

T.C.  
BAŞBAKANLIK  
VAKIFLAR GENEL MÜDÜRLÜĞÜ  
BEZM-İ ÂLEM VALİDE SULTAN  
VAKIF GUREBA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
2. DAHİLİYE KLİNİĞİ  
ŞEF: DOÇ. DR. TUFAN TÜKEK

HAFİF-ORTA HİPERTANSİYONLU OBEZ TİP 2 DİYABETİKLERDE  
TEDAVİYE EKLENEN TELMİSARTANIN  
İNSÜLİN DİRENCİ VE KAN ŞEKERİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ  
DR. DENİZ YILMAZ

İSTANBUL 2008

## ÖNSÖZ

Sınırsız ilmine hayran olayım diye aklımı, insanlara faydalı olayım diye sağlığımı veren, eğitim hayatım boyunca fırsatlar açarak beni iyi insanlarla karşılaştıran ve bu günlere Ulaştıran'a, verdiği her şey için sonsuz teşekkür ederim.

İhtisasımı tamamlarken görevine başlayan ve çalışmalarıyla örnek olan Başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Turan Aslan ' a,

Asistanlığım boyunca bana baba şefkatiyle yaklaşan, bizi her zaman savunan sayın hocam Kard. Dr. Nail Erhan ' a,

Asistanlığımın 2. yılında gelen, bilgi ve deneyimleriyle bize yol gösteren, sevgisi ve şefkatiyle her zaman örnek teşkil eden, tezimi hazırlamamda büyük desteğini eksik etmeyen sevgili hocam Doç. Dr. Tufan Tükek ' e,

Her zaman örnek aldığım ve örnek alınmasını istediğim, fakat seviyesine ulaşmak için ışık yılı yol almam gereken, hem dostum hem de canım ablam Kard. Dr. Tülin Kurt ' a,

Tezimin hazırlanmasında yardımcı olan, hayat tecrübeleriyle bizlere her zaman yol gösteren ablam Doç. Dr. Neslihan Kurtulmuş ' a,

Asistanlığım boyunca desteklerini esirgemeyen tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

İlk günlerimden itibaren kahrımı çeken 1. ve 2. dahiliye, koroner yoğun bakım ünitesi, acil servis bölümü hemşire ve çalışanlarına,

Tezimin laboratuvar ile ilgili kısmında yardımlarını esirgemeyen sayın Uzm. Dr. İsmet Beycan ve 29 Mayıs Hastanesinden Uzm. Dr. İlksen Hanım ve laboratuvar çalışanlarına,

Rotasyonum esnasında bana mikroplarla nasıl savaşıcağımı öğretmeye çalışan Haseki Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Uzm. Dr. Özcan Nazlıcan ' a,

Engin bilgileri ve şefkatiyle güzel bir dönem geçirmeme yardımcı olan Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi Başhekimi ve 7. klinik şefi sayın Doç. Dr. Sedat Altın hocam ve sevgisini asla unutamayacağım örnek insan Doç. Dr. Erdoğan Çetinkaya ağabeyim ' e,

Bizlere rotasyonumuz boyunca güzel bir çalışma ortamı oluşturan sayın biyokimya klinik şefi Uzm. Dr. Ahmet Rıza Uras hocam ' a,

Doğumumdan itibaren tek umutları olduğum, onları hayata bağlayan en büyük etken olduğum, bir o kadar da sıkıntı çektirdiğim, bu günlere gelmemde dualarını, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, bana her türlü sağlık sorunlarına rağmen ders çalışma ortamı hazırlayan, aldığım diplomalarımın asıl sahibi olan anneciğim, babacığim, ağabeyim İsmail ve Ömer Yılmaz ' a, ablacığım ve Meltem ' ime çok teşekkür ederim.

Dr. Deniz YILMAZ

## KISALTMALAR

ALT : Alanin Aminotransferaz  
AST : Aspartat Aminotansferaz  
BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı  
DM : Diabetes Mellitus  
FABP : Yağ Asidi Bağlayan Protein  
GLUT: Glukoz Taşıyıcı Molekül  
GS : Glikojen Sentetaz  
G6P : Glukoz 6 Fosfat  
IRS : İnsülin Reseptör Substratı  
PI-3 : Fosfotidilinozid-3  
UDP : Üridin difosfat  
NIDDM : İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus  
FABP-2 : Yağ asidi bağlayan protein  
Rad : Ras associated with diabetes  
Pp1: Protein fosfataz 1  
NEFA : Esterleşmemiş Yağ Asidi  
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi  
PIDDM : Fazık İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus  
ACE : Anjiyotensin dönüştürücü enzim  
AT1-2 : Anjiyotensin reseptörü 1-2  
PG : Prostaglandin  
IGF1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü  
JNC 7 : Joint National Committee VII (Birleşik Ulusal Komite 7. Raporu)  
ATP III : Adult Treatment Panel III (Erişkin Tedavi Paneli 3)  
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein  
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein  
FFA : Serbest yağ asidi  
TNF  $\alpha$  : Tümör nekrozis faktör alfa  
TGF  $\beta$  : Transforming growth faktör beta  
HOMA : Homeostasis Model Assesment  
CIGMA : Glukozun sürekli infüzyon modeli  
PPAR : Peroksizom proliferatör aktive reseptör  
ATP : Adenozin trifosfat  
mRNA : Messenger RNA

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ .....	5
GENEL BİLGİLER .....	6
GEREÇ VE YÖNTEM .....	27
BULGULAR .....	30
TARTIŞMA VE SONUÇ .....	36
KAYNAKLAR .....	44

## GİRİŞ VE AMAÇ

İnsülin tayinleri için olanakları kolaylaştıran ve geliştiren radyoimmün yöntemin bulunmasından bir süre sonra, insülin direnci kavramı da sınırları daha belirgin bir kavram oldu. Endokrinoloji konularının birçoğu gibi "İnsülin Direnci" konusu da, teknolojik gelişmenin öncesinde araştırmacıların gözlem yeteneği ve başvurması ile ortaya atılmıştı. 1960'lı yılların başlarında biyokimyasal ve biyolojik metodlarla ön kol çalışmaları yapan William Butterfield, "diyabetik blok" adı ile insülin direncini tarif etmişti.

1970'li yıllarda gelişen insülin direnci kavramı ve insülin direncinin hiperinsülinemi ile ilişkileri, 1990'lı yıllarda daha yoğun ilgiyi epidemiyolojik araştırmalara yöneltti. "Decode Çalışması" buna en iyi örneklerden biridir. 10 yıl süren bir gözlemin sonucunda Decode çalışması (1), açlık glisemisi ile kardiyovasküler mortalite arasında pozitif korelasyon bulunması yanında, bu korelasyondan daha güçlü bir korelasyonun, postprandiyal glisemi ile kardiyovasküler mortalite arasında olduğunu ortaya koymuştur. Bu gözlemler karşısında kardiyovasküler hastalıklarla insülin direnci ilişkilerini konu alan çalışmalar bir ilgi odağı haline gelmiştir.

Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalar sonucu, bir anjyotensin II tip-1 reseptör blokeri olan Telmisartanın, PPAR-gamma agonisti etkisi olduğu ve bu etki ile insülin duyarlılığını artırdığı öne sürülmektedir. Bu nedenle; tip 2 diyabet ve hipertansiyonu olan hastalar da tedavide Telmisartanın kullanılması ile kan şekeri regülasyonunun kolaylaşacağı düşünülmektedir. Biz de bu çalışmalar ışığında, tip 2 diyabetik hastalarda Telmisartan kullanımının insülin resistansı, kan şekerinin metabolik kontrolü ve aterogenez patogenezinin sorumlu olan inflamasyon göstergelerine etkisinin değerlendirilerek, aynı göstergelerin kalsiyum kanal blokeri olan Amlodipin ile karşılaştırılmasını planlayan bir tez çalışması yaptık.

## GİRİŞ VE AMAÇ

İnsülin tayinleri için olanakları kolaylaştıran ve geliştiren radyoimmün yöntemin bulunmasından bir süre sonra, insülin direnci kavramı da sınırları daha belirgin bir kavram oldu. Endokrinoloji konularının birçoğu gibi "İnsülin Direnci" konusu da, teknolojik gelişmenin öncesinde araştırmacıların gözlem yeteneği ve başvurması ile ortaya atılmıştı. 1960'lı yılların başlarında biyokimyasal ve biyolojik metodlarla ön kol çalışmaları yapan William Butterfield, "diyabetik blok" adı ile insülin direncini tarif etmişti.

1970'li yıllarda gelişen insülin direnci kavramı ve insülin direncinin hiperinsülinemi ile ilişkileri, 1990'lı yıllarda daha yoğun ilgiyi epidemiyolojik araştırmalara yöneltti. "Decode Çalışması" buna en iyi örneklerden biridir. 10 yıl süren bir gözlemin sonucunda Decode çalışması (1), açlık glisemisi ile kardiyovasküler mortalite arasında pozitif korelasyon bulunması yanında, bu korelasyondan daha güçlü bir korelasyonun, postprandiyal glisemi ile kardiyovasküler mortalite arasında olduğunu ortaya koymuştur. Bu gözlemler karşısında kardiyovasküler hastalıklarla insülin direnci ilişkilerini konu alan çalışmalar bir ilgi odağı haline gelmiştir.

Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalar sonucu, bir anjiyotensin II tip-1 reseptör blokeri olan Telmisartanın, PPAR-gamma agonisti etkisi olduğu ve bu etki ile insülin duyarlılığını artırdığı öne sürülmektedir. Bu nedenle; tip 2 diyabet ve hipertansiyonu olan hastalar da tedavide Telmisartanın kullanılması ile kan şekeri regülasyonunun kolaylaşacağı düşünülmektedir. Biz de bu çalışmalar ışığında, tip 2 diyabetik hastalarda Telmisartan kullanımının insülin resistansı, kan şekerinin metabolik kontrolü ve aterogenez patogenezinin sorumlu olan inflamasyon göstergelerine etkisinin değerlendirilerek, aynı göstergelerin kalsiyum kanal blokeri olan Amlodipin ile karşılaştırılmasını planlayan bir tez çalışması yaptık.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1 İNSÜLİN

İnsülin; pankreastaki langerhans adacıklarının  $\beta$  (beta) hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda, 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormon olup, birbirlerine disülfid bağlarıyla bağlı 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır.  $\beta$  hücreleri pankreas kütesinin yaklaşık %1'ini oluştururlar (2).

İnsülin direkt / indirekt olarak bütün organların çalışmasını genel olarak anabolizan yönde etkilemektedir. Glukozun, yağların, proteinlerin ve nükleik asitlerin sentezleri ve / veya depolanmasına yönelik metabolik yollarda görev alır. İnsülinin bazı majör metabolik olaylar üzerindeki etkileri tablo 1'de gösterilmiştir.

