerekse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmedi. İlk grupta iki hastada majör hipoglisemik atak, ikinci grupta iki hastada ise diyabetik ketoasidoz gelişti. İlk grupta hasta başına ortalama 5,35, ikinci grupta ise 4,61 minör hipoglisemik olay yaşandı ($p=0,437$).

Sonuç olarak; değerlendirme parametrelerimizden sadece fibrinojen ve adiponektin düzeyleri açısından gruplar arasında roziglitazon lehine anlamlı etki farkı görülmüş, ancak hastaların vücut ağırlığı artmış, insülin duyarlılığında anlamlı bir değişiklik izlenmemiş ve hipoglisemi sıklığı azalmamıştır. Rozigitazonun olumlu etkilerinin tip 1 diyabetik hastalarda görülmemesi bu ilaçların ancak endojen hiperinsülinizm varlığında etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Tip 1 diyabet, insülin direnci, roziglitazon, metabolik kontrol, inflamasyon, adipositokin

SUMMARY

Investigation of The Effects of Rosiglitazone and Insulin Combination Therapy on Glycemic Control, Inflammation Parameters, Free Fatty Acids and Serum Adipocytokine Levels in Type 1 Diabetic Patients in Whom Adequate Glycemic Regulation could not be Achieved

It is suggested that in some patients with type 1 diabetes in whom adequate glycemic regulation could not be achieved insulin resistance may be present and this situation may prevent adequate response to the treatment

The aim of our study is to prospectively investigate for 18 weeks, the effect of rosiglitazone and insulin combination therapy on glycemic regulation, metabolic parameters, free fatty acids (FFA), total daily insulin (TDI) requirement inflammation markers and serum adipocytokine levels in type 1 diabetic patients with inadequate glycemic regulation in spite of intensive insulin treatment, .

Sixty-one type 1 diabetic patients who agree to do suitable life style changes and effective medical nutrition treatment and ages between 18–65 years, body mass indexes (BMI) > 27kg/m² and/or daily insulin requirement >40U per day, glycosilated hemoglobin (A1c) >6,5%, with no history or findings of heart failure, liver and kidney disease were included to our study. The patients were randomized as open label into two groups, as having similar patients characteristics concerning age, duration of the disease, body weight (BW), BMI and initial A1c levels, as group 1 (n=30) 4 mg/day rosiglitazone combined with intensive insulin treatment (IIT) and group 2 (n=31) continuing IIT alone. In total of 4 visits during 18 week, the patients continued to their stable insulin doses, unless new acute metabolic complications develop, and all patients were followed for glycemic control, treatment changes, development of complications and adverse drug reactions.

In both groups 28 patients completed the study and although there were statistically significant increases in BW and BMI there was no significant difference in waist circumferences (WC) and waist to hip ratio (WHR) in both groups. Mean weight gain was $2,58 \pm 3,10$ ($p < 0,05$) in the first group and $1,47 \pm 1,53$ ($p < 0,001$) in the second group. From the point of heart rate, systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) there were significant SBP changes only in group 2.

While mean fasting blood glucose (FBG) decreased by 30 mg/dl and A1c by %0,11 in group 1 (both p value $> 0,05$), FBG decreased by 45 mg/dl ($p = 0,006$), A1c by % 0,29 ($p = 0,05$) in group 2.

There were no statistically significant changes in kidney functions, albumin creatinin ratio in spot urine, aspartate amino transferase (AST) and alanine amino transferase (ALT). Total cholesterol (T Chol), LDL C and FFA levels found to be decreased and HDL C levels as increased in both groups while triglyceride (TG) levels were slightly decreased in group 1, slightly increased in group 2. These changes were statistically significant only for HDL levels in group 2 ($p = 0,038$) but not for other parameters. Hemoglobin and fibrinogen levels were found to be decreased and platelet count increased statistically significantly only in group 2. Levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and highly sensitive C reactive protein (hs-CRP) were not showed any significant changes in and between both groups. Resistin and leptin levels decreased significantly and adiponectin levels increased insignificantly in both groups.

There were no statistically significant changes in total insulin doses during study period and mean blood glucose measurements (SBGM) taken at 8-point on 7 days and three meals fasting on three days before every visit, neither in groups nor between the groups. There were major hypoglycemic attack in two patients in group 1 and two keto asidosis in group 2. Mean minor hypoglycaemia per patient was 5,35 in the first group and 4,61 in the second group ($p = 0,437$).

In summary; there were slightly favor treatment effects for rosiglitazone on only fibrinogen and adiponectin levels. however patients weight were increased, no significant improvement was acheived on insulin resistance and frequency of hypoglycemia didn't decrease.

The fact that the positive effects of rosiglitazone could not be seen in type 1 diabetic patients in our study suggested that these drugs may be effective only in the presence of endogenous hyperinsulinism.

Key words: Type 1 diabetes, insulin resistance, rosiglitazone, metabolic control, inflammation, adipocytokine.

GİRİŞ

Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) çocukluk çağının en sık görülen endokrin metabolik bozukluğu olup, hastaların büyük bir bölümünde otoimmün, geri kalan kısmında ise idiyopatik olarak ortaya çıkmakta, yaşamın devam ettirilebilmesi için mutlak insülin tedavisi gerekmektedir. Tip 1 DM insidansında son yıllarda progresif bir artış izlenmektedir. Beyaz ırkta, özellikle kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık olarak görülmektedir. En yüksek insidans Finlandiya'dan bildirilmiştir (35/100.000). Buna karşılık siyah ırkta, Hispanik ve Asya ırklarında daha az sıklıkla görülmektedir. Cinsiyetin ve sosyoekonomik durumun Tip 1 DM görülme sıklığı üzerine belirgin bir etkisi yokken, 5–7 yaşlar arasında ve puberte döneminde daha sık görülmektedir (1–5).

Tip 1 DM etiolojisinde genetik, otoimmünite gibi endojen faktörlerin yanı sıra viral enfeksiyonlar, çeşitli toksinler, stres ve beslenme gibi çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalık sıklığının bimodal eğilim göstermesinin okul çağında enfeksiyon ajanlarına daha sık maruz kalmaya, pubertede ise kontrinsüliner hormonların artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Tek yumurta ikizlerinde %50'ye yakın olasılıkla hastalık gelişmesi, tip 1 diyabetik hastaların anne, baba ve kardeşlerinde diyabetin görülme sıklığının artması, kalıtımın önemli bir belirleyici faktör olduğunu göstermektedir. Ancak hastalığın monogenik olmaktan öte poligenik kalıtım özellikleri olduğu bildirilmektedir. Yeni tanı konulan olguların % 80-90'ında adacık hücrelerinin bazı yüzey ve sitoplazmik bileşenlerine karşı antikörlerin saptanması, otoimmün tiroid hastalığı, çölyak ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülme sıklığında artış olması ise otoimmünitenin hastalık gelişiminde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. En yüksek insidans ilkbahar ve sonbahar, en düşük insidans yaz aylarında olmak üzere mevsimsel bir dağılım göstermektedir. Bu bulguların ışığında, tip 1

diyabetin etiyolojik açıdan kalıtım penetransı düşük, multifaktöryel ve heterojen bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (6–10).

Hastalığın doğal seyrinde dört farklı evre tanımlanmıştır. Birincisi; prelinik evre olup erken, ileri ve geç prediyabetik evreler şeklinde dönemlere ayrılmaktadır. Erken prelinik evrede adacık hücrelerine, insüline, glutamik asit dekarboksilaza ve adacık tirozin fosfatazına karşı antikolar ortaya çıkmaktadır. İleri prelinik evrede buna ek olarak glukoz metabolizmasında bozulma görülmekte, geç prelinik evrede ise bu bozukluklar ilerlemektedir. Tüm prelinik dönemler oral veya intravenöz glukoz stimülasyonuna karşı birinci faz insülin yanıtının progresif olarak bozulduğu dönemdir ve 10 yıldan uzun sürebildiği bildirilmektedir. Prelinik evreden yıllar sonra, klinik diyabetin ortaya çıktığı 2. evre başlamaktadır. Pankreas beta hücre kitlesinin %80–90 kaybı ile insülin sekresyon kapasitesi yetersiz hale gelmekte ve hepatik glukoz üretimi regüle edilememektedir. Başlangıçta sadece postprandiyal hiperglisemi olmakta, besinlerin emilimi sırasında hepatik glukoz üretimi yeterince suprese edilememekte, diğer taraftan periferik glukoz tüketimi azalmaktadır. Ancak insülin sekresyonunun giderek azalması ile progresif açlık hiperglisemisi de oluşmaktadır. Aynı zamanda hiperglisemiye bağlı olarak, dokulardaki glukoz taşıyıcılarının sayıca ve aktivite olarak azalması sonucunda, periferik glukoz daha fazla kullanılamamaktadır. Bu hastaların büyük bir kısmında ketoz ve ketoasidoz gibi akut metabolik komplikasyonlar bu dönemde gelişmektedir. Klinik semptomatik hipergliseminin eksojen insülin kullanımı ile düzeltilmesinin ardından aylar veya yıllar sürebilen, geçici remisyonun olduğu, balayı dönemi de denilen 3. diyabet evresi ve daha sonra hastalığa bağlı akut ve kronik komplikasyonların ortaya çıktığı sürekli eksojen insülin tedavisinin zorunlu olduğu kronik dönem başlamaktadır (11–14).

Diabetes Mellitus; seyri sırasında akut ve kronik komplikasyonların görüldüğü oldukça yaygın ve sıklığı giderek artan kronik bir hastalıktır. Özellikle tip 2 diyabetin görülme sıklığı global bir epidemi halinde hızla artmaktadır. Tüm diyabetik hastaların % 90'ı tip 2 DM, yaklaşık %10'u tip 1 DM olmasına karşın,

tip 1 diyabet görölme sıklığında da önemli artışların yaşandığı bildirilmektedir. Sedarer yaşam biçiminin hızla yaygınlaşması, beklenen yaşam sürelerinde uzama ve tedavide sağlanan gelişmelerin sonucunda bir yandan hastalık sıklığı artarken, diğer yandan hastalık süresi uzamakta, daha yaşlı, kronik komplikasyonlardan etkilenmiş büyük bir hasta grubu ortaya çıkmaktadır (15, 16).

Diyabete bağlı bu istenmeyen etkiler mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar diyabete özgü patolojik endotel değişiklikleri sonucunda gelişirken, makrovasküler komplikasyonları ateroskleroza duyarlılık sonucunda gelişmektedir. Günümüzde erişkin yaşlarda gelişen görme kayıplarının, son dönem böbrek yetmezliğinin ve non-travmatik alt ekstremite amputasyonlarının en sık nedeni diyabettir. Ayrıca diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık sıklığı da 4–8 kat artmıştır. Tip 1 diyabetik hastalarda başlangıçta akut metabolik komplikasyonlar ciddi mortalite ve morbidite nedeni iken, ileri dönemlerde her iki diyabet tipinde de mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle tedavi yaklaşımları hem akut metabolik komplikasyonları, hem de kronik komplikasyonları önlemeye yönelik olarak planlanmakta ve makrovasküler hastalıklar nedeniyle ölüm sıklığı azaltılmaya çalışılmaktadır (17, 18).

1922 yılında insülinin keşfiyle başlayan süreç tip 1 diyabetik hastalarda bir milat olmuştur. Aradan geçen yaklaşık bir asır boyunca, hayvanlardan elde edilen insülinler yerini saf insan insülinlerine ve analog insülinlere bırakmış, insülin uygulama teknikleri hızla gelişerek yoğun insülin tedavisi için alternatif uygulama yöntemleri geliştirilmiştir. Tedavide sağlanan bu ilerlemelere paralel olarak, özellikle hastanın kendi kendine evde kan şeker ölçümü yapabilmesini kolaylaştıran sistemler hızla yaygınlaşarak, kullanımı pratik cihazlar geliştirilmiştir. Bu ilerlemeler sayesinde diyabetik hastalarda da sağlıklı insanlarla aynı düzeyde metabolik sonuçlar elde etmek, yani sıkı glisemik kontrol temel hedef olmuştur (19, 20).

Tip 1 diyabetik hastalarda “*Diabetes Control and Complication Trial*” (DCCT), tip 2 diyabetik hastalarda ise “*United Kingdom Prospective Diabetes Study*” (UKPDS) gibi, büyük hasta grupları ile prospektif olarak yapılan uzun süreli çalışmalarda, sıkı glisemik kontrol ve konvansiyonel tedavi yaklaşımları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen en önemli veri sıkı glisemik kontrolün kronik mikrovasküler komplikasyonların sıklığında çok önemli azalmalar sağlaması, makrovasküler komplikasyonlara bağlı mortalite hızı üzerine benzer etkinin gösterilememesiydi. Ayrıca son yapılan bazı çalışmalar çok sıkı glisemik kontrolün hedeflendiği hasta gruplarında mortalite sıklığının azaltılabildiği bir yana, arttığı yönündedir. Bu durum mortalite artışının sadece hiperglisemi ile ilişkili olmadığı, aynı zamanda hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve insülin direncini oluşturan çok sayıda faktörle ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Diğer büyük çalışmalarda da benzer sonuçlar ortaya çıkması, diyabet gelişiminin önlenmesi, makrovasküler hastalık belirteçleri ile erken dönemde yüksek riskli hastaların belirlenmesi, mortalite açısından öngörülebilir risklerin saptanması ve bu yolla ölüm sıklığını azaltmaya yönelik yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesini amaçlayan çalışmaların yoğunlaşmasına yol açmıştır (21–24).

Diyabet seyrinde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar nasıl gelişmektedir?

Endotel fonksiyonlarının bozulması, kardiyovasküler hastalıkla sonuçlanan patolojik sürecin ilk basamağıdır. İnvitro ortamda hiperglisemiye maruz kalan sağlıklı endotelde diyabetik endoteldekine benzer değişiklikler ortaya çıktığının gösterilmesi, kronik hipergliseminin diyabetin vasküler komplikasyonlarının oluşumunda kilit noktada olduğuna işaret etmektedir. Hipergliseminin şu dört temel mekanizmayla vasküler hasara yol açtığı düşünülmektedir:

- Polyol yolağının aktivitesinin artması

- İleri glikozilasyon son ürünlerinin intrasellüler yapımında artış
- Protein C kinaz aktivasyonu
- Heksozamin yolağının aktivasyonu

Sonuçta; hücre düzeyinde osmotik stres oluşmakta, kan akımı ve permeabilite bozuklukları gelişerek, yapısı ve fonksiyonları bozulan proteinler ortaya çıkmakta, makrofaj, glomerul mezangial hücreleri ve endotel hücrelerinden sitokinler, büyüme faktörleri, prokoagülan ve proinflamatuvar moleküllerin salgılanması sonucunda doğrudan hiperglisemi ile başlayan doku hasarı daha da hızlanmaktadır (25–27).

Büyük epidemiyolojik çalışmalarda sıkı kan şekeri kontrolüne rağmen makrovasküler komplikasyonlar neden istenen düzeylerde engellenememektedir?

DM kardiyovasküler hastalıkların gelişimini öngören risk faktörlerini açısından bakıldığında, koroner kalp hastalığı (KKH) eşdeğeri majör risk faktörlerinden birisi olarak kabul edilmektedir. Ancak diyabet ve KKH dışında, çoğu diyabet etiolojisinde de rolü olan veya diyabet gelişimini takiben ortaya çıkabilen çok sayıda risk faktörü daha tanımlanmıştır (28–30). Bu faktörler şu şekilde özetlenebilir:

Majör risk faktörleri

- Sigara içme
- Hipertansiyon
- *Low density lipoprotein* (LDL) kolesterol yüksekliği
- *High density lipoprotein* (HDL) kolesterol düşüklüğü

Kondisyonel risk faktörleri

- Trigliserid (TG) yüksekliği
- Küçük yoğun LDL artışı
- Lipoprotein (a) yüksekliği

- Hiperhomosisteinemi
- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) artışı
- Fibrinojen yüksekliği
- C-reaktif protein (CRP) artışı

Predispozan risk faktörleri

- Obezite (özellikle abdominal obezite)
- Fiziksel aktivite azlığı
- Erkek cinsiyet
- Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığından ölüm öyküsü bulunması
- Sosyal ve ekonomik faktörler
- Psikolojik faktörler
- İnsülin direnci

Hastanın yaşı, cinsiyeti, ailesinde veya özgeçmişinde KKH bulunması değiştirilemez faktörler olarak kabul edilirken, diğer risk faktörleri ise önlenabilir veya değiştirilebilir olarak kabul edilmektedir. Açıkça görüleceği gibi, diyabet hem majör risk faktörü olarak, hem de seyri sırasında çok sayıda risk faktörünün ortaya çıkmasına yol açarak kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir belirleyici olmakta, insülin direnci varlığında bu durum daha da ağırlaşmaktadır (28–31).

Diyabette endotel disfonksiyonu, inflamasyon, tromboza eğilim ve kardiyovasküler hastalıklar

Kan damarlarının intimal yüzeyinde bulunan endotel otokrin/parakrin özellikleri son derece iyi gelişmiş, oldukça büyük bir yüzey alanına sahip önemli bir organ olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı endotelde vasodilatör-vasokonstriktör ve koagülan-antikoagülan aktivite bir denge halindedir. Endojen veya eksojen çok sayıda etken bu dengeyi bozarak çeşitli patolojilere yol

açmaktadırlar. Glukoz, insülin, lipoproteinler ve CRP gibi çeşitli faktörlere yanıt olarak endotelden biyolojik aktif maddeler salgılanmakta böylece vasküler tonüs, trombosit aktivasyonu ve trombogenez düzenlenmektedir (32, 33).

Vasküler endotelin en önemli işlevlerinden biri fizyolojik uyarılara karşı nitrik oksit (NO), prostasiklin ve endotelyal-bağımlı hiperpolarize edici faktör gibi vazodilatatör maddeler oluşturmaktır. NO, aterosklerotik lezyonun gelişiminde önemli rolü olan monosit adezyonu ile trombosit agregasyonunun önlenmesinde ve vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca hücre proliferasyonunu inhibe ederek vasküler lezyonların büyümesini engellemekte, PAI-1 yapımını baskılayarak vasküler endotelin antikoagülan özelliklerini arttırmaktadır. Vasküler endotelde ortaya çıkan değişiklikler, NO ve prostasiklin yapımında azalmaya, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunda önemli artışlara yol açmaktadır. Diyabetik hastalarda PAI-1, fibrinojen, faktör VII, VIII, XI, XII ve von-Willebrand faktör (vWf) gibi prokoagülan faktörlerin düzeyi artarken, antitrombin III, heparin kofaktör II ve aktive protein c gibi antikoagülan faktörlerin plazma düzeyi azalmaktadır. Sonuçta fibrinolitik sistemin etkinliği azalmakta ve vasküler tromboza eğilim artmaktadır (34-37).

Diyabet, inflamasyon göstergeleri ve ateroskleroz ilişkisi

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

0,4 cc sitrat ile 1,6 cc kanın karıştırılması ve bu karışımdaki eritrositlerin bir saat içinde Westergen tüpündeki çökme miktarının saptanmasıdır. Erkeklerde saatte 15 mm'ye kadar, kadınlarda 20 mm'ye kadar olan değişiklikler normal olarak kabul edilmekte, yaşla birlikte normalin üst sınırı da artmaktadır. Fibrinojen, α -2 makroglobulin ve immünoglobulin gibi çeşitli proteinlerin kan düzeyinin artması veya eritrosit sayısının azaldığı durumlarda ESH artış göstermektedir. Plazma fibrinojen düzeyine bağımlı olması ve diyabetik hastalarda fibrinojen düzeyinin arttığını gösteren çalışmaların ışığında, iyi

seçilmiş olgularda inflamasyonun varlığını gösterebileceği belirtilmektedir (38–40).

CRP ve yüksek duyarlılık CRP “*highly sensitive CRP*” (hs-CRP)

CRP akut faz proteinlerinin prototipidir. Pnömonokların kapsül antijenine bağlandığı için C-reaktif protein adını almıştır. Pentraksinler olarak bilinen protein ailesindedir. Normal insan serumunda 0,5 ng/dl düzeyindedir. İnflamasyonun ortaya çıkışından 6 saat kadar sonra serum düzeyi yükselmeye başlamaktadır. En yüksek düzeyde bile katabolizması sabit kaldığı için, serum CRP düzeyini belirleyen faktörün hepatositlerden sentez hızı olduğu düşünülmektedir. Bu sentezi kontrol eden temel sitokin ise inflamasyonun diğer aşamalarında da önemli rolü olan interlökin-6 (IL-6)'dır. Yarı ömrü kısa olduğundan inflamasyon sürecinin sonunda hızla normale dönmektedir. Klasik yöntemlerle 0,3–0,5 mg/dl'den daha düşük CRP düzeyleri ölçülememektedir. Oysa gerek diyabetik, gerekse nondiyabetik bireylerde kardiyovasküler risk artışına yol açan durumun subklinik kronik bir inflamasyon olduğu ve bu durumda 0,3–0,5 mg/dl' den daha düşük düzeylerin tespit edilmesinin daha önemli olduğu belirtilmektedir. Yeni geliştirilen tekniklerle 0,01–0,05 mg/dl düzeyinde bile, yüksek duyarlılık CRP ölçümleri yapılabilmektedir (41, 42).

Son yıllarda yapılan çalışmaların çoğu kardiyovasküler hastalık gelişimi ile CRP düzeyi arasında yakın bir ilişki olduğunu, CRP düzeyinin aterosklerotik lezyonların başlangıç ve progresyonu üzerinde önemli etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Akut faz proteinlerinin artmasıyla birlikte kardiyovasküler hastalık riskinin de artışı şu olası mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılmaktadır (43, 44):

- i. CRP makrofajlardan doku faktörü üretiminin kuvvetli bir uyarandır.
- ii. CRP kompleman sistemini doğrudan aktive edebilmektedir.
- iii. CRP kompleman bileşenlerinin ve makrofajların aterosklerotik lezyonun erken evrelerinde bölgede toplanmasına yol açmaktadır.

- iv. LDL ve VLDL gibi lipoproteinlere bağlanmakta, bu lipid moleküllerinin agregasyonlarını artırmakta ve okside olmalarını hızlandırmaktadır.

Ateroskleroz patojenezindeki rolünün yanı sıra, yüksek CRP düzeyleri koroner sendromlarda kötü prognoz kriteri olarak ta kabul edilmektedir. CRP ölçümleri akut koroner sendromlu hastalarda prognostik değerlendirilmede kullanılan yeni bir belirteç olarak yerini almıştır(45–47).

Fibrinojen

Fibrinojen trombüsü oluşturan fibrinin ana kaynağıdır ve karaciğerde üretilmektedir. Molekül ağırlığı 340000 kDa olup birbirine benzeyen iki subünitten oluşmaktadır. Her birinde α , γ , ve β , polipeptid zinciri mevcut olup birbirlerine disülfid bağı ile bağlıdırlar. Plazmadaki düzeyi 200–400 mg/dl arasındadır. Bir akut faz reaktanı olduğu için inflamasyonun geliştiği tüm durumlarda plazma düzeyi artmış olarak bulunur. Akut faz yanıtını takiben gelişen pik fibrinojen artışı 3–5 gün sürmekte ve inflamasyonun gerilemesi ile birlikte daha yavaş şekilde normal düzeylere gerilemekte, ırk, yaş ve cinsiyete göre fibrinojen düzeyi değişmektedir. Her ne kadar sigara kullanımı, HT, DM, dislipidemi ve inflamasyonun olduğu diğer durumlarda da plazma düzeyi artıyor olsa da, KKH açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda özellikle tip 2 diyabetik hastalarda fibrinojen düzeyinin artmış olduğu ve daha aşikâr diyabet ortaya çıkmadan insülin direncine paralel olarak düzeyinin artmaya başladığı belirlenmiştir (48–52).

