

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
ŞEF: KARD. DR. M. YAŞAR YILDIRIM**

**SEKONDER YETMEZLİK NEDENİYLE
İNSÜLİN TEDAVİSİNE GEÇİLEN TİP II
DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
İNSÜLİNİN LİPİD PROFİLİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Selda ÇELİK

İstanbul - 2002

ÖNSÖZ

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde I. İç Hastalıkları kliniğinde 4 yıl süren uzmanlık eğitimim boyunca bize huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan ve bilimsel açıdan gelişmemize büyük katkıları olan sayın klinik şefimiz Kardiyolog Dr. M. Yaşar Yıldırım'a öncelikle teşekkürü bir borç bilirim. Bilgi ve tecrübeleri ile bize daima yol gösteren sayın başasistanımız Dr. Ali Ülkü Yılmaz ve Dr. Seval Masatlıoğlu'na minnetlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında rotasyon yaptığım kliniklerin şef, şef muavini ve uzmanlarına ilgilerinden dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında bana her konuda yardımlarını esirgemeyen ve tezimin her aşamasında destek olan sayın Dr. Mehmet Sargın, Dr. Haluk Sargın ve Dr. Ekrem Orbay'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, özellikle desteği için asistan arkadaşım Dr. Züleyha Akkan ve Dr. Demet Özgil'e, gösterdikleri yardım ve destekleri için servis hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Bana her zaman her konuda destek olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Selda ÇELİK

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	39
BULGULAR	40
TARTIŞMA	44
SONUÇLAR	49
ÖZET.....	50
KAYNAKLAR	52

GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diabetes mellitus (insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus, NIDDM), genellikle plazma lipid ve lipoprotein profilindeki anormalliklerle birliktedir. Tip 2 diyabette sıklıkla, total ve çok düşük dansiteli lipoprotein-trigliserid (VLDL) yükselmiş, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-C) azalmıştır. Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterolü (LDL-C) ise normal veya yüksektir. Bu bozukluklar diabette en önemli mortalite nedenlerinden birisi olan aterosklerozun gelişiminde önemli rol oynarlar (75-77). Dislipidemiler genellikle aşikar hiperglisemi tablosu yerleşmeden önce gelişirler ve böylece hem diabetin hem de koroner arter hastalığı (KAH)'nın habercisi olabilirler. (38,39,45). KAH, diabetli erkek ve kadınlarda, genç yaştaki ölümlerin en sık sebebidir. Diabetik kadınlarda ömrün kısalması, menapoz öncesinde KAH'a karşı olan koruyucu etkinin kaybolduğunun işaretidir.

Hiperlipidemiler primer ve sekonder hiperlipidemiler olmak üzere iki grupta sınıflandırılırlar. Diabetes mellitus sekonder hiperlipidemilerin endokrin nedenleri içinde birinci sırada yer almaktadır (75). Bununla beraber obesite, renal yetersizlik, tiyazid grubu ilaçlar ve β -blokerlerin kullanımı gibi diabette sıkça rastlanan diğer nedenler de hiperlipidemilerin takip ve tedavisinde göz önüne alınmalıdır.

Tip 2 DM'ta glisemik denetimin iyi olması dislipidemilerde düzelme sağlar, ancak lipid tablosunu tümüyle normale döndürmez. Santral obesite ile birlikte hiperinsülinemi ve insülin rezistansının olduğu Tip 2 diabet hastalarında görülen dislipideminin düzeltilmesinde iyi glisemik kontrol genellikle yetersiz kalmaktadır.

Bu alışmada, Tip 2 DM' ta optimal glisemik kontrolün, lipid ve lipoproteinler üzerindeki etkisini farklı tedavi grupları üzerinde görmeyi hedefledik. Bu nedenle, OAD'ye sekonder yetmezlik gelişen hastalarda insüline geçildikten sonra lipid profilindeki değişiklikleri ve tedavide insülinle birlikte biguanide kullanımına devam edilmesinin lipid profiline etkisini saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Diabetes Mellitus (DM), insülinin tam veya kısmi eksikliği ile ortaya çıkan ve başta kan şekeri düzeyi olmak üzere karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluğu ile giden bir klinik tablodur (1,2).

DM en sık rastlanan metabolik hastalıktır (3). Gerçek sıklığını tesbit etmek, tanı standartlarındaki farklılığa bağlı olarak zorlaşmaktadır, fakat tanı kriteri açlık hiperglisemisi olarak alındığında %1-2 arasında olması olasıdır. Hastalık metabolik anormalliklerle ve böbrekleri, gözü, sinir sistemini ve tüm damarları etkileyen geç dönem komplikasyonlarla karakterizedir (3,4).

Hastalığın insidansı coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermekte olup en düşük insidans Japonya, Karaippler ve Güney Avrupa'da, en yüksek insidans ise İskandinav ülkeleri ve ABD de Pensilvanya eyaletindeki beyaz ırkta bildirilmiştir (5,6).

DİABET TANI KRİTERLERİ

DM klinik olarak polidipsi, polifaji, poliüri, pruritus, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa spesifik retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlarla şüphe edilebilir veya tanınabilir.

Semptomları ağır ve gros hiperglisemisi olan bir olguda tanıyı doğrulamak için izlenecek yol ile kan glukoz düzeyi normalin üst sınırında bulunan asemptomatik bir kişide izlenecek yol birbirinden farklıdır. Enfeksiyon, travma, myokard infarktüsü ve stress gibi akut durumlarda ortaya çıkan ağır hiperglisemi geçici bir durum olabilir. Bu nedenle DM tanısı için yeterli kabul edilmemeli, akut durum düzeldikten sonra

doğrulayıcı testlere gidilmelidir.

Diğer taraftan asemptomatik bir kişideki diyabet tanısı da kan glukoz düzeyinin bir kez normalin üzerinde bulunmasına dayanmamalı, en azından bir kez daha açlık veya herhangi bir zamanda ölçülen kan glukoz düzeyinin ya da OGTT'nin diyabetik sınırdaki bulunması ile tanı doğrulanmalıdır (7).

Diyabet tanısını kolaylaştırmak amacı ile kan glukoz ölçümü ve OGTT'den başka testlerin kullanımı uzun zamandır gündemdedir. Son 6-8 haftalık glisemi düzeyini yansıtmaması açısından glikozillenmiş hemoglobin (Hb A1C) in bu amaçla kullanılması düşünülmüş, ancak gerek çok yaygın kullanımının şimdilik mümkün görünmemesi gerekse henüz iyi standardize edilememesi nedeniyle rutin tanı testi olarak önerilmemektedir (8).

1980'lere dek diyabet tanı kriterleri ve sınıflamadaki farklılıklar değişik toplumlarda yapılmış çalışmalardan elde edilen epidemiyolojik verilerin karşılaştırılmasını güçleştiriyordu. Bu gerçekler diyabetin tanı kriterleri ve sınıflamasında standardizasyona gidilmesi gerekliliğine yol açmıştır. Buna göre DM ve diğer hiperglisemilerin tanısında 1997 ADA (Amerikan Diyabet Cemiyeti) kriterleri Tablo-1' de verilmiştir.

Tablo 1. DM ve Diğer Hiperglisemi Kategorilerinde Yeni Tanı Kriterleri (7)

	Glukoz Konsantrasyonu (mg/dl)			
	TAM KAN		PLAZMA	
	Venöz	Kapiller	Venöz	Kapiller
DM				
Açlık veya	>110	>110	>126	>126
2. saat glikoz	>180	>200	>200	>200
BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI (IGT)				
Açlık ve	<110	<110	<126	<126
2. saat glukoz	>120	>140	>140	>160
BOZULMUŞ AÇLIK GLİSEMİSİ				
Açlık ve	100-109	100-109	110-125	110-125
2. saat glukoz	<120	<140	<140	<160

Açlık plasma glukoz düzeyi 110 mg/dl altında olan ve diyabet açısından yüksek risk yaşıyan bireylerde belli aralıklarla OGTT yapılarak bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet aranmalıdır (9).

OGTT ENDİKASYONLARI

- 1) Diyabet ve gestasyonel glukoz intoleransının araştırılması amacıyla
- 2) Obesite ve ailede DM öyküsü bulunan kişiler
- 3) Ailesinde MODY tipi diabetik olan kişiler
- 4) İri bebek (doğum tartısı 4 kg'ın üstü) doğuran kadınlarda
- 5) Açıklanamayan nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner damar hastalığı ve periferik damar hastalığı olanlar.
- 6) Operasyon, stres, travma, infarktüs, diyabetojenik ilaç kullanımı, veya gebelik esnasında hiperglisemi ya da glikozüri saptanan vakalarda bu olaylar geçtikten sonra.

7) Sendrom X düşünölen vakalarda

8) Reaktif hipoglisemiye uyan yakınmaları olan kişiler

Tablo 2. Glukoz Toleransının Sınıflaması (ADA 1997)

	<u>Açlık Plasma Glukozu</u>
Normal	<110mg/dl
Bozulmuş açlık glukozu	>110mg/dl ve <126mg/dl
Diabet	>126mg/dl

	<u>OGTT sırasında 2. saat plasma glukozu</u>
Normal	<140mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı	>140mg/dl ve <200mg/dl
Diabet	>200mg/dl

DIABETES MELLİTUS'UN SINIFLAMASI

DM'un etyopatogeneğine yönelik yapılan araştırmalar DM'un doğası gereği heterojen bir hastalık olduğunu ortaya çıkarmıştır ve bu durum hasta popölasyonunun homojen olmamasını açıklamaktadır (3,4).

ADA tarafından 1997 yılında önerilen etyolojiye dayanarak yapılan yeni sınıflandırma tablo 3'de verilmektedir.

Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması (ADA 1997), (10)

1. Tip 1 Diabetes (B hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

a.İmmünojenik

b.İdiopatik

2. Tip 2 Diabetes: İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu ağırlıklı olarak neden olabilir.

3. Diğer spesifik tipler:

A: B hücre fonksiyonunda genetik defekt

1. Kromozom 12, HNF-1 alfa (MODY 3)
2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
3. Kromozom 20, HNF-4 alfa (MODY 1)
4. Mitokondriyal DNA

B: İnsülin etkisinde genetik defekt

1. Tip A insülin rezistansı
2. Leprechaunizm
3. Rabson-Mendenhall sendromu
4. Lipoatrofik diabet
5. Diğerleri

C: Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

1. Pankreatit
2. Travma/Pankreatektomi
3. Neoplazm
4. Kistik Fibrosis
5. Hemakromatosis
6. Fibrokalküloz pankreas

D: Endokrinopati

1. Akromegali
2. Cushing Sendromu
3. Glukagonoma
4. Feokromositoma

5. Hipertiroidizm

6. Somatostatinoma

7. Aldosteronoma

E: İlaç ya da kimyasallara bağlı

1. Vacor

2. Pentamidin

3. Nikotinik asid

4. Glukokortikoidler

5. Tiroid hormonu

6. Diazoksit

7. B adrenerjik agonistler

8. Tiazidler

9. Dilantin

10. Alfa interferon

F: Enfeksiyonlar

1. Konjenital rubella

2. Sitomegalovirus

3. Diğerleri

G: İmmün diyabetin bilinmeyen formları

1. Stiff-man sendromu

2. Anti insülin antikoru

H: Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar

1. Down sendromu

2. Klinefelter sendromu
3. Turner sendromu
4. Wolfram sendromu
5. Friedrich ataksisi
6. Huntington koresi
7. Laurence-Moon-Biedle sendromu
8. Myotonik distrofi
9. Porfiriya
10. Prader-Willi sendromu

PATOGENEZ

Tip 2 diabet sık rastlanan bir hastalıktır. Kuzey Avrupa'lı diyabet vakalarının %85'i Tip 2 diabetidir. Tip 2 diabetli vakaların çoğu asemptomatik olduğundan herhangi bir an içinde toplumdaki vakaların en az %50 sinin tanısız olduğu düşünülmektedir.

Heterojen bir hastalık olan insüline bağımlı olmayan diyabetin patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur.

Ayrıca son yıllarda Tip 2 diyabetin oluşmasında diğer bir görüş olarak primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezi ortaya atılmıştır (11). Normal sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda kronik fizyolojik öglisemik hiperinsülineminin insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (12).

Fakat tüm bunlara karşın tip 2 diyabetin oluşmasında en önemli iki

patogenetik faktör insülin eksikliği ve insülin direncidir.

Tip 2 diyabet tüm dünyada en sık rastlanan diyabet formudur. Genel olarak orta yaş grubu ve yaşlıların hastalığıdır.

TİP 2 DİYABET İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

1 .Yaşlanma: (13,14,15)

Birçok toplumda Tip 2 DM sıklığının yaşlanma ile paralel artış gösterdiği bilinmektedir.

2. Cinsiyet: (15,16,17,18)

Gelişmiş toplumların çoğunda önemli bir cinsiyet farkı bildirilmemiştir.