<i>Metabolik olay</i>	<i>Etki</i>	<i>Metabolik olay</i>	<i>Etki</i>
Glukoz metabolizması		Protein metabolizması	
Glikojenez	Artar	Protein sentezi	Artar
Glukoz oksidasyonu	Artar	Glukoneojenez	Azalır
Glukojenoliz	Azalır	Proteoliz	Azalır
Ketojeniz	Azalır	Üreojenez	Azalır
Yağ metabolizması		Diğer maddelerin metabolizması	
Lipoliz	Azalır	ATP oluşumu	Artar
Lipojeniz	Artar	DNA ve RNA oluşumu	Artar

**Tablo 1. İnsülinin metabolik olaylar üzerine etkisi**

İnsülin sentezinin basamakları sırasıyla şöyledir:

- 1)Nükleusta insülin kodlayan genlerden mRNA transkripsiyonu olur.
- 2)mRNA sitoplazmaya gelir ve kaba endoplazmik retikuluma bağlı polizom ile translasyona uğrar.
- 3)Polipeptit sentezi, N-terminal sinyal polipeptidi oluşumuyla başlatılır ve kaba endoplazmik retikulum membranı içine penetre olur.
- 4)Polipeptit zinciri, kaba endoplazmik retikulum lümeni içine doğru uzar, sonuçta preproinsülin oluşur.
- 5)Sinyal peptidi ayrılır ve sisternada proinsülin oluşur.
- 6)Proinsülin kaba endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınır, orada proteazların etkisiyle C-peptid segmentini kaybederek insüline

dönüşür. Dönüşüm golgi aparatından kopma sonucu oluşan insülin depo veziküllerinde devam eder.

7)İnsülin, parsiyel ekzositozla salgılanırken onunla birlikte ekimolar miktarda C-peptidi de salgılanır (3).

Proinsülin, dolaşımdaki insülin benzeri immün reaktivitenin %20'sini oluşturur ve biyolojik etkinliği insülinin %10'u kadardır. C-peptid ise insülin sekresyonunun periferik göstergesidir ve insülinin aksine karaciğer tarafından tutulmaz (3).

İnsülin sekresyonunu uyaran en önemli maddeler;

\*Glukoz,

\*Aminoasitler (özellikle arginin),

\*Prolaktin, Glukagon, Glukokortikoidler, Büyüme hormonu, plasental laktojen, cinsiyet hormonları,

\*Parasempatomimetik ajanlar,

\*Gastrointestinal hormonlar (sekretin, gastrin, vazoaktif intestinal peptid, kolesistokinin),

\*Hipertiroidi ( $\beta$  hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır),

\*Paratiroid hormon, düşük dozlarda beta hücrelerini uyarırken yüksek dozlarda inhibe eder,

\*Somatostatin ve epinefrin insülin sekresyonunu inhibe ederler (3).

İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri, en belirgin olarak üç dokuda gözlenir: karaciğer, kas ve yağ dokusu. Karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek glukoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde glikojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokusunda hücre membranlarındaki glukoz taşıyıcılarını arttırarak glukoz alımını çoğaltır. İnsülin verilmesinden birkaç dakika sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında belirgin düşme görülür. İnsülin, yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır (3).

İnsüline duyarlı periferik hücrelerde insülinin etkileri hedef hücrelerin hücre zarlarında bulunan yüksek affiniteli reseptörlere insülinin bağlanmasıyla başlar.

İnsülin reseptörü  $\alpha$  ve  $\beta$  alt birimleri olan büyük bir transmembran proteindir. İnsülin molekülü hücresel etkilerini reseptörün  $\alpha$  alt birimine bağlanarak başlatır. Bu bağlanma  $\beta$  alt birimi üzerinde bulunan spesifik tirozin kalıntılarının otofosforilasyonu ile sonuçlanır.  $\beta$  alt birimi tirozin kinaz aktivitesine sahip olup insülin reseptör substratlarının (IRS-1,IRS-2,IRS-3,IRS-4,Gab-1,SHC...) tirozinlerinin fosforilasyonları sağlanarak sinyal iletimi sağlanır. İnsülin stimülasyonu sonrası spesifik tanıma zincirlerine sahip sitozolik substratlar, insülin reseptör substratlarına bağlanır. İnsülin reseptör substrat proteinleri üzerinde bulunan yapısal zincirler çeşitli fosforilasyon motifleri yolu ile distal sinyal proteinleri ile

geniş etkileşim potansiyeli sağlar. İnsülin sinyal yollarının çeşitli yönlere ayrılması, sinyal proteinlerinin insülin reseptör substrat proteinlerine bağlanma aşamasında mümkün olur. Bu nedenle insülin reseptör substrat proteinleri hücrenin metabolik anahtarları olarak düşünülebilir.

İnsülinin glukoz alımı üzerine etkileri, fosfotidilinositid-3 kinaz enziminin rol oynadığı süreç ile gerçekleşir. İnsülin stimülasyonu, insülin reseptör substrat ile ilişkili fosfotidilinositid-3 kinaz miktarını artırır. İnsülin reseptör substrat proteininin, fosfotidilinositid-3 kinaz molekülünün Src homoloji 2 zincirine bağlanması ile fosfotidilinositid-3 kinaz aktivasyonu sağlanır. Bu işlem insülinin glukoz transportu, glikojen sentezi, protein sentezi, antilipoliz ve gen ekspresyonu üzerine olan etkileri için gereklidir. Bunlara ek olarak, fosfotidilinositid-3 kinaz aktivasyonu intrasellüler vesiküllerden hücre membranına GLUT-4 translokasyonu için de gereklidir. Fosfotidilinositid-3 kinaz aktivasyonunun inhibisyonu, insülinin glukoz transportunu uyarmasını engellemektedir. Buna karşılık diğer bazı büyüme faktörü reseptörlerinin fosfotidilinositid-3 kinaz reseptörünü insülin reseptörüne yakın derecede aktive ettiği gösterilmiştir. Ancak bu reseptörlerin glukoz transportu üzerine etkileri olmamaktadır. Dolayısıyla; fosfotidilinositid-3 kinaz aktivasyonu glukoz transportu için gerekli olmakla birlikte tek başına yeterli değildir. İnsülinin etkilerinin gerçekleşmesi için ikincil haberci moleküllerin üretiminden sonra hücre içine glukoz transportu aktive edilir. Bu etki; intrasellüler bölgeden hücre membranına glukoz transportu moleküllerinin translokasyonu ile gerçekleştirilir. Bugüne kadar glukoz transportörü olarak iki farklı molekül ailesi klonlanmıştır. Bu moleküller değişik genler tarafından kodlanan en az beş homolog transmembran proteinlerinden (GLUT-1,-2,-3,-4,-5) oluşmaktadır. Bu GLUT (glukoz taşıyıcı molekülleri) proteinleri, klinik işlevlerini belirleyen değişik spesifitelere, kinetik özelliklere ve doku dağılımına sahiptirler. İskelet kası hücrelerinde başlıca 2 GLUT proteini bulunur: GLUT-1; primer olarak bazal glukoz alımında görev alırken, GLUT-4; majör insülin bağımlı glukoz transportörü olarak görev yapmaktadır. GLUT-4, primer olarak iskelet ve kas hücreleri ve adipoz doku gibi insülinin hedef hücrelerinde eksprese edilmektedir. Normal kas hücrelerinde GLUT-4 plazma membranı ve intrasellüler depolar arasında sürekli olarak yer değiştirmektedir ve insülin yokluğunda %90 hücre içinde tutulmaktadır. İnsülin stimülasyonu ile denge translokasyon lehine değişmekte ve glukoz transportunun hızında ani bir artış görülmektedir. İnsülin direnci durumlarında gözlenen azalmış glikojen sentezine, glukoz transportunda izlenen yavaşlama neden olmaktadır.

Glikojen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak, glikojen sentetaz enzimi ile üridin difosfat glukozun glikojene dönüştürülmesidir. Glikojen sentetaz enzimi, hem allosterik hem de fosforilasyon-defosforilasyon mekanizma-

ları ile kontrol edilmektedir. Glikojen sentetaz enzimi üzerinde, fosforile edilmiş pek çok serin kalıntısı bulunmaktadır. İnsülin stimülasyonu ile bu bölgeler defosforilize edilmekte ve enzim aktive olarak glikojen sentezi sağlanmaktadır. İnsülinin kas glikojen sentezini uyarıcı etkisi iki tamamlayıcı yol üzerinden gerçekleşmektedir. Birinci yol; fosfotidilinositid-3 kinaz ve protein B kinaz yolu ile glikojen sentetaz-3 enziminin inhibisyonunun sağlandığı yoldur. Diğer yol ise; protein fosfataz-1 aktivasyonu ile glikojen sentetazın defosforilasyon ile aktive edilmesidir (2,3).

İnsülinin bağlanmasına en erken yanıt, glukozun hücre içine girişinin artmasıdır. Bu olay, membran reseptörüne bağlandıktan sonra saniyeler içinde olmaktadır. İnsülinin neden olduğu enzimatik aktivite değişiklikleri ise, dakikalar ve saatler içinde meydana gelir. İnsülin aynı zamanda birçok enzimin miktarını da artırır. Bunun için ise, saatler veya günler gereklidir (2,3). İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere yağ dokusu, monosit, eritrosit, granülosit ve plasentada yıkılır. Pankreastan salındıktan sonra yaklaşık %50'si hepatositlerde yıkılır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulusta reabsorbsiyona uğrar, tubulus hücrelerinde kısmen yıkılır. İnsülinin hücre içinde yıkımında birçok enzim rol alır, bunların en önemlisi glutation insülin transhidrojenazdır (3).

## 2.2 İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmasıdır. Karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülin etkilerine karşı oluşan direnç sonucunda hepatik glukoz supresyonu bozulmaktadır. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. Oluşan hipergliseminin önlenmesi için  $\beta$  hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırır. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde normale oranla 1.5-2 kat yüksek bir seviye oluşur. Bu hiperinsülinemik kompensasyon sürecindeki  $\beta$  hücrelerinde, başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat  $\beta$  hücresinde fonksiyon kaybı başladığında, insülin salgısı da giderek azalmakta ve diyabet ortaya çıkmaktadır. Prospektif çalışmalar insülin direnci olan bireylerde sonunda glukoz intoleransı veya insüline bağımlı olmayan diyabetin geliştiğini göstermektedir (4,5,6). Tip 2 diyabet ve obezitede insülin direnci sık görülmekle birlikte, obez olmayan ve normal oral glukoz tolerans testi (OGTT) olan sağlıklı bireylerin %25'inde ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %25'inde saptanmıştır (6,7).

1936'da Himsworth, insüline duyarlı olan ve olmayan iki tip diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek insülin direnci kavramını ilk kez gündeme getirmiştir. Daha sonra 1988'de Reaven şişmanlık, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının

tesadüften öte bir sıklıkta aynı hastalarda bulunmalarını gözlemleyerek bunların, aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüş, insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner hastalıktan oluşan insülin direnci sendromunu tarif etmiştir (8).