İnsülin direnci ve inflamasyon

İnflamasyonun aterosklerotik lezyonların gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmiş, insülin direnci sendromunun her bir bileşeni ile inflamasyon göstergeleri arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. *“The Insulin*

Resistance Atherosclerosis Study” (IRAS) çalışmasında; değişik etnik guruplara mensup hastalarda, glukoz metabolizması bozukluğunun değişik evrelerinde, inflamasyon, insülin direnci gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki ve araştırılmıştır. Subklinik inflamasyonun göstergeleri olarak CRP, fibrinojen, lökosit sayısı ve PAI-1 düzeyleri incelendiğinde obezite, sistolik kan basıncı, HDL kolesterol, açlık glukozu, açlık insülini ve insülin duyarlılığı ile inflamasyon parametreleri arasında yakın korelasyon tespit edilmiştir. Diyabetik olmayan 1047 olgu ortalama 5,2 yıl izlendiğinde diyabet gelişen 144 hastanın bazal ve ara değerlendirme incelemeleri sırasında yapılan CRP, fibrinojen ve PAI-1 aktivitesi ölçümlerinin diyabet gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Takip eden birçok çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (53–57).

Araştırmacılar kronik subklinik inflamasyonun insülin rezistansını başlatan faktör olabileceğini, aşırı beslenme gibi bir faktörün, genetik ve metabolik olarak yatkınlık bulunan bireylerde, başta IL-1, IL-6 ve *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) olmak üzere sitokinlerin yapımında artışa yol açabileceği, bunun sonucunda karaciğerde akut faz proteinlerinin üretimini artırabileceğini öne sürmektedirler. Ayrıca obez bireylerde insülin sekresyonundaki artışla birlikte, adipoz dokudan kaynaklanan sitokin düzeyleri de artmakta, böylece akut faz proteinleri ve diğer proteinlerin hepatik sentez hızı daha da artmaktadır. Obez hastalar arasında gerek sitokin, gerekse akut faz proteinlerinin düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar bu düşünceleri desteklemektedir (58).

Adipoz doku ve adipoz sitokinler

Yağ dokusu vücutta depolanmış bulunan enerjinin en büyük kaynağıdır ve bu enerji açlıkta hızla dolaşıma verilebilecek şekilde trigliserid olarak depolanmıştır. Bu mekanizma insülin, katekolaminler, tiroid hormonları, growth hormon ve kortizon tarafından kontrol edilmektedir (59). Başlangıçta sadece enerji deposu olduğu düşünülen bu dokunun daha sonra vücudun en önemli ve

en büyük endokrin organlarından biri olduğu anlaşılmıştır. Yağ dokusu enerji metabolizması, nöroendokrin ve immün fonksiyonlarla ilişkili çok sayıda biyoaktif maddeyi salgılamakta ve bu peptidlere genel olarak adipositokinler denilmektedir (60). Yağ dokusunun non esterifiye yağ asitleri ve çeşitli adipositokinler salgılamak suretiyle insülin duyarlılığını aktif olarak etkilediği ve adiponektin azalmasının doğrudan insülin direnci, obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkisi gösterilmiştir (61, 62).

Yağ dokusundan burada belirttiğimiz faktörler dışında, çok sayıda molekülün salgılandığı belirlenmiş olmasına karşın, çalışmamız ile ilgili olanlar öncelikle verilerek, leptin, rezistin ve adiponektin daha ayrıntılı olarak incelenecektir.

Genel olarak adipoz doku kaynaklı faktörler şunlardır:

- Leptin
- Rezistin
- Adiponektin
- TNF- α
- İL-6
- Makrofaj ve monosit kemotaktik protein (*Monocyte Chemotactic Protein MCP-1*)
- PAI-1
- Adipsin
- Renin anjiyotensin sistemi proteinleri
- Serum Amiloid A
- α -1 asit glikoprotein
- Pigment epitelyum kaynaklı büyüme faktörü
- Matriks ve doku metalloproteinazları
- Katepsin
- Fibronektin
- Osteonektin

Leptin

167 aminoasit (aa) içeren, 16 kDa ağırlığında, yapısal olarak sitokinlere benzeyen, başlıca adipositlerden salgılanan polipeptid yapıda bir moleküldür. Serum düzeyi 1–10 ng/mL arasında değişir. Visseral yağ dokusuna göre subkütan yağ dokusundan daha fazla sentez edilmektedir. Nütrisyonel duruma bağlı olarak, beden kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla orantılı olarak salgılanmaktadır. Beslenme durumu ve saatlerine göre değişmekle birlikte, gece daha yüksek, sabah daha düşük olacak şekilde diüurnal bir ritmi vardır. Enerji alımının kısıtlandığı açlık ve kilo kayıplarında serum leptin düzeyi daha düşük bulunur. İnsülin, leptin üretimi ve salgılanmasını artırmakta, tiazolidinedionlar (TZD) ve beta adrenerjik aktivasyon ise leptin üretimini baskılamaktadır. Kilo azaltıcı etkisinden bağımsız olarak hipoglisemik etkiye sahiptir (63–65).

Santral Sinir Sistemi (SSS)'de kan beyin bariyerini geçebildiğinden serobrospinal sıvıda da bulunmaktadır. Enerji düzeyi açısından açlık ve tokluk merkezleri üzerinde sinyal oluşturmakta vücut ağırlığı, enerji harcanması ve besin alımını düzenlemektedir. Hipotalamus üzerindeki etkileri aracılığıyla vücut yağ depolarının durumunu yansıtmakta, özellikle nöropeptid Y gibi oroksijenik peptidlerin ekspresyonunu baskımlarken, anoreksojenik peptidlerin ekspresyonunu arttırmak suretiyle, besin alımının azalmasını ve enerji tüketimini arttırılmasını sağlamaktadır. Son etkisi sempatik sinir sistemi aracılığıyla noradrenalin üzerinden olmaktadır (66).

Obez hastalarda plazma leptin düzeyleri artmıştır ve insülin düzeylerinden bağımsız olarak glukozun hücre içine alınmasını arttırmaktadır. Ayrıca çizgili kaslarda yağ asidi oksidasyonunu uyarmaktadır. Protein, kolesterol, serbest yağ asidi (SYA) ve trigliserid sentezini azaltmaktadır. Karaciğer de glikojen depoları üzerine etkisi olmaksızın insülin duyarlılığını arttırmaktadır. Bu etkilerine rağmen tip 2 diyabetiklerde ve insülin direnci olanlarda hiperleptinemi vardır ve bu hastalarda bir leptin direncinden söz edilebilir (63–66).

Leptinin kadın üreme sistemleri, gebeliğin sürdürülmesi, immün fonksiyonların regülasyonu, hematopoez, anjiogenez ve iskelet sistemi gelişimi üzerinde de etkileri olduğu saptanmıştır (67–68).

Adiponektin

Differansiye olmuş adipositler tarafından salgılanan, 244 aa içeren, 30 kDa ağırlığında bir polipeptiddir. Plazmada trimer, heksamer ve yüksek molekül ağırlıklı olarak 3 farklı formda bulunmakta ve düzeyleri 3–30 µg/mL arasında değişmektedir. Adiponektin subkütan yağ dokusunda daha fazla eksprese olmaktadır. Erkeklerde düzeyleri belirgin olarak daha düşüktür. Obeziteyle birlikte düzeyi azalırken, kilo kaybı olduğunda düzeyleri artmaktadır. Vücut yağ oranı, bel kalça oranı ve intrabdominal yağ miktarlarıyla negatif korelasyon göstermektedir. İnsülin duyarlılığı arttıkça adiponektin düzeyleri de artmakta ayrıca CRP düzeyleri ile negatif korelasyon göstermektedir (69–71).

Diyabetiklerde ve koroner arter hastalığı olanlarda düzeyleri azalmış olarak bulunurken, KAH gelişmiş diyabetiklerde düzeyleri daha da düşmektedir. Kilo kaybı, TZD grubu insülin duyarlaştırıcıların kullanıldığı durumlarda plazma düzeyleri artmaktadır. Termogenez üzerine olan etkisiyle besin alımını etkilemeksizin kilo kaybına yol açmaktadır. Karaciğerde insülin duyarlılığını arttırarak, non esterifiye yağ asidi çıkışını azaltmakta, yağ asidi oksidasyonunu arttırmakta ve glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltmaktadır. Çizgili kasta ise glukoz kullanımı ve yağ asidi oksidasyonunu uyarak glukoz klirensini arttırmakta, plazma glukoz düzeylerini düşürmekte ve böylece insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye yol açmaktadır. Endotel hücrelerinde NO yapımını arttırdığı, anjiogenezi uyardığı, hasara uğramış damar duvarında birikerek intimal kollajen I, III ve V'e özgün olarak bağlandığı ve rejenerasyona katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Adiponektin tüm bu özellikleriyle yağ dokusunda üretilen antidiyabetik, antiinflammatuar ve antiaterojenik bir hormon olarak kabul edilmektedir (72–75).

Rezistin

Rezistin 108 aa içeren bir propeptidden hidrofobik kısmının sekresyon öncesi ayrılmasıyla oluşmakta ve dolaşıma 92 aa içeren bir peptid olarak geçmektedir. 12 kDa ağırlığında ve sisteinden zengin bir proteindir. Olgun adipositlerden çok preadipositlerde ekspresse edilmektedir ve adiposit farklılaşmasını engelleyici etkisi vardır. Glukozun insülinle uyarılmış olarak hücre içine alımını bozmakta, hepatik glukoz üretimin arttırmakta, glukoz toleransında bozulmaya ve insülin direnci gelişmesine yol açmaktadır. Obezitede serum rezistin düzeylerinin yükselmiş olduğu, ancak bu artışın beden kitle indeksindeki artıştan ziyade bel çevresi artışı ve visseral obeziteyle ilişkili olduğu, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek düzeylerde olduğu öne sürülmektedir (76, 77).

Akut olarak rezistin uygulanmasının glukoz toleransını ve insülin etkisini olumsuz etkilediği belirtilmektedir. Aksine sonuçlar bildirilmekle birlikte, obezitede rezistin düzeyinin arttığı ve TZD'lerin rezistin üretimini baskıladığı kabul edilmektedir. İnsanlarda yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda yağ dokusunda rezistin ekspresyonu veya rezistin düzeyleriyle adipozite ya da insülin direnci arasında belirgin bir ilişki gösterilememiştir. İnsan makrofajlarında ekspresse edildiği gösterilmiş, damar duvarında *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1), *Inter-Cellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1), *Monocyte Chemotactic Protein-1* (MCP-1) ve endotelin adezyon moleküllerinin üretimini arttırdığı için vasküler endotel açısından proinflamatuvar etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (78-80).

Tiazolidinedionlar (TZD), adipoz doku, adipositokinler ve insülin direnci

TZD'ler en fazla yağ dokusunda ekspresse edilen "*Nuclear Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma*"(PPAR- γ)'ya bağlanan ve etkilerini adipogenezisi, adiposit differansiyasyonunu, glukoz ve lipid metabolizmasını

etkileyen genlerin transkripsiyonunu aktive ederek gösteren sentetik molekülüdür (81, 82). PPAR- γ aktivasyonu, glukoz metabolizmasının regülasyonunda yer alan özel adiposit genlerinin ekspresyonunun arttığı, adipositlerin metabolizmasını değiştirdiği, PPAR- γ -null farelerde yağ dokusunun olmadığı, heterozigot olanlarda ise yağ dokusunda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (83). Ancak TZD'ler adipoz dokunun olmadığı durumda da yararlı etkilerini gösterdiğinden, adipositler üzerindeki etkilerinden bağımsız birtakım etkilerle de insülin sensitivitesini arttırdıkları düşünölmektedir. TZD'ler β -hücrelerindeki trigliserid konsantrasyonunu azaltmakta; bu da β -hücre fonksiyonlarında bir iyileşmeye neden olmaktadır. TZD'ler ile tedavi edilen diyabetik hastalarda, tedavi öncesi yüksek olan proinsülin/insülin oranının azalması, bu ilaçların β -hücre fonksiyonlarındaki olumlu etkilerini gösteren dolaylı bir kanıttır. Yağ dokusu üzerindeki doğrudan etkilerinin yanında, kasların insülin hassasiyetini belirleyen adiposit kaynaklı, serbest yağ asidi, adiponektin, leptin, TNF- α gibi sinyal faktörlerinin salınımını da etkileyebildikleri düşünölmektedir. Serbest yağ asitlerinin TZD etkisiyle azalmasına bağlı olarak kas dokusunda glukoz metabolizmasını uyardığı, ayrıca serbest yağ asitlerinin damar duvarında yer alan makrofaj lipoprotein lipazı üzerinde de düzenleyici etkileri olduğu bildirilmektedir. Bu şekilde ortaya çıkan etkilerin TZD'lerin olumlu etkilerine katkıda bulunduğu düşünölmektedir. TZD'lerin *invivo* ve *invitro* olarak adiponektin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. TNF- α obez ve insülin rezistansı olan hastalarda artmış bulunurken, TZD'ler TNF- α gibi adiposit kaynaklı sitokinleri azaltarak insülin rezistansını düzeltir. TZD'lerin etkisi tek bir doku ya da sistem üzerinden değil, farklı dokular ve bunların birbirleri üzerindeki etkileriyle ortaya çıkmaktadır (86–90).

Bu grubun ilk üyesi olan troglitazon hepatotoksiste nedeniyle kullanımdan kaldırılmış olup, diğer iki ajan pioglitazon ve rosiglitazon oral hipoglisemik ilaç olarak halen kullanılmaktadır. Her iki ilaç sadece tip 2 diyabetik hastalarda kullanım açısından onay almış, tip 1 diyabette insülin tedavisi ile kombine olarak kullanımı ile ilişkili az sayıda çalışma yapılabilmektedir. Tip 2 diyabetik hastalarla

yapılan çalıřmalarda roziglitazon plazma glukozunda, A1c seviyelerinde anlamlı dūřuř sađlarken, metformin, sūlfonilūreler ve insūlinle birlikte kullanıldıđında glisemik kontrolū daha da iyileřtirdiđi gōsterilmiřtir. Benzer etkiler pioglitazonla yapılan çalıřmalarda da elde edilmiř, pioglitazonun da kombine tedavide etkili olduđu gōsterilmiřtir (91, 92).

TZD'lerin glisemik kontroldeki olumlu etkilerinin yanı sıra, aterosklerotik hastalıkların karakteristik bulgusu olan endotel disfonksiyonunun önlenmesinde de yararlı olabilecekleri belirtilmektedir. Endotel fonksiyonunda bozulma, olası kardiyovakūler hastalıđın iřareti sayılmakta ve insūlin direnci sendromunun önemli bir bileřenini oluřturmaktadır. İnsūlin, endotelde yer alan reseptōrüne bađlanarak endotel NO sentaz enzimini aktive etmekte, bu da vazodilatasyona yol açmaktadır. İnsūlin direncinin gōsterildiđi durumlarda insūline bađımlı vazodilatasyon bozulmakta, tek doz TZD sonrasında bile dūzelme olduđu bildirilmektedir. Tek doz ile bu etkinin ortaya çıkması metabolik kontrole bađlı ikincil bir sonuç olarak açıklayabilmek olası gōrūnmemektedir. TZD'lerin damar duvarı üzerinde dođrudan etkileri olduđu, vazokonstriksiyonu azalttıđı, L-tipi kanallardan Ca^{+2} akımını inhibe ederek damar dūz kas hūcrelerinde etkili olduđu, endotel disfonksiyonu varlıđında, artan TNF- α salınımını inhibe ederek bu etkileri gōsterdiđi öne sūrūlen hipotezler arasındadır. PPAR'lerin makrofajlar, T hūcreleri ve nōtrofillerde ekspresse edilmesi nedeniyle TZD'lerin inflamasyonu baskılayabildiđi, bu etkiye bađlı olarak insūlin direnci sendromunda ve hızlanan ateroskleroz sūrecinde yavařlamaya neden olduđu gōsterilmiřtir (86–92).

Roziglitazon ile yapılan bir çalıřmada bu gruptaki ajanların trigliserid seviyelerini olumlu etkilediđi, bu etkinin bŸyŸk olasılıkla yađ asidi ve trigliserid sentezini inhibe etmelerine bađlı olabileceđi bildirilmektedir. Bunun sonucunda VLDL dūzeyleri azalmakta, ancak aynı zamanda HDL dūzeyleri de dūřmektedir. LDL ve total kolesterolŸ dūzeylerinin arttıđı gōsterilmiřse de ortaya çıkan bu LDL molekŸllerinin oksidasyona dirençli ve daha az aterojenik Ÿzellikleri olduđu öne sūrŸlmektedir. Genel olarak bakıldıđında pioglitazonun lipid profili Ÿzerindeki olumlu etkilerinin roziglitazona gōre daha belirgin olduđu dūřŸnŸlmekte, bu

etkininin kısmen PPAR- α agonistik etkilerine bağılı olabileceğı kabul edilmektedir (93, 94).

Bu grupta yer alan ilaçların, özellikle sülfonilüreler ve insülin ile birlikte kullanıldığında en önemli yan etkileri kilo artışıdır. Bu etki doza bağımlıdır ve tedavi başlangıcından ortalama 6 ay sonra plato gösteren yaklaşık 4 kilogramlık bir artış şeklindedir. Yağ dokusunda da bir miktar artışa neden oldukları, ancak subkütan yağ dokusunu arttırdıkları için bu etkinin masum gibi görüldüğü düşünölmektedir. TZD'lere bağılı kilo artışının bir diğere sebebinin plazma hacmindeki artış olduğı, bu grup ilaçların kalp yetmezliğı olan hastalarda kullanılmasının sakıncalı olabileceğı belirtilmektedir. TZD'lerin diğere olası yan etkisi osteoporoz ve hepatotoksisite gelişme riskidir. Son yapılan bir meta analizde; roziglitazonun kardiyovasköler mortaliteyi arttırdığı bildirilmişse de, bu ajanla kardiyovasköler mortalitenin değıerlendirildiğı RECORD çalışması henüz sonuçlanmamıştır. Özetle TZD'ler insülin rezistansı üzerindeki olumlu etkilerinin yanı sıra, arteryel tansiyon, lipid profili ve inflamasyon üzerinde olumlu etkileri olan, ancak yan etki profili göz önüne alınarak hasta seçimi yapılmasını gerektiren ajanlardır (95–100).

Tip 1 diyabette insülin direnci var mıdır?

İnsülin direnci; endojen yolla salgılanan veya eksojen olarak verilen insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur. İnsülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılamakta, glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlamaktadır. İnsülin direncinde kas ve yağ dokusunda insülinle uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalmanın yanı sıra hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanmasında da bozulma izlenmektedir (101).

İnsülin klemp teknikleri kullanılarak, karaciğerden aşırı glukoz üretimine karşın, periferik dokuların glukoz kullanım hızının azaldığı görülmüş bunun sonucunda tip 1 diyabetik hastalarda da insülin direnci olduğu öne sürülmüştür. Daha sonra yapılan başka çalışmalarda da tip 1 diyabet hastalarında kontrol gruplarına göre, belirgin insülin direnci olduğu görülmüş ve bu olumsuz durumdan kronik hiperglisemiye bağlı olarak gelişen glukoz toksisitesinin sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Plazma glukoz konsantrasyonunda 24 saat içinde ortaya çıkan artış, insülinin uyardığı glukoz alımını belirgin olarak azaltmaktadır. Bu duruma yol açan değişikliklerden birinin heksozamin yolunun aşırı uyarılması olduğu, insülinin reseptöre bağlanma kinetiğindeki değişikliklerin insülin direncinin patofizyolojik süreçlerinin başlangıcında etkili olduğu iddia edilmektedir (102, 103)

Uzun süre iyi glisemik kontrolün sağlanamadığı tip 1 DM hastalarında, iskelet kası kan akımında ve insülinin uyardığı glukoz alım hızında azalma görülmektedir. İnsülin direnci olduğu düşünülen hastalarda, iskelet kasında egzersiz sonrası insülin tarafından uyarılabilen glukoz alımının arttırılmadığı gösterilmiştir. Yine bir başka çalışmada kötü kontrollü Tip 1 DM hastalarında belirgin hepatik insülin direnci olduğu ve bu hastalarda plazma serbest yağ asitlerinin baskıladığı insülin etkisinin bozulduğu gösterilmiştir. “*Epidemiology of Diabetes Complications*” (EDC) çalışmasında tipik insülin direnci bulguları ile tip 1 diyabetin birlikteliği araştırılmış, bel kalça oranı ile insülin direnci arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (104). Aynı araştırmacılar tarafından daha sonra yapılan bir çalışmada klemp teknikleri ile elde edilen glukoz kullanım hızı ile temelde insülin direnci verilerine dayalı olarak hesaplanabilen glukoz eliminasyon hızı [*Estimated Glucose Disposal Rate*] (eGDR)] sonuçları paralellik göstermiştir. Araştırmacılar bu şekilde elde edilen sonuçla birlikte, EKG’de görülen iskeminin tip 1 diyabet hastalarında mortalitenin en büyük göstergesi olduğunu iddia etmişlerdir (105). Ayrıca tip 1 diyabetik adölesan hastalarda, özellikle puberte döneminde görülen GH ve *İnsülin like growth factor-1* (IGF-1) artışının insülin duyarlılığını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Bir

başka çalışmada tip 1 diyabetik adölesanlarda normal akranlarına göre GH düzeylerinde daha fazla artış olduğu gözlemlenmiştir. Mikroalbuminüri olan ve olmayan tip 1 diyabetik hastalarda, insülin klemp teknikleri kullanılarak ölçülen glukoz kullanım hızı, mikroalbuminüri olan hastalarda azalmış olarak bulunmuştur. Benzer bir çalışmada glomerül filtrasyon hızı en düşük mikroalbuminürik hastalarda daha fazla insülin direnci olduğu gösterilmiştir (104–106).

Obezitesi ve ailede diyabet öyküsü olan, erken yaşta diyabet gelişen bir grup hastada başlangıçtan itibaren insülin ihtiyacı olması, otoantikörlerin pozitif olarak saptanması gibi otoimmünite varlığına işaret eden bulgular tanı açısından yeni bir hasta grubu ortaya çıkarmıştır. Double DM, tip 1,5 diyabet gibi değişik adlarla anılan bu hastalarda tip 2 diyabetik hastalardakine benzer biçimde insülin direncinin olduğu bildirilmektedir. Ayrıca tip 2 diyabetik hastaların %10'unun yavaş ilerleyen otoimmün tip 1 diyabet hastası oldukları, bu hastalarda başlangıç dönemi bulgularının tipik insülin direnci özelliği gösterebileceği bildirilmektedir. Bu nedenle özellikle vücut kitle indeksi 30 ve üzerinde olan, insülin ihtiyacı yüksek, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi insülin direnci belirteçlerinin bulunduğu tip 1 diyabetik hastalarda insülin direncine yönelik tedavilerin fayda sağlayabileceği öne sürülmektedir (107–110).

Tip 1 DM tedavisinde neredeyiz?