3. Genetik Faktörler: (13,19)

Monozigot ikizlerde Tip 2 diyabetin %90'a varan çok yüksek oranda konkordans göstermesi, genetik faktörlerin önemli ölçüde rolü olduğunu düşündürmektedir.

4. Ailevi Kümelenme: (15,19,20)

Ailede 1. derece akrabalarda diyabet bulunması diyabet riskini 2-6 misli arttırır. Ailedeki diyabetli birey sayısı arttıkça diyabet riski yükselir.

5. Genetik Belirteçler: (7,19)

Tip 2 diyabetin bazı HLA grupları ile ilişkili olabileceği bildirilmiş.

6. Şişmanlık ve Vücut Yağ Dağılımı: (14,19,21)

Obesite, Tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmanın yanısıra, kişide diabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Toplumsal araştırmalar diyabet gelişme riskinin beden kitle indeksinden (BKİ) başka vücut yağ kitlesi artışı ile de paralel olarak arttığını ortaya koymuştur.

7. Fiziksel İnaktivite: (19,22)

Fiziksel aktivitesi yüksek gruplarda, diyabet prevalansının daha az aktif gruplara göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

8. Diyet: (23,24)

Yağdan zengin, karbonhidrattan nispeten fakir diyetle beslenen bireylerde Tip 2 diyabete yakalanma riskinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir.

9. Cinsiyet Hormonları: (19)

Hiperandrojenizm, hiperinsülinemi, ve insülin direncinin birlikte olduğu polikistik over sendromunda diyabet prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir.

10. Alkol ve Sigara Kullanımı: (14,15,19)

Çalışmalarda istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır.

LİPOPROTEİNLER

Lipid terimi suda çözünmeyen, buna karşılık kloroform ve metanol gibi organik çözücülerde çözünen biyokimyasal maddeleri gösterir. Bunlar iki gruptur; Birinci grupta, asıl yapısını yağ asitlerinin oluşturduğu trigliseridler ve fosfolipidler oluşturur. İkinci grubu ise isopren birimlerinden sentezlenmiş olan steroller oluşturur. Bu ikinci grubun başlıca maddesi kolesteroldür (25).

Plazmanın tüm kompleks lipidleri (serbest kolesterol, trigliseridler, fosfolipidler), suda çözünmedikleri için kanda apolipoprotein veya apoprotein adı verilen spesifik proteinlere bağlanarak lipoproteinleri oluştururlar. Böylece lipidler, suda çözünür makromolekül kompleksleri olan lipoproteinler içinde taşınırlar. Lipidler kan gibi sıvı bir solvent içinde

çözünmedikleri için kolesterol ve trigliseridler fizyolojik değişkenler değildir ve hücrelerle direkt etkileşmezler. Lipoproteinler küresel bir partikül şeklinde olup hidrofobik nüveleri nonpolar trigliserid ve kolesterol esteri olan yağlardan, nüveyi çevreleyen polar yüzeyel tabaka ise çoğunlukla suda çözünebilir maddelerden oluşan tabii sürfaktanlar (fosfolipid ve serbest kolesterol) ile apolipoprotein denen özel proteinlerden meydana gelmiştir. Bu tabii sürfaktanlar lipoprotein partikülünü stabilize ederek, plazmada eriyik halinde kalmasını sağlarlar. İç lipid tabakası fosfolipid ve protein zarfına nonkovalent bağlar (hidrojen bağları ve Van der Waals güçleri) ile bağlıdır. Bu bağların gevşek olması lipidlerin serum lipoproteinleri arasında ve serum ile doku arasında yer değiştirmesini sağlar. Gene de bu bağlar lipoprotein komplekslerinin analitik metodlarla ölçülebilmesini sağlayacak kadar stabildir (25,37).

Lipid taşınmasında çeşitli roller üstlenen altı lipoprotein sınıfı bulunmaktadır. Plazma lipoproteinlerinin sentez edildiği başlıca yerler arasında barsak ve karaciğer bulunmaktadır. Lipoproteinler yoğunluklarına, elektroforetik devinimlerine ve içerdikleri apolipoproteinlere göre sınıflandırılırlar (27) .

Tablo 3. Lipoproteinlerin genel özellikleri (28,38)

Lipoprotein	Dansite (gr/ml)	Elektroforetik mobilite	Ortalama çap (nm)	TG(%)	Protein(%)
Şilomikron	<0.95	Orijin	75-1200	86	2
VLDL	<1.006	pre β	30-80	55	10
IDL	1.006-1.019	Pre β - β	25-35	23	19
LDL	1.019-1.063	β	18-25	5	22
Lp(a)	1.051-1.082	Pre β 1	25-35	5	36
HDL	1.063-1.210	β	5-12	3	48

ŞİLOMİKRONLAR

Özellikleri: Şilomikronlar, 10-1000 nm arasında değişen büyüklükleri ile en büyük lipoproteinlerdir. Yaklaşık %98 lipid, %2 protinden oluşur. Lipid kısmını başlıca trigliseridler (%85-90), kolesterol (%7), fosfolipid (%6) oluşturur. Diyet trigliseridleri, absorbe edildikleri ince barsaktan sistemil dolaşıma şilomikronlar ile taşınırlar. Şilomikronlar postprandial plazmada bulunurlar. Şilomikronemi piki yağlı bir yemekten 3-6 saat sonra oluşur ve daha sonra azalmaya başlar. İri çaplı oldukları için postprandiyal alınan plazmayı bulandırabilirler ve plazma bekletilirse çok hafif oldukları için üste çıkarak bir kaymak tabakası oluşturular. Şilomikronların plazmadan klirensleri oldukça hızlıdır ve yarı ömürleri 1 satten azdır. Normalde, 12 saatlik açlık sonrasında kanda şilomikrona rastlanmaz. Şilomikronlar çeşitli apolipoproteinler içerirler (apo-B 48,A-1, A-4, E ve C'ler). En belirgin apolipoprotein, molekül ağırlığı apo-B100'ün yaklaşık yarısına eşit (%48) bir apo-B şekli olan apo-B48'dir (25,27,28,30,33).

Kaynağı: Şilomikronlar ince barsak (duodenum ve proksimal jejunum) epitel hücreleri tarafından üretilirler. Diyet yağ ve kolesterolü, safra asidi miçelleri olarak, epitel hücrwesi membranlarının fırçamsı kenarına iletildiklerinde şilomikronların sentezine başlanır.Barsak epitel hücreleri tarafından tutulan serbest yağ asitleri ve monogliseridler barsak hücrelerinin apikal bölgesindeki düz endoplazmik retikulum içinde trigliseridlere çevrilirler. Büyük şilomikron partiküllerinin oluşumunda trigliseridlere çevrilirler. Büyük şilomikron partiküllerinin oluşumunda trigliseridlerle birlikte (barsak hücreleri tarafından emilen veya sentez edilen) fosfolipidler ve kolesterol de kullanılır. Şilomikronlar, bazı apolipoproteinlerin son karbonhidrat işlemlerinin yapıldığı Golgi apareyinde birikirler ve barsak hücrelerinin yan sınırından boşluğa verilirler. Şilomikronlar buradan mezenterik lenfe girerler, toraks kanalı

lenfine kadar ilerleyerek sonunda genel dolaşıma katılırlar. Yeni sentez edilen şilomikronlarda apo-B-48,A-1, ve A-4 (barsakta sentez edşlen apolipoproteinler) bulunmaktadır (27). Şilomikron salınımı için apo-B48 gereklidir. Lenf şilomikronları plazmaya girince apo-A'larını kaybederler. Apo-C'ler ve apo-E ise lenf ve kandaki lipoproteinlerden alınır (öncelikle HDL'den) (27,28)

Metabolizmadaki Sonu: Serbest yağ asitlerinin salınmasını katalize eden ve şilomikronları trigliserid bakımından fakir, bir ölçüde kolesterol açısından zengin şilomikron kalıntıları haline çeviren lipoprotein lipaz (LPL), dolaşımda bulunan şilomikronlar üzerine etki eder. Bu arada oluşan serbest yağ asitleri trigliserid şeklinde saklanarak ya enerji kaynağı olarak okside edilmek veya lipoprotein-trigliserid sentezinde yeniden kullanılmak üzere çeşitli dokular tarafından alınırlar. Şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından tutularak plazmadan temizlenir (27). Şilomikron kalıntılarının karaciğere tutulması apo-E'nin, hepatosit yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanması aracılığı ile olur. Yüzeye bağlanmış artık partikül, hepatosit içine çekilir ve lizozomlarda resptör aracılığı ile endositoz yolu ile parçalanır (31).

ÇOK DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİNLER (VLDL)

Özellikleri: VLDL ($d < 1.006$ g/ml), yapı ve kompozisyon olarak şilomikronlara benzerse de trigliserid içeriğinin dah az, kolesterol, fosfolipid ve protein içeriğinin daha fazla olması ile şilomikronlardan ayrılır. VLDL %85-90 lipid (%55 trigliserid, %20 kolesterol ve %15 fosfolipid) ve %10-15 proteinden oluşur. VLDL, şilomikronlardan daha küçüktür. (25-100 nm) ve protein bölümünde apo-C, E ve apo-B100 bulunur. VLDL'nin en belirgin apolipoprotein yapı taşı apo-B'nin hepatik formu olan apo-B100'dür. VLDL'nin pre- β veya α_2 elektroforetik devinimi bulunmaktadır ve bir zamanlar bunlar pre- β lipoproteinler adıyla anılmaktaydı (27,28).

Kaynağı: VLDL ve şilomikronlar arasındaki başlıca farklar, sentez yerleri ve taşıdıkları trigliseridin türüdür. VLDL en çok karaciğerde sentezlenir ve başlıca görevi endojen trigliseridi taşımaktadır. Ancak bazı VLDL' ler ince barsakta sentezlenir ve safra orjinli yağ asitler ile endojen kolesterolün reabsorbsiyonunda rol alırlar (28).

Diyette fazla karbonhidrat bulunduğu takdirde, karaciğerdeki TG sentezi artar. Karaciğer, karbonhidratları yağ asitlerine dönüştürür, yağ asitlerini de gliderol ile esterleştirerek TG' leri imal eder ve TG'leri de, VLDL'lerin nüvesinde kana salar. Böylece VLDL'lerin üretimi hepatositlere dah fazla yağ asidi götürülmesiyle stimüle edilebilir. VLDL, karaciğerde yapılan trigliseridin başlıca taşıyıcısıdır. VLDL'nin oluşturulmasında kullanılacak trigliserid ve fosfolipid, kaba ve düz endoplazmik retikulumda sentez edilir. Kaba endoplazmik retikulum tarafından sentez edilen apo-B 100 belirgin olarak düz endoplazmik lipidlerle birleşir. VLDL Golgi apareyinde işlenir ve büyük sekretuar veziküllerde toplanır. Daha sonra Disse boşluğuna geçerek buradan plazmaya girer. Şilomikronlar gibi VLDL'nin de, apo-E ve apo-C' lerini plazmaya girdikten sonra HDL' den aldığı ileri sürülüyor. VLDL'nin turnover hızı şilomikronlarda daha yavaştır ve yarı ömrü 2-4 saat kadardır (27,28,31).

VLDL partiküllerinin büyüklükleri değişiktir. Ufak VLDL partiküllerinin apo-C/apo-B oranı, büyüklere göre daha düşüktür. Lipoliz sonucu VLDL partikülleri daha da küçülür ve VLDL kalıntıları (artık=remnant) veya IDL (orta dansiteli lipoprotein) adını alır. IDL tanımı VLDL'nin LDL'ye dönüşürken ara ürün olmasından kaynaklanır. LPL enziminin VLDL'ye etkisi ile oluşan artıklar (remnanats), şilomikron artıklarının benzerleridir, fakat çapları daha küçüktür (25-30 nm) (şilomikron artıklarının çapları 80 nm). Yapılan çalışmalarda, küçük VLDL partiküllerinin IDL yolu ile LDL'ye dönüştüğü, büyük VLDL partiküllerinin

ise LDL'ye dönüşmeden IDL formunda plazmadan temizlendiği gösterilmiştir. Karbonhidrat nedenli hipertrigliseridemide VLDL partiküllerinin hem sayısı, hem de büyüklüğü artar ve buna bağlı olarak da LDL-C'de bir düşüş meydana gelir (28).

Metabolizmadaki sonu: VLDL trigliseridleri, LPL ve daha az ölçüde Hepatik Lipaz (HL)'ın etkinliği ile hidrolize edilirler. VLDL sürekli olarak kolesterol açısından giderek zenginleşen küçük partiküllere çevrilir. VLDL katabolizma ürünleri IDL olarak anılır. IDL apo-B100 ve apo-E' yi tutar ancak apo-C'lerin büyük bir kısmını kaybetmiştir. IDL HL'ın katıldığı son süreçle LDL'e çevrilir.

Vldl'nin yaklaşık %50'si LDL'e çevrilir. VLDL'nin geri kalan %50'si VLDL artıkları (IDL) olarak doğrudan doğruya karaciğer tarafından temizlenir (27).