### 2.2.1 ETİYOPATOGENEZ

İnsülin direncine yol açan etkenler iki ana grupta incelenebilir:

#### a) Kalıtsal Faktörler

İnsülin duyarlılığının belirleyicileri arasında genetik faktörler önemli bir yer tutmakta ve sayıları her geçen gün artan çeşitli gen defektleri tespit edilmektedir (Tablo 2) (9). Tip 2 diyabetli hastaların birinci derece yakınlarında insülin direncini belirleyen tek bir otozomal kodominant genin olabileceği ileri sürülmüştür (10). İnsülin reseptör genine ait mutasyonların, insülin direncinde önemli bir rolü gösterilememiştir. Bu mutasyonlar, sadece ağır insülin direnci sendromlarına neden olabilmektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda reseptör gen mutasyonları nadirdir. Son yıllarda insülin sinyalini ileten aracıları ve periferik glukoz metabolizmasında rol alan enzimleri kodlayan bazı genler klonlanabilmiştir. Dolayısıyla dikkatler GLUT-4, heksokinaz-2, glikojen sentetaz gibi molekülleri kodlayan genler üzerine çevrilmiştir. Genetik kökenli insülin direncinin en sık rastlanan şekli "glikojen sentetaz geni mutasyonu" olmakla birlikte, glukoz taşıyıcı proteinlere ait gen mutasyonlarına bağlı gelişen insülin direncinin nadir olduğu kabul edilmektedir. İnsülin reseptör substrat-1 ve protein fosfataz-1'in regülatör alt ünitelerini kodlayan genlerin bazı mutasyonları, tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur. Bu tür defektlerin teorik olarak tip 2 diyabete yatkınlığın poligenik kalıtsal özelliğine katkıda bulunmasına rağmen, etyolojik önemi tam olarak ortaya konulamamıştır. Ayrıca yağ asidi bağlayan protein-2 (FABP-2) düzeyleri tip 2 diyabetin sık görüldüğü Pima yerlilerinde insülin direnci ile ilişkili bulunmakla birlikte, beyaz ırkta bu ilişki saptanmamıştır. Lipoprotein lipaz geni lokalizasyonunda genetik varyasyon olmasının, insülin direnci sendromunun özellikleriyle ilişkisi gösterilmekle birlikte bu gende mutasyonlar henüz tanımlanmamıştır.

İnsülin direncine yol açan önemli faktörlerden biri olan obezitenin de, genetik bir temeli olduğu düşünülmektedir. Bu konudaki iki gelişme ilgi çekmeye başlamıştır. Bunlardan birisi; insandaki "ob geni ve leptin", bir diğeri ise; lipoliz ve termogeneze önemli rol oynayan ve tip 2 diyabet ve obeziteye yatkınlık oluşturan "beta-3 adrenerjik reseptör gen mutasyonu" dur (11). Ailesel geçiş özelliği Pima yerlileri, Meksika kökenli Amerikalılar ve Kafkas ırkına mensup bireylerin birinci derece yakınlarıyla yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12,13).

## İnsülin Direnci Gen Defektleri

1. Anormal beta hücre ürünleri (Hatalı insülin veya proinsülin yapımı)
  - a) Değişik yapıda insülin molekülleri
  - b) Proinsülinin insüline dönüşümünde hatalar
2. Hekzokinaz (Glikokinaz) gen defektleri
  - a) Enzimi kodlayan genlerde hata: GCK (7p; MODY 2)
  - b) Hepatosit nükleer faktör (HNF) gen polimorfizmi
    - aa. HNF-4 alfa (20q; MODY-1)
    - bb. HNF-1 alfa (12q; MODY-3)
3. İnsülin reseptör kompleksini kodlayan genlerde polimorfizm
4. Glukoz taşıyıcılarına ait moleküler biyolojik hatalar
5. Glikojen sentetaz geni mutasyonu
6. Glukagon reseptör geni mutasyonu
7. Lipid metabolizması bozukluğu ve obezite ile ilgili gen hataları
  - a) İntestinal yağ asidi bağlayan protein (IFABP-2) mutasyonu
  - b) Beta-3 adrenerjik reseptör gen defekti
  - c) Leptin ve reseptörü defektleri
  - d) Nöropeptid Y
  - e) Tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- $\alpha$ )
8. Mitokondriyal DNA hastalıkları

Tablo 2. İnsülin direncinde rol alan gen defektleri

### b) Edinsel Faktörler

Günümüz sanayileşmiş toplumlarında özellikle sağlıksız beslenme, sedanter yaşam şekli ve obezite başta olmak üzere pek çok faktörün, çeşitli mekanizmalarla insülin direnci ve bununla ilişkili klinik tablolara zemin hazırladığı kabul edilmektedir.

İnsülin direnci ile ilgili edinsel faktörler şu şekilde özetlenebilir (14):

Fizyolojik Nedenler:

- 1) Puberte
- 2) Yaşlılık
- 3) Hamilelik
- 4) Uzun süreli yatak istirahati
- 5) İlaçlar (Steroidler, beta blokerler, diüretikler, oral kontraseptifler)

Metabolik Nedenler:

- 1) Tip 2 diabetes mellitus
- 2) Kontrolsüz tip 1 diabetes mellitus
- 3) Diyabetik ketoasidoz
- 4) Ağır malnütrisyon
- 5) Obezite

- 6) Hiperürisemi
- 7) Aşırı alkol kullanımı
- 8) Dislipidemi
- 9) İnsülin tedavisi sonrası gelişen hipoglisemi

#### Endokrin Nedenler

- 1) Tirotoksikoz
- 2) Hipotiroidi
- 3) Cushing sendromu
- 4) Feokromasitoma
- 5) Akromegali
- 6) Polikistik over sendromu

#### Endokrin Dışı Nedenler

- 1) Esansiyel hipertansiyon
- 2) Kronik üremi
- 3) Kronik karaciğer yetmezliği
- 4) Romatoid artrit
- 5) Kronik kalp yetmezliği
- 6) Myotonik distrofiler
- 7) Neoplastik kaşeksi
- 8) Kronik inflamasyon
- 9) Travma
- 10) Yanık
- 11) Sepsis
- 12) Cerrahi
- 13) Sigara kullanımı
- 14) İnfeksiyonlar
- 15) Sedanter yaşam

#### Eksperimental Nedenler

- 1) Kısa süreli hiperglisemi
- 2) Kısa süreli hipoglisemi
- 3) Kısa süreli hiperinsülinemi
- 4) Kısa süreli hipoinsülinemi
- 5) Aşırı miktarda parenteral yağ infüzyonu
- 6) Aşırı miktarda parenteral aminoasit infüzyonu
- 7) Kontrregülatuar etkili ilaç /hormon infüzyonu
- 8) Asidoz

### 2.2.2 İNSÜLİN DİRENCİNİN HÜCRESEL DÜZEYDE SINIFLAMASI

İnsülin direnci hücre yapısı bazında üç şekilde sınıflandırılır:

A) Pre-reseptör düzeyde insülin direnci: İnsülin direnci oluşumunda rolü azdır. Asıl sorumlu olan iskelet kası morfolojisi ve fizyolojisindeki değişiklikler olmakla birlikte bu düzeydeki insülin direnci üç başlık altında toplanabilir:

a) Beta hücre anormal salgı ürünleri (Defektif proinsülin ve insülin molekülleri)

b) Dolaşan insülin antagonistleri (kontrregülatuar hormonlar, insülin ve reseptör antikorları)

c) İskelet kası kan akımı ve kapiller endotel hücrelerinde bozukluklar

B) Reseptör düzeyinde insülin direnci: İnsülin reseptörü 300-400 kilo dalton büyüklüğünde bir glikoprotein olup birbirlerine disülfid bağı ile bağlı  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki alt üniteden oluşur. 130 bin dalton ağırlıklı  $\alpha$  alt ünitesi hücre dışına oturmuştur ve insülini bağlar. 90 bin dalton ağırlıklı olan  $\beta$  alt ünitesi sitoplazmada yerleşmiş olup insüline duyarlı protein kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülin reseptöre bağlandığında önce  $\alpha$  alt üniteyi, bu da  $\beta$  alt üniteyi uyarır.  $\beta$  alt üniteye tirozin kinaz aktive olarak kendi kendisini fosforilize eder ve sonuçta metabolik uyarı-ileti sistemleri faaliyete geçer (15,16).

Reseptör düzeyindeki insülin direncinden, reseptör sayısında azalma ve reseptör mutasyonları sorumludur. Tip 2 diyabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur (17-21). Ayrıca insülin reseptör internalizasyonu ve işlenmesinde de çok sayıda defektler tanımlanmıştır (22). İnsan insülin reseptör geninin klonlanması ile çok sayıda nokta mutasyonları tanımlanmıştır (23). Bu mutasyonların her biri insülin reseptör fonksiyonlarındaki spesifik defekt ile ilişkili, birkaçı ise bozulmuş insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi ile karakterizedir (24). Fakat yine de tip 2 diyabetiklerde insülin reseptör sayısında azalma dolayısı ile insülin bağlanmasındaki azalma tek başına insülin direncini açıklayamamaktadır (25-28).

C) Post-reseptör düzeyinde insülin direnci: Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bunlar;

a) İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması

Tip 2 diyabetiklerde reseptör tirozin kinaz aktivitesinin, reseptör sayı ve bağlanmasının azalmasından ayrı olarak azaldığı gösterilmiştir (21,29-31). İlginç olarak hipergliseminin normoglisemik sınırlara çekilmesi ile tirozin kinaz aktivitesinin normale yakınlaştığı gösterilmiştir (29).

b) Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler

İnsülinin reseptöre bağlandıktan sonra oluşan uyarıların iletiminde rol alan hücre içi aracı substratlardan en önemlisi insülin reseptör substrat-1 olup, diğerleri fosfotidilinozid-3 kinaz ve Rad (Ras associated with diabetes) 'dır. İnsülinin reseptöre bağlanması ile insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktive olarak insülin reseptör substrat-1 'deki spesifik tirozin kalıntılarını fosforlar ve bunun sonucunda da insülin sinyalleri oluşur. Oluşan bu sinyaller hedef hücre membranlarına glukozun transportu için gerekli uyarıyı sağlar. Tip 2 diyabetiklerde bu uyarı bozulmuştur. Son

yıllarda insülin uyarı-ileti yolundaki önemli substratlardan insülin reseptör substrat-1 geninde mutasyonlar saptanmakla beraber bu durumun insülin direncini açıklamadığı düşünülmektedir (32). Hem insülin reseptör substrat-1 fosforilasyonu ve hem de insülin ile uyarılmış fosfotidilinozitol-3 kinaz aktivasyonlarının azalması, insülin sinyal ileti yolundaki majör anomalilerden sayılmakta ve buradaki iletinin azalmasının insülin direncine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.

#### c) Glukoz transportunda azalma

İnsülin direncinde hedef hücrelere yönelik bu glukoz taşınması spesifik transportör proteinlerinin doğrudan azalmasına bağlı olarak bozulmuştur. Yapılan çok sayıda çalışmada hem yağ dokusunda hem de kas dokusunda glukoz transport aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. İn vivo şartlarda insülin ile yönlendirilen glukoz kullanımının %5-20'sinden yağ dokusu, %80'inden ise iskelet kası sorumlu olduğundan iskelet kasındaki GLUT-4 transportörün önemi açıktır (33). Fakat yapılan çalışmalarda GLUT-4 transportör genindeki mutasyonların, insülin direncine yol açmadığı gösterilmiştir (32). Yapılan bir çalışmada; reseptör tirozin kinaz aktivitesinde defekt sonucu sinyal peptidlerinin fosforlanmasının azaldığı, bunun da glukoz transportunun bozulmasından kısmen sorumlu olabileceği gösterilmiştir (34).