İnsülinin keşfinden bu yana Tip 1 DM tedavisinde çok büyük değişiklikler yaşanmış, ancak hastalığın kalıcı tedavisi açısından beklenen ilerleme sağlanamamıştır. Hastalığın multifaktöryel gelişim özellikleri nedeniyle, daha prediyabetik dönemde önlenmesi en azından günümüzde mümkün görünmemektedir. Pankreas nakli, pankreas adacık hücresi veya kök hücre nakil çalışmaları ile küratif tedavi sağlayabilmek ulaşılmaya çalışılan hedefler olarak kalmaya devam etmektedir. Transplantasyon öncesi, transplantasyon dönemi ve sonrasında karşılaşılan güçlükler ve genel sağlığın idamesi için harcanan efor,

kullanılan yüksek riskli ilaçlar ve sürekli takip zorlukları, şimdilik bu yöntemlerin eksojen insülin uygulamasına pratik bir üstünlüğü olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenle bir yandan kalıcı tedavi çalışmaları sürdürülürken, diğer yandan eksojen verilen insülin tipleri ve bunların uygulama biçimi üzerinde daha büyük çaba harcanmaktadır (111, 112).

Büyük epidemiyolojik çalışmalarda akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi açısından, iyi glisemik kontrolün sağladığı büyük katkıların sonuçları alındıktan sonra, tüm dünyada sıkı glisemik kontrol hedefleri yeniden revize edilmiştir. Bu hedefler temelde açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve A1c'nin normal sağlıklı insanlardaki düzeye getirilmesi, hiperglisemi ve hipogliseminin önlenmesi ve vücut ağırlığının ideal düzeylerde kontrolü olarak benimsenmiştir. Ancak bu iyileşmelere rağmen makrovasküler hastalıkların önlenmesinde yetersiz kalınması, diğer risk faktörlerinin de sıkı kontrolünün gerekliliğini ortaya koymuştur. Bunlar sigaranın ve alkolün bırakılması, sedanter yaşamın terk edilerek düzenli fiziksel egzersiz yapılması, hiperlipideminin ve hipertansiyonun önlenmesi olarak belirlenmiştir.

Güncel tedavi ve takip yöntemleri tip 1 diyabette kan şekeri kontrolünü sağlamakta yeterli midir?

Tüm dünyada yürütülmekte olan çalışmaların sonuçları yukarıda belirlenen hedefler ulaşma açısından güncel hiçbir yöntemin yeterli olmadığını göstermiştir. Rekombinan DNA teknolojisi kullanılarak saf insan insülinleri elde edilmesi büyük umutlar yeşermesine yol açsa da, elde edilen sonuçlara bakıldığında, fizyolojik olmayan yollarla verilme zorunluluğu, absorpsiyon, farmakodinamik ve farmakokinetik birçok faktörün bu umutları ötelediği açıktır. Kısa ve uzun etkili analog insülinler, egzojen insan insülinlerinin bazı avantajlarını ortadan kaldırırsa da, tam anlamıyla fizyolojik ritmi sağlayamamaktadır. Yapılan çok sayıda araştırmada öğünler öncesi 3 defa kısa etkili, bir defa uzun etkili bazal insülin uygulanmasının daha iyi sonuçlar elde

edilmesini sağladığı yönündedir. Ancak sık yaşanan hipoglisemiler, dozların yaşam biçimindeki değişikliklere kolay uyarlanamaması veya her hasta tarafından kolayca anlaşılabilmesi ve istenmeyen kilo artışları intensif tedavinin önündeki zorluklardır. Ayrıca periferden uygulanan insülin tedavilerinde emilim oranını arttırabilmenin yollarından birisi hiperinsülinemi oluşturulmasıdır. Endojen insülin farmakokinetiğinde önemli yeri olan karaciğerden ilk geçiş eliminasyonun olmadığı bu süreçte ortaya çıkan hiperinsülinemi aynı zamanda aterosklerotik süreci daha da hızlandırabilmektedir (113, 114). Pratik olarak bakıldığında bu dezavantajı gidermenin iki yolu olduğu görülmektedir. Birincisi, sürekli cilt altı, intraperitoneal veya intraabdominal insülin infüzyon sistemlerinin kullanılmasıdır. Günümüzde bu cihazların sürekli kan şekeri ölçüm sistemleri ile desteklendiği modern teknoloji ürünleri geliştirilmiş ve her geçen gün yerlerini yenileri almaya başlamıştır. Bu sistemler yüksek teknik maliyet, sosyo kültürel açıdan yüksek düzeyde hasta ve deneyimli tıbbi personel ihtiyacı, invazif uygulama yolu ve sürekli yüksek konsantrasyon gerekliliği nedeniyle istenen yaygınlıkta kullanılamamaktadır (115). İkincisi ise kombine edildiğinde insülin direncini etkileyerek insülin ihtiyacını azaltabilen, aterosklerotik ve inflamasyon süreçleri üzerine olumlu etkileri olan ajanların kullanılmasıdır. Bu etkileri bilinen ajanlar ise metformin ve TZD grubundan rosiglitazon ve pioglitazondur (116–118). Sonuç olarak; sıkı glisemik kontrolü sağlarken, beraberinde makrovasküler hastalık riskini en düşük düzeye indirebilecek, akut metabolik komplikasyonlara ve kilo artışına yol açmadan bu hedefi sağlayabilecek insülinlere ve bunlarla kombine edilebilecek diğer ilaçlara ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızın amacı; yoğun insülin tedavisine rağmen yeterli kan şekeri regülasyonu sağlanamamış tip 1 diyabetik hastalarda, bir PPAR- γ agonisti oral anti hiperglisemik ajan olan rosiglitazon ile insülin kombine tedavisinin, kan şekeri regülasyonu, metabolik parametreler, serbest yağ asitleri, kullanılan günlük toplam insülin dozu ile inflamasyon göstergeleri ve adipositokin düzeyleri üzerine olan etkilerinin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Mart 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı kliniğinde, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik komitesinin onayı alınarak, İyi Klinik Uygulamalar (İKU) ve Helsinki Evrensel Bildirgesinde belirtilen esaslara uygun olarak yürütüldü. Bölümümüze ilk defa başvuran veya halen takipte olan tip 1 diyabetik hastalardan içlenme ve dışlama kriterlerini karşıladığı saptanarak yazılı oluru alınabilen hastalar çalışmamıza dahil edildiler. Tip 1 diyabet tanısı için kılavuzlarda belirtildiği şekilde hastaların 30 yaşından önce diyabet tanısı almış olmaları, c-peptit düzeylerinin <0,5 ng/dl olması ve tanı anında mutlak insülin yetmezliği bulunması şartı arandı (119). Hastalar için araştırmaya alınma ve dışlama kriterleri şunlardı:

Çalışmaya alınma kriterleri

- 1- Tip 1 diabetes mellitus tanısı almış olmak
- 2- En az 6 aydır yoğun analog insülin tedavisi alıyor olmak
- 3- İnsülin direnci varlığının indirekt göstergesi olarak BKİ $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ olması veya günlük ortalama 40 Üniteden fazla insülin kullanıldığıının saptanması
- 4- Yaşın 18–65 arasında olması
- 5- Yoğun tedaviye rağmen A1c düzeyinin $> \% 6,5$ olarak saptanması
- 6- Çalışmaya katılım için yazılı olur vermiş olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. GFR $< 75 \text{ mg/dk}$ veya kreatinin $> 1,5 \text{ mg/dl}$ olacak şekilde böbrek yetmezliği bulgusu olması

2. Bilinen karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı olması veya AST-ALT düzeylerinin normalin 2,5 katından fazla artmış olması
3. Hastanın insülin tedavisi dışında, başka antidiyabetik tedavi alıyor olması
4. Roziglitazona karşı bilinen alerji öyküsü bulunması
5. **New York Heart Association** (NYHA) sınıflamasına göre(120) evre II-III-IV konjestif kalp yetmezliği olması
6. Hastaların sıkı yaşam tarzı değişikliği, tıbbi beslenme tedavisi veya kendi kendine kan şekeri takibi yapamayacak olması
7. Kadın hastalara için gebeliği olanlar, gebelik planlayanlar ya da laktasyon döneminde olanlar

Çalışma protokolü

Araştırmamız tip 1 diyabetik hastalarla yapılan, prospektif, açık etiketli randomize, akut metabolik komplikasyon dışında, sabit doz insülin tedavisinin sürdürüldüğü, uygun yaşam tarzı değişiklikleri ve etkin tıbbi beslenme tedavisi altında, tedaviye eklenen roziglitazonun etkinliğinin 18 hafta süreyle araştırıldığı bir etkinlik çalışmasıydı. Dâhil edilme kriterlerine uygun hastaların yazılı olurları alınarak tarama viziti yapıldı (**Vizit 1**). Tarama vizitinden 2 hafta sonra randomizasyon (**Vizit 2**), randomizasyon vizitinden 4 hafta sonra kontrol (**Vizit 3**) ve kontrol vizitinden 12 hafta sonra ise çalışma sonu vizitleri (**Vizit 4**) yapıldı. Araştırma boyunca toplam 4 vizitte hastalarımız temelde 6 farklı kategoride izleme alındılar.

1- Fizik muayene parametreleri: Boy ölçümü dışında, her vizitte yeniden değerlendirildi.

- Boy (m): Sadece ilk vizitte duvara monte edilerek standardize edilmiş ölçekli metre kullanılarak alındı ve metre cinsinden kayıt edildi.
- Vücut ağırlığı (VA) (kg): Araştırma süresince tüm hastaların ölçümleri aynı elektronik baskül ile ölçülerek kg cinsinden kayıt edildi.

- Beden kitle indeksi (BKİ): kg olarak vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplandı: $BKİ = \text{Kilo/Boy}^2 = \text{kg/m}^2$
- Tansiyon arteryel (TA): Kontrol öncesi 20–30 dakika istirahati sağlanan hastaların, oturur pozisyonda, kollarını 2/3 oranında sarabilen büyüklükte manşona sahip erişkin tipi klasik alet kullanılarak her iki koldan ölçüldü ve yüksek bulunan değer mmHg cinsinden kaydedildi.
- Nabız dakika sayısı (NDS): TA ölçümü sonrası istirahatını sürdüren hastanın radyal arter nabızları 1 dakika süreyle sayılarak atım/dk olarak kaydedildi.
- Bel çevresi (BÇ): Klasik bir cm ölçekli mezru kullanılarak, üstte arcus costarumlar ve altta iliac kemiklerden geçen dairesel kesitlerin orta noktasına denk gelen, hayali olarak göbek üzerinden geçen dairesel eksenin çevresi bel çevresi olarak cm cinsinden kaydedildi.
- Kalça çevresi (KÇ): Gluteus maximus kaslarının en çıkıntılı orta noktasından geçen düzlemin çevresi klasik bir cm ölçekli mezru kullanılarak ölçüldü ve cm cinsinden kaydedildi.
- Bel kalça oranı (BKO): Bel çevresi ölçümlerinin kalça çevresi ölçümlerine bölünmesi ile hesaplandı. $BKO = BÇ/KÇ$

2- Glisemik kontrol ve tedavi değişikliği: Tüm vizitlerde yeniden yapıldı

- İnsülin ihtiyacının değerlendirilmesi, doz ayarlanması ve toplam insülin dozunun (TİD) kaydı her vizitte yapıldı
- Hastalardan araştırma süresince, yaşam tarzı değişiklikleri ve tıbbi beslenme tedavisine kılavuzların öngördüğü biçimde sıkı bir şekilde uymaları istendi.
- Roziglitazonun tip 1 diyabetik hastalardaki etkinliği araştırıldığı için akut metabolik komplikasyon gelişmediği sürece sabit doz titrasyonu hedef alındı.

- Akut metabolik komplikasyonlar, tekrarlayan hipoglisemiler, semptomatik hiperglisemi varlığı ve diyabetik ketoz (DK), ketoasidoz (DKA) ve non-ketotik hiperosmolar sendrom (NKHS) olarak kabul edildi.
- DK, DKA, NKHS ve majör hipoglisemi saptanan hastaların araştırmadan çıkarılması ve gereğinde hastaneye yatırılmaları planlandı.
- Hiperglisemik durumlarda insülin değişikliği için 3 gün 3 öğün öncesi ölçülen açlık kan şekeri düzeyleri ve 8 nokta kan şekeri ölçümü temel olarak alındı. Polidipsi, poliüri, kilo kaybı ve noktüri varlığında ortalama kan şekeri > 276 mg/dl olan hastalarda semptomatik hiperglisemi varlığı kabul edilerek dozlar yeniden düzenlendi.
- Minör hipoglisemi olarak hastanın fark ederek kendi kendini tedavi edebildiği, semptomatik ve KŞ<56 mg/dl düzeyi kabul edilirken, major hipoglisemi olarak hastanın fark edemediği, başkalarının yardımı veya hastanede uygulanan tedavi sonrası düzelebilen, şuur değişikliklerinin eşlik ettiği hipoglisemik olaylar kabul edildi. Major hipoglisemi yaşayan hastalar araştırmadan çıkarılırken, minör hipoglisemi yaşayan hastalarda insülin dozları yeniden titre edildi.
- Kendi kendine kan şekeri takipleri
 - Viziten 7 gün önce “Her ana öğün öncesi açlık, öğün başlangıcından 2 sonra saat tokluk, gece 23⁰⁰ ve 02⁰⁰” saatlerinde olacak şekilde günde 8 kez kan şekeri takibi
 - Vizitten önceki 3 gün 3 öğün açlık şekeri
 - Yaşadığı tüm hipoglisemik atakların, ortaya çıkış zamanı, yemeklerle ve uygulanan insülin dozu ile ilişkisini ayrıntılı olarak kaydetmeleri istendi.

3-Rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikler: Randomizasyon ve sonlanma vizitinde olmak üzere iki kez alındı. Bu incelemeler sırasında şu ölçümler yapıldı:

- Açlık kan şekeri (AKŞ) (mg/dl)
- Glukozile hemoglobin yüzdesi (A1c) (%)

- Üre (mg/dl)
- Serum kreatinin (Kr) (mg/dl)
- Aspartat amino transferaz (AST) (IU/dL)
- Alanin amino transferaz (ALT) (IU/dL)
- Total kolesterol (T Kol) (mg/dl)
- Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL Kol) (mg/dl)
- Düşük dansiteli lipoprotein (LDL Kol) (mg/dl)
- Trigliserid (TG) (mg/dl)
- Serbest yağ asitleri (SYA) (mEq/L)
- Spot idrar albümin atılımı (mg/dL)
- Spot idrar kreatinin atılımı (mg/dL)
- Albümin kreatin oranı (AKO)
- Lökosit sayısı (WBC) (K/ μ L)
- Hemoglobulin (Hgb)(g/dL)
- Hematokrit yüzdesi (Hct)(%)
- Trombosit sayısı (PLT)(K/ μ L)

4-İnflamasyon parametreleri Randomizasyon ve sonlanma vizitinde olmak üzere iki kez alındı. Bu incelemeler sırasında değerlendirilmesi planlanan parametreler şunlardı:

- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (mm/h)
- Fibrinojen (g/L)
- hs CRP(mg/L)

5-Adipositokin düzeyleri: Randomizasyon ve sonlanma vizitinde olmak üzere iki kez alındı. Bu incelemeler sırasında şu sitokinlerin ölçülmesi planlandı:

- Leptin
- Rezistin
- Adiponektin

6-Tüm istenmeyen olaylar, ek tedavi değişiklikleri ve ciddi advers olaylar:

Her vizitte yeniden değerlendirildi.

Hiperglisemi, hipoglisemi ve diğer akut metabolik komplikasyonlar dışındaki tüm istenmeyen olaylar **adverse olay**, hastaneye yatışı gerektirecek, iç gücü kaybına yol açabilecek, sakatlık veya ölüm gibi şiddetli olanlar ise **ciddi adverse olay** olarak kaydedildi. Araştırma başladığında kullanılan ilaçlar **birlikte alınan ek ilaçlar**, diğer zamanlarda hastaların kullandığı ilaçlar ise **ek tedavi değişikliği olarak** kaydedildi.

Araştırmanın tasarımı ve insülin titrasyonu

Araştırmaya alınan hastalar, klinik ve demografik verilere göre, istatistik açıdan uyum sağlayabilecek şekilde, açık etiketli olarak randomize edilmek üzere tarama döneminde iki gruba ayrıldılar. Her iki grupta bulunan hastalar yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz uyumu, insülin ihtiyacı açısından dikkatli olarak değerlendirilerek tedavileri yeniden düzenlendi.

Bu şemaya göre Vizit 1 sırasında hastaların ayrıntılı sorgulama ve sistemik muayeneleri yapılarak, hastalık öyküsü, kullanılan insülin tipi, ek ilaç kullanımı ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Randomizasyon vizitine aç olarak gelmeleri istenen hastaların, vizitten bir hafta önce bir gün 8 nokta kan şekeri ölçümü (Tablo 2) ile birlikte, 3 gün önce, üç öğün açlık kan şekeri ölçümü (Tablo 3) yapmaları istendi.

Her vizit sırasında fizik muayeneleri yeniden yapılan hastaların, kilo değişimleri, bel ve kalça çevresi ölçümleri, en az 15 dakika dinlenmeyi takiben tansiyon ölçümleri ve nabız dakika sayıları alınarak bulgular kaydedildi. Ortalama 8–10 saatlik açlık sonrası sabah 08–09 saatlerinde randomizasyon vizitine gelen hastalardan aşağıda Tablo 4.'de gösterilen incelemeler için açlık kan ve idrar örnekleri alınarak rutin incelemeler yapıldı. İnflamasyon belirteçleri ve sitokin incelemeleri için gerekli numuneler usulüne uygun olarak alınıp, santrifüje edilerek -20 arasında, çalışma gününe kadar saklandılar.

Randomizasyona göre birinci gruptaki hastalara (Grup 1) yoğun insülin tedavisine oral yolla roziglitazon 4 mg/gün eklenerek, 16 hafta süreyle kullanmaları, ikinci gruptaki hastaların (Grup 2) ise sadece yoğun insülin tedavisine devam etmeleri istendi. Hastalardan 2, 3 ve 4. vizit tarihinden 7 gün önce 8 nokta kan şekeri, vizitten önceki 3 gün boyunca, 3 öğün açlık kan şekeri ölçümü yapmaları istenerek, 3 günlük ölçümlerden elde edilen verilerin her öğün için ortalama değerleri hesaplandı. Randomizasyon vizitinden sonraki 4. haftada, her iki gruba alınan hastalar, kan şekeri regülasyonu, ek tedavi değişikliği, hipoglisemik olaylar ve diğer istenmeyen olayların yanı sıra, roziglitazona bağlı intolerans ve yan etkileri açısından yeniden değerlendirildiler. Değerlendirme sonrası araştırmaya devam etmesi uygun olmayan hastaların çalışmadan çıkarılması planlanırken, diğer hastalar çalışma süresince yaşanabilecek istenmeyen olaylar açısından yakın takibe alındılar. Kontrol vizitinden 12 hafta, araştırma başlangıcından 18 hafta sonra çalışmamızın sonlanma viziti yapıldı. Vizit sırasında, tüm hastaların fizik muayeneleri yeniden yapıldı ve çalışma sonu muayene bulguları kaydedildi. Kendi kendine kan şekeri takip sonuçları alınan hastalardan, sabah açlık kan ve idrar örnekleri alınarak rutin incelemeler yapıldı. İnflamasyon belirteçleri ve sitokin incelemeleri için alınan örnekler 3500 devirde 15 dakika süreyle santrifüje edilerek serumları ayrıldı ve çalışma zamanına kadar derin dondurucuda saklandı. Randomizasyon ve sonlanma vizitinde alınarak, hs-CRP, SYA, rezistin, adiponektin ve leptin çalışılmak üzere -20/-80 C°'de saklanan örnekler araştırma bitiminde çözdürülerek planlanan incelemeler yapıldı.

Çalışma planı ve vizitler sırasında yapılan laboratuvar incelemeleri ve ek tetkikler Tablo-1'de Şeker takiplerinin nasıl yapılacağını gösteren izlem çizelgeleri ise Tablo-2 ve 3'de görülmektedir.

Tablo-1: Çalışma planı ve ek laboratuvar incelemeleri

1.Vizit Tarama -2. Hafta	2. Vizit (Randomizasyon) 0. Hafta	3.Vizit (Kontrol) 4. Hafta	4. Vizit (Çalışma Sonu) 16. Hafta	
Sistemik muayene Tedavi önerileri İnsülin doz titrasyonu	Sistemik muayene Tedavi önerileri İnsülin doz titrasyonu Roziglitazon eklenmesi	Sistemik muayene Tedavi önerileri İnsülin doz titrasyonu Roziglitazonun devamı açısından ara değerlendirme	Sistemik muayene Tedavi önerileri İnsülin doz titrasyonu	
	Üç gün 3 öğün açlık KŞ takibi Bir gün 8 nokta KŞ takibi	Üç gün 3 öğün açlık KŞ takibi Bir gün 8 nokta KŞ takibi	Üç gün 3 öğün açlık KŞ takibi Bir gün 8 nokta KŞ takibi	
	Laboratuvar incelemeleri	Laboratuvar incelemeleri	Laboratuvar incelemeleri	
	Hemogram A1c Lipid profil AST ALT Üre Kreatin İdrarda albumin ve kreatin AKO ESR hs-CRP Fibrinojen	SYA Adiponektin Rezistin Leptin	AST ALT Hemogram A1c Lipid profil AST ALT Üre Kreatin İdrarda albumin ve kreatin AKO ESR hs-CRP Fibrinojen	SYA Adiponektin Rezistin Leptin

A1c: Glikozile hemoglobin yüzdesi **AKO:** Albümin kreatin oranı **AST:** Aspartat amino transferaz
ALT: Alanin amino transferaz **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı **hs-CRP:** Highly sensitive-CRP
SYA: Serbest yağ asitleri **KŞ:** Kan şekeri

Tablo-2: Vizitlerden 7 gün önce yapılacak 8 nokta kan şekeri ölçüm çizelgesi

Tarih	Sabah		Öğle		Akşam		Gece		Tedavi
	Aç	Tok	Aç	Tok	Aç	Tok	23 ⁰⁰	02 ⁰⁰	

Tablo-3: Vizitlerden 3 gün önce yapılacak 3 öğün açlık kan şekeri ölçüm çizelgesi

Tarih	Gün	Sabah	Öğle	Akşam	Tedavi
	1. gün				
	2.gün				
	3.gün				
	ortalama				

LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Alınan kan örneklerinden **AKŞ, Üre, Kr, AST, ALT, T Kol, HDL Kol, LDL Kol, TG** düzeyleri otoanalizör (Aeroset System Operations Manual, Abbot Laboratories. Illinois, ABD) ile ölçülürken, LDL kolesterol düzeyleri TG değerleri <400 mg/dL olan olgularda Friedewald formülüne göre şu şekilde hesaplandı.

$$\text{LDL-kolesterol} = \text{Total kolesterol} - [(\text{Trigliserid} / 5) + \text{HDL kolesterol}]$$

A1c düzeyleri high performance liquid chromatography (HPLC BIO RAD Diagnostic Group, California, ABD) ile ölçüldü.