ORTA DANSİTELİ LİPOPROTEİN (IDL)

Özellikleri: IDL (d_1 1.006-1.019 g/ml) normal koşullarda plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Büyüklük ve kompozisyon bakımından VLDL ve LDL arasında yer almaktadır. IDL'lerde hemen hemen eşit düzeylerde kolesterol ve TG bulunur. Başlıca protein yapıtaşları apo-B 100 ve apo-E'dir.

Kaynağı: IDL, lipazların etkisiyle plazmada meydana gelen VLDL katabolizmasının ürünlerini temsil eder ve LDL' nin yapı taşıdır.

Metaboizmadaki sonu: IDL ya HL tarafınadn işlenmeye devam edilir ya da apo-E aracılığıyla LDL reseptörü tarafından plazmadan çıkarılır. IDL genellikle bir tür VLDL artığı görülür ve aterojenik olarak kabul edilir (27).

DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİN (LDL)

Özellikleri: LDL ($d_{1.019-1.063}$ g/ml) plazmadaki majör kolesterol taşıyıcı partiküldür. Karaciğer dışı dokulara kolesterol taşır. Plazmadaki toplam kolesterolün yaklaşık %70' i LDL'de bulunmaktadır. LDL, yaklaşık %75 lipid (%35 kolesterol ester, %10 serbest kolesterol, %10 trigliserid ve %20 fosfolipid) ve %25 proteinden oluşmaktadır. Eser miktardaki apo-E dışında bu partiküllerde var olan tek protein apo-B100'dür. LDL'nin β -elektroforetik mobilitesi bulunmaktadır ve bir zamanlar β -lipoproteinler adıyla anılmışlardır (27). Büyüklük ve kompozisyonlarına göre çeşitlilik gösteren LDL'in, dansite gradiyent ultrasantrifüj ile yapılan çalışmalarda, hafif ve ağır olarak iki subfraksiyonu saptanmış ve ağır LDL'in prekürsörünün hafif LDL olduğu bildirilmiştir (28).

Kaynağı: LDL, lipazın aracılık ettiği VLDL hidrolizinin uç ürünlerini temsil eder. Ayrıca daha büyük VLDL partiküllerinin trigliserid açısından zengin çekirdeği ayrılınca, gereksinim fazlası yüzey yapıtaşlarının HDL'e transfer edilmesiyle yüzey lipidleri ve proteinleri yeniden şekillendirilir. Bunun sonucunda apo-B100 dışında hemen hiçbir apolipoprotein bulunmadığı, küçük ve kolesterol bakımından zengin bir partikül olan LDL meydana gelir (27).

Metabolizmadaki sonu: LDL'nin yaklaşık %75'i karaciğer parankim hücreleri tarafından alınmaktadır. Diğer birçok doku küçük miktarlarda LDL alır. Bu alımın yaklaşık 2/3'sine LDL reseptörü aracılık eder. Alımın geri kalan bölümü yeterince tanımlanmamış ve reseptörün aracılık etmediği bir süreç ile yapılır. LDL aterojen bir lipoproteindir (27).

YÜKSEK DANSİTELİ LİPOPROTEİN (HDL)

Özellikleri: HDL; HDL1, HDL2 ($d=1.063-1.125$ g/ml), HDL3 ($d=1.125-1.21$ g/ml) gruplarına ayrılmıştır. HDL1 kantitatif olarak önemsiz bir fraksiyondur. Apo-E içeren HDL'e HDL1 adı verilir. Plazmadaki apo-E'nin yaklaşık 550'si HDL1 fraksiyonunda bulunmaktadır. HDL'nin diğer sınıflarında apo-E yoktur. Dolayısıyla LDL resptörü ilr birleşemezletr. HDL bir apo-E ve apo-C deposu olarak işlev görür. HDL; yaklaşık %50 lipid (%25 fosfolipid, 515 kolesterol ester, %5 serbest kolesterol ve %5 trigliserid) ve %50 protein içerir. HDL'in başlıca apolipoproteinleri apo-A1 (%65), apoA2 (%25) ve dah düşük miktarlarda apo-C ve apo-E'dir. (13)Apo-A1/apoa2 oranı, hem HDL2 hem de HDL3'de 3/1'dir. Her ne kadar HDL2 proteinin %3-5'i, HDL3 proteinin ise %1-2'si apo-C ise de, açlık plazmasındaki toplam apo-C'nin yalaşık yarısı HDL'de bulunur. Apo-C VLDL ile HDL arasında çift taraflı olarak transfer edilir. Bu nedenle HDL, lipoliz esnasında VLDL ve şilomikronlardan açığa çıkan Apo-C'ler için bir depo görevi görür. Daha sonra bu apo-C HDL'den tekrara geri alınır (28). HDL'nin α -elektroforetik devinimi vardır ve önceleri α -lipoprotein adıyla anılmıştır.

Kaynağı: HDL sentezine ait başlıca 3 kaynak bulunmaktadır.

1-Karaciğer, 'olgunlaşmamış HDL' (nascent HDL) adı verilen bir apo-A1 fosfolipid riski salgılar.

2-Barsaklar da nascent HDL sentez edebilir.

3-'HDL' şilomikronlardan ve VLDL'den gelen yüzey maddesinden türetilir. Şilomikronlar ve VLDL, LPL tarafından etkilenecek, trigliseridzenengin çekirdeği hidrolize olur. Bu şekilde ortaya çıkan fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşan yüzey maddesi apo-A1 ile birlikte küçük HDL diskini şekillendirir (27). Başlıca karaciğer ve bir miktar ince

barsak epitelinde sentezlenen 'nascent HDL' elektron mikroskopunda 'bilayer' diskler şeklinde görülür. Bu yeni 'nascent HDL' partikülünde apo-E, apo-A1, apo-A2, fosfolipid ve esterleşmemiş kolesterol (serbest kolesterol) bulunur (31).

Metabolizması: Hücrelerin membranları yapılıp yıkılırken, hücreler ölüp yenilenirken esterleşmem, iş kolesterol plazmaya salınır ve bu kolesterol HDL'e girer. Esterleşmemiş kolesterol daha sonra bir yağ asidi ile birleşir; bu esterleşme reaksiyonu, plazmadaki lesitin-kolesterol açıltransferaz (LCAT) tarafından katalize edilir ve kolestreol esteri meydana gelir. Daha fazla kolesterol esterleştikçe 'nascent disk' HDL3 adı verilen küçük bir partikül haline dönüştürülür. (küçük olgun HDL). HDL3 serbest kolesterolün mükemmel alıcılarıdır, alınan ve estereştirilen serbest kolesterol miktarı arttıkça, partikülün boyutu büyür ve HDL2 meydana gelir. HDL2 kolesterol esteri bakımından daha da zenginleşir ve apo-E edinerek HDL1'i meydana getirir. Düşük düzeylerdeki apo-E içeren HDL1 kolesterol esterini doğrudan karaciğere ulaştırır, fakat bu yol CETP (kolesterol ester transfer proteini) yoluna göre önemsizdir. Kolesterol esterlerini karaciğere ulaştıran başlıca yol CETP yoludur. HDL2'nin yüzeyinde oluşan kolesterol esterleri, CETP aracılığıyla düşük dansiteli lipoproteinler (özellikle VLDL, IDL)'e nakledilir ve en sonunda LDL'e verilir. Böylece oluşan bir siklusla LDL, kolesterolü ekstrahepatik hücrelere verir ve kolesterol, HDL yolu ile, ekstrahepatik hücrelerden LDL'e geri döner. CETP kolesterol esterlerini VLDL'e transfer ederken buna karşılık olarak trigliseridleri HDL2'e geçirir. TG' den de zenginleşmiş HDL2' nin TG' leri ve fosfolipidleri ise HL enzimi tarafından hidrolize edilerek bu partikülleri HDL3 haline dönüştürür. Karaciğer ve barsaktan HDL prekürsörleri olarak sentez edilen 'nascent HDL' kolesterolden fakirdir ve periferik dokulardan kolesterol çekebilirler; bu bakımdan HDL kolesterolün

periferik dokulardan karaciğere taşınması (reverse cholesterol transport) için önemlidir. HDL ile karaciğere gelen kolesterol, ya doğrudan doğruya ya da safra asidlerine çevrilerek, safra ile atılır (25,27,28,31).

HDL antiaterojeniktir. HDL düzeyleri ile KAH riski arasında ters bir korelasyon olmasının nedeni dokulardan kolesterolü mobilize etme kapasiteleri ile ilgilidir. Genel olarak HDL ve VLDL konsantrasyonları arasında karşılıklı bir ilişki vardır. Yüksek karbonhidratlı diyet alımı sonucu görülen HDL konsantrasyon düşmesinin, artmış katabolizmaya bağlıdır (28,31).

Metabolizmadaki Sonu: HDL'lerin katabolizma yolu bilinmemekle beraber karaciğerin yanında, periferik dokuların da önemli rolleri olduğu tahmin edilmektedir (31).

İNSÜLİN VE METABOLİK ETKİLERİ

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarının β hücreleri tarafından sentezlenen polipeptid yapıda anabolik etkili bir hormondur. İki disülfid köprüsüyle birbirine bağlı A ve B adındaki iki polipeptid zincirinde bulunan 51 aminoasitten oluşmuştur. Önce preproinsülin şeklinde sentez edilip, proinsüline dönüşür. Proinsülin de c-peptid ile insüline parçalanır. Kanda c-peptid ölçümü, endojen insülin miktarı hakkında bilgi verir (2).

a) *Karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri:*

Birçok dokuda (iskelet kası ve yağ dokusu gibi) glukozun hücre içine alımı insüline bağlıdır. İnsülin glukoz taşıyıcılarının hücre içi depolardan hücre yüzeyine hareketini sağlayarak, glukoz alımını kolaylaştırır. Hepatositler, eritrositler, sinir sistemi hücreleri, intestinal mukoza, renal tubulus ve kornea hücreleri ise glukoz alımı için insüline gerek duymazlar.

İnsülin ayrıca karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek, glukojen sentezini artırır. Bu etkileri sonucunda kan glukoz konsantrasyonunda düşme gözlenir.

b) Lipid metabolizası üzerine etkileri:

İnsülin verilmesinden birkaç dakika sonra yağ dokusundan yağ asidi salınmasında belirgin bir düşme görülür.

1-Trigliserid yıkımında azalma: İnsülin, yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerinin düzeyini azaltır.

2-Triasilgliserol sentezinde artma: İnsülin, glukozun yağ hücreleri içine taşınımını ve metabolizmasını artırır. Böylece triasilgliserol sentezi için substrat olan gliserol-3- fosfat sağlanmış olur. İnsülin ayrıca yağ dokusunun lipoprotein lipaz aktivitesini de artırır, esterifikasyon için gerekli yağ asitleri de sağlanmış olur.

c) Protein sentezi üzerine etkileri: İnsülin, çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır.

Tip 2 DIABETTE LİPOPROTEİN DEĞİŞİKLİKLERİ
LİPOPROTEİN DEĞİŞİKLİKLER

VLDL ↑

- TG ve ApoB'nin artmış üretimi
- TG ve ApoB' nin azalmış klirensi
- Artmış TG/Apo B oranı

→ LDL ↑

- LDL ApoB'nin artmış üretimi
- Azalmış reseptör aracılı klirens
- Artmış Tg içeriği
- Glikasyon
- Oksidasyon

HDL ↓

- Artmış Apo A klirensi
- Azalmış HDL2 oranı
- Artmış TG içeriği
- Glikasyon
- Azalmış kolesterol geri taşıma kapasitesi

Diabetik dislipidemi olarak tanımlanan lipid anormallikleri, TG düzeyinde yükselme (VLDL artışı), HDL düzeyinde azalma, LDL kolesterol düzeylerinde orta derecede artış ile karakterizedir. LDL bazen normal olabilir.

Tip 2 DİABETTE TRİGLİSERİD VE VLDL

Tip 2 diabetli olgularda görülen en karakteristik lipid bozukluğu VLDL artışının neden olduğu hipertrigliseridemidir. Tip 2 diabet genellikle plasma total TG ve VLDL –TG düzeylerinde %50-100'lük yükselme apar. Bu yüzden total TG konsantrasyonları 350-400 mg/dl'den yükek olan Tip 2 diabetli kişilerin ayrıca lipoprotein metabolizmasında genetik bozukluklara sahip olması olasıdır (38).

Diabet durumundaki organizmada insülin yetersizliği nedeniyle insüline hassas adipoz depolardan yüksek miktarda gliserol ve yağ asidi perifere verilir. Karaciğere gelen serbest yağ asitlerinin bir kısmı oksidasyon veya keton cisim sentezinde kullanılırken, bir kısmı da triasilgliserole dönüşür ve VLDL olarak paketlenerek kana verilir.

Bundan başka Tip 2 diabette LPL aktivitesinde azalma sonucu plasmadan VLDL temizlenmesi yavaşlamıştır. Tip 2 diabetli hastaların postheparin plazmalarında ölçülen LPL genellikle normal sınırlar içinde olup, adipoz dokusunun LPL'da ise azalma mevcuttur (39,40-42)

Ciddi insülin yetersizliğinde, LPL aktivitesi azalarak diabetik lipemi sendromu yapar. Diabetik lipemi (süt görünümünde plasma), kontrol altına alınmamış diyabetin bir belirtisidir. Erken tanı ve insülin tedavisi ile geriler (43,44).