#### d) Glukoz fosforilasyonunda azalma

Glukozun hücre içine transportundan sonraki aşama glukoz fosforilasyonudur. İlk önce glukoz, heksokinaz izoenzimleri ile glukoz-6-fosfata dönüşür. Heksokinaz I, II ve III'ün glukozu yüksek afinitesi olup glukoz-6-fosfat tarafından inhibe edilirken, glukokinaz olarak da bilinen Heksokinaz IV'ün glukozu afinitesi düşüktür ve glukoz-6-fosfat tarafından da inhibe edilmezler. Heksokinaz II'nin insülin sensitif dokularda bulunduğu ve transkripsiyonunun insülin tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Tip 2 diyabetiklerde hücre içi glukoz fosforilasyonu bozulmuştur ve bu erken bir defekt olarak göze çarpar. Heksokinaz II'nin aracılık ettiği bu bozulmuş glukoz fosforilasyonu insülin etkisi için hız kısıtlayıcı bir adımdır (33).

#### e) Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma

Glukoz; hücre içinde oksidasyon ve glikojen oluşumu yolu ile olmak üzere başlıca iki şekilde kullanılır. İnsülin klamp'i ile ölçülen glukoz kullanım oranından, indirekt kalorimetre ile ölçülen glukoz oksidasyon oranı çıkartıldığında bulunan fark, glukoz depolanmasını veya non-oksidatif glukoz kullanımını göstermektedir. Non oksidatif glukoz kullanımı glikojen sentezini yansıtmaktadır (Lipide çevrilen %5-10 ve kaslar tarafından tutulan çok küçük miktarlardaki glukoz kullanımı ihmal edilirse). Tip 2 diyabet ve obez hastalarda insülinin glukoz depolanmasını stimüle etmesi bozulmuştur. Yapılan birçok çalışmada; ileride diyabet gelişecek normal glukoz toleranslı bireylerde, insülin direncinden

sorumlu en erken saptanabilen metabolik defektin, bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir (35,36).

Glikojen sentetaz, kasta glikojen oluşumunu insüline bağlı olarak düzenleyen bir enzimdir. İnsülin fosforilasyon-defosforilasyon reaksiyon döngüsünü stimüle ederek protein fosfataz tip 1 aktivasyonuna yol açar. Tip 2 diyabetiklerde total glikojen sentetaz azalmış ve insülinin glikojen sentetaz aktive etme gücü ciddi olarak bozulmuştur. Glikojen sentetaz aktivitesindeki azalma glikojen oluşumunu gösteren insülin ile uyarılmış oksidatif olmayan glukoz kullanımındaki defekt ile yakından ilişkilidir. Tip 2 diyabetiklerde insülinin, kas glikojen sentetaz mRNA düzeyini artırma etkisi ciddi olarak bozulmuş olup, glikojen sentetaz protein içeriği üzerine herhangi bir etkisi olmamaktadır. Ayrıca glikojen sentetaz geninde herhangi bir mutasyon bildirilmemiştir (33).

f) Glikolizis / glukoz oksidasyonunda defektler

İnsülin aracılığıyla olan glukoz kullanımındaki diğer majör yol; glikolizis / glukoz oksidasyonu olup bu diyabetiklerin çoğunda bozulmakla beraber bir kısım diyabetiklerde sağlam kalmıştır. Fakat bozukluk olanların da insülin direncine de katkısı azdır. Bu defekt gözlemlendiğinde ise, bunun artmış serbest yağ asidi / lipid oksidasyonuna sekonder olarak edinilmiş olduğu düşünülmektedir.

### 2.2.3 İNSÜLİN DİRENCİNİN ANATOMO-PATOLOJİK SINIFLAMASI

İnsülin direnci başlıca üç dokuda oluşur. Bunlar; iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir.

a) İskelet Kasında İnsülin Direnci

Sağlıklı insanlarda glukoz kullanımının %75-80'inden iskelet kasının sorumlu olduğunu göstermiştir. Yapılan birçok çalışmada da tip 2 diyabetli hastalarda insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir (8,37,38). Özellikle beslenme sonrasında insülin direncinin primer yeridir. İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımında defekt tip 2 diyabetikler dışında diyabetik olmayanlarda da görülmektedir (6). İnsülin direncinde kastaki primer biyokimyasal defekt hâlâ tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. İnsülin reseptör bağlanmasında herhangi bir majör bozukluk olmaması ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde minör azalmanın olması, değişikliklerin sekonder olarak geliştiğini göstermektedir; yani kastaki insülin direnci postreseptör düzeydedir.

b) Yağ Dokusunda İnsülin Direnci

Yağ dokusundaki insülin direnci postreseptör düzeyde olup kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz, trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi ve gliserola parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden yağ dokusundaki lipolizis insüline çok hassastır. Tip 2 diyabet ve obezitede

insülinin antilipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir. Bundan dolayı insülin direnci veya insülin eksikliği hormon sensitif lipazın aktivitesinde artışa yol açarak esterleşmemiş yağ asidi salınmasını artırır (39). Obez hastalarda lipolizisin baskılanmasının, sağlıklı kişilere göre daha az olması (40,41) ve artan esterleşmemiş yağ asidi düzeylerinin de tip 2 diyabet gelişimi için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (42). Artan esterleşmemiş yağ asidi düzeyleri, diyabetiklerde hipergliseminin artmasına yol açar. Büyük miktarlarda artan plasma esterleşmemiş yağ asidi konsantrasyonları insülin ile uyarılmış glukoz uptake'ini azaltmaktadır (32). Daha da önemlisi karaciğere gelen artmış esterleşmemiş yağ asidi düzeyleri; hem hepatik esterleşmemiş yağ asidi oksidasyonu, hem de hepatik glukoz üretimini uyarmaktadır. Randle siklusu olarak da bilinen bu glukoz-yağ asidi siklusunda glikoneogenezin uyarılması yanında, insülinin portal dolaşımda ekstraksiyonu azalmaktadır. Üstelik kronik olarak yükselmiş olan esterleşmemiş yağ asidi düzeyleri, beta hücresinin insülin salgılanması üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır (43). Bu fenomen; tıpkı glukoz toksisitesinde olduğu gibi "lipotoksiste" olarak adlandırılmaktadır.

#### c) Karaciğerde İnsülin Direnci

Açlık durumunda insülin direncinin primer yeri karaciğerdir. Hepatik glukoz üretimindeki artış, açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerde glukoz yapımı glikojenolizis veya glikoneogenez yolu ile olur. Hepatik glikoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Yapılan çalışmalarda, hepatik glukoz çıkışının, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha yüksek olduğu ve açlık plazma glukoz konsantrasyonunu doğrudan artırdığı ileri sürülmüştür (44). Yapılan çalışmalar; tip 2 diyabetiklerin hiperglisemi patogenezesinde karaciğerin rolünü ortaya koymaktadır. Çok ağır hiperglisemili hastalarda hepatik glukoz çıkışında orta derecedeki artışlar, kandaki glukozun yükselmesine katkıda bulunmaktadır. Çünkü üretilen glukoz, özellikle normal olarak periferik dokular tarafından kullanılamamaktadır. Ayrıca tip 2 diyabetli hastalarda normal hepatik glukoz çıkışı, karaciğerin normal bir aktivitesi olduğunu göstermemektedir; çünkü hiperglisemi normal olarak hepatik glukoz üretimini baskılar. Böylece glukoz, hiperglisemi ile karşılaşınca uygunsuz bir şekilde yüksek kalmaktadır. Karaciğer seviyesinde insülin direnci, açıkça postreseptör birçok mekanizmaları ilgilendirmektedir. En azından bir kısmı, belki visseral yağ dokusu tarafından üretilen, esterleşmemiş yağ asidi taşınımının artışı ile açıklanabilmektedir. Şu ana kadar ikna edici bir şekilde tip 2 diyabete eğilimi artıracak ve karaciğerde metabolizma ve regüle edecek aday bir gen olmamakla beraber,

karaciğerde glukokinaz promotör geninde saptanan değişikliklerin, insülin direncine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (44).

#### 2.2.4 İNSÜLİN DİRENCİ İNSİDANSI

İnsülin direnci toplumda sık rastlanan bir fenomendir. Tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte, obez olmayan ve normal glukoz toleranslı bireylerde de, yaklaşık %25 oranında insülin direnci tespit edilmiştir (6). İnsüline karşı duyarlılık normal glukoz toleranslı sağlıklı bireylerde bile geniş bir aralıkta dalgalanmakta ve insülin direncinin prevalansı tam olarak bilinmemektedir (14).

#### 2.3 DİYABETTE İNSÜLİN DİRENCİ GELİŞİMİ

Tip 2 diyabet gelişim sürecinde erken evrelerden başlayarak insülin direncinin rolü büyüktür. Ama insülin direncinin mi, beta hücre yetmezliğinin mi klinik diyabet oluşumunda dominant etkiye sahip olduğu, hâlen açıklığa kavuşmamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda normal glukoz tolerans evresinden, bozulmuş glukoz toleransı ve klinik diyabete uzanan süreçte her iki faktörün de önemli olduğu gösterilmiş olup (13, 45, 46), klinik diyabet oluşum sürecinin yıllar alabileceği ifade edilmektedir (47). Saad ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; tip 2 diyabet gelişimi için iki aşamalı bir model ortaya koymuşlardır. Buna göre; öncelikle genetik ve / veya edinsel faktörlerin etkisiyle insülin direnci gelişmektedir. Fakat bu evrede kişi hâlâ normoglisemiktir. Zamanla insülin ihtiyacını karşılamakta zorlanan  $\beta$  hücrelerinde yetmezlik gelişmektedir. İnsülin direnci tedavi edilmediği takdirde tip 2 diyabet belirgin hale geçmektedir (13). Weyer ve arkadaşları ise çalışmalarında; insülin direnci ile birlikte  $\beta$  hücre disfonksiyonunun, hastalığın tüm evrelerinde glukoz toleransını olumsuz yönde etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (46). İnsülin direncinin normoglisemik evreden başlayarak erken dönemde tespit edilebilen primer patolojilerden biri olması; diyabet gelişim riskinin belirlenmesi, riskli bireylerin taranması ve koruyucu hekimlik açısından konunun önemini arttırmaktadır.