AKO: Spot idrar albumin atılımı chemiluminassay (Immulate 2500 Analyzer, Siemens, California, ABD) ve kreatinin miktarı spektrofotometrik olarak (Aeroset System Operations Manual, Abbot Laboratories. Illinois, ABD) ile ölçüldü. Elde edilen verilerden aşağıdaki formüle göre albumin/kreatin oranı hesaplanarak AKO bulundu.

$$\frac{\text{Mikroalbumin } (\mu\text{g g/dL}) \times 1000}{\text{Kreatinin (mg/dL)}} = \mu\text{g/mg kreatinin}$$

SYA ölçümleri: Wako NEFA-HR(2) Wako Chemicals GmbH Fuggerstraße 12, DA-41466 Neuss invitro enzimatik kalorimetrik assay yöntemi ile serum örnekleri kullanılarak ölçüldü. Ölçülebilir sınırlar 0,01–4,00 mEq/L idi.

WBC, Hgb, Hct ve PLT ölçümleri Cell-dyn 3700 M.A. P.S.S. Laser Differansial Abbot Laboratories, Illinois, ABD) ile yapıldı.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı: Ölçüm için uygun biçimde alınan kan örneklerinin Westergen tüplerinde 1. saat sonunda izlenen çökme hızları tespit edilerek 1 saatlik ESH mm/st olarak kaydedildi.

Fibrinojen Coagulation System, Dade Behring BNII (Dade Behring Inc. Marburg, Germany) ile ölçüldü.

hs-CRP: Solid faz ELİSA yöntemiyle, High Sensitivity CRP Enzyme Immunoassay, DRG International Inc., USA kullanılarak ölçüldü. Ölçülebilen sınırlar <0.1 mg/l-10 mg/l interassay %2,5 intrassay katsayısı ise %2,3 olarak alındı.

Leptin: Solid faz ELİSA yöntemiyle DRG Leptin Enzyme Immunoassay Kit DRG GmbH, Germany kullanılarak ölçüldü. Beklenen sonuçlar erkeklerde $3,84 \pm 1,79$ ng/ml, kadınlarda $7,36 \pm 3,73$ ng/ml idi. İntra assay ve interassay katsayıları sırasıyla %5,95 ve %8,66 idi.

Rezistin: ELİSA yöntemiyle, Human Rezistin ELISA, BioVendor's, Czech Republic kullanılarak ölçüldü. Normal sınırları $8,1 \pm 4,0$ ng/ml olarak alındı, intraassay ve interassay katsayıları sırasıyla % 2,8 ve % 5,1 idi

Adiponektin: ELİSA yöntemiyle High Sensitivity Human Adiponectin ELISA, BioVendor's, Czech Republic kiti kullanılarak ölçüldü. Normal değerler BKİ ile değişmek üzere erkeklerde $9,5 \pm 3,9$ µg/ml, kadınlarda $13,2 \pm 6,1$ µg/ml iken intraassay ve interassay katsayıları sırasıyla % 4,1 ve % 4,0 idi

Rutin biyokimyasal tetkikler, hematolojik incelemeler, ESH ve fibrinojen ölçümleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı. hs-CRP, SYA, rezistin, leptin ve adiponektin ölçümleri ise Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD laboratuvarlarında çalışıldı. Kullanılan yöntemlere göre tetkiklerle elde edilebilen sonuçlara ait normal referans aralıkları Tablo-4'te görülmektedir.

Tablo-4: Rutin biyokimyasal ve hematolojik incelemeler ile inflamasyon parametreleri referans aralığı

Test adı	Birim	Referans aralığı	Test adı	Birim	Referans aralığı
WBC	<i>K/μL</i>	4,60–10,20	AST	<i>IU/L</i>	0–40
Hgb	<i>g/dL</i>	12,20–18,10	ALT	<i>IU/L</i>	3–42
HCT	%	37,70–53,70	T Kol	<i>mg/dL</i>	143–200
PLT	<i>K/μL</i>	142–424	HDL	<i>mg/dL</i>	35–70
ESH	<i>mm/st</i>	2–20	LDL	<i>mg/dL</i>	N:<160
Fibrinojen	<i>g/L</i>	1,8–3,5	TG	<i>mg/dL</i>	32–148
hs-CRP	<i>mg/L</i>	0,1-10	SYA	<i>mEq/L</i>	0,01-4,00
Glukoz	<i>mg/dL</i>	60–110	Albumin	<i>ug/ml</i>	AKO
A1c	%	4,1–6,1	Kreatin	<i>mg/dL</i>	<30 Normal 30-300 Mikroalbuminüri >300 Makroalbuminüri

Gik: Glukoz **A1c:** Glikozile hemoglobin yüzdesi **AST:** Aspartat amino transferaz **ALT:** Alanin amino transferaz **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı in **hs-CRP:** Highly sensitive- CRP **T Kol:**Total kolesterol **HDL:** High density lipoprote **LDL:** Low density lipoprotein **SYA:** Serbest yağ asitleri **TG:** Trigliserid **WBC:**White blood cell count **PLT:**Platelet sayısı **Hgb:**Hemoglobin **HCT:**Hematokrit yüzdesi

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS for Windows statistics (Version 13.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar programı ile değerlendirildi. Analizde sürekli değişkenler ortalama (\pm standart sapma), gerektiğinde ortanca değer olarak ve kategorik değişkenler sıklık (n,%) olarak sunuldu. Grupların karşılaştırmasında bağımsız ikiden fazla grup ortalamasının karşılaştırılması amacıyla normal dağılımı bulunan değişkenler için parametrik testlerden Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA), parametrik test varsayımlarının karşılanmadığı durumlarda ise non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi ile anlamlı olarak saptanan parametrelerin ikili grup karşılaştırılmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. hs-CRP ve rezistin, adiponektin, leptin ve SYA düzeyi ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman'ın korelasyon katsayıları ile değerlendirildi. Sıklıkların karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve

Kolmogorov-Smirnov testleri kullanıldı. Tüm testlerde anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza tip 1 diyabetik 61 hasta dahil edildi. 30 hasta yoğun insülin tedavisine ek olarak 16 hafta boyunca 4 mg/gün roziglitazon alacak şekilde Grup 1'e alınırken, 31 hasta sadece yoğun insülin tedavisine devam edecek şekilde Grup 2'ye randomize edildiler. Hastalara ait demografik veriler ile birlikte, başlangıç glisemik ölçüm sonuçları Tablo-5'te görülmektedir.

Tablo-5: Gruplardaki hastalara ait başlangıç demografik verileri ve glisemik parametrelerin karşılaştırılması

Özellik	Grup1 (n: 30)	Grup 2 (n: 31)	p değeri
Cinsiyet K/E	18/12	17/14	0,570
Yaş (yıl)	27,55±8,48	27,09±5,38	0,734
Hastalık süresi (yıl)	10±4,95	9,6±4,92	0,814
VA (kg)	66,59±8,6	63,13±8,2	0,768
BKİ (kg/m ²)	24,17±2,62	22,97±2,74	0,606
BKO	0,85±0,06	0,80±0,06	0,773
Glk (mg/dl)	249,1±69,5	223,2±78,5	0,167
A1c %	9,22±1,77	8,75±1,14	0,886

K: Kadın E: Erkek Glk: glukoz, A1c: Glukozile hemoglobin yüzdesi, VA: vücut ağırlığı BKİ: Beden kitle indeksi, BKO: Bel kalça oranı

Tablo-5'da görülebileceği gibi, grup 1 ve grup 2'deki hastalar arasında cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, hastalık süresi, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi ve bel kalça oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.5$). Grup 1'deki 30 hastadan 18'i kadın, 12'u erkek iken, Grup 2'deki 31 hastadan 17'si kadın, 14'ü erkekti. İlk gruptaki hastaların ortalama yaşı 27,55±8,48 yıl, hastalık yaşı 10±4,95 yıl iken, ikinci gruptaki hastaların ortalama yaşı 27,09±5,38 yıl hastalık süreleri ise 9,6±4,92 yıl idi. Başlangıç antropometrik ölçümleri olarak VA, BKİ ve BKO ve her iki gruptaki hastaların başlangıç açlık plazma Glk ve ortalama A1c gibi glisemik parametreleri de benzerdi.

Başlangıçta birinci gruptaki hastalara ait değerler daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

İki grup hastalarında başlangıç ve sonlanma vizitinde elde edilen tüm veriler ve bu verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo-6'de görülmektedir.

Tablo-6: Her iki grupta başlangıç ve sonlanma vizitlerinde elde edilen verilerin karşılaştırılması

Parametre	Grup 1		p değeri	Grup 2		p değeri
	Başlangıç (n 30)	Sonlanma (n 28)		Başlangıç (n 31)	Sonlanma (n 28)	
VA	66,59±8,6	69,96±9,29	0,003	63,13±8,2	65,18±8,20	0,001
BKİ	24,17±2,62	25,69±2,57	0,002	22,97±2,74	23,76±2,73	<0,001
BÇ	83,80±8,26	86,61±8,53	0,107	78,71±9,11	80,78±8,09	0,109
BKO	0,85±0,06	0,85±0,05	0,792	0,80±0,06	0,82±0,06	0,048
SKB	114±13,63	111,6±13,7	0,604	116±9,37	110,5±9,62	0,030
DKB	75,25±9,24	70,83±9,11	0,061	75,95±7,51	72,63±7,70	0,174
NDS	70,8±5,69	69,88±6,70	0,704	71,90±5,23	69,94±4,62	0,349
Gİk	249,1±69,5	219,7±97	0,460	223,2±78,5	178±91	0,006
A1c	9,22±1,77	9,09±1,40	0,239	8,75±1,14	8,46±1,19	0,050
Üre	25,50±7,17	26,66±6,2	0,032	25,52±6,03	27,84±4,96	0,042
Kr	0,83±0,16	0,82±0,26	0,935	0,86±0,12	0,90±0,31	0,602
AST	18,25±7,68	15,94±3,5	0,428	15,85±4,17	17,05±8,3	0,771
ALT	18,25±11,4	13,55±4,3	0,033	15,85±9,85	17,52±13,3	0,912
Total K	172,8±36,2	169,0±31,8	0,935	177,3±33,8	170,1±34,5	0,678
HDL K	45±5,90	47,80±9,37	0,285	47,00±9,35	51,47±10,60	0,038
LDL K	105,41±27,12	98,86±27,89	0,688	111,15±24,17	107,45±30,1	0,668
TG	113,55±77,91	111,20±52,41	0,971	79,47±42,95	81,57±27,14	0,821
SYA	0,57±0,43	0,53±0,28	0,913	0,49±0,25	0,47±0,26	0,601
AKO	35,50±42,91	23,57±17,65	0,136	19,36±19,00	12,54±10,72	0,667
WBC	8645±2773	8401±1719	0,729	7400±1684	7441±1782	0,716
Hgb	13,72±1,98	13,16±1,98	0,015	13,74±1,64	13,61±1,04	0,838
HCT	40,55±5,48	39,06±5,42	0,067	40,53±4,44	40,65±2,69	0,428
PLT	2,77±0,66	3,06±0,69	0,020	2,65±0,79	2,89±0,55	0,163
ESR	11,85±11,36	14,44±13,14	0,315	10,89±10,39	11,00±8,76	0,754
Fibrinojen	4,00±1,08	3,46±0,90	0,002	3,46±0,90	3,11±0,92	0,233
hs-CRP	2,32±2,64	1,76±1,14	0,199	1,41±1,69	1,76±2,31	0,221
Rezistin	6,96±3,06	4,99±2,64	0,006	7,16±2,30	5,57±2,48	0,031
Leptin	25,8±17,6	20,1±12,55	0,006	16,72±16,1	14,0±13,4	0,007
Adiponectin	17,48±10,71	19,81±11,21	0,145	11,90±5,23	15,98±9,47	0,948

VA: Vücut ağırlığı **BKİ:** Beden kitle indeksi **BÇ:** Bel çevresi **BKO:** Bel kalça oranı **SKB:** Sistolik kan basıncı **DKB:** Diastolik kan basıncı **Gİk:** Glukoz **A1c:** Glikozile hemoglobin yüzdesi **AST:** Aspartat amino transferaz **ALT:** Alanin amino transferaz **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı **hs-CRP:** Highly sensitive- CRP **T Kol:**Total kolesterol **HDL:** High densitiy lipoprote **LDL:** Low density lipoprotein **TG:** Trigliserid **SYA:** Serbest yağ asitleri **AKO:** Albümin kreatin oranı **WBC:**White blood cell count **PLT:**Platelet sayısı **Hgb:**Hemoglobin **HCT:**Hematokrit yüzdesi

Tabloda her iki gruptaki hastaların verileri kendi içinde istatistiksel olarak karşılaştırılmış, başlangıç ve sonlanma vizitlerinde elde edilen veriler toplu halde sunulmuştur. Başlangıçta ilk gruba 30, ikinci gruba 31 hasta alınırken, her iki gruptan 2 hasta akut metabolik komplikasyon gelişmesi nedeniyle, ayrıca ikinci gruptan bir hasta ise ziyaret programlarına uyum gösteremediği için araştırmadan çıkarıldılar. Böylece her iki grupta da araştırmayı tamamlayan hasta sayısı 28 olarak gerçekleşti

Araştırmamızda dikkati çeken ilk bulgu takip süresince her iki grupta da ortaya çıkan VA ve BMİ değişimleriydi. Her iki grupta da VA ve BKİ açısından ortaya çıkan değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıydı. İstatistiksel anlamlılık birinci grupta $<0,05$ iken, ikinci grupta $<0,01$ idi. VA ve BKİ ölçümlerinin aksine, diğer antropometrik ölçümlerden BÇ ve BKO açısından anlamlı bir değişim izlenmedi. İstatistiksel olarak bu verilere bakıldığında ilk grupta herhangi bir değişim olmadığı için $p>0,05$ iken, ikinci grupta istatistiksel olarak $p=0,048$ olacak şekilde anlamlı bir artış vardı. SKB, DKB ve NDS açısından gruplara bakıldığında, Grup 2'de SKB istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gösterirken, ilk grupta bu veriler açısından başlangıç ve sonlanma vizitlerindeki ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık taşııyordu. Ayrıca ikinci gruptaki hastalarda DKB ve NDS açısından da anlamlılık gösteren bir değişim saptanmadı.

Her iki hasta grubunda da açlık plazma glukozu ve A1c değerleri açısından başlangıç değerlerine göre düşüş izleniyordu. Birinci grupta bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değilken (p değeri $>0,05$), ikinci grupta glukoz için p değeri 0,006 ve A1c için p değeri 0,05 olarak anlamlı bulundu. Renal fonksiyonların ve diyabetik nefropatinin göstergesi olarak üre ve kreatininle birlikte spot idrar albumin kreatinin oranı (ACR), karaciğer fonksiyonlarının göstergesi olarak ta AST, ALT alındığında gruplarda istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir değişiklik bulunamadı. Her iki grupta da başlangıç ve sonlanma değerleri bu parametreler açısından normal sınırlar

içerisindeydi, 18 haftalık tedavi ve izlem sonunda da normal sınırlar içerisinde kalmaya devam etti.

Lipid parametrelerine bakıldığında Total K, HDL K, LDL K, TG ve serbest yağ asitleri düzeyleri her iki grupta da başlangıç değerlerine göre değişim göstermekle beraber bu veriler sadece ikinci gruptaki HDL K düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,038$) diğer parametreler açısından anlamlı değildi. Her iki grupta da Total K, LDL K ve SYA düzeyleri başlangıç vizitine göre azalırken, HDL K düzeyleri artmış, TG düzeyleri grup 1'de hafif azalmış, grup 2 'de hafif artmış olarak bulundu. SYA düzeyleri ilk grupta başlangıçta $0,57\pm 0,43$ mmol/L'den $0,53\pm 0,28$ mmol/L'ye, ikinci grupta $0,49\pm 0,25$ mmol/L'den $0,47\pm 0,26$ mmol/L'ye çok küçük değişimler gösterirken, her iki grupta da bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Lökosit sayısı (WBC), hemoglobin (Hgb), hematokrit (HCT) ve trombosit (PLT) ölçümlerine bakıldığında ikinci grupta başlangıç ve sonlanma vizitlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmedi. Ancak ilk grupta WBC ve HCT ölçümleri açısından, anlamlı değişim yokken, hemoglobin düzeyinde azalma, trombosit sayısında ise artış ortaya çıktı. Grup 1'de başlangıç ve sonlanma vizitleri arasında Hgb ve PLT ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı fark gösteriyordu.

Araştırmamızda temel izlem parametrelerinden olan inflamasyon belirteçlerine bakıldığında, ESR, Fibrinojen ve hs-CRP düzeyleri açısından gruplar arasında bazı farklar izleniyordu. İstatistiksel olarak karşılaştırma sonuçlarına bakıldığında başlangıç ve sonlanma vizitleri arasında ortaya çıkan değişimler değerlendirildiğinde sadece Grup 1'de fibrinojen düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiği ancak, diğer inflamasyon markerleri açısından vizitler arasında anlamlı bir farklılık gelişmediği izleniyordu.

Araştırma süresince bir diğer ana inceleme kategorimiz serum adipositokin düzeyleriydi. Bu verilere grup içi değişim açısından istatistiksel olarak bakıldığında, p değeri grup 1'de rezistin değişimi için 0,006, leptin değişimi için 0,006 ve adiponektin değişimi için 0,145 idi. Grup 2'de adipositokin

değişimi açısından p değerleri rezistinde 0,031, leptinde 0,007 ve adiponektin için 0,948 olarak bulundu. Sonuçta her iki grupta da rezistin ve leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenirken, adiponektin düzeylerinde ise her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış ortaya çıktı.

İnflammatuar belirteçler açısından gruplar arasında başlangıçta ve araştırma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo-7'de görülmektedir.

Tablo-7: İnflamasyon belirteçleri açısından grupların karşılaştırılması

parametre	Randomizasyon viziti			Sonlanma viziti		
	Grup 1	Grup 2	P değeri	Grup 1	Grup 2	P değeri
ESR	11,85±11,36	10,89±10,39	0,969	14,44±13,14	11,00±8,76	0,599
Fibrinojen	4,00±1,08	3,46±0,90	0,047	3,46±0,90	3,11±0,92	0,271
hs-CRP	2,32±2,64	1,41±1,69	0,361	1,76±1,14	1,76±2,31	0,443

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı **hs-CRP:** Highly sensitive- CRP

Gruplar arasında ESR ve hs-CRP arasında başlangıç ve sonlanma vizitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Fibrinojen düzeyleri açısından ise başlangıç vizitinde istatistiksel olarak fark olmasına karşın, roziglitazon alan grupta fibrinojen düzeyinin gerilemesi nedeniyle, sonlanma vizitinde bu fark ortadan kalktığı görüldü.

Adipositokin ve SYA düzeyleri açısından gruplar arasında başlangıçta ve araştırma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması ise Tablo-8'da görülmektedir.

Tablo-8: Serum adipositokin düzeyleri açısından grupların karşılaştırılması

parametre	Randomizasyon viziti			Sonlanma viziti		
	Grup 1	Grup 2	P değeri	Grup 1	Grup 2	P değeri
SYA	0,57±0,43	0,49±0,25	0,917	0,53±0,28	0,47±0,26	0,518
Rezistin	6,96±3,06	7,16±2,30	0,489	4,99±2,64	5,57±2,48	0,650
Leptin	25,8±17,6	16,72±16,1	0,130	20,1±12,55	14,0±13,4	0,724
Adiponectin	17,48±10,71	11,90±5,23	0,760	19,81±11,21	15,98±9,47	0,091

SYA: Serbest yağ asitleri

Tablo-6'da grup içi serum adipositokin düzeyleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı değişimler izlenmiş olmasına karşın, yukarıda Tablo-8'de görülebileceği gibi gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında başlangıç ve sonlanma vizitlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı, grup içinde adipositokin değişimlerinin her iki grupta da birbirine paralel olarak geliştiği tespit edilmiştir.

Hastaların, randomizasyon viziti (vizit 2) ve sonlanma viziti (vizit 4) öncesi parmak ucundan evde kendi kendilerine yaptıkları 3 gün 3 öğün açlık glukoz ölçümlerinin ortalamaları Tablo-9'da verilmiştir.

Tablo-9: Ortalama 3gün 3 öğün parmak ucu açlık kan şekeri izlemleri

Ölçüm zamanı	Grup 1		Grup 2	
	Vizit 2	Vizit 4	Vizit 2	Vizit 4
Sabah açlık	202,1±70,8	161,8±49,1	166,2±64,5	166,6±67,64
Öğle açlık	181,3±59,5	147,7±41,6	151,8±53,2	150,1±49,43
Akşam açlık	194,7±45,5	187,4±61,8	174,2±59,3	177,3±66,7

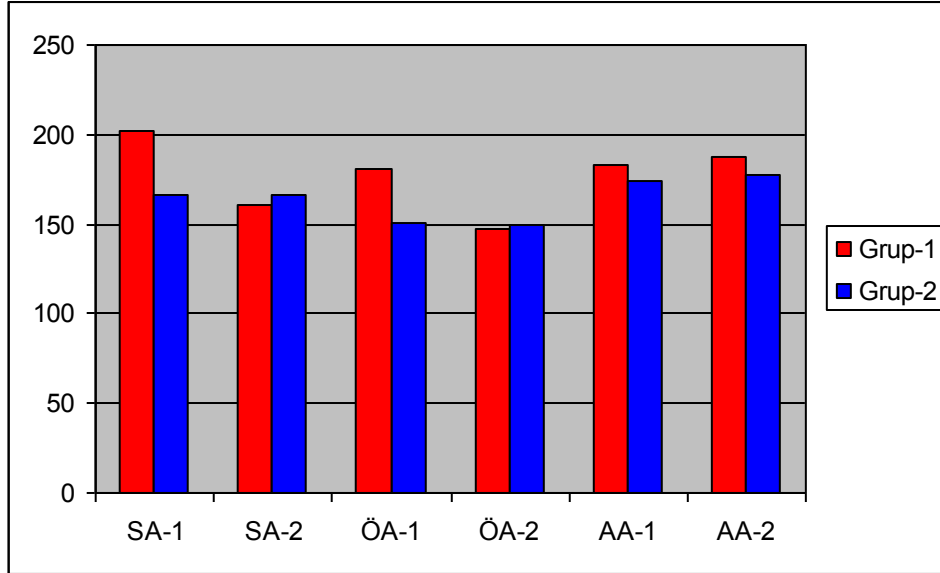
3 gün öğün öncesi açlık kan şekeri ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasına ait veriler ise Tablo-10'de görülmektedir.

Tablo-10. Yapılan açlık kan şekeri ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Ölçüm zamanı	Randomizasyon öncesi			Sonlanma viziti öncesi		
	Grup 1	Grup 2	p değeri	Grup 1	Grup 2	p değeri
Sabah açlık	202,1±70,8	166,2±64,5	NS	161,8±49,1	166,6±67,6	NS
Öğle açlık	181,3±59,5	151,8±53,2	NS	147,7±41,6	150,1±49,4	NS
Akşam açlık	183,6±68,5	174,2±59,3	NS	187,4±61,8	177,3±66,7	NS

Bu tabloda da görülebileceği gibi randomizasyon viziti öncesi yapılan ölçümlerde gruplar arasındaki fark daha büyük iken, ilerleyen vizitlerde bu farkın azaldığı görülebilmektedir, ancak hem başlangıç hem de sonlanma döneminde bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kan şekeri ölçümleri hem grup içinde hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermiyordu ve elde edilen sonuçların planlanan glisemik kontrol hedeflerine oldukça uzak olduğu ve belirgin olarak yüksek oldukları dikkati çekiyordu.

Bu ölçümler grafiksel olarak Şekil-1'de verilmiştir.