Tip 2 diabette VLDL'nin aşırı üretimi ile hiperinsülinemi arasında korelasyon bulunmuştur. Ancak insülin konsantrasyonları eşik seviyesinin üzerine çıktığı zaman VLDL üretimi ya da sekresyonu engellenebilir. VLDL ve insülin rezistansı arasında önemli ilişkiler öglisemik klamp tekniği ile insülin konsantrasyonlarına bağlı olmadan ölçülmüş ve yükselmiş VLDL'in tek başına insülin konsantrasyonlarından ziyade insülin rezistansı ile direkt ilişkili olabileceği gösterilmiştir (38).

Tip 2 diabette lipoprotein subfraksiyonlarının kompozisyonunda da çeşitli değişiklikler oluşmaktadır. Özellikle daha şiddetli hiperglisemiye sahip diyabetiklerde büyük trigliseridden zengin VLDL1 subfraksiyonunu yüksek buluruz. Sonuç olarak; insülin rezistansı hipertrigliseridemiye neden olduğu gibi, hipertrigliserideminin de tek başına özellikle VLDL partiküllerinin kompozisyonu değiştiğinde, insülin aktivitesini bozması ve insülin rezistansına yol açması mümkündür (38).

Ayrıca VLDL bileşimi yüksek ApoE/ApoC ve düşük Apo 2/ ApoC 3 oranı gösterir. Apo C3 LPL aktivitesini ve aynı zaman da VLDL kalıntılarının karaciğer tarafından alınmasını önleyebilir (39). VLDL-Apo B yükselmesi genellikle hipertrigliseridemiye eşlik eder. Tip 2 diabetli hastaların eşit derecede şişman nondiyabetik hastalarla karşılaştırıldığı çalışmalarda, yüksek VLDL ApoB üretiminde primer faktör olarak aşırı vücut yağı sebep olarak gösterilmiştir (42).

Tip 2 DİABET VE HDL

Tip 2 diabetli hastalarda hemen hemen VLDL konsantrasyonlarındaki artış kadar yaygın görülen bir lipid bozukluğu, HDL kolesterolün plazma konsantrasyonlarındaki azalmadır (38). Her iki cinste HDL ve TG arasındaki ters ilişki çalışmalarla gösterilmiştir. Ağır hipertrigliseridemi olan diyabetiklerde en düşük HDL düzeyi vardır. Bunlar daha çok yaşlı ve obez kişilerdir.

Hem hipertrigliseridemi hem de HDL kolesterolü düşüklüğü durumunda insülin direncini yansıtan immünoreaktif insülin düzeyi yüksekliği söz konusudur ve hipertrigliseridemini nedeni olasılıkla bu yüksekliktir (46). Buna karşılık HDL düşüklüğünün nedeni daha az anlaşılabilmektedir. Çünkü hiperglisemi ve hipertrigliseridemini tersine bu durum, insülin tedavisine her zaman cevap vermemektedir. HDL konsantrasyonları özellikle de HDL2, lipolitik process süresince arttığından dolayı, Tip 2 diabetli hastalarda HDL konsantrasyonları ile lipoprotein lipaz aktivitesi arasında önemli bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Artmış HDL klirens bulgusu, düşük VLDL klirensi ve düşük LPL aktivitesi ile uyumludur. Tip 2 diabette HDL üretimi düşük LPL aktivitesi nedeni ile azalmıştır (38). Hepatik lipaz enzimi, HDL metabolizmasında anahtar rol oynadığından dolayı, Tip 2 diabette artmış hepatik lipaz aktivitesi de HDL konsantrasyonlarındaki azalmaya katkıda bulunabilir. Düşük HDL -C genellikle HDL2 deki düşüklüğü yansıtır.

HDL'de kompozisyonel değişiklikler de görülür. LDL' de olduğu gibi Tg içeriği artmıştır. HDL'in majör komponenti olan Apo-A1 Tip 2 diabetli hastalarda düşük bulunabilir (39). LPL eksikliğinin tedavi edilmemiş Tip 2 diabette, HDL'deki bu yapısal değişikliklerden sorumlu olabileceği düşünülür.

DIYABETİK MİKROANJİYOPATİ VE DİSLİPİDEMİ

Diyabetik mikroanjiyopatik değişiklikler, genelde diyabete has ve tesbit edildiğinde diyabet varlığını akla getiren patolojik damar bozukluklarıdır (47,48,49).

Klinik olarak bütün mikrovasküler kan damarları tutulmasına rağmen sadece retina, renal glomerulus ve muhtemelen büyük sinirlerde önemli patolojik değişiklikler olur.

Hiperlipidemi damar duvarı üzerindeki diyabetik etkileriyle bu patolojilere katkıda bulunur. Diyabet lipid metabolizmasını bozduğu ve kan lipidlerini yükselttiği oranda aterosklerotik lezyonlar erken başlamakta ve hızlanmaktadır.

Hiperlipideminin yalnızca damar duvarı üzerindeki diyabetik etkileriyle değil, ayrıca hiperkoagülabilité ya da hipofibrinoliz durumuna yol açması nedeniyle de diyabetik mikroanjiyopati gelişimine katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır.

Diyabetik retinopatili kişilerde, serum lipid düzeylerinin yüksek olması sert eksuda gelişme riskini arttırmaktadır. Retinal sert eksudaların miktarının fazla olması görme kaybı ile doğru orantılıdır. Serum lipid düzeylerinin azaltılmasının sert eksuda oluşumunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (50).

Teorik olarak lipidler, sitokinler aracılığı ile oluşan zedelenmeyi ve makrofajların toplanması ve çoğalmasını arttırmırlar. Krolewski ve arkadaşları tarafından yapılan, serum kreatinini 2 mg/dl'nin altındaki süregelen mikroalbuminüri olan 400 hastayı içine alan çalışmada, yüksek serum kolesterolünün bağımsız risk faktörü olarak böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Lipid düşürücü tedavilerin böbrek koruyucu etkileri bildirilmiştir.

Diyabetik nöropatinin potansiyel risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada.kolesterol düzeyleri nöropatili olan ve olmayanlarda farklı bulunmamıştır (51). Multivaryant analizlerde vibrasyon eşiği ile lipit veya lipoprotein parametreleri arasında teke tek bir bağlantı saptanmamıştır.

DİYABETİK MAKROANJİYOPATİ VE DİSLİPİDEMI

Lipoprotein yapı ve fonksiyonunda diyabete bağlı değişiklikler, lipoproteinleri daha aterojenik hale getirebilir. Bu da diyabete has artmış kardiovasküler riske katkıda bulunur. Diyabetli hastalarda, sol ana koroner arter ve tutulan diğer majör koroner arterlerde daralmanın daha fazla olduğu ve aterosklerotik lezyonların dağılımının daha yaygın olduğu gösterilmiştir.

Tip 2 DİABETTE TEDAVİ

Tip 2 diabette hiperglisemi tedavisinin amaçları şunlardır;

1. Semptomların iyileşmesi
2. Akut komplikasyonların oluşumunu engellemek
3. İyi oluş hissini vermek ve hayat kalitesini düzeltmek
4. Kronik komplikasyonların oluşumunu engellemek veya azaltmak

İlk 3 amacı başarmak için Amerikan Diabet Derneği tarafından belirtilen plazma glukoz değerleri Tablo 4'de gösterilmiştir (54).

Tablo 4. Tip 2 DM'ta Glisemik Kontrolün Biyokimyasal Göstergeleri

Biyokimyasal index	Normal	Kabul Edilebilir	Başarısız
Açlık plazma glukozu mmol/l(mg/dl)	6.4(115)	7.8(140)	>11.1(>200)
Postprandial (2.saat) plazma glukozu mmol/l(mg/dl)	7.8(140)	11.1(200)	>13.1(230)
HbA1c	6	8	>10

Kronik komplikasyonların oluşumunu engellemek için plazma glukozunun normale yakın sınırlara getirilmesinin bunu başarıp başaramayacağı konusu tam aydınlatılamamıştır. Bu sebepten Tip 2 diabetli hastalarda plazma glukozunu kabul edilebilir düzeylere getirmek yeterli sayılabilir. Bununla birlikte, normale yakın glisemik kontrol mümkün olduğu takdirde yapılmalıdır.

Kronik hastalıkların tedavisindeki güncel strateji, hastanın hastalığı konusunda bilinçlendirilmesi için eğitim verilmesidir. Eğitim uygulanan diyabetli hastaların, hastalıklarının kontrol altına alındığı ve komplikasyonlarının %50 ve daha fazla oranlarda azaldığı çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Tip 2 diabetli hastalarda diyet programı ve kilo kontrolü eğitimde özel bir yer tutar. Az miktarda bile olsa verilen kilonun çok yaralı olduğu, glukoz kontrolünün mantığı ve potansiyel komplikasyonlar hastaya anlatılmalıdır. Oral hipoglisemik tedavi alacak hastalara, medikasyonun etki mekanizması, istenmeyen etkileri ve zamanla bu ilaçlara birçok hastanın cevap vermediği ve insülin terapisine ihtiyaç olabileceği açıklanmalıdır (52).

Tip 2 diabette tedavinin temeli beslenmeye dayanır. Bu hastaların %80-90'ı obez ve kilo vermelerini sağlamak ilk gaye olmalıdır. Kalori alımının kısıtlanması daha başlangıçta glisemik kontrol üzerinde önemli bir

etki yapar, ilerleyen günlerde belirgin kilo kaybı insüline rezistansın azalmasında ve azalmış kan glukoz seviyelerinin devam ettirilmesinde uzun süreli bir etkiye sahiptir. Hastanın mutlaka ideal ağırlığına getirilmesi hedef alınmamalıdır. Diyetle total kaloringin %50-60'ı karbonhidratlardan, %15-20'si proteinlerden ve %30'dan daha azı da yağlardan oluşmalıdır.

Önceki yıllarda poliansatüre/satüre oranı 0.8'den büyük olan diyetlerin LDL seviyelerini azalttığı görülmüştür. Ancak bu tip diyetlerde HDL seviyeleri de azalmaktadır. Hatta poliansatüre yağların muhtemelen aterojenik etki yapan LDL oksidasyonuna sebebiyet verdiği ileri sürülmüştür. Buna karşın satüre yağların yerine, monoansatüre yağ kullanıldığı zaman, LDL'nin artmadığı ve HDL kolesterol düzeylerinin daha az düştüğü saptanmıştır. Bu bilgilerin ışığında, günlük kaloringin %30'u yağ olan diyabetik hastaya <%10 satüre, %6-8 poliansatüre ve geri kalanı da monoansatüre yağ olarak verilmelidir.

Efor ve egzersiz uygulaması yapmak diyabetik hastaların tedavi programında insülin,oral antidiyabetik ve diyet ile birlikte önemli bir yer almaktadır (53). Tip 2 diabetli hastalarda egzersizin glisemik kontrolü ve insülin hassasiyetini düzelttiği ve oral hipolisemik ajan ve insülin ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Proliferatif retinopati ve nöropatisi olan özellikle yaşlı hastalarda ağır egzersizden kaçınılmalıdır (52).

Genel olarak 4-12 haftalık diyet tedavisi denenmesinden sonra, açlık glukoz konsantrasyonu 140 mg /dl'nin altına düşmez veya postprandial değerler 200 mg/dl'nin üzerinde kalırsa oral ajanların kullanımı düşünülmelidir (52).

OAD grubu ilaçlar başlıca etki mekanizmalarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler:

1) İnsülin salgılatıcı ajanlar (sekretogoglar): Sülfonilüreler ve benzoik asit türevleri

2) İnsüline duyarlılığı arttıran ilaçlar (sensitizerler): Biguanidler ve thiazolidinedion türevleri

3) Glukozun emilimini yavaşlatan ilaçlar: Alfa glukozidaz inhibitörleri

4) Tip 2 diabet tedavisinde kullanılmaya aday diğer ajanlar

Kullanılan ajanların hiperglisemiye değişik mekanizmalarla azaltmaları, bu ajanlardan birinin Tip 2 diabetli bazı hastalarda diğerlerine göre daha başarılı olabileceğini, ancak plazma glukoz düzeyini düşürmek için farklı mekanizmalardan yararlanmak üzere bu ajanların kombine edilerek kullanımının, tek bir ajan kullanımına göre daha iyi sonuçlar verebileceğini göstermektedir (54).

SÜLFONİLÜRELER

Sülfonilüreler, NIDDM'un tedavisinde 1955 yılından beri kullanılmaktadır (54). Birinci kuşak; tolbutamid, asetohekzamid, tolazamid, klorpropamid'den oluşur. İkinci kuşak ilaçlar ise; gliburid (glibenklamid), glipizid, glüklazid, glibornurid ve glimepirid dir. Bu grubun kullanıma girmesinden sonra birinci jenerasyonun kullanımı azalmıştır.