İnsülin direncine göre tip 2 diyabet gelişimi dört dönemde incelenebilir:  
a. Preklinik Diyabet Dönemi

Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde hücre fonksiyonları nispeten normaldir. Mevcut olan periferik insülin direnci, normalden daha fazla insülin salgılamaya çalışarak açlık ve tokluk kan şekerlerini normal sınırlar içinde tutmaya çalışır. Ancak; açlık ve tokluk insülin düzeyleri sürekli olarak yüksektir. Bu döneme, tip 2 diyabetiklerin birinci derece normoglisemik; ancak, insülin dirençli akrabalarında tanımlandığından "prediyabetik dönem" adı da verilmektedir. Amerika'da Pima yerlilerinde ve Meksikalı Amerikalılar'da bu dönemdeki insülin direnci belirgin olarak gösterilmiştir. Bu nedenle, preklinik evre tip 2

diyabetin görüldüğü ailelerin sağlıklı bireylerinde araştırılabilir. Pankreas adacık sistemi sağlıklı çalıştığı ve araya hızlandırıcı faktörler girmediği sürece bu dönem 20-30 yıl kadar sürebilir; çünkü maksimal kapasitede salgılanan insülin sayesinde kan şekeri düzeyleri normoglisemik seviyelerde kalmaktadır (48,49).  $\beta$  hücre fonksiyonu hangi düzeyde olursa olsun bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet gelişim süresini mevcut insülin düzeyi belirlemektedir. İnsülin direnci ne kadar şiddetli olursa diyabet gelişimi o ölçüde erken görülecektir. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerin her yıl %2-5'i tip 2 diyabet dönemine geçmekte ve bu oran 10 yıl içinde %30 civarına ulaşmaktadır (50,51,52).

#### b. Glukoz intoleransı dönemi

Yüksek risk grubunda olan bireylerde, periferik insülin direncini aşmak için hücreleri üzerinde oluşan aşırı yük zamanla beta hücre bitkinliğine ve insülin salgısında azalmaya neden olur. Glukoz intoleransı başlar ve açlık glisemisi normal olduğu halde postprandial glisemi yükselir. Hiperinsülinemi devam etmekle birlikte, periferdeki insülin direncini aşabilecek insülin salınmamaktadır. Bu dönemde postprandial insülin düzeyleri, sağlıklı bireylere göre hâlâ yüksek olmakla birlikte birinci döneme göre azalmıştır.

#### c. Erken klinik diyabet dönemi

İnsülin direncinin giderek artması ile kompensasyon bozulmaya başlar. Bu dönemde karaciğerde glukoz yapımı artarak açlık plazma glisemisinin yükselmesine yol açar. Postprandial hiperglisemi yanında, açlık glisemisinin henüz 140 mg/dl'nin altında olduğu bu dönemde, insülin salgısı daha fazla artmamaktadır.

#### d. Klinik diyabet dönemi

Açlık plazma glisemisi 140 mg/dl'yi geçince insülin salgısı azalmaya başlar. Fakat yine de insülin direnci devam eder. İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde, giderek artan hiperglisemi insülin salgı artışı ile kompanse edilemediği gibi glukoz toksisitesi nedeniyle  $\beta$  hücreleri insülin salgısını daha da az salgılamaya başlar. Bu dönemdeki insülin direncinin ağırlaşmasında serbest yağ asitleri artışının da, yani lipotoksisitenin de payı vardır. Tip 2 diyabette insülin salgılanmasındaki defekt fonksiyonel olarak ciddi olmasına rağmen, anatomik olarak orta derecede olup  $\beta$  hücre kitlesinde %30-40 azalma bulunur. Fakat obez diyabetiklerde  $\beta$  hücre kitlesi zayıflara göre %20 daha fazla bulunmuştur. Adacık hücrelerindeki en belirgin histolojik değişiklik ise; diyabetiklerin %96'sında görülen amiloid birikimidir.  $\beta$  hücre membranlarına bitişik olan amiloid birikimlerinin, amiloid fibrilleri biçiminde membrana doğru girintiler yaparak  $\beta$  hücre fonksiyonlarını bozduğu ileri sürülmektedir.  $\beta$  hücre kitlesi azalırken, glukagon salgılayan  $\alpha$  hücre kitlesi ya değişmemiştir ya da hafif olarak artmıştır. Glukagon artışındaki neden tam olarak

bilinmemektedir. Normalde insülin glukagonu inhibe etmektedir. Fakat insülin eksikliğinde glukagon artmakla beraber insülin tedavisi ile normoglisemi sağlanmasına rağmen hiperglukagonemi devam etmektedir. Bu durum; diğer hücre tiplerinde olduğu gibi  $\alpha$  hücrelerinin insüline karşı bir direnci olarak görülmektedir. Hiperglukagonemi, hipergliseminin devamlılığında önemli olup özellikle gece boyu hepatik glukoz artışından sorumludur. Somatostatin salgılayan D hücre kitlesi de hafif olarak azalmıştır. Bazal somatostatin düzeyleri yükselmekte, fakat glukoz ve aminoasid verilmesini izleyerek somatostatin düzeyleri azalmaktadır.

#### 2.4 İNSÜLİN DİRENCİ VE HİPERTANSİYON

Üç farklı zamanda kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde ölçülmesi hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Kan basıncı en az 5 dakikalık bir dinlenme süresinden sonra oturur ya da yatar durumda ölçülmelidir. Manşon kalp hizasında olmalı ve kolun üst kısmının üçte birini kaplamalıdır.

<b>JNC 7 Raporuna göre Hipertansiyon Sınıflandırması</b>		
<i>Kan basıncı sınıflaması</i>	<i>Sistolik KB(mmHg)</i>	<i>Diastolik KB (mmHg)</i>
Normal	<120	ve <80
Prehipertansif	120-139	ya da 80-89
Evre I Hipertansif	140-159	ya da 90-99
Evre II Hipertansif	160	ya da 100

Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve obezite sıklıkla bir arada bulunan ve birbiriyle ilişkili görünen, toplumda sık rastlanan hastalıklardır. Obezite ve diyabet olmaksızın da hipertansiyon ve insülin rezistansı birlikte olabilmektedir (53,54). Obez olmayan hipertansif hastalarda hiperinsülinemi bulunduğu, ilk kez Welborn tarafından 1966 yılında bildirilmiştir (55). Daha sonra 1976 da Berglund, 1978 de Reaven ve Hoffman bu birlikteliği doğrulamışlardır. İnsülin direnci ile hipertansiyon arasındaki bu etkileşimin ortak bir genetik komponenti de bulunabilir (56,57). Örneğin; Avrupalı beyazlarda insülin rezistansı ve hipertansiyon arasında sıkı bir ilişki varken normotansif siyahlar ve Pima Hintlilerinde benzer bir ilişki yoktur. Bununla birlikte birçok hipertansif siyah, insülin rezistansdır (58).

Esansiyel hipertansiyon etiyopatogenezinde rol oynayan faktörlerden birisi de; insülin direnci ve buna bağlı artmış insülin düzeyleridir. Birçok çalışma insülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmıştır (53,54,56,58,64-70). Ferrannini ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, esansiyel hipertansiyonu olan ancak diyabeti olmayan ve kiloları normal bireylerde %25 oranında insülin direnci tespit etmişler ve insülin direncinin şiddeti ile kan basıncı

yüksekliği arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (58). Yaptıkları başka bir çalışmada ise, metabolik sendromlu hasta grubunda kan basıncı seviyeleri, insülin düzeyleri ve kleme tekniği ile hesaplanan insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş (59); ancak sonuçlar faktör analizi yöntemi kullanılarak değerlendirildiğinde kan basıncının insülin direnciyle kuvvetli bir ilişki göstermediği görülmüştür. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise; insülin direnci ne kadar fazla ise, plazma insülin düzeyi ve kan basıncının da o oranda yüksek olarak saptandığı bildirilmiştir (60).

İnsülin rezistansı ve hipertansiyon arasındaki bağlantıyı açıklamak için ileri sürülen diğer iki mekanizma artmış adrenerjik sinir sistemi aktivitesi (61) ve artmış renal sodyum retansiyonudur (62). Buna göre iskelet kası ya da karaciğerde ya da her ikisinde varolan insülin direnci dolaşımdaki insülin düzeyini artıracaktır. Bununla birlikte renal tübül veya adrenerjik sinir sisteminde yok denilecek kadar az bir rezistans olacaktır. Sonuçta; vazokonstriktör hipotezinin doğru olması için, adrenerjik sinir sisteminin aktivasyonu ile indüklenen vazokonstriksiyon ile insülinin direkt vazodilatör etkisi arasında bir dengesizlik olmak zorundadır. Bazı kanıtlara dayanılarak söylenebilir ki; insülin rezistansı sodyum reabsorpsiyonunda artış, artmış vasküler tonus ve adrenerjik sinir sistemi aktivasyonu ile sonuçlanır. Alternatif bir görüşe göre ise; insülin direnci renin-angiotensin sisteminin anormal regülasyonu ile ilişkilidir. Çevresel faktörler bu defekti şiddetlendirebilir. Örneğin; insülin direnci olan hastalar, kilo aldığında ya da insülin direncini artıran diüretik, beta bloker gibi ilaçlar kullandıklarında hipertansiyon daha da kötüleşebilir. Yine de bu hastalarda insülin direncinin primer defekt mi, yoksa diğer birtakım anormalliklerin belirteci mi olduğu açık değildir (63).

Özetle; insülin direnci sonucu gelişen hiperinsülinemi aşağıdaki mekanizmalarla hipertansiyona yol açabilir:

- 1) Böbrekte sodyum ve su reabsorpsiyonunda artma,
- 2) Sempatik sinir sistemi aktivasyonu,
- 3) Büyüme faktörlerinin uyarılması,
- 4) Proinsülin ve yıkım ürünlerinin etkisi,
- 5) İnsülinin vazodilatör etkinliğinin kaybı,
- 6) Hücre içi sitozolik serbest kalsiyum konsantrasyonunda artış,
- 7) Na-H antiport aktivitesinde artış,
- 8) Protein kinaz C aktivitesinde artış,
- 9) Na-K ATPaz aktivitesinde azalma.

## 2.5 PARSİYEL PEROKSİZOM PROLİFERATÖR AKTİVASYONLU RESEPTÖR (PPAR)

PPAR lar nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir (71). Liganda bağlanmaya yanıt olarak gen ekspresyonunu düzenler. Birçok yağ asidi

PPAR için endojen ligand görevi yapar. PPAR ların tanımlanmış üç grubu vardır. Bunlar; PPAR  $\alpha$ , PPAR  $\beta$  ve PPAR  $\gamma$  dir.

Liganda bağlanma sonrasında PPAR spesifik yapısal değişikliğe uğrayarak bir veya daha fazla koaktivatör proteine bağlanır. Ligandların koaktivatörler ile etkileşim yetenekleri değişiktir. Bu da farklı biyolojik yanıtların sebebinin oluşturur. PPAR gen regülasyonu iki mekanizma ile düzenlenir. Transaktivasyon; DNA ya bağımlıdır. Hedef genlere PPAR yanıtı olarak oluşan moleküller aracılığıyla oluşur. İkinci mekanizma olan transrepresyon; PPAR ların antiinflamatuvar etkilerini açıklar. Bu mekanizma diğer transkripsiyon faktör yollarını kullanır ve DNA dan bağımsızdır.

PPAR  $\alpha$ ; asıl olarak karaciğer, kalp, kas ve damar duvarında bulunur (72). Gemfibrozil ve Fibratlar tam veya parsiyel PPAR  $\alpha$  agonisti olarak etki gösterirler. Genel olarak PPAR  $\alpha$ 'nın aktivasyonu serbest yağ asidi oksidasyonu, lipoprotein seviyesini düzenleyen birçok genin kontrolü ve antiinflamatuvar etkilere yol açar. PPAR  $\alpha$  agonistlerinin aterosklerozdan koruyucu etkileri vardır (73).