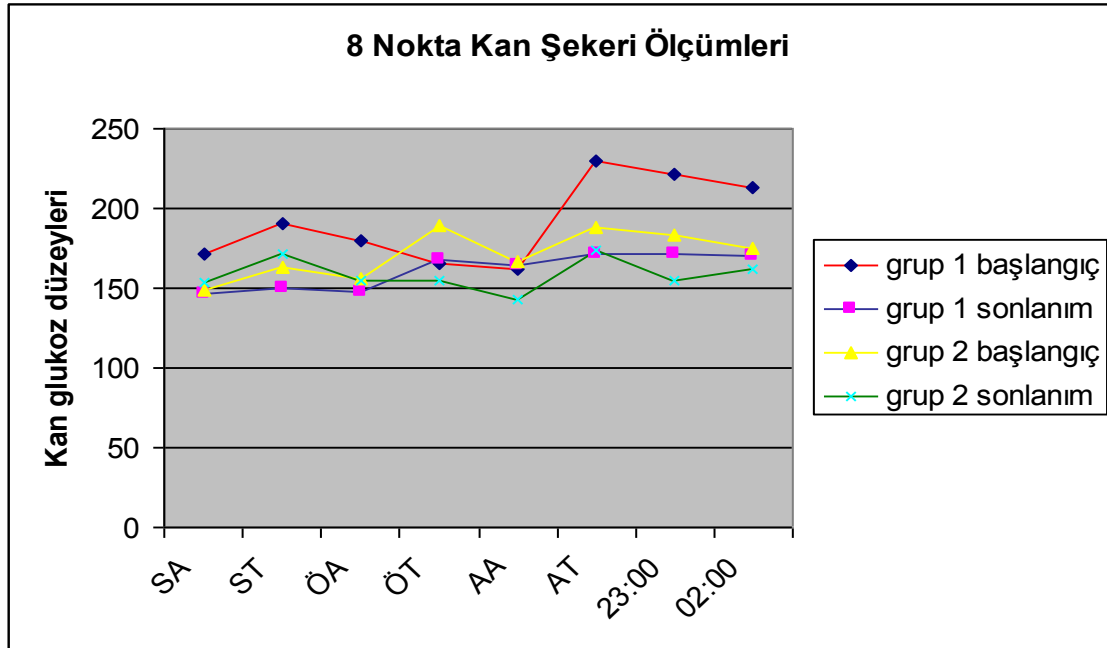


Şekil-1 Başlangıç ve sonlanma vizitleri öncesi 3 gün 3 öğün açlık kan şekeri ortalamaları SA: Sabah açlık ÖA: Öğlen açlık AA:Akşam açlık 1: Başlangıç viziti 2: Sonlanma viziti

Kendi kendine kan şekeri ölçüm programımızın bir diğer verisi başlangıç, kontrol ve sonlanma vizitlerinden 7 gün önce öğünler öncesi açlık, öğünlerden 120 dk sonra tokluk, gece 23⁰⁰ ve 02⁰⁰ saatlerinde yapılan 8 nokta kan şekeri ölçümleriydi. Her iki gruptaki hastalardan elde edilen ölçüm sonuçları Tablo-11'de, bu verilerin grafiksel görünümü ise Şekil-2'de verilmiştir.

Tablo-11: Evde kendi kendine 8 nokta kan şekeri ölçüm ortalamaları

Ölçüm zamanı	Grup 1		Grup 2	
	Vizit 2	Vizit 4	Vizit 2	Vizit 4
Sabah açlık	172,7±68,1	149,1±76,6	146,2±71,2	154,9±55,1
Sabah tokluk	190,3±86,5	163,3±56,4	150,9±78,7	171,9±50,6
Öğle açlık	180,1±86,8	156,8±55,3	148,0±77,4	155,0±57,23
Öğle tokluk	166,4±84,3	189,1±69,0	168,1±86,8	155,0±64,5
Akşam açlık	162,9±60,1	167,5±52,8	164,8±79,7	143,1±50,2
Akşam tokluk	230,0±122,8	188,4±74,5	171,0±76,0	174,3±56
Gece 23 ⁰⁰	221,5±90,6	183,2±80,1	172,6±73,6	155,6±71,1
Gece 02 ⁰⁰	213,5±81,2	175,3±61,0	170,4±69,6	162,8±77,0



Şekil-2: 8 Nokta kan şekeri ölçümleri görülmektedir.

SA: Sabah açlık **ST:** Sabah tokluk **ÖA:** Öğlen açlık **ÖT:** Öğlen tokluk **AA:** Akşam açlık **AT:** akşam tokluk

Araştırmamıza alınan hastaların takip döneminde kullandıkları günlük toplam insülin dozları Tablo-12' te görülmektedir.

Tablo-12: Gruplardaki hastalara 4 ziyaret süresince verilen TİD görülmektedir

Zaman	Grup 1	Grup 2	P değeri
Vizit 1	64,45±16,31	53,33±13,45	0,115
Vizit 2	63,20±16,76	51,90±10,18	0,496
Vizit 3	64,26±17,39	51,30±12,20	0,380
Vizit 4	65,88±15,29	52,78±11,07	0,845

Başlangıçta gruplar arasında TİD açısından fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonlanma ziyaretinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Rozigitazon ve insülin alan Grup 1'deki hastalarda 4 ziyaret boyunca almakta oldukları toplam insülin dozları sırasıyla 64,45±16,31 Ü, 63,20±16,76 Ü, 64,26±17,39 Ü ve 65,88±15,29 Ü iken, sadece insülin tedavisine devam edilen grup 2'de ortalama dozlar 53,33±13,45 Ü, 51,90±10,18 Ü, 51,30±12,20 Ü ve 52,78±11,07 Ü idi. Gruplar arasında başlangıçta varolan farkın, ziyaretler süresince değişmediği, ayrıca grup içerisinde de araştırma süresince herhangi bir değişim olmadığı görülmektedir.

Hastaların kilogram olarak vücut ağırlığı başına kullandıkları ortalama insülin dozlarında (Ü/Kg), ziyaretler arasında ortaya çıkan değişimler Tablo-13'de görülmektedir.

Tablo-13: Gruplardaki hastaların ortalama insülin doz değişimi

Zaman	Grup 1	Grup 2	P değeri
Vizit 1	0,96	0,84	NS
Vizit 4	0,94	0,80	NS
ΔD	0,02	0,04	NS

Tablo-9 ve Tablo-13'te görülebileceği gibi, rozigitazon alan hastalarda bu tedavinin hastaların insülin ihtiyacını azaltabileceği beklentimizin aksine, günlük toplam insülin dozlarının vücut ağırlığına oranı açısından gerek grup içinde

gerekse de gruplar arasında araştırma süresince ortaya çıkan değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Gruplarda bulunan hastaların 18 haftalık izlem süresince yaşadıkları diyabet ilişkili komplikasyonlar Tablo-14'te görülmektedir. Bu tabloda her bir hastanın yaşadığı minör hipoglisemi sayısı toplanıp, gruplarda bulunan toplam hasta sayısına bölündüğünde hasta başına 18 haftalık hipoglisemi sıklığı bulunmuş, benzer şekilde yaşanan kilo artışlarının toplamı yine hasta sayısına bölünerek bu sürede grupların ortalama kilo değişimleri verilmiştir. Akut komplikasyon gelişen hastalar ile major hipoglisemik olay yaşanan hastaların sayısı ise grupta yaşanan toplam sıklık olarak verilmiştir.

Tablo-14. Gruplarda ortaya çıkan komplikasyonların dağılımı görülmektedir.

Komplikasyon	Grup 1	Grup 2	P değeri
Kişi başına yaşanan minör hipoglisemi	5,35	4,61	0,437
Major hipoglisemi	2	-	NA
Akut metabolik komplikasyon *DK/DKA/NKNAHS	-	2	NA
<i>Ortalama kilo artışı</i>	<i>2,58±3,10</i>	<i>1,47±1,53</i>	<i>0,142</i>

**DK* diyabetik ketoz / *DKA* diyabetik ketoasidoz / *NKNAHS* non-ketotik non-asidotik hiperosmolar sendrom

Tablo-4'de görülebileceği gibi ilk grupta toplam iki hastada majör hipoglisemik olay yaşanırken, ikinci grupta bulunan iki hastanın ise diyabetik ketoasidoz nedeniyle hastaneye yatışı gerekmiştir. Kombine tedavi alan grupta 18 haftada hasta başına 5,35 minör hipoglisemi yaşanırken hastalarda bu dönemde ortalama 2,58±3,10 kg artışı meydana geldi. Sadece yoğun insülin tedavisine devam eden grupta ise ortalama 4,61 minör hipoglisemik olay yaşanırken, ortalama 1,47±1,53 kilo artışı tespit edildi. Minör hipoglisemi açısından p değeri 0,437 iken kilo artışı açısından bu değer 0,142 idi ve her iki parametre açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Major hipoglisemi ve akut metabolik komplikasyon gelişimi açısından ise gruplarda saptanan olay sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik hastalarda temel hedef, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkışını ve ilerlemesini önleyebilmek amacıyla morbidite ve mortalite artışına yol açmaksızın sıkı glisemik kontrolü sağlamaktır. (21–24, 121,122). Meirer ve ark. (123) 42 tip 1 diyabetik hastanın pankreas otopsi serilerini post mortem inceleyerek hastaların %88'inin pankreasında immünohistokimyasal boyamalarla insülin pozitif hücrelerin olduğunu, bunun da halen potansiyel beta hücre varlığını gösterdiğini belirtmektedirler. Beta hücre kitlesi ile diyabetin süresi arasında bir ilişki olmadığını, retrospektif olarak bu hastalar incelendiğinde iyi glisemik kontrolü olan hastalarda daha fazla sayıda beta hücresi bulunduğunu göstermişlerdir. Geliştirilecek sitoprodüktif ajanlar ile bu rezidü hücrelerin stimülasyonunun tip 1 diyabetin kalıcı olarak tedavi edilebilmesi açısından umut olabileceğini düşünmektedirler. Sıkı glisemik kontrolün hem komplikasyon gelişimini önleyebileceğini, hem de fonksiyonel olarak duraklamış beta hücre kitlesini koruyarak elde edilebilecek yeni tedavi ajanlarıyla rezidü kitlenin stimüle edilmesinin tedavide yeni ufuklar açabileceğini öne sürmektedirler. İnsan insülinleri ile kısa ve uzun etkili analoglarının kolaylıkla elde edilebilmesi, pratik insülin uygulama kalemleri, sürekli insülin infüzyon sistemleri, kendi kendine kan şekeri takibini kolaylaştıran glukometreler ve sürekli kan şekeri izlem sistemlerinde sağlanan gelişmeler sonucunda, tip 1 diyabetik hastalarda yaşam kalitesi iyileşmiş ve buna paralel olarak beklenen yaşam süresi uzamıştır. Ancak bu iyileşmeler kronik komplikasyonlardan daha fazla etkilenen, giderek yaşlanan ve başlıca ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklar olan bir hasta kitlesini de beraberinde getirmiştir. Elde edilen iyileşmelere rağmen istenen hedeflere ulaşılmasının önündeki engellere bakıldığında, oldukça geniş ve tam olarak çözülememiş bir sorunlar yumağı

görülmektedir. Mevcut insülin uygulama yöntemlerinin hiçbirisi fizyolojik ritmi sağlayamamakta, yaşam tarzı değişiklikleri ve tıbbi beslenme tedavisi tam olarak uygulanmamaktadır. Sıkı glisemik kontrol çabası, hipoglisemi başta olmak üzere yeni komplikasyonlara yol açmaktadır. Hipoglisemi korkusu ile hekim tarafından zamanında ve yeterli miktarda insülin doz değişikliği yapılamamakta, kronik komplikasyonlar geliştikçe tedavi uyumu bozulmakta ve araya giren emosyonel faktörler bir tedavi direnci oluşturmaktadır (124–126). Tüm bu olumsuz faktörlere bağlı olarak tip 2 diyabette alışlagelmiş olan kombine tedavi yaklaşımları, tip 1 diyabet için de tedavi seçeneği olarak sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (116–118, 127). Bizim araştırmamızın temel amacı da bu çabalara katkıda bulunabilmektir. Hastalarımızın seçiminde de ADA tarafından kabul edilen $<6,5$ ideal A1c hedefinin elde edilemediği, ortalama günlük insülin ihtiyacı >40 /gün olan hastaları seçerek kombine tedavi ihtiyacını ortaya koymuş olduk (129,130). 40 Ü/gün insülin ihtiyacını ise normal sağlıklı insanlarda günlük endojen salgılanan insülin miktarının bir yansıması olarak sınır değeri olarak belirledik. Çalışma gruplarına alınan hastaları demografik veriler, antropometrik ölçümler ve glisemik kontrol parametreleri açısından istatistiksel olarak fark oluşturmayacak şekilde açık etiketli bir randomizasyon planıyla gruplandırarak roziglitazonun etkinliğini ölçmeyi hedefledik. Bu amaçla her iki grupta yer alan hastaların sayısı, cinsiyet dağılımı, kronolojik yaş ve hastalık yaşı, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, bel kalça oranı, açlık plazma glukozu ve A1c düzeylerine göre benzer olması sağlandı. Her iki gruba alınan hastaların tamamının sıkı yaşam tarzı değişiklikleri ve tıbbi beslenme tedavisine uyumları sağlanırken akut metabolik komplikasyon gelişimi dışında insülin dozlarında değişiklik yapılmaksızın yoğun analog insülin tedavilerine devam edildi. Araştırma süresince hastaların kendi kendine yakın kan şekeri takibi yapmaları sağlanarak açık etiketli olarak gruplara ayrılan hastalar arasında ortaya çıkabilecek farkın roziglitazon tedavisinin etkisine bağlı olup olmadığının değerlendirilmesi planlandı.

İnsülin direncinin sadece tip 2 diyabetik hastalara özgü bir patoloji olmadığı, tip 1 diyabetik hastalarda da önemli bir faktör olduğu, yeterli kan şekeri regülasyonu sağlanamayan bir grup hastada bu durumun gözden kaçabileceği araştırmalarla ortaya konulmuştur (102–110, 131). Tip 1 diyabetik hastalarda insülin duyarlaştırıcı ajanların kullanılabilmesini sağlayan çalışmalar bu araştırmalara dayanmaktadır ve bu ilaçların tedaviye eklenmesindeki en önemli beklentiler iyi glisemik kontrolün sağlanması, insülin ihtiyacında azalma, kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde olumlu etkiler ve vücut ağırlığı değişkenliklerinin minimize edilmesidir (127) .

Tip 2 diyabetik hastalarla yapılan çalışmalarda, TZD'lerin hem monoterapide hem de kombine tedavi de etkin oral hipoglisemik ajanlar olduğu, insülin duyarlılığını arttırdıkları ve bunun sonucunda da uzun süreli glisemik kontrolün bir yansıması olarak A1c düzeylerinde anlamlı bir azalmaya yol açtıkları gösterilmiştir (131). Metabolik sendrom bulguları olan hastalarda temel fizyopatolojik etkenin insülin rezistansı olduğu iyi bilindiği için, bu grup hastalarda TZD'ler önemli bir tedavi seçeneği sunmaktadırlar. Plazma glukozunda bu ilaçlarla ortalama 54 mg/dl düşüş beklenirken, A1c düzeylerin de ise ortalama % 0,1 -0,7'lik bir azalma sağlanmaktadır. Diğer antihiperглиsemik ilaçlardan farklı olarak, bu ilaçların PPAR-γ agonistik etkileri sonucu bu sonucun elde edildiğinin gösterilmesi, TZD'lerin her gruptan ilaçla kombine edilebilmesi avantajını da beraberinde getirmektedir (83–88). Özellikle yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı tip 2 diyabetik hastalarda, TZD'lerin insülinlerle de kombine edilebileceği bildirilmektedir (83–88, 132). İnsülinlerle kombine tedavi verilen hastalarda plasebo gruplarına göre toplam insülin dozlarında (TİD) azalma elde edildiği bu etkinin endojen veya egzogen olarak verilen insüline karşı bu hastalarda var olan insülin direncinin kırılmasına bağlı olabileceği öne sürülmektedir. Strowig ve ark. (133) BKİ> 27 kg/m² olan hafif kilolu, 25 yetişkin tip 1 diyabetik hastaya, 8 ay boyunca günde 2 defa 4 mg roziglitazon verdikleri plasebo kontrollü çift kör çalışmada, insülin ihtiyacında artış olmaksızın glisemik kontrolde bir iyileşme sağlandığını bildirmektedirler. Bizim araştırmamıza

aldığımız hasta gruplarında açlık glukoz ölçümlerinde ve A1c ölçümlerinde her iki grupta da düşüş izlenmekle birlikte bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Roziglitazon kullanan hastalarımızda başlangıç glukoz ve A1c değerleri daha yüksek olmasına karşın ortaya çıkan değişim oranı karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmekteydi. Stone ve ark.(134) günlük insülin ihtiyacı 1,1 Ü/kg'dan daha fazla olan 36 tip 1 diyabetik hastaya, 8 mg/gün roziglitazonun çift kör plasebo kontrollü olarak verildiğinde A1c düzeyinde plasebo grubuna göre anlamlı değişiklik olmadığını belirtmektedirler. Bu araştırmada roziglitazon 8 mg/gün alan grupta A1c % 0,3 azalırken plasebo grubunda bu azalmanın %0,1 olduğunu belirtmektedirler. İnsülin duyarlılığındaki artışın ve glisemik kontroldeki iyileşmenin indirekt bulgusu olarak toplam günlük insülin ihtiyacını değerlendirdiklerinde roziglitazon alan hastalarda %9,4 azalma tespit ettiklerini, plasebo grubunda bu azalmanın % 5,8 olduğunu belirtmektedirler. Bizim araştırma gruplarında günlük insülin ihtiyacında glisemik kontroldeki iyileşmeye paralel bir azalma izlenmiyordu. Başlangıç ve sonlanma vizitleri boyunca, grup içerisinde veya gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuç hastalarımıza roziglitazon verilmesinin temel amaçlarından biri olan duyarlılık artışının yansıması olarak günlük insülin ihtiyacının azalması beklentimizi karşılamamaktaydı. Hem bu hem de bizim araştırmamızın aksine Strowig ve ark. 'nın (118, 133) araştırmasında roziglitazon alan hastalarda insülin ihtiyacında hafif bir azalma olduğu, buna karşın plasebo grubunda ise %11 artış bir artış olduğu ifade edilmektedir. Balkau ve ark.(135) 568 tip 1 diyabetik hastayı günlük insülin kullanımına göre <0,80 Ü/kg, 0,81–0,99 Ü/kg, 1,0–1,24 Ü/kg ve >1,24 Ü/kg olacak şekilde gruplara ayırmış, kullanılan insülin dozu ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon bulunduğunu, pubertal dönemden sonra insülin ihtiyacında artış olduğunu göstermişlerdir. Oysa bizim gruplarımızda hastaların yaş ortalaması, hastalık süreleri ve günlük insülin ihtiyaçları açısından fark yoktu. Bu araştırmada TG düzeyi ile TİD arasında korelasyon bulurken, BKİ; santral adipozite, TA, Tot K, apo A1, apo B, Lp(a), ürik asit ve albümin atılım hızı

arasında ilişki saptayamamışlardır. Aynı şekilde Reihner ve ark.(136) 8156 tip 1 diyabetik çocuk ve adölesan hastayı insülin ihtiyacına göre gruplandırmışlar ve insülin direncini saptamada, TİD'nun klemp çalışmalarından bile daha anlamlı olabilecek sonuçlar verdiğini ifade etmektedirler. Bu çalışmada ortaya çıkan kilo artışı ile insülin dozu arasında ilişki olmadığını belirtmektedirler. Bhat ve ark. (117) tarafından tip 1 diyabetik hastalarda pioglitazon kullanılarak yapılan bir başka araştırmada, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde insülin ihtiyacında belirgin bir azalma bulanmamasına rağmen glisemik kontrol hedeflerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler olduğu belirtmektedirler. Araştırma protokolümüze göre; ancak akut metabolik komplikasyon varlığında insülin doz titrasyonu planlandığından, açlık glukoz ve A1c düzeylerindeki düşüşler her iki grupta belirgin insülin artışı olmaksızın sağlandı. Roziglitazon grubunda sağlanan iyileşmenin, sadece insülin alan gruptaki hastalara göre daha düşük düzeyde olması ve bu etkinin insülin dozlarından bağımsız olduğunun görülmesi, yaşam tarzı değişiklikleri, tıbbi beslenme tedavisinin sıkı bir şekilde uygulanması ve yakın klinik izlem programlarının etkisiyle bu sonucun elde edildiğini düşündürmektedir. Raskin ve ark.(137) 4–8 mg roziglitazon ve insülin kombinasyon tedavisi kullanan 319 tip 2 diyabetik hastada plasebo grubuna göre A1c, açlık kan şekeri ve TİD'da istatistiksel olarak anlamlı azalma saptamışlardır. Bu bulgu, TZD'lerin insülin duyarlılığını arttırıcı özelliklerinin endojen insülin sekresyonunda mutlak yetmezlik varlığında belirgin olmadığını, ancak kısmi yetersizlik durumlarında elde edilebileceğini düşündürmektedir.

Bizim araştırmamızın sonunda insülin ile roziglitazonun kombine edildiği hastalar ile sadece insülin tedavisine devam eden hastaların tamamında tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı VA ve BKİ değişiklikleri ortaya çıktı. Her iki grupta yer alan hastaların başlangıç, sonlanma vizitleri ile vizitler arasında izlenen artış miktarları (ΔD) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Roziglitazon açısından bu anlaşılabilir görünmektedir. Bu grup ilaçların, özellikle sülfonilüreler ve insülin ile birlikte kullanıldığında en önemli istenmeyen yan etkileri kilo artışıdır (95–100). Bu etkinin doza bağımlı olduğu, tedavi

başlangıcından ortalama 6 ay sonra plato gösterdiği ve hastalarda ortalama 4 kg artış izlendiği ifade edilmektedir. Bu ilaçların tüm vücut yağ dokusunda bir miktar artışa neden olmakla beraber, subkütan yağ dokusunu daha fazla arttırdıkları bu nedenle ortaya çıkan bu etkinin masum olduğu belirtilmektedir (136). Ayrıca TZD'lere bağlı kilo artışının yağ dokusu değişkenlikleri dışında diğer önemli bir sebebi ise su ve tuz tutulumundaki artıştır. Buna paralel olarak plazma hacmi artmakta ve bu ilaçların kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılmasının istenmeyen komplikasyonlara yol açabileceği belirtilmektedir. Kalp yetmezliği olduğu bilinen hastalarda yüksek dozlarda kontrolsüz olarak kullanılmalarının, yetmezliğin şiddetini arttırdığı, kardiyak pompa performansının bozulmasına ve akciğer ödeme kadar ilerleyebilecek staza yol açabileceği bildirilmektedir. Son yıllarda bu grup ilaçların kullanımı ile ilgili olarak yapılan tartışmaların temelinde de bu yan etkinin göz ardı edildiği hastalarda artan mortalite oranının olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple TZD grubu ilaçların, özellikle de roziglitazon alan hastaların NYHA Evre I yetmezlik seviyesinden başlayarak bu ilaçları kullanmasının sakıncalı olabileceği bildirilmektedir (90, 95–100). Ayrıca benzer yan etki potansiyeli yüksek ilaçlarla birlikte kullanılmasının TZD'lere bağlı yetmezlik riskini arttırabileceği belirtilmektedir. Rozigitazon monoterapisi ile KKY riski <math><1\%</math> iken, insülin ile kombine edildiğinde bu oranın % 2-3'e çıkabileceği belirtilmektedir. Ödem renal Na atılımında azalmadan ve serbest su tutulumundan kaynaklanmakta bu etki insülinle birlikte arteriyel vazodilatasyona yol açmaktadır. Rozigitazon alan hastalarda kardiyak yapı ve fonksiyonlarda anlamlı değişiklik olmaksızın, sol ventrikül kitlesinde %10'luk bir artış olduğu, bunun da temelde plazma volümündeki artıştan kaynaklandığını belirtilmektedir (138,139). Tip 1 diyabetik hastalarda giderek daha yaygın olarak kullanılan uzun etkili insülin analogu olan insülin glargin bu açıdan bakıldığında hemen göze çarpmaktadır. Diğer insülin tiplerinde de var olan, ancak en yüksek oranda insülin glargin ile ortaya çıkan su ve tuz tutulumunun, riskli hastalarda daha tedaviye başlangıç aşamasında değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (140). Bizim araştırmamıza aldığımız hasta gruplarında kilo artışları

yaşanmasına karşın, hiç bir hastamızda kalp yetmezliği gelişmemiş ve hastalar tarafından bildirilen istenmeyen olaylar arasında periferik ödem veya dispne gibi yetmezlik bulguları yer almamıştır. Bu durum hastalarımızın yaş ortalamasının düşük olmasına bağlı olabileceği gibi, başlangıçta yetmezlik saptanmasının hastaların dışlanma kriteri olarak kabul edilmesine de bağlanabilir. Ayrıca hastalarımız arasında ödem yapabilecek düzeyde diyabetik nefropatisi olan hasta bulunmamasının da, bu komplikasyonun gelişme riskini azalttığı düşünülebilir.