İkinci jenerasyon sülfonilürelerin intrensek antidiyabetik aktivitesi daha fazladır. Bu ilacın sülfonilüre reseptörüne affinitesiyle ilişkili bir durumdur (54). Daha düşük dozda kullanıldıklarından dolayı, daha az yan etkiye sebep olma avantajlarını taşırlar.

Sülfonilüreler etkilerini esas olarak pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunu arttırmak yoluyla yapmaktadırlar. İnsülin sentezi üzerine etkileri yoktur. Dolayısıyla pankreasın yeterli insülin rezervi yoksa

etkili olamazlar. İnsülin salınımını arttırıcı etkilerini beta hücre membranındaki spesifik resptörlerine bağlanıp, ATP bağımlı potasyum kanallarını inhibe ederek gerçekleştirirler.

Obez olmayan, diyet ve egzersize rağmen kan şekeri kontrol altına alınamayan Tip 2 diabetlilerde, son zamanlarda beklenmeyen kilo kaybı veya ketoza eğilim yaratacak bir durum yoksa, seçilecek birincil tedavi ajanı sülfonilüre preperatlarıdır. Diyabet süresi 5 yıldan az olanlar sülfonilürelere daha iyi yanıt verirler (55,56).

Sülfonilürelerin Kontrendikasyonları (54)

1. IDDM
2. Pankreas yıkımı veya cerrahi olarak çıkarılması
3. Gebelik, laktasyon
4. Büyük cerrahi veya travma
5. Akut ketoasidoz, hiperosmolar nonketotik koma
6. Sülfonamid allerjisi
7. Karaciğer veya böbrek yetmezliği
8. Ağır enfeksiyonlar
9. Ciddi hipoglisemi gelişmesine eğilimli hastalar

Tip 2 diabetli hastalarda anormal serum lipid ve lipoprotein değerleri üzerine sülfonilüre tedavisinin etkilerini değerlendiren çalışmalar, artmış olan serum VLDL, total TG ve LDL kolesterol değerlerinin azaldığını (57-62), serum lipoprotein lipaz aktivitesinin ise arttığının göstermiştir (40,42). Sülfonilüre tedavisi ile önceden az olan HDL seviyelerinde hiç değişme olmaması, artma veya azalma olması gibi birbirini tutmayan sonuçlar elde edilmiştir.

Sülfonilüre tedavisinin Tip 2 diabetli hastaların serum ve lipid ve lipoprotein değerleri üzerine etkilerinin, insülinin etkileri ile karşılaştırılması, bu etkilerinin sağlamış oldukları glisemik kontrolden kaynaklandığını ve sülfonilürelerin lipid veya lipoprotein metabolizması üzerine spesifik etkilerinin olmadığını gösterir (40,61)

Benzer şekilde sülfonilürelerin mikro ve makrovasküler komplikasyonlar üzerine kan şekeri kontrolünden bağımsız direkt bir etkisi olduğunun söylenmesi de güçtür.

Yeni tanı olan Tip 2 diabetli hastaların %15-20'si sülfonilürelere cevap vermezler (primer yetersizlik). Bu hastalardan zayıf olanlar, aslında çoğunlukla yavaş seyirli Tip 1 diyabet olgulardır ve bu hastalarda kısa zamanda insülin gereksinimi kendini belli eder (63). Sülfonilüre grubu ilaçlarla başlangıçta kan şekeri regüle olan hastalarda, her yıl %5-10 vakada ilaca yanıtızsızlık gelişir. (sekonder yetersizlik) (54,64). Tam bir fikir birliği olmamakla birlikte, sülfonilüre ile en az 6 ay boyunca iyi bir metabolik kontrol sağlanmış bir Tip 2 diabet olgusunda, en az 4 haftalık maksimal dozda sülfonilüre kullanılmasına rağmen, kabul edilebilir metabolik kontrol sağlanamaması durumu sekonder yetersizlik olarak tanımlanır.

SEKONDER YANITSIZLIK NEDENLERİ (65)

Hastayla ilişkili faktörler

1. Aşırı beslenme ve kilo alma
2. Hasta kompiansının zayıf olması
3. Fizik aktivite azlığı
4. Ameliyat, akut myokard infarktüsü gibi stress faktörü
5. Hipertiroidi, infeksiyon gibi eşlik eden hastalıkların olması

Hastalıkla ilişkili faktörler

1. Beta hücre fonksiyonlarının azalması
2. İnsülin direncinin artması

Tedaviyle ilişkili faktörler

1. Yetersiz ilaç dozajı
2. Kronik sülfonilüre maruziyetine desensitizasyon gelişmesi
3. Hiperglisemi nedeniyle drogun yetersiz emilimi
4. Diyabetojenik ilaç kullanımı

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında, başlangıç açlık plazma glukozu ne kadar yüksekse, sülfonilürelerin yetersiz kalma ihtimallerinin o oranda daha fazla olduğu saptanmıştır (54).

Beta hücre fonksiyonlardaki yetersizliğin ağırlaşması Tip 2 diabetesin doğal seyrinin bir parçasıdır ve ileri boyutlara ulaşırsa tek başına sülfonilüre tedavisine yanıt alınmaz.

BETA HÜCRE DİSFONKSİYONUNA YOL AÇAN NEDENLER (66)

1. İnsülin gen ekspresyonunun azalması
2. Beta hücre replikasyon yeteneğinin azalması
3. Zamanda adacıklarda amiloid birikimi

Sülfonilüre kullanımında sık yapılan hatalar, bu ilaçlarla tedaviye geç başlanması, gereğinden fazla süre kullanılması ve yüksek dozlar verilmesidir. Bu ilaçlarda doz-cevap ilişkisi lineer değildir ve yüksek dozlarda ilacın etkinliği azalmakta hatta kan şekeri regülasyonu daha da bozulmaktadır. Bu durumun sülfonilüre dozundaki artışın reseptörlerde

down regülasyona yol açması sonucu ortaya çıktığı sanılmaktadır.

Sülfonilüre tedavisi, hastaların az fakat önemli bir bölümünde normale yakın remisyon meydana getirebilir. Eğer ilaç kesilirse, bu remisyon 12 aydan fazla sürebilir. Normale yakın remisyonunda olan hastalarda ilacı kesmek mi yoksa küçük dozda devam etmek mi avantajlıdır konusu iyi bilinmemektedir (54).

Sülfonilürelerin normal veya kabul edilebilir glisemik kontrolü sağlayamadığı koşullarda, antidiyabetik ilaçların kombinasyonu veya oral ilaçların terkedilerek insülin tedavisinin başlanması gerekir (54).

1) Sülfonilüre alfa-glikozidaz İnhibitörü Kombinasyonu:

Açlık düzeylerinden çok tokluk glisemi düzeyleri kontrol altına alınamayan hastalarda kullanılabilir. Bu tedavinin eklenmesiyle HbA1C düzeyinde yaklaşık %0.6 civarında azalma sağlanabilir (54).

2) Sülfonilüre Biguanid Kombinasyonu:

İnsülin direnci olduğu düşünülen, diyetle uyumu iyi olmayan obez vakalarda tercih edilebilir. Sekonder sülfonilüre yetersizliği olan 40 yaş veya üzerindeki hastalarda tedaviye metformin eklenmesi ile hastaların %50' sinde yeterli glisemik kontrol sağlanmıştır (67).

3) Sülfonilüre-İnsülin Kombinasyonu:

Yeterli endojen insülin rezervine sahip Tip 2 diabetlilerde sülfonilüre tedavisine düşük dozda insülin eklenmesiyle hastaların %20-30'unda glisemi düzeyinde belirgin düzelme sağlanabilir (68). En tercih edilen kombinasyon gündüz sülfonilüre+gece insülin tedavisidir. Gece verilen insülinde beklenen ana etki karaciğer glukoz üretimini baskılayarak açlık glisemi düzeylerini düşürmesidir. Hastanın gece öğünü öncesine 0.1-0.2 Ü/kg dozunda orta etkili insülin eklenir ve yeterli yanıt alınıncaya kadar

3-4 günde bir 2-3 ü arttırılır. Gece dozu 0.4-0.5 Ü/kg'ı aşıyorsa günde iki doz veya daha sık aralıklarla insülin tedavisine geçilir ve bu durumda genellikle sülfonilüre kesilir.

4) Tek Başına İnsülin Tedavisi:

Kombinasyon tedavileri ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan ve bazal açlık c-peptid düzeyi düşük (<0.6 ng/ml) vakalarda endojen insülin rezervinin yetersiz olduğu düşünülerek insülin tedavisine geçilir.

METFORMİN

Biguanidler 1950'li yıllarda beri tip2 diyabetlilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Metformin bu ailenin klinikte en çok kullanılan üyesidir.

Özellikle insülin direnci bulunan, obez, diyetle uyumu yeterli olmayan Tip 2 diabetli hastalarda tercih edilmelidir (69) Tip 2 diyabetlilerde kan glukoz seviyelerini düşürürken, normal kişilerde herhangi bir değişim oluşturmaz. İnsülin sekresyonunda artışa yol açmaz, ancak endojen insülin sekresyonu olmayan hastalarda etkisizdir.

Metforminin Muhtemel Etki Mekanizmaları

1. İştahsızlığa sebep olur
2. Glukozun barsaklardan emilimini azaltır.
3. Hepatik glukoz üretimini azaltır.
 - a- Doğrudan etkisiyle
 - b- İnsülinin etkisini kuvvetlendirmek
4. Kas ve yağ dokusunda glukoz uptake ini arttırır.
 - a- Doğrudan etkisiyle

b- İnsülinin resptörlerine bağlanmasını ve reseptör sonrası mekanizmaları hızlandırarak

5. İnsüline duyarlı hücrelerde GLUT_4 glukoz taşıyıcılarını artırır.

Metformin tedavisinin başarısı kilo artışı yapmaması, hatta kilo kaybı oluşturmasıyla ilişkilidir (70). Ormin tedavisi sırasında 1-2 kg kayba, sülfonilüreler ise 1,5-5 kg artışa sebep olabilmektedir. Metforminle normal ya da kabul edilebilir glisemik düzey başarısı hastaların %80' inde görülür ve hem obez hem de nonobezlerde etkilidir. Metformin ile primer yetersizliğin %12, sekonder yetersizliğin ise % civarında olduğu gösterilmiştir.

Metformin, hipertansiyon ve hiperlipidemisi bulunan Tip 2 diabetlilerde olumlu etkilere sahiptir. Açlık trigliserid ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü, HDL kolesterol düzeylerini ise yükselttiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda kan basıncını düşürmesinin yanısıra fibrinolitik aktiviteyi artırması ve trombosit agregasyonunu azaltması nedeniyle kardiyovasküler olaylara karşı koruyucu rol oynadığı bildirilmiştir.

Metformin ile tedavinin en ciddi yan etkisi laktik asidoz oluşma ihtimalidir ve bu durumda mortalite %33'dür. Sülfonilürelerin aksına, yüksek dozlarda alınsa dahi klinik hipoglisemi oluşturmaz. Metformin le tedavi edilen hastaların %30 kadarında B12 vitaminin malabsorbsiyonu ortaya çıkar. Ancak tedavi süresince pernisiyoz anemi görülmesi son derece nadirdir.

Metformin Kontrendikasyonları

1. Plazma kreatinin düzeyinin kadınlarda 1.4, erkeklerde 1.5 mg/dl'yi aştığı durumlarda

2. Santral hipoksi veya periferik perfüzyon bozukluğunun hakim

olduğu kardiyak ve solunum yetersizliklerinde

3. Daha önce laktik asidoz geçirmiş vakalarda
4. Ağır enfeksiyonlarda
5. Kronik karaciğer hastalıklarında
6. Alkolizm vakalarında
7. IV radyografik kontrast maddelerin kullanıldığı durumlarda

Biguanid grubu ilaçların tercihen yaşlı hastalarda (>70 yaş) kullanılmaması önerilmektedir.

Alfa-Glukosidaz İnhibitörleri (AGİ)

Polisakkaritlerin monosakkaritlere parçalanmasını bloke eden AGİ grubu ilaçların en yaygın kullanılan formu Akarboz dur.

Akarboz kompleks karbonhidratların sindirimini ve emilimini yavaşlatarak, postprandial hiperglisemiye engel olur. Tek başına kullanıldığında HbA1c %0.5-1, açlık kan şekeri 15-25 mg/dl, 1.saat postprandiyal kan şekeri 50 mg/dl azalır. Hafif ve orta derecede hiperglisemili tip 2 diyabetlilerde primer tedavide kullanılabileceği gibi, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetlilerde yardımcı tedavi ajanı olarak kullanılabilir. Etki mekanizmasının farklı olması, diğer tüm hipoglisemik ajanlarla kombinasyonunu mümkün kılar. İnsülin kullanan hastalarda tedaviye akarboz eklenirse, insülin ihtiyacı %10-30 civarı azalır.