PPAR  $\beta$  birçok dokuda sentezlenir. Deri, beyin ve yağ dokusunda yüksek oranda bulunur. PPAR  $\beta$  silinmiş farelerde, yara iyileşmesinde gecikme ve myelinizasyonda azalma görülmüştür.

PPAR  $\gamma$  asıl olarak yağ dokusunda bulunur. Ancak pankreatik  $\beta$  hücreleri, vasküler endotel ve makrofajlarda da bulunduğu gösterilmiştir (74). PPAR  $\alpha$ 'nın yoğun olarak bulunduğu dokularda düşük düzeyde bulunur. PPAR  $\gamma$ , sentetik ligandı olan thiazolidinedionlar tarafından aktive edilir. Klinik kullanımda şu an için Rosiglitazone ve Pioglitazone olarak iki molekül bulunmaktadır. Çalışmalarda açlık ve postprandiyal kan şekeri ve serbest yağ asidi düzeyini düşürdükleri gösterilmiştir(75). Bu ilaçlar, periferik dokularda glukoz alımını artırarak insülin duyarlaştırıcı olarak etki gösterirler. Yağ dokularında ve karaciğerde insülin duyarlılığını artırır. Hayvan deneylerinde thiazolidinedionların kan basıncını düşürdükleri gösterilmiştir (76).

Anjiyotensin II, ateroskleroz ve hipertansiyon patojenezinde önemli bir rol oynar. Anjiyotensin II; vasküler düz kas hücresinde hipertrofi, ekstrasellüler matriks üretimi ve değişik bir çok büyüme faktörünün sentezini artırır. Anjiyotensin II reseptörünün 2 izoformu tanımlanmıştır:

\*Tip 1 \*Tip 2

Vasküler düz kas hücresinde, anjiyotensin II tip-1 reseptörü aterosklerozu artırır. PPAR  $\gamma$  aktivatörlerinin, vasküler düz kas hücresi kültürlerinde anjiyotensin II tip-1 reseptör ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.

PPAR  $\gamma$ , yağ asidi alımını ve depolanmasıyla birlikte adiposit diferansiyasyonu ve proliferasyonu için gereklidir. Thiazolidinedionlar, küçük adipositleri ve subkutan yağ dokusu kütlesini artırdığı hayvan

modellerinde gösterilmiştir. Bu bulguyla birlikte PPAR  $\gamma$ 'nın adipoz dokularda yüksek oranda bulunması, thiazolidinedionların insülin duyarlaştırıcı etkilerini adipoz dokularda adipokinlerin salınımını değiştirerek gösterdiği düşünülmektedir. Bu durum "fatty acid steal" hipotezi olarak açıklanmıştır. Thiazolidinedionlar, adipoz dokuda yağ asidi alınımını ve depolanmasını artırır. Böylece kas, karaciğer ve pankreatik  $\beta$  hücreleri gibi insüline duyarlı dokuları, yüksek düzeydeki serbest yağ asidlerinin zararlı metabolik etkilerinden korurlar. PPAR  $\gamma$  agonistleri, yağ dokusunda adiponektin üretimini artırırlar (77). Adiponektin seviyesi, obezite ve tip 2 diyabette de düşüktür. Vücutta yağ dokusu enerji deposu olmasının yanı sıra, metabolik kontrolü sağlayan hormonal olarak aktif bir doku olarak kabul edilmektedir. Adipositokin olarak adlandırılan interlökin 6, rezistin, leptin, adiponektin, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 ve tümör nekrozis faktör  $\alpha$  yağ dokusunda sentezlenerek vücutta glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde aktif rol oynarlar (78). İnsülin direncinin gelişiminde de yağ dokusundan salgılanan bu hormon ve sitokinlerin önemli rolü olduğu bilinmektedir. Adiponektin, periferik dokularda insülin sensitivitesini sağlamaktadır. Makrofajların fagositik aktivitesini, tümör nekrozis faktör  $\alpha$  üretimini ve endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. Antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkinlik gösterir (79). Vasküler endotel hasarında, adiponektin damar yatağından geçerek damar duvarı intimasında kollajen ile etkileşime girer. Makrofaj-köpük hücre transformasyonu ve endotel inflamatuvar yanıtı, endojen regülatör olarak etkileyerek vasküler hasarın önlenmesini sağlar.

Adiponektin; insülin sensitivitesine olan etkisini insülin sinyal kaskatında rol alan tümör nekrozis faktör  $\alpha$ 'nın etkisini azaltarak sağlamaktadır. Tümör nekrozis faktör  $\alpha$ ; insülin reseptör düzeyinde, insülin reseptör kinaz aktivitesini aktive eden, insülin reseptör substratın fosforilasyonuna neden olarak inhibisyon etkisi yapar ve fosfotidilinozid-3 kinaz aktivasyonunu önler. Bu durumda, reseptör düzeyinde insülinin etkisine karşı etkisizlik söz konusu olur. Tümör nekrozis faktör  $\alpha$ , glukozun hücre içine alımını sağlayan insülin sensitif glukoz taşıyıcılarının etkisini azaltır ve lipolizisi artırır. Adiponektin, insülin reseptör düzeyinde tümör nekrozis faktör  $\alpha$ 'nın etkisini önleyerek insülin sensitivitesini sağlar. Düşük adiponektin düzeyi hiperinsülinemi ve insülin direnci ile korelasyon göstermektedir (80). Özellikle obesitede plazma düzeyi azalarak diyabet gelişiminde rol almaktadır. Tümör nekrozis faktör  $\alpha$  damar endoteline monositlerin adezyonunu artırır. Endotel hücrelerinde nükleer faktör kappa B sinyal aktivasyonunu sağlayarak endotel adezyon moleküllerinin yapımında artmaya neden olur. Adiponektin, bu prosesi inhibe ederek antiaterojenik aktivasyon gösterir (81).

PPAR  $\gamma$  aktivitesinin adipositlerde CD36 düzeyini artırdığı bulunmuştur (82). CD36; hücre adezyonu, antijen sunumu, apoptotik hücrelerin klirensi, yağ asiti ve lipidlerin transportu, kullanımı ve depolanmasında etkili bir multiligand reseptörüdür. CD36 eksikliğinde yağ asiti ve lipid transportunda oluşacak defektlerin, aterosjenik lipid profiline, dolayısıyla, ateroskleroz gelişimine yol açabileceği öne sürülmektedir. CD36'nın aterogenezin engellenmesindeki önemli rollerinden biri; okside LDL'yi toplayıp, yok etmesidir. Ayrıca, transforming growth faktör  $\beta$  üzerinden, apoptotik hücrelerin fagositik temizlenmesine katkıda bulunarak, plak stabilitesinde rol oynar. CD36 eksikliği olan deney hayvanlarında plazma trigliseridleri ve plazma yağ asitleri yüksek bulunmuş ve bu hayvanlarda insülin direnci tespit edilmiştir (83). CD36 ekspresyonu oldukça yaygındır ve daha ziyade mikrovasküler endotel hücreleri, yağ hücreleri, iskelet kası, dendritik hücreler, retina epitel, barsak düz kas hücreleri ve eritroid ön hücreler, trombosit, monosit / makrofaj ve megakaryositleri içerecek şekilde hematopoetik hücrelerde bulunur. Lipid emiliminin yoğun olduğu proksimal barsak segmentlerinde ve enterosit villuslarında da yaygındır. CD36 ekspresyonu, monositlerin makrofaja farklılaşmasıyla artar. Bu hücrelerin IL-4, makrofaj koloni stimulan faktör, LDL (özellikle okside LDL) ile karşılaşması da CD 36 düzeylerini artırır. Okside LDL ile CD36'nın karşılıklı hücrel etkileşimi; okside lipoproteinlerde bulunan 9 ve 13 hidroksi okta-dekadienoik asit gibi PPAR- $\gamma$  ligandlarının hücre içine alınması ile ilişkilidir.

Sonuç olarak; CD36 ekspresyonu promotör bölgede PPAR- $\gamma$ 'ya cevap veren elementler yoluyla artar. CD36 ekspresyonunda PPAR- $\gamma$ 'nın; PPAR- $\gamma$ 'nın lipid ligandlarının makrofaj içine alınmasında CD36'nın rolü olması, Evans ve arkadaşlarını damar duvarında proaterojenik bir "ileriye doğru destekleme döngüsü" (feed forward loop) varsayımına yöneltmiştir. Bu varsayım göre; makrofaj yüzeyinde CD36 ekspresyonunun artması, modifiye LDL'nin hücre içine girişini artırarak köpük hücre oluşumuna yol açar (82). IL-4; monosit CD36 düzeyini artırıcı etkisini PPAR  $\gamma$ 'nın doğal bir ligandı olan prostaglandin J (PG J2) üretimini artırarak yapar. Proteinkinaz C, CD36'nın ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Proteinkinaz C aktivatörleri; ekspresyonu artırırken, protein kinaz C inhibitörleri; IL-4 etkisini ve PPAR- $\gamma$  ligandını azaltmak suretiyle CD36 üretimini azaltır. CD36'nın transforming growth faktör  $\beta$  ile baskılanması, PPAR- $\gamma$ 'nın fosforillenmesi ve inaktivasyonu ile bağlantılıdır. Kortikosteroidler, HDL, lipopolisakkarit, IL-1, transforming growth faktör  $\beta$  gibi inflamasyon mediatörleri CD36 ekspresyonunu azaltırlar (83). Transforming growth faktör  $\beta$ 'nin etkisi; PPAR- $\gamma$ 'nın fosforilasyonu ve ilaç aktivasyonuna bağlı olabilir. Makrofajların CD36 ekspresyonunun düzenlenmesi karışıktır. CD36'nın proaterojenik lipoproteinlere ve sitokinlere cevaplılığı, lezyonlardaki makrofajlarda

yüksek oranda eksprese edildiği düşüncesini destekler. Nakata ve arkadaşlarının yaptığı immünohistokimyasal çalışmalarda; aterom plağındaki köpük hücrelerde, özellikle transisyonel ve çekirdek lezyonlarda yüksek düzeyde ekspresyon gösterilmiştir.

Sonuç olarak; thiazolidinedionlar, PPAR  $\gamma$  agonisti olarak etki ederler. Asıl etkilerinin adipoz dokularda serbest yağ asidi depolanmasını artırarak karaciğer, iskelet kası ve pankreatik  $\beta$  hücrelerini lipotoksisiteden koruyarak gösterirler. Diğer yandan adipoz dokulardan adiponektin salınımını artırarak karaciğerde indirekt olarak insülin duyarlaştırıcı etki gösterirler.

## 2.6 İNSÜLİN DİRENCİNİN ÖLÇÜLMESİ

İlk defa 1930'lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını in vivo olarak ölçmek için, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlar, sonuçta bugünkü sınıflama ile tip 1 diyabetik bireyleri ekzojen insüline daha duyarlı, tip 2 diyabetikleri ekzojen insüline daha dirençli bulmuşlardır. İlerleyen yıllarda radyoimmunoassay (RIA) yönteminin gelişmesiyle C-peptid ve insülin düzeylerinin daha hassas bir biçimde ölçülebilmesi, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesine olanak sağlamıştır.