Yapılan bir başka araştırma da, 4 ay süreyle 4 mg roziglitazon alan hastalarda 1,2 kilo artışı olurken, 8 mg alanlarda ise 1,9 artmıştır. Bu artışlara karşın gruplar arasında BKO açısından bir değişiklik izlenmemiştir (141). Bizim araştırmamızda da roziglitazon kullanan hastalarda anlamlı VA ve BKİ değişimlerine rağmen, BÇ ve BKO'da değişim olmamıştır. Kilo artışı olmasına rağmen BÇ ve BKO'nun artmaması kardiyometabolik risk değerlendirmesinde daha önemli kabul edilen abdominal obezitenin bu duruma eşlik etmediğini göstermektedir. Sadece insülin kullanmaya devam eden hastalarda belirgin bir insülin doz artışı yapılmamasına rağmen VA ve BKİ açısından önemli derecede, BKO açısından ise daha küçük oranda istatistiksel olarak anlamlılık taşıyan bir artış mevcuttu. Bu hastalardaki kilo artışının, yoğun ziyaret programı süresince sıkı kan şekeri takibi yapılması sonucunda elde edilen glisemik iyileşmenin yansıması olarak, glukozürinin azalması ve enerji kaybının önlenmesine bağlı olabileceğini düşünüyoruz (142). Her iki grupta yer alan hastaların ortalama BÇ ölçümlerinin, kendi cinsiyetleri açısından tanımlanmış olan normal sınırlar içerisinde bulunması (Grup 1 ort. 84 cm/ Grup 2 ort. 79 cm) kardiyometabolik risk açısından olumlu bir durumu göstermektedir.

TZD kullanımı sonrası ortaya çıkan adipoz doku dağılımı, su tuz tutulumu ve plazma volümünde artış gibi değişikliklerin beklenen yansıması kan basıncında artış iken, bu konuda fikir birliği olmamakla birlikte, TZD'lerin gerek sistolik gerekse diyastolik kan basıncını azaltıcı özellikleri olduğu öne sürülmektedir. Bu etkinin özellikle tip 2 diyabetik hastalarda, metabolik sendrom

bileşenlerinin sayı ve yoğunluğu ile paralel olarak arttığı ve bu hastalarda daha yüksek oranda tansiyon arteryel düşüşleri izlenebildiği belirtilmektedir. Bu olumlu etki muhtemelen insülin direncinin kırılması ile ilişkili görünmektedir. Buna ilaveten endotel disfonksiyonunun önlenmesinde TZD'lerin olumlu katkıları olduğu, endotel nitrik oksit sentaz enziminin aktive edilmesinin vazodilatasyona yol açtığı belirtilmektedir. TZD'lerin damar duvarı üzerine doğrudan etkileri aracılığıyla, vazokonstriksiyonu azalttığı, L-tipi kanallardan Ca^{+2} akımını inhibe ettiği, buradaki düz kas hücrelerini doğrudan etkileyebildiği, ayrıca TNF- α salınımını inhibe ederek endotel disfonksiyonunu engelleyebileceği öne sürülen hipotezler arasındadır (86–88, 143). Bizim araştırmamızda da hem rozigitazonla kombine, hem de sadece yoğun insülin tedavisine devam eden hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sistolik ve diyastolik kan basınçlarında bir azalma izleniyordu. Her iki grupta da kilo artışı olmasına rağmen, glisemik kontrolde iyileşme elde edilmesi, kan basıncındaki değişimin de metabolik iyileşmenin bir parçası olabileceğini düşündürmektedir.

İnsülin duyarlılığını belirleme açısından, öglisemik hiperinsülinemik klemp teknikleri gold standart inceleme yöntemleridir. Ancak bu yöntemin pratik olmaması, poliklinik koşullarında her hastaya uygulanamaması, deneyimli hekim, test araçları ve hassas laboratuvar incelemeleri gerektirmesi çeşitli güçlükler yaratmaktadır. Daha basit bir yöntem olan *Homeostasis Model Assesment* (HOMA) ise açlık kan şekeri ve endojen insülin ölçümü verileri ile hesaplanabildiğinden tip 1 diyabetik hastalarda bu test kullanılamamaktadır. En pratik öneri tip 1 diyabetik hastalarda günlük toplam insülin ihtiyacının 1 Ü/kg'dan daha büyük olmasının insülin direncini yansıtabileceği fikridir, ancak burada da insülin dozu konusunda tartışmalar yaşanmaktadır (118, 133, 135). Arshog (129) endojen insülin salınım miktarını yansıtan 40Ü/gün dozunu insülin direnci açısından sınır olarak belirtmektedir. Bizim hastalarımızda hem başlangıç, hem de sonlanma vizitleri sırasında günlük TİD 1 Ü/kg'ın altında ancak günlük 40 ünitenin ise üzerindeydi. Bu önerilere ek olarak, Kilpatrick ve ark.(107) çeşitli parametreleri kullanarak formularize ettikleri ve *Estimated*

Glucose Disposal Rate (eGDR) adını verdikleri yöntemle, tip 1 diyabetik hastalarda öglisemik hiperinsülinemik klemp sonuçlarına yakın sonuçlar elde ettiklerini ifade etmektedirler. eGDR bu yöntemle elde edilen sonuçların doğrudan insülin etkisizliği veya direnci anlamına geldiğini ifade etmektedirler. Bu veri şu şekilde hesaplanmaktadır: $eGDR = 24,31 - [(12,22 \times VA) - (3,29 \times HT) - (0,57 \times A1c)]$. Burada hemen dikkati çeken nokta metabolik sendrom parametrelerinin temel bileşenler olduğudur. eGDR dokular tarafından glukozun eliminasyonunu gösterdiği için bu oranın artışları insülin duyarlılığını, azalması ise insülin direncini yansıtmaktadır. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study'de (EDCS) düşük eGDR ile kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimi açısından oldukça anlamlı korelasyon olduğunu belirtmektedirler. Orchard ve ark. aynı hastaların verilerine dayalı olarak yaptıkları incelemede koroner arter hastalıkları açısından TA, lipid profil, inflamatuvar markerler, böbrek hastalığı ve periferik arter hastalıklarının pozitif, egzersiz artışı, fiziksel aktivite ve eGDR'in ise negatif prediktif değeri olduğunu belirtmektedirler (102–106). Benzer çalışmalarda düşük eGDR ile nefropatinin şiddeti, periferik arter hastalığı ve koroner kalp hastalığı arasında anlamlı derecede korelasyon gösterilmiştir. Finn-Diane Study'de mikroalbuminürisi olan hastalarda eGDR daha düşük bulunmuştur (109). Bizim araştırmamıza aldığımız hastalarda insülin direnci sendromunun obezite, HT, hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyleri gibi komponentlerinin bulunmaması, insülin direnci üzerine roziglitazon etkisinin bu yöntemle değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Ancak inflamatuvar parametreler ve sitokin düzeylerinde ortaya çıkabilecek değişimlerin metabolik iyileşmeden bağımsız olarak doğrudan ilaç etkisine bağlanabileceği tezini ise daha da güçlendirmektedir.

TZD grubundan ilk olarak kullanıma sunulan troglitazonun, ciddi hepatotoksisite yan etkisi nedeniyle kullanımdan çekilmesi, ilerleyen dönemlerde bu grup ajanların kullanımı konusunda ciddi kaygılar ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle roziglitazon ve pioglitazon kullanılan hastalarda hepatotoksisite gelişiminin AST ve ALT düzeyleriyle yakın olarak takibi önerilmiştir. Ancak

ilerleyen dönemlerde büyük hasta gruplarında bu ilaçların kullanıldığı çalışmalarda troglitazon kullanımı sonrası görülen hepatotoksik yan etkilerin diğer iki ajanla görülmediği belirlenmiştir. Elde edilen bu yeni veriler TZD kullanılacak hastalarda rutin karaciğer enzim takibi yapılmasını zorunluluk olmaktan çıkarmıştır. Ancak geçmişteki olumsuz deneyimler, diyabetik hastalarda tedaviye başlarken veya takipler sırasında enzim düzeyleri normal düzeylerinin 3 katını aştığında bu ilaçların kullanılmaması gerektiği yönünde uyarıların sürdürülmesine yol açmıştır. Normalin 3 katı düzeyindeki transaminaz artışları sadece TZD'ler için değil bütün diğer oral hipoglisemik ilaçlar için de kontrendikasyon sınırı oluşturmaktadır (144, 91, 92). Tip 1 diyabetik hastalarda bu ilaçların kullanımıyla ilgili deneyimler az olduğundan, araştırma hastalarımızın 4. ve 12. hafta ziyaretleri sırasında yeniden enzim düzeyleri ölçüldü. Bazal ölçümlerle yapılan karşılaştırmalarda hastalarımızda ortaya çıkan enzim değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hiçbir hastada ciddi enzim yüksekliği veya bu nedenle ilacı bırakmayı gerektirecek herhangi bir istenmeyen hepatotoksisite olayı yaşanmadı.

TZD grubu ilaçların kullanıldığı hastalarda nefrotoksisite beklenmediği, diyabetik nefropatisi olan ve hemodiyaliz programındaki hastalarda da güvenle kullanılabileceği bu nedenle rutin izlem sırasında renal parametrelerin düzenli kontrolü önerilmemektedir (145, 146). Tip 2 diyabetik hastalarla yapılan çalışmalar sırasında, TZD grubu ilaçların diyabetik nefropatiye bağlı hasarın önemli bir göstergesi olan mikroalbuminüriyi (MA) azaltabileceği ifade edilmektedir. Bizim çalışmamız sırasında hem roziglitazonla kombine tedavi, hem de sadece insülin tedavisi alan hastalarda üre ve kreatinin artışı ile seyreden herhangi bir istenmeyen olay gelişmedi. MA; 24 saatlik veya daha kısa süreli idrar örnekleri toplanarak ölçülebileceği gibi, sabah ilk idrar örneğinde spot olarak ölçülen mikroalbumin atılım miktarının, aynı örnekteki kreatinin miktarına bölünmesiyle de hesaplanabilmektedir. Spot idrar örneğinde ölçüm yapılması, idrar toplama güçlüğü ortadan kaldırabildiği gibi, örneklerin yanlış toplanmasından veya toplanan örneğin saklanma koşullarından

kaynaklanabilecek eksiklikleri de giderebilmektedir (147). Biz de araştırmamıza aldığımız hastaların başlangıç ve sonlanma viziti sırasında spot idrarda albümin kreatinin oranını (AKO) hesaplayarak nefropati gelişimini takip ettik. Elde edilen verilere bakıldığında her iki gruptaki hastalarda da izlem süresince MA atılımı ve AKO' nın azaldığını tespit ettik. İlk gruptaki hastaların başlangıç AKO değeri mikroalbuminürik düzeyden normal düzeylere gerilemişti. Diyabetik nefropati açısından bu olumlu bir değişiktir. İkinci gruptaki hastalarımızda da AKO başlangıç ve sonlanma vizitleri arasında bir azalma gösteriyordu. İlk grupta mikroalbuminürik düzeyde nefropatisi olan hastaların, ikinci grupta ise normoalbuminürik hastaların toplanmış olması elde edilen verilerin karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Ancak sonuçta her iki grupta da başlangıca göre daha iyi glisemik veriler elde edilmesi, elde edilen MA değişimlerine olumlu katkıda bulunmuş olabilir.

Antonio Perez ve ark.(148) tip 1 diyabetik hastalarda glisemik kontrol ile HDL ve LDL düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, kötü glisemik kontrolün düşük HDL düzeylerine yol açtığını, oysa iyi glisemik kontrole rağmen HDL artışı izlenemediğini belirtmektedirler. Buna rağmen yüksek kardiyovasküler hastalık riski altında olmaları nedeniyle bu hastalarda lipid düşürücü tedavinin agresif olarak uygulanması gerektiğini vurgulamaktadırlar. İntensif insülin tedavisinin, glisemik kontrolün yanı sıra lipid profilini de anlamlı derecede iyileştirebileceğini öne sürmektedirler. Bizim hastalarımızda statin ve diğer lipid düşürücü ajanların kullanılmamasına karşılık, her iki grupta da başlangıç ve takipler sırasında tüm lipid parametreleri, intensif insülin tedavisinin bu olumlu etkisini yansıtacak şekilde iyi düzeylerdeydi.

Yapılan araştırmalar; TZD grubu ilaçların hipoglisemik etkilerinin, PPAR-γ agonistik etkilerine bağlı olarak, trigliserid ve SYA metabolizması üzerinden ortaya çıkan bir insülin duyarlılık artışı olduğunu düşündürmektedir. SYA düzeylerindeki artışın insülin rezistansına yol açtığı, TZD kullanan tip 2 diyabetik hastalarda açlık plazma SYA düzeylerinin %20–30 azalabileceği öne sürülmektedir. 16 hafta süreyle roziglitazon verilen tip 2 diyabetik hastalarda non

oksidatif glukoz eliminasyonunun arttığı, SYA düzeylerinin azaldığı ve bu yolla insülin duyarlılığının arttığı belirtilmektedir. Bu etki lipid metabolizması açısından hem karaciğer, hem de kas ve yağ dokusu gibi oldukça geniş alanda ortaya çıkmaktadır (83, 86, 87). PPAR- γ aktivasyonu ile TG ve yağ asidi sentezi bozulmakta, VLDL ve HDL sentezi azalırken, LDL ve TK düzeyi ise artmaktadır. Ortaya çıkan bu olumsuz etkinin, özellikle roziglitazon ile daha yakın ilişkili olduğu, pioglitazonun etkilerinin ise daha olumlu yönde olduğu belirtilmektedir. Ayrıca roziglitazon kullanımının LDL kolesterolde %18,6 oranında bir artışa yol açtığı, bu etkinin tedavinin ilk birkaç ayında ortaya çıkıp daha sonra stabil seyrettiği, buna ek olarak HDL kolesterolde de % 18'lik bir artışa yol açtığı belirtilmektedir. Neticede roziglitazon tedavisi sonrası LDL K/ HDL K oranının ise aslında değişmediği öne sürülmektedir. Özellikle tip 2 diyabetik hastalarla yapılan çalışmalar, roziglitazonun lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin değişken olduğunu, pioglitazonun kullanıldığı çalışmalarda ise değişimin kardiyometabolik riski azaltıcı yönde HDL artışı ile birlikte TG ve LDL kolesterolde azalma şeklinde olduğunu göstermektedir (149, 150). Tip 1 diyabetik hastalarda insülin duyarlaştırıcı ajanlarla yapılan az sayıda çalışmada, metformin ve roziglitazonun lipid parametreleri üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir. Bu araştırmalara alınan tip 1 diyabetik hastaların temel özellikleri tip 2 diyabetik hastalardakine benzer biçimde insülin direnci sendromunun bulgularının yoğunluğudur (110, 116–118, 151). Bizim araştırmamıza aldığımız hastalar normal BKİ ve BÇ ölçümlerine sahipti. TG ve HDL kolesterol ölçümleri istenen düzeylerdeydi ve LDL kolesterol açısından her iki gruptaki hastada da diyabetik hastalar açısından hedef düzey olarak gösterilen 100 mg/dl sınırına yakındı (sırasıyla $105\pm 27,12$ ve $111\pm 24,17$). Araştırma sonunda roziglitazon alan hastalarda TK, LDL K, TG ve SYA düzeyleri çok küçük düşüşler gösterirken, HDL K düzeylerinde ise çok küçük bir artış mevcuttu. Sadece insülin tedavisine devam eden hastalarda da minimal bir TG artışı dışında veriler kombine tedavi alan gruptaki hastalar ile benzerdi. Her iki grupta elde edilen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar kendi içinde veya birbirleriyle

karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiyordu. Bu sonuçlara bakıldığında, bazal lipid ölçümlerinin istenen düzeylere yakın olması, hastaların tanı anından itibaren insülin tedavisi altında olmaları ve araştırmaya katıldıkları dönemde yoğun insülin tedavisi alıyor olmalarına bağlı olarak, lipid metabolizması açısından ciddi bir olumsuzluk izlenmiyordu. Başlangıçtaki yoğun tedaviye ek olarak hastaların sıkı yaşam tarzı değişikliği ile izlenmelerinin de araştırmamız sırasında ortaya çıkan hafif değişimlerin elde edilmesine katkıda bulunabileceğini düşünüyoruz. Davidson ve ark.(152) stabil dozda insülin tedavisi alan tip 2 diyabetik hastalara 30–45 mg pioglitazon ekledikleri 24 haftalık bir çalışmada, insülin ihtiyacında anlamlı bir azalmaya ek olarak, glisemik parametreler, lipid parametreleri, ve FFA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklikler saptarken, LDL K düzeylerinde ise hafif bir artış olduğunu saptamışlardır.

Araştırmamızın temel hedeflerinden bir diğeri inflamasyon parametreleri üzerinde roziglitazon etkisini araştırmak olduğu için her iki grupta yer alan hastaların başlangıç ve sonlanma vizitlerinde tam kan sayımları, ESH, hs-CRP ve fibrinojen düzeyleri ölçüldü. Tam kan sayımlarına bakıldığında roziglitazon alan hastalarda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hemoglobin azalması olduğu görülmektedir ($p < 0,05$). Daha önceki bölümlerde TZD grubu ilaçların kullanımı sonrası ortaya çıkan vücut ağırlığı değişimlerinin sebeplerinden birinin plazma volümünde artış olduğu tartışılmıştı. Plazma volümünde artışa bağlı olarak hemoglobin (0,8–1,1 g/dL) ve hematokritte (%2,3–3,6) rölatif bir azalmanın olduğu, ancak hematolojik hücre dağılımında veya yapım yıkım döngüsünde herhangi bir değişiklik olmadığı belirtilmektedir. Eritropoez üzerinde bu ilaçlara bağlı herhangi bir etki gösterilememiştir. Tip 2 diyabetik hastalarla yapılan bir çalışmada 3–4 aylık roziglitazon tedavisi sırasında doza bağımlı olarak, hematokritte % 1,8–2,5 ve hemoglobinde ortalama 5–8 g/dL azalma saptanmıştır. Aynı araştırmada hastaların % 2,5–3,5'inde ödem gelişmiştir (153, 154). Bizim araştırmamızda her iki gruptaki hastalarda istenmeyen kilo artışı olmasına karşın, hemoglobin düzeyinde

sadece roziglitazon alan hastalarda hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı bir düşme izleniyordu. Bunun dışında total lökosit, hematokrit ve trombosit sayılarında grup içinde veya gruplar arasında herhangi bir değişim izlenmiyordu.

Aterosklerotik hastalıklar ile inflamasyon ilişkisini ortaya çıkaran büyük araştırmaların sonucunda, makrovasükler hastalık gelişmiş diyabetik hastalarda inflamasyonun daha şiddetli olduğunun anlaşılması, inflammatuar süreçlerin erken dönemde saptanması ve önlenmesinin önemini daha da arttırmıştır. Günümüzde inflamasyon durumunun değerlendirilmesinde ESH, CRP, PAI ve fibrinojen gibi konvansiyonel parametreler yanında İL-1, İL-2, İL-6 ve TNF gibi çok sayıda sitokin düzeyleri ölçülebilmektedir. Tip 2 diyabetik hastalarda TZD grubu ilaçların kullanıldığı çalışmalarda bu ilaçların önemli derecede anti inflammatuar özellikleri olduğu gösterilmiştir. Bu olumlu etkinin bu ilaçlar ile ortaya çıkan kilo artışı ve lipid parametrelerindeki olumsuz etkileri göz ardı etmeyi gerektirecek düzeyde önemli bir fayda olduğu belirtilmektedir (155, 156). Calkin ve ark.(143) roziglitazonun diyabetle ilişkili ateroskleroza azalttığını, bu etkinin metabolik etkilerden bağımsız olduğunu, insülin dozlarıyla ilişkisiz olarak muhtemelen oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili olduğunu belirtmektedir. Araştırmamıza alınan hastalarda başlangıç ESH normal sınırlardaydı ve araştırma sonunda da bu sınırlar içerisinde kalmaya devam etti. Subklinik inflamasyonu göstermesi açısından hs-CRP konvansiyonel CRP'den daha sensitiftir. Diyabet seyrinde subklinik inflamasyonun oldukça erken dönemlerden itibaren var olduğu, TZD grubu ilaçlar başta olmak üzere çok sayıda antidiyabetik ajanın bu inflamasyonu geriletebildiği gösterilmiştir. DCCT araştırmasından randomize edilen 385 hastada başlangıç ve 3.yılsonunda ölçülen hs-CRP, SICAM-1, SVCAM ve 55 kDA sTNF- α R1 düzeyleri karşılaştırıldığında, intensif tedavi alan hastalarda hs-CRP düzeylerinin arttığı ve bu artışın özellikle kilo artışının daha fazla olduğu hasta gruplarında ortaya çıktığı ifade edilmektedir (157). hs-CRP'nin tip 1 diyabetik hastalarda da kardiyovasküler riskin belirleyicisi olabileceği, A1c artışı ile paralel artışlar olabileceği birçok araştırmayla gösterilmiştir (158-160). Bizim araştırmamızda

rozigitazon alan hasta grubunda hs-CRP düzeyleri başlangıç düzeylerine göre gerilerken, sadece insülin tedavisine devam eden hastalarda hafif bir artış gösteriyordu. Bu açıdan bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sadece insülin alan hastalara göre rozigitazon alan hastalarda önemli bir değişim izlenmekteydi.