Akarbozun Kontrendikasyonları:

1. Gebelik ve laktasyon
2. Kronik böbrek yetersizliği
3. Kronik karaciğer hastalığı
4. İnflamtuvar barsak hastalığı

5. Barsak obstrüksiyonu hikayesi veya riski olanlar

AGİ'nin lipid profili üzerine anlamlı etkisi yoktur.

Tip 2 DİABETTE İNSÜLİN

Tip 2 diabetli hastalarda tanıdan itibaren ortalama 14 yıl sonra beta hücre fonksiyonları progressif olarak azalarak insülin tedavisi gerekebilmektedir. Tanıdan sonraki yıllarda bu hastalarda oluşan primer ve sekonder yetmezlikte, diğer insülin gereksinimini arttıran durumlarda da insülin tedavisi uygulanabilmektedir.

İnsülin Tedavisi Endikasyonları:

1. Tip 1 Diabetes Mellitus
2. Gestasyonel Diabet
3. Akut Metabolik Dekompansasyon
 - a) Diabetik Ketoasidoz ve koması
 - b) Nonketotik Hiperosmolar sendrom
 - c) Laktik Asidoz
4. Tip 2 Diabetli Hastada Geçici Özel Durumlar (Enfeksiyon, Travma, Cerrahi girişim, Karaciğer Hastalığı)
5. Sülfonilüreye primer ve sekonder yanıtızsızlık
6. Sekonder Diabet

Tip 2 diabetli bir hastada insülin tedavisine gece hipoglisemisi riskini en aza indirmek için genelde düşük dozla (0,2-0,5 İÜ/kg/gün) başlanmaktadır. Obeslerde ise bu doz 2 İÜ/kg/gün'e kadar artırılabilir. En sık uygulanan tedavi biçimi orta etkili insülin veya kısa-orta etkili karışımın sabah ve akşam enjeksiyonu şeklindedir. Günlük dozun 2/3 ü sabah, 1/3 ü akşam öğünlerden 30-45 dakika önce yapılmalıdır.

MATERYAL VE METOD

Dr. Lutfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi diabet polikliniğinde takip edilen ve maksimum doz OAD'ye sekonder yanıtızsızlık gelişen toplam 58 Tip 2 diyabetli (erkek/kadın: 28/30) hasta insüline geçilmek üzere çalışmaya alındı. β -bloker, östrojen, tiazid grubu diüretik, antihiperlipidemik ilaç kullanan, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan bireyler çalışmadan çıkarıldı. Hastaların yaşı, cinsi, boy ve kiloları, beden kitle indeksleri, alışkanlıkları, kullandığı ilaçlar, diabetin süresi, uygulanan tedavi şekli ve süresi, hipertansiyon ve diğer hastalıkları ayrıntılı olarak kaydedildi. Hastaların insülin tedvisi başlanmadan önceki ve ile insüline geçildikten sonra 3. aydaki serum AKŞ, HbA1c, lipid ve karaciğer enzim düzeylerine bakıldı.

Hastalar tedavi şekillerine göre 2 gruba ayrıldı:

GRUP I : Max. doz OAD'ye sekonder yetmezlik geliştikten sonra insüline geçilen hastalar

GRUP II: Max. doz OAD'ye sekonder yetmezlik geliştikten sonra insülinle birlikte biguanide kullanımına devam edilen hastalar

BULGULAR

Toplam 58 diabetik hastanın 28'i erkek, 30'u kadındı. Hastaların ortalama yaşı $61,4 \pm 12,8$ (40-80) yıl idi. Diabet süreleri $11,2 \pm 6,1$ yıl idi. Beden kitle indeksleri (BKİ), $28,1 \pm 3,5$ (24-35) kg/m^2 idi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların genel karakteristik özellikleri

n	58
Cins (E/K)	28/30
Yaş (yıl)	$61,4 \pm 12,8$
BKİ (kg/m^2)	$28,1 \pm 3,5$
Diabet süresi (yıl)	$11,2 \pm 6,1$

Maksimal doz oral antidiabetik (OAD) kullanırken sekonder yetmezlik gelişip insüline geçilen hastalarda, insülin öncesi ve sonrası (3. ay) değerler karşılaştırıldığında serum açlık kan şekeri (AKŞ) ve HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azaldığını tespit ettik ($p < 0,01$) (Tablo 6).

Tablo 6 : Vakaların insülin tedavisi öncesi ve sonrası (3. ay) AKŞ ve HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması

AKŞ(mg/dl)	$250 \pm 68,58$	$169 \pm 52,0$	$< 0,01$
HbA1c	$9,9 \pm 2,1$	$7,6 \pm 1,3$	$< 0,01$

İnsüline geçilen hastalarda, başlangıç ve 3. ay serum total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol düzeyleri arasında farklılık araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,05$). HDL düzeyleri yönünden ise farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Vakaların insülin tedavisi öncesi ve sonrası (3. ay) serum lipid düzeylerinin karşılaştırılması

	İnsülin öncesi	İnsülin sonrası (3. ay)	p
Total kolesterol	221 ± 47,45	207 ± 36,6	< 0,05
Trigliserid	216 ± 176	173 ± 152	< 0,05
HDL	43,2 ± 12,8	42,3 ± 13,9	NS
LDL	147 ± 39,6	131,6 ± 29,2	< 0,05

Vakaların insülin tedavisi öncesi ve insüline geçildikten sonraki 3. aydaki, serum karaciğer enzim düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Vakaların insülin tedavisi öncesi ve sonrası (3. ay) karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

	İnsülin öncesi	İnsülin sonrası (3. ay)	p
SGOT (IU/L)	21,0 ± 7,72	21,2 ± 7,19	NS
SGPT (IU/L)	27,9 ± 10,3	29,5 ± 14,8	NS
GGT (IU/L)	33,9 ± 29,7	25,3 ± 16,2	NS

İnsülin tedavisi öncesine göre insüline geçildikten sonraki 3. ayda ölçümlerde vakaların BKİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu tespit ettik ($p < 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9 : İnsülin öncesi ve sonrası BKİ'lerinin karşılaştırılması

	İnsülin öncesi	İnsülin sonrası (3. ay)	p
BKİ (kg/m ²)	28,10 ± 3,5	28,71 ± 3,5	<0,05

Vakaları yalnız insülin kullanmaya başlayanlar (grup 1) ve daha önce kullanmakta oldukları biguanid kesilmeyip tedaviye insülin + biguanid

kombine tedavisi ile devam edenler (grup 2) iki gruba ayırdığımızda; grupların insülin tedavisine başlamadan önceki serum AKŞ, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 10). Ancak grup 2'deki vakaların BKİ düzeyleri grup 1'e göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 10. Grupların insülin tedavisi öncesi kan şekeri ve lipid düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup I (İnsülin)	Grup II (İnsülin + BG)	p
AKŞ	231 ± 64	257 ± 58	NS
HbA1c	9,7 ± 1,9	10 ± 1,6	NS
Total kolesterol	214 ± 60	233 ± 39,8	NS
Trigliserid	231 ± 262	238 ± 135	NS
HDL	42,9 ± 13,7	41,6 ± 12,5	NS
LDL	140 ± 55	141 ± 39,5	NS
BKİ	26,9 ± 3,0	30,2 ± 3,0	<0,05

Grup I'deki vakaların insüline geçildikten sonra 3. aydaki, serum AKŞ, HbA1c ve trigliserid düzeylerinde başlangıç düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu görüldü ($p < 0,05$). Serum total kolesterol, HDL ve LDL kol. düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 11. Grup 1'deki vakaların insülin öncesi ve sonrası kan şekeri ve lipid düzeylerinin karşılaştırılması

	İnsülin öncesi	İnsülin sonrası (3. ay)	Değişim oranı	p
AKŞ (mg/dl)	231 ± 64	161 ± 46	% 30,3 ↓	< 0,05
HbA1c (%)	9,7 ± 1,9	7,5 ± 1,2	% 22,5 ↓	< 0,05
Total kolesterol	214 ± 59	202 ± 47	% 5,6 ↓	NS
Trigliserid	231 ± 262	192 ± 268	% 16,8 ↓	< 0,05
HDL	42,9 ± 13,7	39,3 ± 16,2	% 8,4 ↓	NS
LDL	140 ± 55	132 ± 36	% 5,7 ↓	NS

Grup 2' deki vakaların insüline+metformin tedavisi öncesi ve 3. ay sonundaki değerler karşılaştırıldığında, serum AKŞ, HbA1c, total kolesterol, LDL kol. ve trigliserid düzeylerinde istatiksel olarak anlamlı düşme ($p < 0,05$) tespit edilmiş iken; HDL düzeylerinde istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12 . Grup 2'deki vakaların insülin öncesi ve sonrası kan şekeri ve lipid düzeylerinin karşılaştırılması

	İnsülin öncesi	İnsülin sonrası (3. ay)	Değişim oranı	p
AKŞ	257 ± 58	176 ± 50	% 31,5 ↓	< 0,01
HbA1 _c	10 ± 1,6	7,8 ± 1,1	% 22 ↓	< 0,01
Total kolesterol	233 ± 40	213 ± 33	% 8,5 ↓	< 0,05
Trigliserid	238 ± 135	179 ± 80	% 24,7 ↓	< 0,05
HDL	41,6 ± 12,5	41,8 ± 12,7	% 0,4 ↓	NS
LDL	141 ± 39	123 ± 27	% 12,7 ↓	< 0,05

İnsülin tedavisi öncesi ve sonrası (3.ay) sonuçlar karşılaştırıldığında, grup 1'deki vakaların BKİ değerlerinde istatistiki olarak anlamlı bir artış var ($p < 0,05$) iken grup 2'de vakalarda istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 13. Grup 1 ve 2'deki vakaların insülin öncesi ve sonrası BKİ düzeylerinin karşılaştırılması

	İnsülin öncesi	İnsülin sonrası (3. ay)	p
Grup 1			
BKİ (kg/m ²)	26,6 ± 2,9	27,4 ± 2,4	< 0,05
Grup 2			
BKİ (kg/m ²)	30,4 ± 2,9	30,8 ± 3,3	NS

TARTIŞMA

Tip 2 diyabetin etyopatogenezinde rol oynayan insülin rezistansı ve hiperinsülinemi, tip 2 diyabetli hastalarda görülen lipid anormalliklerinde de önemli rol oynarlar (38). Tip 2 diabette lipid ve lipoprotein bozuklukları tip 1 diabete göre daha sıktır ve diyabetin aşıkarak kliniğe yansımadığı bozulmuş glikoz toleransı (BGT) döneminde dahi mevcuttur. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program: NCEP) kriterlerine göre tip 2 diyabetli hastaların % 40'ında değişik düzeylerde dislipidemi mevcuttur (74).

Tip 2 diyabette lipoprotein profili, serum total ve VLDL-TG yükselmesi, normal veya hafif artmış LDL-C ve öncelikle HDL2 fraksiyonunda HDL-C düşmesi ile karakterizedir. Ek olarak VLDL ve LDL yapısal değişiklikler gösterirler. Bu bozukluklar diyabette en önemli mortalite nedenlerinden birisi olan aterosklerozun gelişiminde önemli rol oynarlar (75,76,77). Aterosklerozis hiperglisemiye nazaran plazma lipid anormallikleri ile daha yakından ilişkilidir. Sağlıklı kadınlar genellikle erkeklerden daha az arteriosklerotik vasküler hastalığa sahipken, diyabetik kadınlar bu korumayı kaybederler ve arteriosklerotik hastalığın erkeklerle eşit veya yaklaşık olduğu prevelans oranına sahip olurlar. Diyabet ve dislipidemi, makrovasküler hastalıklar için birbirlerinden bağımsız iki önemli risk faktörüdür (78). Bu iki bozukluğun birlikte olması durumunda risk daha da arttığı için diyabetik bireylerde dislipideminin tanısında daha dikkatli olunması ve tedavisinde daha agresif davranılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır (78-79).

Daha iyi diyabetik kontrole sahip hastalarda LDL-C'nun daha kontrollü olup, diyabetiklerde insülin kullanılması lipid ve lipoprotein

seviyelerini düzelttiği önemli bir bulgudur (80). Normal kişilerde yapılan öglisemik hiperinsülinemik klemp çalışmalarında veya total paranteral nütrisyon alanlarda olduğu gibi hiperinsülinemi gelişen diabetik olmayan kişilerde insülinin in vivo şartlarda muhtemelen reseptör aracılı LDL yıkımını stimüle etmek yoluyla LDL katabolizmasını artırdığı gösterilmiştir (79).