İnsülin direnci ölçümünde direkt ve indirekt metodlar kullanılır.

### 2.6.1 İNSÜLİN DİRENCİNİN İNDİREKT ÖLÇÜMÜ

**Açlık insülin düzeyleri:** Son yıllarda yapılan gözlemler, açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtılabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde, açlık insülin düzeyi 13 mU/ml olanların % 74 ünde,  $\geq 18$  mU/ml olanların da tümünde, insülin direnci saptanmıştır (84).

**İnsülin, glukoz ve C-peptid oranlarına göre insülin direnci:** Klinikte, pratik günlük kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren toplum çalışmalarında; hastalardan elde edilen açlık insülin, C-peptid ve glukoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin direnci varlığı hakkında fikir edinilebilir.

\*İnsülin (pM) / glisemi oranı (pM)  $>22$  veya

\*Glisemi (mg/dl) / insülin (mU/ml) oranı  $<6$  veya

\*İnsülin (pM) / C-peptid (pM) oranı  $>0,1$  bulunması, hastada periferik insülin direnci olduğunu göstermektedir (85,86).

**OGTT'de 1. saat insülin düzeyi:** Normal bireylerde OGTT'de, glukoz verilmesinden 1 saat sonra, insülin düzeyi 150 mU/ml'nin altındadır. Bunun üzerindeki insülin değerleri insülin direncini gösterir (87).

**İnsülin tolerans testi:** İnsülinin intravenöz verilmesini izleyerek lineer olarak azalan glisemi düzeyi, insülin duyarlılığını yansıtır. 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp 0.05-0.1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin

intravenöz verildikten sonra, 0, 3, 6, 9, 12, ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden, glukoz yarılanma zamanı ( $t_{1/2}$ ), Least Square Analysis yöntemi ile bulunur (85,86).

### 2.6.2 İNSÜLİN DİRENCİNİN DİREKT ÖLÇÜMÜ:

**Homeostazis Model Assesment (HOMA):** Bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımı ile, beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası, 5 dakika ara ile alınan üçer kan örneğinin ortalaması, glukoz mmol/litre, insülin mU/ml, C-peptid mmol/litre birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarda, beta hücre fonksiyonlarında azalma ve insülin direnci hakkında bir bilgi verir. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur (88).

**Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CIGMA):** Hem glukoz intoleransı, insülin rezistansı, hem de beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kanı arteriyalize edilir (600 °C sıcaklıktaki sıvı olmayan ortamda, 30 dakika bekletilerek). Diğer koldan, 5 mg/ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlatılır. Testin 50, 55, ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu üç değer ortalamasından elde edilen rakamlar (glukoz mmol/l' ye, insülin mU/ml' e, C-peptid mmol/l' ye dönüştürülerek), hastanın beta hücre fonksiyonunu, insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır. (89).

**Minimal Model (Sık aralıklı İVGTT):** İntavenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen, glukoz ve insülin (veya C-peptid) değerlerinden, glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. 08:00'de 10 saatlik açlık sonrası başlatılır. -15, -10, -5, -1 ve 0. dakikalarda kan örnekleri alındıktan sonra 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 160 ve 180. dakikalarda kan örnekleri tekrar alınır. Bergman ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir bilgisayar programı (MINMOD) yardımıyla glukoz duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi edinilir. Minimal model, daha az invaziv oluşu, yapılımları için çok kompleks donanım ve özel eğitim görmüş kişi gerektirmemesi, test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle özellikle bilimsel çalışmalarda yaygın kullanılan değerli bir testtir (90,91).

**Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp:** Periferik insülin direncini belirlemede "altın standart" olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanılma hızını saptamaya dayanır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Eğer hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir, normoglisemi insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2 saat sonra infüzyona son verilir. Kan örneklerinin alınacağı ven, arteriyalize edilir, bu

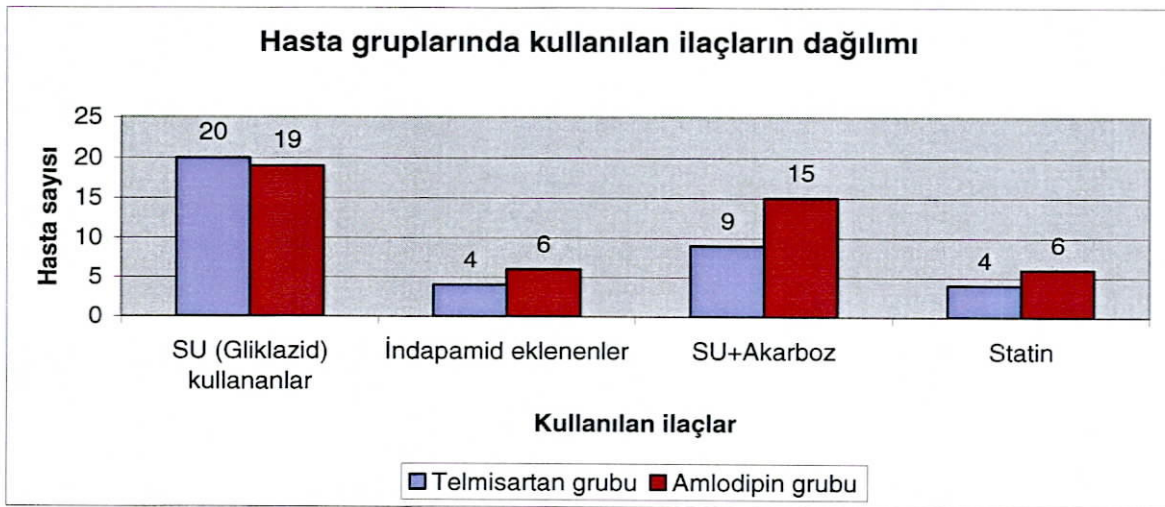
damara retrograd yönde 18-20 numara musluklu anjiyokat takılır. Diğer damardan hem insülin, hem de glukoz infüzyonu yapılacak şekilde sistem hazırlanır ve testin ilk 10 dakikasında 127.6 mU/m<sup>2</sup>'den başlayıp, 1 dakikalık azalan periyodlar halinde 40 mU/ml dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonu başlatılır. Testin 4. dakikasında glukoz infüzyonu 2 mg/kg/dk hızında başlatılır. 10. dakikadan sonra test bitimine kadar insülin hızı sabit kalır, ancak 5-10 dakikalık periyodlarla hastadan glisemi ölçümü yapılarak normoglisemi sağlanacak şekilde glukoz infüzyon miktarı gerektiğinde değiştirilir. Test süresi 120-180 dakikadır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı 4.7-8.8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. Periferik insülin rezistansı olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (92).

**Hiperglisemik Klemp:** Glisemi düzeyini 210 mg/dl düzeyinin üzerine çıkarabilmek amacıyla, testin ilk 14 dakikasında 9,622 mg/m<sup>2</sup> dozunda hızlı glukoz infüzyonu yapılır. Daha sonra 5-10 dakika aralarla alınan, arteriyelize edilmiş venöz kan örneğinde saptanan glisemi değerini, bu düzeyde tutabilmek amacıyla verilecek glukoz infüzyon dozları, yeniden belirlenir. Bu test de nisbeten invaziv ve pahalı bir testtir ve pek yaygın değildir (85,86).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Kasım 2005 ve Mart 2006 tarihleri arasında Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, yeni tespit ve bilinen diyabeti olan, hafif obez ve hafif-orta hipertansiyonlu 39 hasta alınmıştır. İnsülin kullanan ve koroner arter hastalığı olduğu bilinen tip 2 diyabetik hastalar ile kontrolsüz diyabeti olan ve insülin direncini etkileyecek ilaç alan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Başlangıç vizitinde fizik muayene yapılan hastalara, tansiyon arteriyel ölçümleri, antropometrik ölçümler, biyokimyasal tetkikler istenmiştir. Başlangıç viziti tamamlanan ve uygun bulunan hastalara rastgele yöntemle tansiyon regülasyonu amacı ile Telmisartan ya da Amlodipin başlanmıştır. Tüm hastalara kan şekeri regülasyonu için sülfonilüre grubu oral antidiyabetikler verilmiştir. Yine insülin direncini etkileyecek oral antidiyabetikler ve glitazonlar kullanılmamıştır. Kontrol vizitlerinde Gliklazide kullanan hastalarda kan şekeri regüle olmayınca Telmisartan grubunda 9, Amlodipin grubunda 15 hastaya Akarboz grubu preparatlar eklenmiştir (grafik 1). Tansiyonları regüle olmayan hastalara ayrıca İndapamid 2,5 mg tb (Telmisartan grubunda 4, amlodipin grubunda 6 hastaya) verilmiştir (grafik 1). LDL-kolesterol düzeyi yüksek olan hastalara statin türevi preparatlar (Telmisartan grubunda 4, Amlodipin grubunda 3 hastaya) başlanmıştır (grafik 1). Hastalar 12 hafta boyunca takip edilmiştir. Takipler tansiyon ve kan şekeri regülasyonuna göre 1 hafta ile 2 hafta arasında kontrol vizitleri ile yapılmıştır. On iki haftanın sonunda başlangıç vizitinde yapılan işlemler (fizik muayene, tansiyon arteriyel ölçümleri, biyokimyasal parametreler, adiponektin düzeyi, insülin direnci, antropometrik ölçümler) tekrarlanmıştır.



**Grafik 1. Hasta gruplarında kullanılan ilaçların dağılım grafiği (SU: Sülfonilüre)**

## **Kişisel Bilgiler ve Antropometrik Ölçümler**

Çalışmaya dahil edilecek hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, özgeçmişi, soygeçmişi, alışkanlıkları, kullanmakta olduğu ilaçları sorgulanarak boyu, kilosu, vücut kitle indeksleri hesaplandı.

**Vücut Kitle İndeksi:** Ağırlığın (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesi ile hesaplandı ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Normal vücut kitle indeksi 18,5-25  $\text{kg}/\text{m}^2$  arası olarak kabul edildi.

**Kan Basıncı:** JNC nin önerisine uygun olarak aç olan hastalar ölçüm öncesinde en az 10 dakika dinlendirildi. Görüşme başlangıcı ve bitiminde en az 2 dakika aralarla toplam 3 ölçüm yapılarak son iki ölçümün aritmetik ortalaması alındı.

**İnsülin direnci:** Hastanın açlık insülin düzeyi ve kan şekeri kullanılarak HOMA ile hesaplandı.

**Mikroalbüminüri:** İlk gün hasta sabah ilk idrarını dışarı yapıp ertesi sabaha kadar ki tüm idrarını aynı kaba toplayarak elde edilen 24 saatlik idrarda protein miktarı ölçüldü.

## **Biyokimyasal Analizler**

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastaların her birinden 10 saat açlık sonrasında sabah 08:00-09:00 arasında açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, açlık insülin düzeyi, HbA1c, C-peptid, üre, kreatinin, ürik asit, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, AST, ALT, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, CRP, fibrinojen, adiponektin düzeyi ölçümü ve tam kan sayımı için venöz kan; idrar analizi için taze idrar, mikroalbüminüri için 24 saatlik idrar örneği alındı. Tüm tetkikler Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Açlık plazma insülin düzeyi, Bio DPC (Diagnostik Products Corporation) firmasının İmmulite 2000 cihazında, DPC firmasının orijinal kitleri ile çalışıldı. Bu yöntemle insülin normal değeri 6-27  $\mu\text{IU}/\text{ml}$  arasında idi.