Fibrinojen düzeylerinin artışı KKH açısından bağımsız bir risk faktörüdür ve diyabetik hastalarda fibrinojen düzeyinin artmış olduğu çok sayıda araştırma ile ortaya çıkarılmıştır (48–53). TZD grubu ilaçların insülin rezistansı olan tip 2 diyabetik hastalarda daha belirgin olmak üzere, fibrinojen düzeylerini azaltarak kardiyovasküler iyileşmeye katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (161). Tip 1 diyabetik hastalarda rozigitazonun kullanıldığı önceki araştırmalarda fibrinojen ölçümü yapılmamış olması bizim araştırmamızı bu açıdan önemli kılmaktadır. Bizim araştırmamızda rozigitazon alan hastalarda fibrinojen düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenirken, sadece insülin kullanmaya devam eden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal bir azalma izleniyordu. Sonuç olarak bizim araştırmamızda konvansiyonel inflamasyon göstergelerinden hs-CRP ve fibrinojen düzeylerinde sadece kan şekeri regülasyonundaki iyileşmeden bağımsız olarak rozigitazon etkisine bağlı olduğunu düşündürecek biçimde anlamlı bir düşme görülmekteydi.

PPAR- γ reseptörleri en yoğun olarak vücudun en büyük enerji deposu olan ve salgıladıkları adipositokinler aracılığıyla vücut enerji metabolizması üzerinde önemli etkilere yol açan adipoz dokuda ekspresse edilmektedir. PPAR- γ reseptörlerinin aktivasyonu ile glukoz ve lipid metabolizmasında önemli değişiklikler ortaya çıkmakta ve değişimin önemli bir bölümü bu adipositokinler üzerinden gerçekleşmektedir (59–62). Leptin besin alımı ve enerji metabolizması ile ilişkili önemli bir sitokindir. Özellikle obez ve insülin direnci olan tip 2 diyabetik hastalarda leptin düzeylerinin yüksek olduğu çok sayıda araştırmada ortaya çıkarılmıştır. Verrotti ve ark. plazma leptin düzeylerinin kadın cinsiyet, BKİ ve yaş ile pozitif korelasyon gösterdiğini, ancak diyabetin süresi, A1c, kg başına toplam insülin dozu ile bir ilişkisi olmadığını belirtmektedirler

(162). Tip 1 diyabetik hastaların büyük çoğunluğu zayıf veya normal kiloludur. Bu hastalarda leptin düzeyleri ile ilgili veriler değişkenlik göstermekle beraber Tip 2 diyabetik hastalardakine benzer şekilde, insülin direnci bulguları olan tip 1 diyabetik hastalarda leptin düzeylerinin artmış olduğu ve egzogen insülin tedavisinin leptin düzeyini arttırdığı öne sürülmektedir. Havaki ve ark.(162) bazal leptin düzeyleri kontrol grubundan düşük olan yeni tanı konulmuş tip 1 diyabet hastalarında insülin tedavisi sonrası leptin düzeylerinin arttığını bildirmektedir. Kirel ve ark.(163) serum leptin düzeylerinin tip diyabetik hastalarda düşük olduğunu, aynı yaş grubundaki obez çocuklarda ise daha yüksek olduğunu ifade etmektedirler. BKİ ve c-peptid düzeyi ile leptin arasında düzeylerinin pozitif ancak A1c ve glukoz düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunduğunu, araştırmaya alınan yeni tanı tip 1 diyabet hastalarında 1 aylık yoğun tedavi sonrası leptin düzeylerinin belirgin değişiklik göstermediğini belirtmektedirler. Bizim araştırmamıza alınan hastalar normal vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresi ölçümlerine sahip hastalardan oluşmaktaydı. Hastalarımızın leptin düzeyleri hem başlangıç hem de sonlanma vizitleri sırasında normal sınırlardaydı. Buna rağmen her iki gruptaki hastalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermekteydi. Gruplar arasında başlangıç, sonlanma ve değişim oranları açısından fark yokken, grup içerisinde takip süresince istatistiksel olarak anlamlı bir değişim ortaya çıkmaktaydı. Değişimin her iki grup hastada da olması, elde edilen sonucun kilo artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Rezistin adipoz dokudan salgılanan ve invitro olarak insülin direnci ile doğrudan ilişkisi gösterilen bir diğer adipositokindir. Özellikle kas ve yağ dokusunda insülin uyarısıyla gelişen glukoz Emilimini azaltmaktadır. Leptinle benzer şekilde obez hastalarda rezistin düzeyi de artmış olmasına karşılık, bu artışın bel çevresi ve bel kalça oranı gibi insülin direnci faktörleri ile doğrudan ilişkili olduğu öne sürülmektedir (76–80). Shalev ve ark.(164) tip 1 diyabetik hastalarda serum rezistin düzeylerinin artmış olduğunu, bu hastalara pankreas nakli uygulandığında normale döndüğünü tespit etmişlerdir. Liu ve ark.(165) ise rezistinin insülin direncine yol açtığını buna rağmen eksozogen insülin tedavisinin

paradoks olarak rezistin ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir. Bizim hastalarımızda özellikle roziglitazon alan hastalarda istatistiksel olarak daha anlamlı olmak üzere her iki grupta rezistin düzeyleri azalmaktaydı. Bizim hasta gruplarımızda başlangıç ve sonlanma vizitleri sırasında rezistin düzeyleri ile bel çevresi ve BKO açısından anlamlı bir korelasyon izlenmiyordu. Bu değişim roziglitazon alan hastalarda kilo artışı olmasına rağmen ortaya çıkan bir değişimdi ve roziglitazonun olumlu etkisine bağlanabilecek bir bulguydu.

Leptin ve rezistin aksine, adiponektin kardiyometabolik risk açısından olumlu etkileri gösterilmiş bir adipositokindir. Yapılan çok sayıda çalışmada insülin direnci ve kilo artışı ile adiponektin düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Obez diyabetik hastalarda düzeyi azalırken, zayıf diyabetik hastalarda ise artmaktadır. Ayrıca iyi glisemik kontrol ile düzeyinin arttığı, kötü kontrol edilen hastalarda ise azaldığı ortaya çıkarılmıştır. Plazma açlık insülin konsantrasyonu ile de pozitif korelasyon gösterilmiştir. Maahs ve ark.(166) CACTI araştırmasında adiponektin düzeyleriyle, erkek cinsiyet, santral adiposite, sistolik ve diyastolik kan basıncı, günlük insülin dozu, A1c, fibrinojen, albümin ekskresyon hızı, trigliserid düzeyleri arasında negatif, tip 1 diyabet varlığı, HDL kolesterol ve homosistein ile pozitif korelasyon olduğunu belirtmektedirler. Lindström ve ark.(167) diyabet süresi ile serum adiponektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu, hastalık süresi uzadıkça adiponektin düzeylerinin de arttığını belirtmektedirler. Benzer şekilde serum c-peptid düzeyi ile adiponektin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Morales ve ark. adölesan ve çocukluk çağındaki, tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarla sağlıklı gönüllülerde leptin ve adiponektin düzeyleriyle, leptin/adiponektin oranını araştırılmış, Adiponektin düzeylerinin tip 1 diyabetik hastalarda kontrol grubundan düşük, tip 2 diyabetik hastalardan ise yüksek olduğunu, BKİ ile ters orantılı olarak değiştiğini tespit etmişlerdir. Adiponektin/Leptin oranının tip 1 veya tip 2 diyabet ayırıcı tanısı yapılabilecek düzeyde anlamlılık taşıdığını belirtmektedirler (168). Huerta (169) tarafından yapılan derlemede de diğer araştırma sonuçları ile birlikte bu bulgu vurgulanmaktadır.

Bizim araştırmamız sırasında hem kombine tedavi alan, hem de insülin tedavisine devam eden hastalarda adiponektin düzeyleri glisemik iyileşmeye paralel bir artış göstermekteydi. Ancak bu artış tek başına yoğun insülin tedavisi veya roziglitazon ile kombine tedavi almaktan bağımsız bir artıştı ve her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Plazma adipositokin düzeylerindeki değişim VA, BÇ, BKİ, BKO gibi antropometrik ölçümlerden ve metabolik parametrelerden bağımsız bir değişim göstermekteydi.

Giderek artan bir sıklıkta, leptin adiponektin oranının (L/A) insülin duyarlılığının bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir. Naohisa ve ark.(170) insülin duyarlılığını klemp teknikleri ile değerlendirdikleri hastalarda L/A oranın bu ölçümlere paralel olarak değiştiğini, bu nedenle de bu oranın insülin direncinin bir bulgusu olabileceğini belirtmektedirler. Kotani ve ark.(171) L/A oranının intima media kalınlığı ile paralellik gösterdiğini, Robert Walk ve ark. (172) ise koroner anjiyografi ile aterosklerotik hastalığı gösterilen bireylerde plazma leptin düzeylerinin yüksek olduğunu ve bu durumun izlemlerde gelecekteki koroner olay riskini gösterdiğini belirtmektedirler. Benzer şekilde adiponektinin de kardiyovasküler olayları, diyabetik nefropati ve tüm sebeplere bağlı mortaliteyi öngörmeye önemli bir marker olduğu çok sayıda araştırmacı tarafından öne sürölmektedir (173–175).

Bizim hastalarımızda elde edilen adipositokinler açısından genel bir değerlendirme yapacak olursak; her iki grupta da rezistin ve leptin düzeylerinde azalma, adiponektin düzeylerinde ise bir artış vardı. Bu metabolik sendrom ve insülin direnci açısından önemli bir değişimdi ve hastalarda ortaya çıkan istenmeyen kilo artışına rağmen izlenmekteydi. Bu etkinin her iki grupta da paralel olması, bu değişimin ortaya çıkan glisemik iyileşmeye bağlı olabileceğini düşündürmekteydi. TZD grubu ilaçların obez ve insülin direnci olan olgularda adipositokin düzeyleri üzerine benzer etkileri çok sayıda araştırmada gösterilmiş olmasına karşın bizim araştırmamız sırasında tip 1 diyabetik hastalarda roziglitazon ile elde edilebildiğini söylemek zor görünmektedir.

Stetler ve ark.(176) tip 1 diyabetik hastalarda glisemik kontrol verilerini topladığı meta analizde, sıkı glisemik kontrol ile mikrovasküler komplikasyonların önemli ölçüde önlenbildiğini, bu etkinin özellikle genç ve diyabet süresi kısa hastalarda daha belirgin olduğunu belirtmektedirler. Ancak hastanın ve hekimin uyum sorunları yanında hipoglisemi sıklığının artmasının, yoğun insülin tedavisini sınırlayan önemli faktörler olduğunu ifade edilmektedir (177). Bizim araştırmamızda hastalar yoğun insülin tedavisi almaktaydı ve araştırma süresince her iki grupta da yüksek oranda minör hipoglisemi ortaya çıktı. Kombine tedavi alan hastalar ortalama 5,35 atak yaşarken, sadece insülin tedavisine devam eden hastalar ise 4,61 minör hipoglisemik olay yaşadılar. Shlomit (178) yeni kullanıma sunulan insülin analoglarının ve insülin pompası ile sürekli cilt altı infüzyon uygulayabilen sistemlerin hipoglisemi sıklığını azaltmasına karşın tamamen ortadan kaldıramadığını belirtmektedir. Ayrıca yoğun analog insülin tedavisi ile sürekli cilt altı infüzyon sistemleri arasında fark olmadığını ifade etmektedirler. Zick ve ark.(179) CGMS uyguladıkları tip 1 diyabetik hastaların %35'inde ortaya çıkan hipoglisemilerin hasta tarafından fark edilemediğini ifade etmektedirler. Bizim araştırmamız sırasında roziglitazon alan grupta 2 hastada majör hipoglisemi gözlenirken bu grupta herhangi bir akut hiperglisemik komplikasyon gelişmedi. Ancak tek başına yoğun insülin tedavisine devam eden hastalarda ise araştırmadan çıkarılmayı gerektirecek 2 ketoasidoz atağı ortaya çıktı. Ancak yaşanan olay sıklığı gruplar arasında bu etkilerin istatistiksel olarak karşılaştırılabilmesi açısından yeterli düzeyde değildi.

Sonuç: Tip 2 diyabet kadar hızlı olmamakla birlikte tip 1 diyabet sıklığı da giderek artmaktadır. İnsülin üretim teknolojisi ve uygulama biçiminde sağlanan gelişmelere rağmen, sıkı glisemik kontrolün sağlanabildiği hasta oranı aynı hızla artmamaktadır. Glisemik kontrol mikrovasküler komplikasyonları ciddi oranda azaltırken, makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde aynı başarı elde edilememektedir. Glisemik kontrol hedefleri geliştirildikçe, mortalite hızında da artışlar olduğunu bildiren yayınlar giderek artmaktadır. Ayrıca başta makrovasküler hastalıklar olmak üzere, diyabete bağlı komplikasyonların

gelişmesinde glisemik kontrolün tek başına yeterli olmadığı, lipid profilindeki değişiklikler, inflamasyon süreçleri, sayıları her geçen gün hızla artan sitokinler ve çeşitli büyüme faktörlerinin de önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Bu nedenle tedavi kullanılan ajanların bu faktörler üzerine de olumlu etkileri amaçlanmaktadır. TZD'ler bu özellikleri ile önemli bir anti hiperglisemik grubu oluşturmaktadır. Tip 2 diyabetik hastalarda bu ilaçlarla elde edilen bu çok yönlü özellik bizim araştırmamızdaki tip 1 diyabetik hastalarda aynı etkiyi gösterememiştir. Roziglitazon 4 mg/gün eklenen hastalarda, glisemik parametreler, lipid parametreleri, SYA, ESH, hs-CRP, leptin ve rezistin düzeyleri açısından yoğun insülin tedavisine devam eden hastalarla belirgin bir etki farkı ortaya çıkmamıştır. Değerlendirme parametrelerimizden sadece fibrinojen ve adiponektin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı etki farkı görülmüştür. Ancak elde edilen bu etkiler, bu grup ajanların önemli bir yan etkisi olan kilo artışı ile birlikte gerçekleşmiş, hastaların insülin duyarlılığında anlamlı bir değişiklik izlenmemiş ve hipoglisemi sıklığı azalmamıştır.

Her ne kadar, güncel tedavi yaklaşımları ile tip 1 diyabetin kalıcı tedavisi uzak olsa da, genetik, immünogenetik ve transplantasyon çalışmaları büyük başarılar elde etmeye ve hastalığın kalıcı tedavisi açısından umut ışığı olmaya devam etmektedir

KAYNAKLAR

1. Devendra D, Liu E, Eisenbarth G.S. Type 1 diabetes: recent developments *BMJ* 2004; 328: 750–4
2. Wilkin T. J. Changing perspectives in diabetes: their impact on its classification. *Diabetologia* 2007; 50: 1587–1592
3. Furlanos S, Leonard C, Harrison P, Colman PG. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 321–325
4. O’Connell M.A, Donath S, Cameron F. J. Major increase in Type 1 diabetes—no support for the Accelerator Hypothesis. *Diabet. Med.* 2007; 24: 920–923
5. Ludvigsson J. Why Diabetes Incidence Increases—A Unifying Theory *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1079: 374–382
6. Rosenbloom A L. Obesity, Insulin Resistance, β -Cell Autoimmunity, and the Changing Clinical Epidemiology of Childhood Diabetes *Diabetes Care* 2003; 26: 2954–2956
7. Sherry NA, Kushner JA, Glandt M, Kitamura T, Brillantes A-M B, Herold KC Effects of Autoimmunity and Immune Therapy on β –Cell Turnover in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 3238–3245,
8. Achenbach P, Koczwara K, Ziegler A-G, Ezio Bonifacio P. Natural History of Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2005; 54: S25–S31
9. Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lernmark Å. Autoantibodies in Diabetes. *Diabetes* 2005; 54: S52–S61
10. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention *CMAJ* 2006; 175(2): 165–70
11. Akirav E, Herold JA., Kushner KC. Cell Mass and Type 1 Diabetes Going, Going, Gone? *Diabetes* 2008; 57: 2883–2888
12. Matveyenko AV, Butler PC. Relationship between b-cell mass and diabetes onset. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 4: 23–31
13. Beyan H, Ola T, David R, Leslie G. Progression of Autoimmune Diabetes Slowly Progressive Insulin-Dependent Diabetes Mellitus or Latent Autoimmune Diabetes of Adult. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1079: 81–89
14. Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Kuller LH. The Heterogeneity of Diabetes Unraveling a Dispute: Is Systemic Inflammation Related to Islet Autoimmunity? *Diabetes* 2007; 56: 1189–1197
15. Diabetes Prevention Program Research Group: Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2005; 28: 888–894
16. Stratton IM, Adler AI, Neil HA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405–412

17. DCCT Research Group: The association between glycemic exposure and longterm diabetic complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44: 968–983
18. Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol* 2008; 45: 1–16.
19. Marc Rendell. Insulin: moments in history *Drug Dev Res* 2008; 69: 95-100
20. Nathan DM. Finding new treatments for diabetes—how many, how fast. how good? *N Engl J Med* 2007; 356: 437–440
21. Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–2653
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854–865
23. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572
24. Abaira C, Duckworth WC, Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(2): 150–6
25. Gordin D, Rönnback M, Forsblom C, Heikkilä O, Saraheimo M, Groop PH. Acute hyperglycaemia rapidly increases arterial stiffness in young patients with type 1 diabetes *Diabetologia* 2007; 50: 1808–1814
26. Kanter JE, Johansson F, LeBoeuf RC, Bornfeldt KE. Do Glucose and Lipids Exert Independent Effects on Atherosclerotic Lesion Initiation or Progression to Advanced Plaques? *Circ Res* 2007; 100: 769–781
27. Evcimen ND, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes *Pharmacological Research* 2007; 55: 498–510
28. Hadi H, Carr CS, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome *Vascular Health and Risk Management* 2005; 1: 183–198
29. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–53
30. Wadwa RP. Cardiovascular disease risk in youth with diabetes mellitus *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7: 197–204
31. Ford ES. Risks for All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Diabetes Associated With the Metabolic Syndrome A summary of the evidence *Diabetes Care* 2005; 28: 1769–1778
32. Hadi AR, Suwaidi JA. Endotelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3: 853–876

33. Hartge M M, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4: 84–8
34. Costacou T, Lopes-Virella M F, Zgibor JC, Virella G, Otvos J, Walsh M, Orchard TJ. Markers of endothelial dysfunction in the prediction of coronary artery disease in Type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2005; 19: 183– 193
35. Hsueh WA, CJ Lyon, MJ Quiñones. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med.* 2004; 117: 109–17
36. Esper RJ, Vilariño JO, Machado RA, Paragano A. Endothelial dysfunction in normal and abnormal glucose metabolism. *Adv Cardiol.* 2008; 45: 17–43.
37. Schram MT, Chaturvedi N, Cschalkwijk, Giorgino F, Ebeling P, JH., Fuller Stehouwer CD. The Eurodiab Prospective Complications Study Group Vascular Risk Factors and Markers of Endothelial Function as Determinants of Inflammatory Markers in Type 1 Diabetes The EURODIAB Prospective Complications Study *Diabetes Care* 2003; 26: 2165–2173,
38. Godslanda IF, Bruceb R, Jeffsa JAR, Leyvab F, Waltonb C, Stevenson JC, Inflammation markers and erythrocyte sedimentation rate but not metabolic syndrome factor score predict coronary heart disease in high socioeconomic class males: the HDDRISC study. *International Journal of Cardiology* 2004; 97: 543–550
39. Natalia A, Abbateb AL, Ferranninia E. Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality *European Heart Journal* 2003; 24: 639–648
40. Ford ES. Leukocyte Count, Erythrocyte Sedimentation Rate, and Diabetes Incidence in a National Sample of US Adults *Am J Epidemiol* 2002; 155: 57–64.
41. Zozulińska¹ DA, Araszkiwicz¹ A, Sobieska M, Wierusz-Wysocka¹ B. C-reactive protein correlates with markers of endothelial dysfunction in type 1 diabetic patients. *Centr Eur J Immunol* 2004; 29: 10-14
42. Kilpatrick ES, Keevil BG, Jagger C, Spooner RJ, Small M. Determinants of raised C-reactive protein concentration in type 1 diabetes *Q J Med* 2000; 93: 231–236
43. Picardi A, Valorani MG, Gentilucci UV, Manfrini S, Ciofini O, Cappa M. Guglielmi C, Pozzilli P. The IMDIAB Group. Raised C-reactive protein levels in patients with recent onset type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 211–214
44. Nakanishi N, Shiraiishi T, Wada M. Association between C-reactive Protein and Insulin Resistance in a Japanese Population: The Minoh Study *Internal Medicine* 2005; 44: 542–547
45. Pfützner A, Forst T. High-Sensitivity C-Reactive Protein as Cardiovascular Risk Marker in Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2006; 8: 28–36

46. Saraheimo M, Teppo AM, Forsblom C, Fagerudd J, Groop HP. on behalf of the FinnDiane Study Group Diabetic nephropathy is associated with low-grade inflammation in Type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2003; 46: 1402–1407
47. Izuora KE, Chase HP, Jackson WE, Coll JR, Osberg IM, Gottlieb PA, Rewers MJ, Garg SK. Inflammatory Markers And Diabetic Retinopathy In Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 714–716
48. Fuller GM. Fibrinogen: A multifunctional acut phase protein. In: Mackiewicz A, Kushner I, Baumann H, ed. *Acute Phase Proteins: Molecular Biology, Biochemistry and Clinical Applications* New York: Doubleday Inc, NY. 1993: 169–83.
49. Hamsten A. The hemostatic system and coronary heart disease. *Thromb Res* 1993; 70: 1–38.
50. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PWF. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham Experience. *Am Heart J* 1990; 120: 672–676
51. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1347.
52. Kressel G, Trunz B, Bubb A, Hulsmann O, Wolters v, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahna A. Systemic and vascular markers of inflammation in relation to metabolic syndrome and insulin resistance in adults with elevated atherosclerosis risk. *Atherosclerosis* 2009; 202: 263–271
53. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stres response. Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun.* 2003; 17: 350–364.
54. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracey RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 2000; 102: 42–47
55. Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated Levels of Acute-Phase Proteins and Plasminogen Activator Inhibitor–1 Predict the Development of Type 2 Diabetes The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 1131–1137
56. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and Chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocrine Rewievs* 2003; 24(3); 278-301.
57. Liese AD, Gilliard T, Schulz M, D'Agostino RB, Wolever TM. Carbohydrate nutrition, glycaemic load, and plasma lipids: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study *Eur Heart J* 2007; 28: 80–87
58. Bastard J-P, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau1 J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw* 2006;17: 4–12

59. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets*. 2004; 5: 241–50.
60. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007; 3: 716–724
61. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and Insulin Resistance. *Mol Med* 2008; 14 (11–12): 741–751
62. Berg AH, Scherer PE. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circ. Res*. 2005; 96: 939–949
63. Steals B, Auwerx J. Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737–741
64. Rojo-Martínez G, Soriguer FJ, González-Romero S, Tinahones F, Moreno F, de Adana SR, Garriga MJ, Esteva I, García-Arnés J, Gómez-Zumaquero JM, García-Almeida JM. Serum leptin and habitual fatty acid dietary intake in patients with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2000; 142: 263–268
65. Roden M, Ludwig C, Nowotny P, Schneider B, Clodi M, Vierhapper H, Roden A, Waldhaeüsl W. Relative hypoleptinemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24: 976–981
66. Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 1997; 336: 1802–1811
67. Malik NM, Carter ND, Murray JF, Scaramuzzi RJ, Wilson CA, Stock MJ. Leptin requirement for conception, implantation, and gestation in the mouse. *Endocrinology* 2001; 142: 5198–5202.
68. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1687–1691.
69. Galler A, Gelbrich G, Kratzsch J, Noack N, Kapellen T, Kiess W. Elevated serum levels of adiponectin in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes and the impact of age, gender, body mass index and metabolic control: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157: 481–489
70. Barnes MM, Curran-Everett D, Hamman RF, Maahs D, Mayer-Davis EJ, D’Agostino RB, West N, Dabelea D. Determinants of adiponectin levels in young people with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008; 25: 365–369
71. Martos-Moreno GA, Barrios V, Soriano-Guille’n L, Argente J. Relationship between adiponectin levels, acylated ghrelin levels, and short-term body mass index changes in children with diabetes mellitus type 1 at diagnosis and after insulin therapy. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155: 757–761
72. Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, Pean F, Tichet J, Roussel R, Marre M. SURGENE and DESIR study groups. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia* 2005; 48: 1088–1092
73. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Hokanson JE, Ehrlich J, Eckel RH, Rewers M,. Low Plasma