Kısa dönem yoğun insülin tedavisinin glikoz hemostazisi üzerine yararlı etkileri, kötü kontrol edilmiş tip 2 diyabetlilerde doğrulanmış olup serum total ve VLDL-TG seviyeleri insülin tedavisi ile azalmıştır. Eğer iyi bir glisemik kontrol başarlırsa LDL-C düşüşü de olur (81). Abrams ve arkadaşları obez olmayan belirgin hiperglisemisi olan 14 kontrolsüz tip 2 diyabetli hastada insülin tedavisinden sonra HDL-C' da anlamlı bir yükselme, LDL-C'de ve VLDL-C'de, VLDL-TG'de anlamlı bir düşme bildirmişlerdir (82). Stalenhoef ve arkadaşları oral hipoglisemik ajan kullanan 9 hastada insüline geçildikten sonra, plazma HDL-C düzeyinde anlamlı bir fark saptamamışlardır (83). Marja-Ritta Taskinen ve C.J. Packard, tip 2 diyabetlilerde yoğun insülin tedavisinin serum lipid ve lipoproteinleri üzerindeki etkisini incelemek için yaptıkları çalışmada; VLDL, IDL ve LDL düzeylerinde insülin tedavisiyle bir düşme saptarlarken, HDL subfraksiyonlarından HDL2-C' de artış HDL3-C'de ise azalma tespit etmişlerdir (81).

Bu verilere göre insülin tedavisinin lipoprotein metabolizması üzerindeki etkisini tek bir mekanizma ile açıklamak zordur. VLDL-LDL dönüşüm kaskadını birkaç basamakta etkiliyor olması olasıdır. Tip 2 diabet hastalarında artmış serum ve VLDL-TG düzeylerinin en büyük nedeninin karaciğerde TG'lerin aşırı üretimine bağlı olduğu konusunda geniş bir görüş birliği vardır (84, 85, 86, 87, 88). İnsülin tedavisinin özellikle bu lipid sentezini azalttığı görülür (82). TG'den zengin partiküllerin hidrolizinde

anahtar enzim olan lipoprotein lipaz (LPL), insüline duyarlıdır ve LPL aktivitesi tip 2 diyabetli hastalarda yaygın olarak subnormaldir (89). LPL ve hepatik lipaz (HL); plazma HDL (HDL2) seviyesini düzenleyen enzimlerdir. HL HDL2 fosfolipidlerini azaltan bir fosfolipazdır. HL aktivitesi obez ve nonobez NIDDM hastalarında yükselmiştir. Sonuç olarak artmış HL aktivitesi NIDDM'ta HDL (HDL2)-C'un düşmesini kısmen açıklayabilir. Aksine LPL aktivitesi tedavi edilmeyen veya zayıf kontrol altındaki NIDDM hastalarında düşüktür (81). Agardh ve arkadaşları (90), insülin tedavisi süresince küçük bir postheparin plazma LPL aktivitesi artışı gözlemlemişlerdir. Taskinen ve arkadaşları da; insülin tedavisi boyunca yağ doku LPL'ında belirgin artış saptarlarken, postheparin plazma LPL ve HL aktivitesinde bir değişiklik tespit etmemişlerdir (81). Böylece LPL'in insülinle hormonal regülasyon altında olduğunu söyleyebiliriz. Bu şekilde insülinin lipoprotein katabolizmasındaki defektin üstesinden gelmesi olasıdır.

Çalışmamızda maksimal doz OAD kullanırken OAD'ye sekonder yetmezlik gelişip, optimal glisemi regülasyonu sağlanmadığı için insüline geçilen hastalarda; serum total kolesterol, LDL-C ve TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu görüldü. Yine insüline geçilen hastalarda, AKŞ ve HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Plazma total ve LDL-C düzeyleri HbA1c düzeyleri ile koreledir ve glisemik kontrolün sağlanmış olduğu kişilerde total ve LDL-C düzeyleri düşer (91). Marja-Ritta Taskinen ve C.J. Packard, serum ve VLDL-TG düzeyleri ile glisemik kontrol arasında yakın bir korelasyon saptamışlardır (92-96). G.D.Calvert ve J.J. Graham 122 diabetik hastada yaptıkları çalışmada; plazma HDL-C düzeyi ile glikolize hemoglobin konsantrasyonları arasında anlamlı bir ters ilişki saptamışlardır. Diabetik hastaların tümünde HbA1c ile plazma TG konsantrasyonları arasında ise

pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki bu sonuçları insülinin hem glikoz regülasyonu sağlamasına hem de LPL aktivitesini artırmasına bağlayabiliriz.

HDL-C'un KAH'a karşı koruyucu olduğu ve diabetiklerin kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli derecede risk taşıdığı genel olarak kabul edilir. HDL-C'ün düşük seviyeleri nondiabetiklerde KVH için bağımsız risk faktörüdür (97). Bizim çalışmamızda insüline geçilen hastalarda HDL-C düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme görülmedi. Hollenbeck ve arkadaşları insülin tedavisinin total HDL-C' ünü değiştirmedigini ancak HDL subfraksiyonlarının dağılımının insülin tedavisi esnasında kesin bir şekilde değiştiğini HDL2'nin arttığını ve HDL3'ün azaldığını bildirmişlerdir. HDL'nin antiaterojenik özellikleri esas olarak HDL2 fraksiyonuna aittir. HDL3 fraksiyonunun aşağı yukarı etkisiz olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak insülinle tedavi edilmiş hastalardaki HDL2 fraksiyonunun yükselmesi aterosklerozis bakımından faydalı olabilir (98).

Metformin; hepatik glikoz üretimini azaltarak (99-102) ve periferel dokunun insüline duyarlılığını artırarak (100,101) glikoz regülasyonu sağlar. Ayrıca hem obez hem de zayıf NIDDM'lu hastalarda serum lipid profili üzerine yararlı etkileri olduğu birkaç çalışma ile gösterilmiştir (103). Monoterapi olarak veya sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında metformin plazma TG ve LDL kolesterol düzeylerini %10 ile %15 oranında azaltır (104,105,106). Postprandial hiperlipemiyi, serbest yağ asitlerini ve serbest yağ asit oksidasyonunu azaltır (104). Plazma TG konsantrasyonundaki azalmanın büyüklüğü açlık TG düzeyleri ile ilişkilidir ve plazma glikoz düzeylerindeki değişiklikten bağımsızdır (104,106). Bununla tutarlı olarak metformin, hipertrigliseridemili diabetik olmayan hastalarda da TG düzeylerini azaltır (107). Metformin tedavisinden sonra HDL-C

düzeylerinde ise ya değişiklik olmaz ya da hafif bir artış olur. Tip 2 diyabette, metformin yalnız veya diğer oral antidiabetiklerle veya insülinle birlikte kullanıldığında kilo artışı görülmez (106). Defronzo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada plasebo ile karşılaştırdıklarında metformin alan grupta, serum total kolesterol, LDL-C ve TG konsantrasyonlarında anlamlı derecede düşme, HDL-C' de ise artış saptamışlardır (108). M. Stumvoll ve arkadaşları ise çalışmalarında plazma kolesterol konsantrasyonunda azalma bulurlarken, plazma TG konsantrasyonu ve plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunda değişiklik tespit etmemişlerdir (109).

Metformin, insülinle tedavi edilen tip 2 diabetli hastalarda da glisemik kontrolü iyileştirmek için kullanılmaktadır. Giuliano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (110), metformin alan hastalarda AKŞ, HbA1c LDL-C, total kolesterol düzeylerinde ve ihtiyaç duyulan insülin dozunda düşme saptamışlardır. Ayrıca vücut ağırlığında azalma olmuş veya artış olmamıştır (110).

Çalışmamızda insülin ile birlikte biguanide de devam edilen hasta grubunda sadece insülinle tedaviye devam edilen grupla karşılaştırıldığında total kol., LDL ve trigliserid düzeylerindeki düşüş oranları daha yüksekti. Ayrıca, sadece insülin alan grupta BKİ' deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, insülin+biguanid alan grupta BKİ'de artış olmamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada, literatürde iyi glisemik kontrol sağlanamayan Tip 2 diabetlilerde, insülin tedavisine geçilmesinin lipid profiline olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde ettik.. Ayrıca çalışmamızın sonuçları, yine bu vakalarda tedavide metformin kullanımına devam edilerek insülin+metformin kombinasyon tedavisi uygulanmasının, hem insülin ihtiyacının azalması ile kilo alımının önlenmesi açısından hem de insülin tedavisinin glisemi regülasyonu ve lipid profili üzerindeki olumlu etkilerini arttırılması bakımından yararlı olabileceği yönündeki görüşleri desteklemektedir..

SONUÇLAR

NIDDM' lu maksimal doz OAD kullanırken sekonder yetmezlik gelişip insüline geçilen hastalarda, insülin tedavisinin ve insülinle birlikte biguanide devam edilmesinin lipid profili üzerine etkisini araştırdık. Sonuçları şu şekilde özetleyebiliriz :

1) İnsüline geçilen hastaların tümünde (Grup I+Grup II), HbA1c ve AKŞ açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$), (Tablo 6).

2) İnsüline geçilen hastaların tümünde (Grup I+Grup II), total kolesterol, LDL-C ve TG yönünden fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$). HDL-C açısından ise fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$), (Tablo 7).

3) İnsüline geçilen hastaların hepsinde (Grup I+Grup II), karaciğer enzimleri açısından farklılık araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$), (Tablo 8).

4) İnsüline geçilen hastaların tümünde (Grup I+Grup II), BKİ bakımından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$), (Tablo9).

5) İnsüline geçilen hastalarda (Grup I), AKŞ, HbA1c, TG ve BKİ bakımından fark araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Total kolesterol, HDL-C, LDL-C ve KC enzimleri yönünden fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$), (Tablo 11).

6) İnsülinle birlikte biguanide devam edilen hastalarda (Grup II), AKŞ, HbA1c, Total kolesterol ve TG açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). HDL-C, LDL-C, BKİ ve KC enzimleri açısından fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$), (Tablo 12).

ÖZET

Bu çalışmada, maksimal doz OAD alırken sekonder yetmezlik gelişmesi üzerine insüline geçilen 58 NIDDM' lu hastada, insülinin ve insülinle birlikte biguanide devam edilmesinin lipid profili üzerine etkilerini araştırdık.

Hastaların 28'i erkek, 30'u kadındı. Ortalama yaşları $61,4 \pm 12,8$ idi. Diabet süreleri ortalama $11,2 \pm 6,1$ idi.

Diabetik hastalar sekonder yetmezlik geliştikten sonra geçilen tedavi şekillerine göre insülin ve insülin + biguanid olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Grupların insüline geçmeden önceki başlangıç serum AKŞ, HbA1c, total kolesterol, TG, HDL-C ve LDL-C değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$). BKİ' leri açısından ise fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

İnsüline geçilen hastaların tümünde (Grup I+Grup II), HbA1c ve AKŞ açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$), İnsüline geçilen hastaların tümünde (Grup I+Grup II), total kolesterol, LDL-C ve TG yönünden fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). HDL-C açısından ise fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

İnsüline geçilen hastaların hepsinde (Grup I+Grup II), karaciğer enzimleri açısından farklılık araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

İnsüline geçilen hastaların tümünde (Grup I+Grup II), BKİ bakımından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). İnsüline geçilen hastalarda (Grup I), AKŞ, HbA1c, TG ve BKİ bakımından fark araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Total kolesterol, HDL-C, LDL-C ve KC enzimleri yönünden fark istatistiksel olarak

anlamsızdı ($p>0,05$). İnsülinle birlikte biguanide devam edilen hastalarda (Grup II), AKŞ, HbA1c, Total kolesterol ve TG açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). HDL-C, LDL-C, BKİ ve KC enzimleri açısından fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$).

Çalışmamızın sonucunda insülin tedavisinin kan şekeri regülasyonu ve lipid profili üzerindeki olumlu etkilerini gördük. İnsülinle birlikte tedavide biguanide devam edilmesinin lipid profilinde total kolesterol ve TG açısından anlamlı bir değişiklik yaptığını ve insülinin neden olduğu kilo alımını önlediğini tespit ettik. Bu sonuçlar diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarını önlemek için seçeceğimiz tedaviye ışık tutması açısından değerlidir.

KAYNAKLAR

- 1) Günöz H. Pediatrik Endokrinoloji Gazi Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Eğitim Seminerleri-II, Sayfa 31-35, 56-66, 1995.
- 2) Günöz H, Saka N, Darendeliler F ve arkadaşları. Endokrin sistem ve hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediatri II. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri: 624-640, 1993.
- 3) Susruta Samhita (500 n. Chr.) : BD: 1-3, Calcutta 1907-16.
- 4) Schadowalt H. The History of Diabetes mellitus. İn: van Engelharddt D, ed. Diabetes: its medical and cultural history. Berlin: Springer Verlag, 1987: 43-100.
- 5) Sperling MA. Diabetes mellitus. İn: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 15th Ed. WB Saunders Company, Philadelphia, pp 1646-1666, 1996.
- 6) Kandemir N, Yordam N. İnsüline bağımlı diabetes mellitus. Tunçbilek E, Kınık E, Çevik N (editörler). Glikoz Metabolizması Bozuklukları, Katkı Pediatri Dergisi, 14 (1) 73-109, 1993.
- 7) World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation, WHO Publ. Geneva, 1999.
- 8) World Health Organization: Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727, Geneva, 1985.
- 9) World Health Organization. WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus. Geneva. Tech Rep Ser 1994; 844.

10) Diabetes Mellitus Report of WHO Study Group. Thec Rep Ser 1985: 727: 1-113.

11) DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds). International Textbook of Diabetes Mellitus. John Witey & Sons Ltd. 1997; 31: 635-89.

12) Del Prato S, Leonetti E, Simonson DC, Sheehan P, Matsuda M, DeFronzo RA. Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycemia on secretion and insulin sensitivity in man. Diabetologia 1994; 37: 1025-35.

13) Valle T, Tuomilehto J, Eriksson J: Epidemiology of NIDDM in Europoids. 'KGMM Alberti, P Zimmet, RA DeFronzo, H Keen (eds), International Textbook of Diabetes Mellitus, 2nd Ed, Volume 1, New York, John Wiley & Sons Ltd, 1997, s. 125-142' kitabında

14) Cruickshank K: The epidemiology of diabetes mellitus. 'Textbook of Diabetes. G Williams, J Pickup (eds), 2nd Ed., Volume I, Cambridge, Blackwell Sci. 1997, s. 3.1-3.28' kitabında

15) Satman I, Yılmaz MT, Baştar I, Şengül A, Sargın M, Salman F, Salman S, Karşıdağ K, Dinççağ N, Yıllar G and TURDEP Group: Diabetes Epidemiology Study in Turkey: first step data results. Diabetes 47 (Suppl. 1): A384, 1480, 1998.

16) The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from European studies. Diabetologia 42: 647-654, 1999

17) Colle E, Lounamaa R, Tuomilehto J, Cacciari E, Devoti G, Erle G, Morgesse G, Muntoni A, Nicolosi A, Pagona G, Tenconi MT, Drash AL, Kuller LH: The epidemiology and immunogenetics of IDDM in

- 26) Laleli YR: Lipoproteinler. Yeni Tıp Dergisi 6(4): 189-198, 1989.
- 27) Mahley RW (ed): Aterogenezin hücresel ve moleküler biyolojisi, kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması. Çev. Ed: Gökdemir O, Palaoğlu KE. Merk Sharp & İstanbul, 1993
- 28) Thompson GR: Hiperlipidemi el kitabı. Çev. Ed. Tamuğur E. Uycan yayınları A.Ş İstanbul, 1991: 1-237.
- 29) Kottke BA: Lipoproteins and apolipoproteins. Postgrad Med 95 (2): 51-65, 1994.
- 30) Brown WV, Ginsberg HN: Diabetes and plasma lipoproteins. Brodoff BN, Bleicher SJ (eds). Diabetes Mellitus and Obesity. Williams & Wilkins Baltimore, 1982: 192-199.
- 31) Sukyasyan A: Hiperlipoproteinemiler ve diabet. Hatemi H (ed). Diabetes Mellitus. Yüce matbaacılık A.Ş İstanbul, 1988: 140-166.
- 32) Bayındır O: Lipidler ve biyokimyasal özellikleri. Yılmaz C (ed). Hiperlipidemiler. Ege Üniversitesi matbaası İzmir, 1988: 9-25.
- 33) Grundy SM: Disorders of lipids and lipoproteins. Stein JH et al (eds). Internal medicine. Little, Brown and Company Boston, 1990: 2279-2296.
- 34) Sencer E: Hiperlipemiler ve tedavisi. Işık K (ed). Acil Kalp Hastalıklarında Teşhis ve Tedavi. İstanbul matbaası İstanbul, 1986: 152-171.
- 35) Brown MS, Goldstein JL: The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdor RG (Eds): Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, 1991: 1814-1825.
- 36) Farmer JA, Gotto A: Risk factors of coronary artery disease.

Braunwald E. (ed): Heart Disease. W. B. Saunders Company Philadelphia, 1992: 1125-1160.

37) Ginsberg HN: Lipoprotein metabolism and its relationship to atherosclerosis. Hunninghake DB (ed). The Medical Clinics of North America. W. B. Saunders Company Philadelphia, 1994: 1-20.

38) Howard BV, Howard WMJ: The pathophysiology and treatment of lipid disorders in diabetes mellitus. Kahn CR; Weir GC (Eds). Joslin's Diabetes Mellitus. Lea & Febiger Malvern, 1994: 372-396

39) Brown WV: Lipoprotein disorders in diabetes mellitus . Hunninghake DB (ed). The Medical Clinics of North America. W. B. Saunders Company Philadelphia, 1994: 143-161.

40) Pfeifer MA, Brunzell JD, Best JD: The response of plasma triglyceride, cholesterol and lipoprotein lipase to treatment in non-insulin dependent diabetic subjects without familial hypertriglyceridemia. Diabetes 32: 525-531, 1983.

41) Taskinen MR, Nikkila EA, Kuusi T, et al: Lipoprotein lipase activity and serum lipoproteins in untreated type 2 diabetes associated with obesity. Diabetologia 22: 46-50, 1982.

42) Taskinen MR, Beltz WF, Harper T, et al: The effects of noninsulin dependent diabetes mellitus on VLDL triglyceride and VLDL apo-B metabolism: Studies before and after sulfonylurea therapy. Diabetes 35: 1268-1277, 1986.

43) Mori N, Gotodo T, Ishibashi S, et al. Effects of human recombinant macrophage colony-stimulating factor on the secretion of lipoprotein lipase from macrophages. Arter Thromb 1991;11: 1315-21.

44) Wiclund O, Camejo G, Mattsson L, et al. Cationic polypeptides

modulate in vitro association of low density lipoprotein with arterial proteoglycans, fibroblasts and arterial tissue. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 695-702.

45) Howard BV: Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 28: 613-628, 1987.

46) The Diabetes and Complication Trial Reserch Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes dermendez. G Nodas, J sa'pi. Z: Lipoblastoma-Like lipoatrophy inducet by human insulin: Morphological evidende korlocal dedillereution of adipocysts. *Diabetologia*, 954, 2000.

47) Yenigün M., Diabetik kardiovasküler olayların patogenezi, Kardiovasküler diabet kitabından, Editör: Yenigün M: İ. Ü. Basımevi Film Merkezi, 1997, İstanbul, s:115-223.

48) Yenigün M., Diabetes Mellitusun geç komplikasyonları. Her yönüyle diabetes mellitus kitabından. Editör: Yenigün M: Nobel Tıp Kitapevi, 1995, İstanbul, 546-584.

49) Boden G, Chen XH; Ruiz J at all: Mechanisms of faty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 93: 24348, 1994.

50) Chew EY, Klein ML, Ferris FL et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079-84.

51) Matsumato T, Ohashi Y, Yamada N, Kikuchi M. Hyperglycemia as a major determinant of distal polyneuropathy independent of age and diabetes in patients with recently diagnosed diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* (IRELAND), 26 2: 109, 1994.

52) Ramachandran Cooppan. Joslin' s Diabetes Mellitus 1996 Chap 22 397-411

53) Joslin EP. The treatment of diabetes mellitus. Root HF, White P, eds. Philadelphia: Lea & Febiger; 1959: 243-300.

54) Harold E. Oral antidiabetic agents. Lebovitz. Joslin' s Diabetes Mellitus 1994 Chap 29 508-529

55) Bernhard H. Long term observations of oral hypoglycemic agents in diabetes the effect of carbutamid and tolbutamid. Diabetes 1965; 14: 59-70

56) Balodimos MC, Camerini-Davalos RA, Marble A. Nine years experience with talbutamide in the treatment of diabetes. Metabolism 1966; 15: 957-70.

57) Greenfield MS, Doberne L, Rosenthal M, et al. Lipid metabolim in NIDDM: effect of glipizide therapy. Arch Intern Med 1982; 142: 1498-500.

58) Huupponen RK, Viikari JS, Saarimaa H. Correlations of serum lipids with diabetes control in sulfonylurea -treated diabetic patients. Diabetes Care 1984; 7: 575-8.

59) Taskinen M-R, Bogardus C, Kennedy A, Howard BV. Multiple disturbances of free fatty acid metabolism in NIDDM: effect of oral hypoglycemic therapy. J Clin Invest 1985; 76: 637-44.

60) Hughes TA, Kramer JO, Segrest JP. Effect of glyburide therapy on lipoproteins in NIDDM. Am J Med 1985; 9 (Suppl 3B): 86-91.

61) Kasim SE, LeBoeuf RC, Rockett MJ, et al. The effects of oral agent or insulin treatments on the plasma lipoproteins and the plasma lipoprotein lipase activator in diabetic patients. Horm Metab Res 1986; 18: 190-3.

62) Schmitt JK, Harriman K, Poole JR. Modification of therapy from insulin to chlorpropamide decreases HDL cholesterol in patients with NIDDM. Diabetes Care 1987; 10: 692-6.

- 63) Multicenter study. UK prospective study of therapies of maturity onset diabetes 1. Effect of diet, sulfonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year. *Diabetologia* 24: 404-411, 1983.
- 64) Groop LC, Pelkonen R, Koskimies S: Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in NIDDM. *Diabetes Care*. 9: 129-133, 1986.
- 65) Groop L, Eriksson J, Schalin C, Ahola A. Does secondary oral failure represent slowly evolving Type I diabetes. In: Cameron D, Colagiuri S, Heding L, et al. Eds. NIDDM. Hong Kong: Excerpta Medica, 1989: 48-51.
- 66) Flier JS, Underhill LH: NIDDM: A genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 334: 777-783, 1996.
- 67) Clarke BF; Duncan LJP. Combined metformin-chorpropamide therapy in 108 diabetic sulphonylurea failure. *Lancet* 1965; 1: 1248-51.
- 68) Oral Antidiabetic Agents. Diabetes Mellitus, Diagnosis and treatment MB Davidson (ed) 4th Ed. WB Saunders Co, Philadelphia 1998. p127-157.
- 69) Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N Engl J Med* 334: 574-578, 1996.
- 70) Vigneri R, Goldfine ID. Role of metformin in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; 10: 118-22.
- 71) Dunn CJ, Peters DH: Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in NIDDM. *Drugs* 49: 721-749, 1995.
- 72) Berger W. Incidence of severe side effects during therapy with sulphonylureas and biguanides. *Horn Metab Res Suppl* 1985; 15: 111-5.

- 93) Tamai T, Nakai T, Yamada S, Kobayashi T, Hayashi T, Kutsumi Y, Oida K, takeda R: The effects of glibenclamide and insulin on plasma high density lipoprotein in diabetics. *Artery* 9: 477-93, 1981.
- 94) Breier C, Lisch H-J, Sailer S: Effect of treatment on the concentration of lipoproteins and the postheparin-lipolytic activity in the plasma of NIDDM. *Klin Wochenschr* 60: 551-54, 1982.
- 95) Rabkin SW, Boyko E, Streja DA: Changes in high density lipoprprotein cholesterol after initiation of insulin therapy in NIDDM: relationship to changes in body weight. *Am J Med Sci* 285: 14-20, 1983.
- 96) Hollenbeck CB, Chen Y-DI, Greenfield MS, Lardinois CK, Reaven GM: Reduced plasma high density lipoprotein-cholesterol concentrations need not increase when hyperglycemia is controlled with insulin in NIDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 605-608, 1986.
- 97) Barrett-Connor E, Witztum JL, Holdbrook M: A community study of high density lipoproteins in adult NIDDM. *Am J Epidemiol* 117: 186-192, 1983.
- 98) Hollenbeck CB; Chen Y-DI, Greenfield MS, et al: Reduced plasma high density lipoprotein-cholesterol concentrations need not increase when hyperglycemia is controlled with insulin in NIDDM. *J Clin Endocrin Metab* 62: 605-608, 1986.
- 99) DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-deependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1294-301.
- 100) Nosadini R, Avogora A, Trevisian R, et al. Effect of metformin on insulin stimulated glucose turnover and insulin binding to receptors in type II diabetes. *Diabetes Care* 1987; 10: 62-7.

101) Johnson AB, Webster JM, Sum C-F, et al. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type II diabetic patients. *Metabolism* 1993; 42: 1217-22.

102) Perriello G, Misericordia P, Volpi E, et al. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM: evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes* 1994; 43: 920-8.

103) Dunn CJ, Peters DH. Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in NIDDM. *Drugs* 1995; 49: 721-49.

104) Jeppesen J, Zhou MY, Chen YD, Reaven GM. Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care*. 1994; 17: 1093-9.

105) Bailey CI, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996; 334: 574-9.

106) DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Efficacy of metformin in patients with NIDDM. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333: 541-9.

107) Gustafson A, Bjorntorp P, Fahlen M. Metformin administration in hyperlipidemic states. *Acta Med Scand*. 1971; 190: 491-4.

108) Ralph A. DeFronzo, Anita M. Goodman and Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of Metformin in patients with NIDDM. *The New Engl J of Med*, Aug 31, 1995.

109) Michael Stumvoll, Gabriele Perriello. Metabolic effects of Metformin in NIDDM. *The New Engl J of Med*. Aug. 31, 1995.

110) Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, et al. Metformin for obese, insulin- treated diabetic patients: improvement in glycemic control and reduction of metabolic risk factors. Eur J Clin Pharmacol. 1993; 44: 107-12.