- Adiponectin Levels Predict Progression of Coronary Artery Calcification
Circulation 2005; 111: 747–753
74. Celi F, Bini V, Papi F, Santilli E, Castellani MS, Ferretti A, Mencacci M, Berioi V, De Giorgi G, Falorni A. Circulating adipocytokines in non-diabetic and Type 1 diabetic children: relationship to insulin therapy, glycaemic control and pubertal development. *Diabet Med.* 2006; 23: 660–665
 75. Frystyk J, Tarnow L, Krarup Hansen T, Parving H-H, Flyvbjerg A. Increased serum adiponectin levels in type 1 diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia* 2005; 48: 1911–1918
 76. Vidal-Puig A, O’Rahilly S. Resistin: A new link between obesity and insulin resistance? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 437–8.
 77. Hartman HB, Hu X, Tyler KX, Dalal CK, Lazar MA. Mechanisms regulating adipocyte expression of resistin. *J Biol Chem* 2002; 277: 19754–61
 78. Pang S, Le Y, Role of Resistin in Inflammation and Inflammation-Related Diseases. *Cellular & Molecular Immunology.* 2006; 3: 29–34.
 79. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–12
 80. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 314: 415–9
 81. Patel CB, De Lemos JA, Wyne KL, Mcguire DK. Thiazolidinediones and risk for atherosclerosis: pleiotropic effects of PPAR γ agonism. *Diabetes Vasc Dis Res* 2006; 3: 65–71
 82. Quinn CE, Hamilton PK, Lockhart CJ, McVeigh GE. Thiazolidinediones: effects on insulin resistance and the cardiovascular system *Br J Pharmacol.* 2008; 153: 636–645
 83. Chiarelli F, Di Marzio D. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists and diabetes: Current evidence and future perspectives *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4: 297–304
 84. Shigihara T, Okubo Y, Kanazawa Y, Oikawa Y, Shimada A. Thiazolidinediones May Not Reduce Diabetes Incidence in Type 1 Diabetes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1079: 365–368
 85. Yki-Jarvinen H: Drug therapy: Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106
 86. Ceriello A. Thiazolidinediones as anti-inflammatory and anti-atherogenic agents. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 14–26
 87. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic Effects of Thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 61–71
 88. Samaha FF, Szapary PO, Iqbal N, Williams MM, Bloedon LT, Kochar A, Wolfe ML, Rader DJ. Effects of Rosiglitazone on Lipids, Adipokines, and

- Inflammatory Markers in Nondiabetic Patients With Low High-Density Lipoprotein Cholesterol and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26; 624–630
89. Boyle PJ. What are the effects of peroxisome proliferator-activated receptor agonists on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and other cytokines in insulin resistance? *Clin Cardiol.* 2004; 27: 1511–6.
 90. Malinowski JM, Bolesta S. Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A critical review. *Clin Ther.* 2000; 22(10): 1151–68
 91. Khan MA, St Peter JV, Xue JL: A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002; 25: 708–711
 92. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.:Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008; 51: 8 –11
 93. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA :A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1547–1554
 94. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180–1188
 95. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macrovascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289
 96. Rennings AJM, Smits P, Stewart MW, Tack J. Fluid Retention and Vascular Effects of Rosiglitazone in Obese, Insulin-Resistant, Nondiabetic Subjects. *Diabetes Care* 2006; 29: 581–587
 97. Singh S, Loke YK, Furberg CD: Thiazolidinediones and heart failure: A teleoanalysis. *Diabetes Care* 2007; 30: 2248–2254
 98. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med* 357: 28 –38
 99. Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471
 100. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et al.: Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168: 820–825
 101. Borai A, Livingstone C, Ferns GAA. The biochemical assessment of insulin resistance *Abstract Ann Clin Biochem* 2007; 44: 324–342
 102. McGill M, Molyneaux L, Twigg SM, Yue DK. The metabolic syndrome in type 1 diabetes: does it exist and does it matter? *J Diabetes Complications.* 2008; 22: 18– 23
 103. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Kimberly Y, Forrest Z, Kinder LS, Ellis D, Becker DJ. Insulin Resistance–Related Factors, but

- not Glycemia, Predict Coronary Artery Disease in Type 1 Diabetes 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1374–1379
104. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The Prediction of Major Outcomes of Type 1 Diabetes: a 12-Year Prospective Evaluation of Three Separate Definitions of the Metabolic Syndrome and Their Components and Estimated Glucose Disposal Rate The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care* 2007; 30: 1248–1254
 105. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can Clinical Factors Estimate Insulin Resistance in Type 1 Diabetes? *Diabetes* 2000; 49: 626–632
 106. Yishak AA, Costacou T, Virella G, Zgibor J, Fried L, Walsh M, Evans RW, Lopes-Virella M, Kagan VE, Otvos J, Orchard TJ. Novel predictors of overt nephropathy in subjects with type 1 diabetes. A nested case control study from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications cohort Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 93–100
 107. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Complication Risk in Type 1 Diabetes “Double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 707–712
 108. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an Adjunct Therapy in Adolescents With Type 1 Diabetes and Insulin Resistance A randomized controlled trial *Diabetes Care* 2003; 26: 138–143
 109. Mäkinen VP, Forsblom C, Thorn LM, Wadén J, Gordin D, Heikkilä O, Hietala K, Kyllönen L, Kytö J, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, Tolonen N, Parkkonen M, Kaski K, Ala-Korpela M, Groop PH; FinnDiane Study Group. Metabolic Phenotypes, Vascular Complications, and Premature Deaths in a Population of 4,197 Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 2480–2487
 110. Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, Hovind P, Jacobsen PK, Alibegovic AC, Parving I, Pietraszek L, Frandsen M, Rossing P, Parving H-H, Vaag AA. Effect of Adjunct Metformin Treatment in Patients with Type-1 Diabetes and Persistent Inadequate Glycaemic Control. A Randomized Study *PLoS ONE* | www.plosone.org 2008; 3(10) e3363
 111. Garg SK, Bookout TR, McFann KK, Kelly WC, Beatson C, Ellis SL, Gutin RS, Gottlieb PA. Improved Glycemic Control in Intensively Treated Adult Subjects with Type 1 Diabetes Using Insulin Guidance Software *Diabetes Technol Ther.* 2008;10: 369–75
 112. Meloche RM. Transplantation for the treatment of type 1 diabetes *World J Gastroenterol* 2007; 13(47): 6347–6355
 113. Prince CT, Becker DJ, Costacou T, Miller RG, Orchard TJ. Changes in glycaemic control and risk of coronary artery disease in type 1 diabetes

- mellitus: findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC) *Diabetologia* 2007; 50: 2280–2288
114. Heller SR. Minimizing Hypoglycemia While Maintaining Glycemic Control in Diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3177–3183
 115. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Med* 2008; 25: 765–774
 116. Moon RJ, Bascombe LA, Holt RIG. The addition of metformin in type 1 diabetes improves insulin sensitivity, diabetic control, body composition and patient wellbeing. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9: 143–145
 117. Bhat R, Bhansali A, Bhadada S, Sialy R. Effect of pioglitazone therapy in lean type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 78: 349–354
 118. Strowig SM, Raskin P. Combination therapy using metformin or thiazolidinediones and insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2005; 7: 633–641
 119. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl. 1): S5–S20
 120. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253–256.
 121. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care.* 2008; 31: 1360–6.
 122. Kobayashi N. Bioartificial pancreas for the treatment of diabetes. *Cell Transplant.* 2008; 17: 11–7.
 123. Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, Rizza RA, Butler PC. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia.* 2005; 48: 2200–2
 124. Davis S, Alonso MD. Hypoglycemia as a barrier to glycemic control. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2004; 18: 60–68
 125. Dagogo-Jack S. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: pathophysiology and prevention. *Treat Endocrinol.* 2004; 3: 91–103
 126. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 2008; 115: 1859–68.
 127. Gómez R, Mokhashi MH, Rao J, Vargas A, Compton T, McCarter R, Chalew SA. Metformin adjunctive therapy with insulin improves glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15: 1147–51

128. American College of Endocrinology/ American Association of Clinical Endocrinologists (ACE/AACE) ACE Consensus statement on guidelines for glycemic control. *Endocrine Practice* 2002; 26(suppl 1): S73-S77
129. Moordian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative Review: A Rational Approach To Starting Insulin Therapy. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 125–134
130. Greenbaum CJ. Insulin resistance in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 192–200
131. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone: A Meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 1189- 1195
132. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32: 193–203.
133. Strowig SM, Raskin P. The Effect Of Rosiglitazone On Overweight Subjects With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1562–1567
134. Stone ML, Walker JL, Chisholm D; Craig ME, Donaghue KC, Crock P, Anderson D, Verge CF. The addition of rosiglitazone to insulin in adolescents with type 1 diabetes and poor glycaemic control: a randomised-controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2008; May 7 (Epub ahead of print)
135. Balkau B, Tichet J, Caces E, Vol S, Eschwege E, Cahane M. Insulin dose and cardiovascular risk factors in type 1 diabetic children and adolescents. *Diabetes&Metabolism(Paris)* 1998; 24: 143–150
136. Reihner T, Holl RW, Roth CL, Wiesel T, Stachow R, Wabitsch M, Andler W, DV-Wiss Study Group. Insulin Resistance in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: relation to obesity. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 5–12
137. Raskin P, Dole JF, Rappaport EB. Rosiglitazone improves glycemic control in poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999; 48(Suppl 1): A94. Abstract.
138. St. John Sutton M, Dole JF, Rappaport EB. Rosiglitazone does not adversely affect cardiac structure or function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999;48(Suppl 1): A102. Abstract
139. Nesto RW, Bell D, Bonow OR, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, Le Winter M, Porte D, Semenkovich CF, Smith S, Young LH, Kahn R. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure. A Consensus Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108: 2941- 2948
140. Karalliedde J, Buckingham RE. Thiazolidinediones and their fluid-related adverse effects: facts, fiction and putative management strategies. *Drug Saf.* 2007; 30: 741–53.

141. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, SalzmaAn. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283:1695–1702
142. Jacob AN, Salinas K, Adams-Huet B, Raskin P. Potential causes of weight gain in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8: 404–11
143. Calkin AC, Forbes JM, Smith CM, Lassila M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA, Allen TJ. Rosiglitazone attenuates atherosclerosis in a model of insulin insufficiency independent of its metabolic effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 1903–9.
144. Kohloser J, Mathai J, Reichheld J, et al. Hepatotoxicity due to troglitazone: Report of two cases and review of adverse events reported to the United States Food and Drug Administration. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 272–276
145. Chapelsky MC; Thompson-Culkin K; Miller AK; Sack M; Blum R, and Freed I. Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with varying degrees of renal insufficiency. *Clin Pharmacol*. 2003; 43: 252–9
146. Thompson K, Zussman B, Miller A, Jorkasky D, Fred M. Pharmacokinetics of rosiglitazone are unaltered in hemodialysis patients. *Clin Pharmacol Ther*. 1999; 65: 186–188
147. Newman DJ, Mattock MB, Dawnay ABS, Kery S, McGuire A, Yagoob M, Hitman GA, Howke C. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technology Assessment* 2005; 9: 1–6
148. Pérez A, Wägner AM, Carreras G, Giménez G, Sánchez-Quesada JL, Rigla M, Gómez-Gerique JA, Pou JM, de Leiva A. Prevalence and Phenotypic Distribution of Dyslipidemia in Type 1 Diabetes Mellitus Effect of Glycemic Control *Arch Intern Med*. 2000; 160: 2756–2762
149. Deeg MA, Tan MH. Pioglitazone versus Rosiglitazone: Effects on Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins in Head-to-Head Randomized Clinical Studies. *PPAR Res*. 2008;2008:520465
150. Boden G, Homko C, Mozzoli M, Showe LC, Nichols C, Cheung P. Thiazolidinediones upregulate fatty acid uptake and oxidation in adipose tissue of diabetic patients. *Diabetes*. 2005 Mar;54: 880–5.
151. Abdelghaffar S, Attia A M Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, 2009
152. Davidson JA, Perez A, Zhang J, and The Pioglitazone Study Group. Addition of pioglitazone to stable insulin therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes: result of a double-blind, multicentre, randomised study. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8(4): 164–174
153. Dogterom P, Jonkman JHG, Vallance SE: Rosiglitazone: no effect on erythropoiesis or premature red cell destruction. *Diabetes* 1999; 48 (suppl 1): A 98.

154. Young MM, Squassante L, Wemer J, van Merle SP, Dogterom P, Jonkman JHG. Troglitazone has no effect on red cell mass or other erythropoietic parameters. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 101-104
155. Cuzzocrea S, Pisano B, Dugo L, Ianaro A, Maffia P, Patel NS, Di Paola R, Ialenti A, Genovese T, Chatterjee PK, Di Rosa M, Caputi AP, Thiemermann C. Rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, reduces acute inflammation. *Eur J Pharmacol.* 2004; 483: 79–93.
156. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, de Koning EJ, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs.* 2002; 62: 1463–80.
157. Jenkins AJ, Rothen M, Klein RL, Moller K, Eldridge L, Zheng D, Durazo-Arvizu R, McGee D, Lackland D, Thorpe SR, Garvey WT, Lyons TJ; the DCCT/EDIC Research Group. Cross-sectional associations of C-reactive protein with vascular risk factors and vascular complications in the DCCT/EDIC cohort. *J Diabetes Complications.* 2008; 22: 153–163
158. Debra A. Schaumberg, Robert J. Glynn, Alicia J. Jenkins, Timothy J. Lyons, Nader Type 1 Diabetes Mellitus in the Diabetes Control and Complications Trial Effect of Intensive Glycemic Control on Levels of Markers of Inflammation in Circulation 2005; 111: 2446–2453
159. Devaraj S, Glaser N, Griffen S, Wang-Polagruto J, Miguelino E, Jialal I. Increased monocytic activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes,* 2006; 55: 774–779
160. Klein RL, Hunter SJ, Jenkins AJ, Zheng D, Semler AJ, Clore J, Garvey WT. DCCT/ECIC Study Group. Fibrinogen is a marker for nephropathy and peripheral vascular disease in type 1 diabetes: Studies of plasma fibrinogen and fibrinogen gene polymorphism in the DCCT/EDIC cohort. *Diabetes Care,* 2003; 26: 1439–1448
161. Borchert M, Schöndorf T, Lübben G, Forst T, Pfützner A. Review of the pleiotropic effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists on platelet function. *Diabetes Technol Ther.* 2007; 9: 410-20.
162. Verotti A, Basciani F, Guido Morgese, Chiarelli F. Leptin Levels in non-obese and obese children and young adults with type 1 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology* 1998; 139: 49–53
163. Kirel B, Dogruel N, KorkmazU, Kilic FS , Ozdamar K, Ucar B. Serum Leptin Levels in Type 1 Diabetic and Obese Children: Relation to Insulin Levels. *Clinical Biochemistry* 2000; 33: 475–480
164. Shalev A, Patterson NB, Hirshberg B, Rother KI, Harlan DM. Resistin serum levels in type 1 diabetes pre- and post-islet transplantation. *Metabolism.* 2004; 53: 403–4.
165. Liu F, Fan HQ, Qiu J, Wang B, Zhang M, Gu N, Zhang CM, Fei L, Pan XQ, Guo M, Chen RH, Guo XR. A paradox: Insulin inhibits expression and secretion of resistin which induces insulin resistance. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 95–100

166. Maahs DM, Ogden LG, Snell-Bergeon JK, Kinney GL, Wadwa RP, Hokanson JE, Dabelea D, Kretowski A, Eckel RH, Rewers M. Determinants of Serum Adiponectin in Persons with and without Type 1 Diabetes. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 731–740
167. Lindström T, Frystyk J, Hedman CA, Flyvbjerg A, Arnqvist HJ. Elevated circulating adiponectin in type 1 diabetes is associated with long diabetes duration. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65: 776–82
168. Morales A, Wasserfall C, Brusko T, Carter C, Schatz D, Silverstein J, Ellis T, Atkinson M. Adiponectin and Leptin Concentrations May Aid in Discriminating Disease Forms in Children and Adolescents With Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2010–2014,
169. Huerta MG. Adiponectin and leptin: potential tools in the differential diagnosis of pediatric diabetes? *Rev Endocr Metab Disord*. 2006; 7(3): 187–96.
170. Oda N, Imamura S, Fujita T, Uchida Y, Inagaki K, Kakizawa H, Hayakawa N, Suzuki A, Takeda J, Horikawa Y, Itoh M. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance. *Metabolism*. 2008; 57(2): 268–73.
171. Kotani K, Sakane N., Saiga K, Kurozawa Y. Leptin: adiponectin ratio as an atherosclerotic index in patients with type 2 diabetes: relationship of the index to carotid intima–media thickness. *Diabetologia* 2005; 48: 2684–2686
172. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Johnson BD, Somers VK. Plasma Leptin and Prognosis in Patients With Established Coronary Atherosclerosis *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1819 –24
173. T Costacou T, Zgibor JC, Evans RW, Otvos J, Lopes-Virella MF, Tracy RP, Orchard TJ. The prospective association between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2005; 48: 41–48
174. Jorsal A, Tarnow L, Frystyk J, Lajer M, Flyvbjerg A, Parving HH, Vionnet N, Rossing P. Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type I diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2008; 74: 549–51
175. Amin R, Frystyk J, Ong K., Dalton RN, Flyvbjerg A, Dunger DB. The development of microalbuminuria is associated with raised longitudinal adiponectin levels in female but not male adolescent patients with type 1 diabetes *Diabetologia* 2008; 51: 1707–1713
176. Stettler CS, Allerman S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Karehenbühl S, Diem P. Glycaemic Control and Macrovascular Disease in Types 1 and 2 Diabetes Mellitus: Meta-analysis of randomised trials. *Am Heart J*. 2006; 152: 27–38
177. Jacqueminet S, Masseboeuf N, Rolland M, Grimaldi A, Sachon C. Limitation of the so-called “intensified” insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2005; 31 4S45-4S50

178. Shalitin S, Phillip M. Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. A still unresolved problem in the era of insulin analogs and pump therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 121–124
179. Zick R, Petersen B, Richter M, Cornelia H, on behalf of the SAFIR Study Group. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2007; 483–492

KISALTMALAR:

aa	:Amino asit
A1c	:Glikozile hemoglobin yüzdesi
AKO	:Albümin kreatin oranı
AST	:Aspartat amino transferaz
ALT	:Alanin amino transferaz
BÇ	:Bel çevresi
BKİ	:Beden kitle indeksi
BKO	:Bel kalça oranı
CRP	:C-reaktif protein
DCCT	:Diabetes Control and Complication Trial
DM	:Diabetes Mellitus
eGDR	:Estimated glucose disposal rate
ESH	:Eritrosit sedimentasyon hızı
Gİk	:Glukoz
HDL	:High density lipoprotein
hs-CRP	:Highly sensitive-CRP
Hgb	:Hemoglobulin
HCT	:Hematokrit yüzdesi
HT	:Hipertansiyon
İL	:İnterlökin
KÇ	:Kalça çevresi
Kr	:serum kreatinini
KKH	:Koroner kalp hastalığı
LDL	:Low density lipoprotein
MA	:Mikroalbüminüri
NDS	:Nabız Dakika Sayısı
NO	:Nitrik oksit
PAI-1	:Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PPAR-γ	:Peroxisome Proliferator Activated Receptor- Gamma
PLT	:Platelet sayısı
SYA	:Serbest yağ asitleri
TA	:Tansiyon Arteryel
TG	:Trigliserid
T Kol	:Total kolesterol
TİD	:Günlük toplam insülin dozu
TZD	:Tiazolidinedion
UKPDS	:United Kingdom Prospective Diabetes Study
WBC	:White blood cell count
VA	:Vücut ağırlığı

TEŞEKKÜR

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları yan dal uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşarak yetişmemizde önemli katkıları olan, kendileri ile birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum, başta sayın Prof Dr. Şazi İmamoğlu olmak üzere, Prof.Dr. Ercan Tuncel, Prof.Dr. Erdinç Ertürk ve ayrıca tez danışmanlığımı da büyük bir sabır ve hoşgörü ile yapan Doç. Dr Canan Ersoy'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Sayın Hocam Prof Dr. Şazi İmamoğlu'na bana yurtdışında bilgi ve görgümü arttırma fırsatı verdiği için ayrıca tekrar teşekkür ederim. Çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Cevdet Duran, Uzm. Dr Hadi Selimoğlu, Uzm. Dr. Sinem Kıyıcı, Uzm. Dr. Özen Öz Gül, Uzm. Dr. Oğuz Kaan Ünal ve Uzm. Dr. Soner Cander'e bana gösterdikleri sevgi, saygı ve sabırları için teşekkür ederim. İç Hastalıkları asistanı olarak, 1999 yılında başladığım ve 2009 yılında yan dal uzmanı olarak tamamladığım 10 yıllık eğitim hayatım boyunca, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan tüm saygıdeğer öğretim üyelerine, uzman doktorlara, araştırma görevlilerine, hemşire arkadaşlarıma, sağlık çalışanlarına, sekreter arkadaşlarıma ve fakültemiz idari personeline ayrıca teşekkür ederim. Tezimin oluşmasında emeği geçen Doç. Dr. Emre Sarandöl'e ve istatistik uzmanı Güven Özkaya'ya da teşekkür ederim. Uzun ve stresli eğitim hayatım boyunca en çok ihmal ettiğim sevgili eşim Uzm. Dr. Sevil Güçlü'ye, bana yaşama sevinci veren sevgili oğlum Erdem'e ve tüm aileme teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1970 Yılında Ş.Urfa ili Birecik ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi burada tamamladıktan sonra 1987 yılında Nizip lisesinden mezun oldum. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde 1987 yılında başladığım üniversite eğitimimi 1993 yılında tamamladım. 1993–1996 yıllarında Kayseri-Tomarza’da mecburi hizmetimi tamamlayarak, 1996–1997 yılları arasında Bolu 2. Komando Tugayı ile birlikte Güneydoğu Anadolu ve Kuzey Irak’ta zor ve çetin koşullar altında askerlik hizmeti yaptım. 1997–1999 yılları arasında Gaziantep-Nizip’te pratisyen hekim olarak çalıştım. 1999 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak başladığım ihtisasımı 2004 yılında “Diyabetik Retinopatisi Olan Hastalarda Konvansiyonel İnflamasyon Göstergeleri ile İnflammatuar Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması” isimli uzmanlık tezimi vererek tamamladım. Kasım 2004’te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında yan dal uzmanlık eğitimine başladım ve halen bu görevime devam etmekteyim. Ayrıca Kasım 2008-Mart 2009 tarihleri arasında İngiltere’de Oxford Üniversitesinde “visiting fellow” olarak çalıştım. Evliyim ve Erdem adında bir erkek çocuk babasıyım.