Açlık plazma glukoz düzeyi ve diğer biyokimyasal tetkikler, Architect C 8000 otoanalizörü ile çalışıldı. Bu yöntemle glukoz normal değeri 70-110  $\text{mg}/\text{dl}$  arasında idi.

Adiponektin düzeyi; hastadan alınan venöz kanın, Heraeus firmasının Omnifuge soğuk santrifüj cihazında, 4000 devirde 15 dakika çevrildikten sonra, Human Adiponektin (ACRP30) Elisa kit ile Bioser firmasının Minilyser cihazında çalışıldı.

**İnsülin Direnci Tayini:** Çalışmaya dahil edilen hastalarda, 10 saatlik açlık sonrası sabah 08:00 da, 5 dakika arayla 3 kez ölçülmüş olan açlık plazma glukoz ve açlık plazma insülin düzeylerinin ortalaması kullanılarak Homeostasis Model Assessment (HOMA) yöntemi ile [ (Açlık plazma glukozu ( $\text{mmol}/\text{L}$ ) X Açlık plazma insülini ( $\mu\text{U}/\text{L}$ )) / 22,5 ] formülü

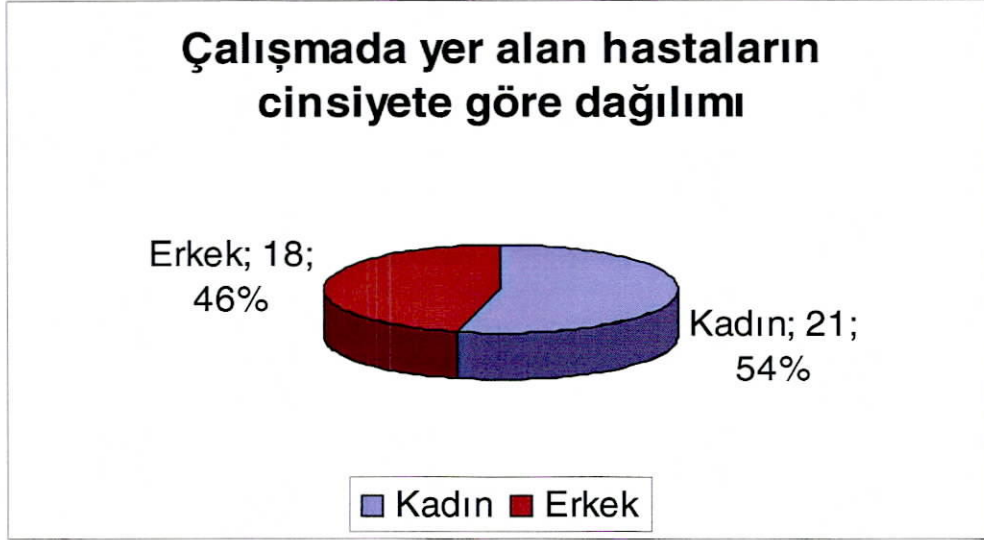
uygulanarak insülin direnci hesaplandı. HOMA değerinin kadınlarda 1,8 ve üzerinde olmasını, erkeklerde ise 2,12 ve üzerinde olmasını insülin direnci olarak kabul edildi.

### **İstatistiksel İncelemeler**

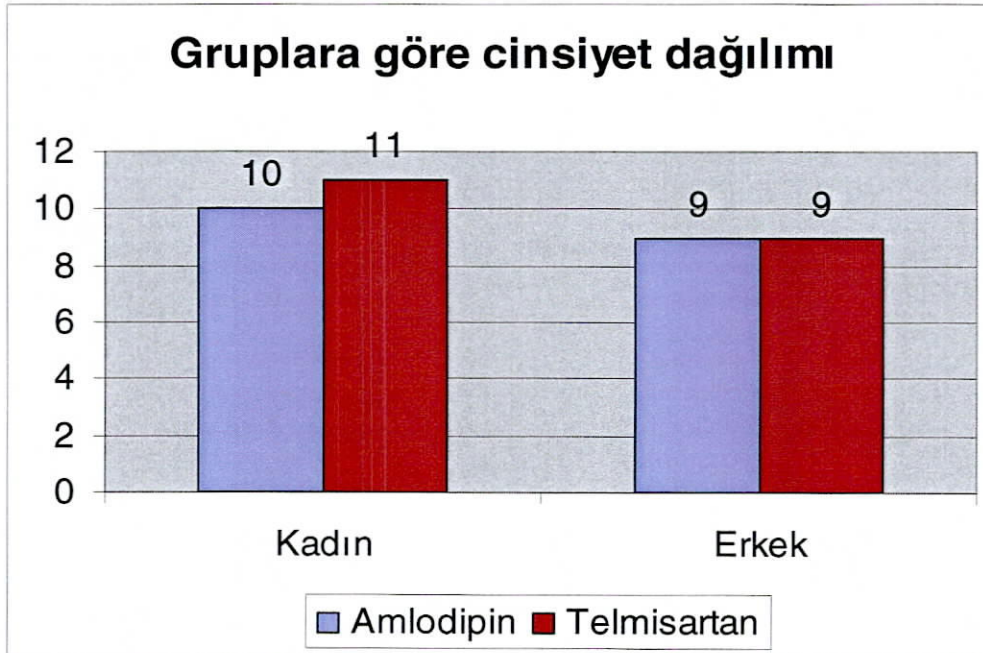
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 14 programı kullanıldı. Olgulara ait tüm nicel parametrelerin sonuçları ortalama +/- standart sapma olarak verildi. Grupların birbiri ile olan karşılaştırmalarında eşlenmemiş student' t testi kullanılırken, aynı grubun belli bir zaman aralığı arasında yapılan karşılaştırmasında eşleşmiş student' t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin incelenmesinde nonparametrik testlerden Mann Witney-u testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde düzenli dağılım gösteren parametreler için Pearson testi, düzensiz dağılımlı parametreler için ise Spearman's korelasyon testi uygulandı. Elde edilen sonuçların anlamlılık düzeyi %95 lik güven aralığında, p değeri ile yorumlandı.  $P < 0.05$  değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda toplam 39 hasta vardı. Hastalarımızın 18'i (%46) erkek ve 21'i (%54) kadındı (Grafik 2). Amlodipin grubunda 9 erkek ve 10 kadın, Telmisartan grubunda 9 erkek ve 11 kadın vardı (Grafik 3) (p: Anlamlı değil). Amlodipin grubunda yaş ortalaması  $55,3 \pm 9,6$  yıl, Telmisartan grubunda ise  $52,7 \pm 6,5$  yıl ( $p > 0,05$ ) idi.



Grafik 2. Hastaların cinsiyete göre dağılımı



Grafik 3. Hasta gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Hastalarımızın başlangıç vizitindeki değerleri Tablo 3 'te sunulmuştur. Amlodipin ve Telmisartan grubu başlangıç değerleri olarak karşılaştırıldığında ortalama olarak açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c değerleri arasında fark yoktu. (AKŞ için 201,52 ve 184,10; TKŞ için: 314,57 ve 288,40; HbA1c için: 8,33 ve 8,09 (p>0.05)).

	Amlodipin		Telmisartan		p değeri
	Ortalama	Std sapma	Ortalama	Std sapma	
AKŞ1	201,52	77,71	184,10	59,97	0,43
TKŞ1	314,57	139,96	288,40	86,23	0,48
HbA1c1	8,33	2,32	8,09	1,35	0,69
İNSULİN1	11,81	5,31	10,13	4,92	0,313
CPE1	3,61	0,99	3,11	1,22	0,17
HOMA1	5,73	3,12	4,33	1,77	0,09
FİBRİN1	516,36	133,17	421,55	81,60	0,010
ADİPON1	13,54	5,14	9,91	6,06	0,216
TASİS1	163,94	13,80	158,50	16,31	0,269
TADİAS1	94,73	15,04	96,60	11,86	0,669
BMI1	30,21	3,91	30,37	3,83	0,89
TKOL1	182,31	33,76	198,10	34,90	0,16
HDL1	38,08	10,35	49,33	11,36	0,003
LDL1	107,61	31,18	119,65	11,36	0,198
TG1	180,68	71,87	142,25	51,97	0,062

**Tablo 3. Grupların başlangıç değerleri**

Amlodipin grubunda; başlangıç ve 12. hafta sonunda açlık kan şekeri ve tokluk kan şekeri ölçümleri karşılaştırıldığında belirgin bir azalma olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (Açlık kan şekeri için; 201,52 ± 77,71 ve 169,31 ± 64,38 (p:0,06), tokluk kan şekeri için; 314,57 ± 139,96 ve 269 ± 105,09 (p:0,09)). Fibrinojen ve BMI ölçüm değerleri ile diyastolik ve sistolik kan basıncı değerlerindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4,5,6,7).

Amlodipin grubunda Tablo 4 'te görülen glukoz metabolizması ile ilgili parametrelerden HbA1c, insülin, C-peptid ve HOMA ölçümleri başlangıç ve 12. hafta değerleri olarak karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü. (HbA1c için: 8,33 ve 7,39; insülin için: 11,81 ve 13,04; C-peptid için: 3,61 ve 3,77; HOMA için: 5,73 ve 5,23 p>0,05)).

AMLODİPİN GRUBU SONUÇLARI				
	Ortalama Değer	Standart sapma	Hasta sayısı	p değeri
AKŞ1	201,52	77,71	19	0,06
AKŞ2	169,31	64,30		
TKŞ1	314,57	139,96	19	0,09
TKŞ2	269,00	105,09		
HbA1c1	8,33	2,32	19	0,06
HbA1c2	7,39	1,53		
İNSULİN1	11,81	5,31	19	0,45
İNSULİN2	13,04	7,72		
CPE1	3,61	0,99	19	0,61
CPE2	3,77	1,64		
HOMA1	5,73	3,12	19	0,59
HOMA2	5,23	3,09		

**Tablo 4. Amlodipin grubunda glukoz ile ilgili parametre sonuçları**

Amlodipin grubunda kan basıncı kontrolüne baktığımızda sistolik ve diyastolik kan basıncının 12. haftada anlamlı olarak azaldığı tespit edildi (Sistolik kan basıncı; 163,94 ve 122,89 ( $p<0,001$ ), diyastolik kan basıncı; 94,73 ve 75,26 ( $p<0,001$ )). Vücut kitle indeksi de 12. haftada anlamlı olarak azalmıştı (30,21 ve 28,71 ( $p=0,001$ )) (Tablo 5).

AMLODİPİN GRUBU				
	Ortalama	Std sapma	Hasta sayısı	p değeri
TASİS1	163,94	13,80	19	0,00
TASİS2	122,89	10,45		
TADİAS1	94,73	15,04	19	0,00
TADİAS2	75,26	11,72		
BMI1	30,21	3,91	19	0,001
BMI2	28,71	3,38		

**Tablo 5. Amlodipin grubunda BMI ve tansiyon ölçümlerinin sonuçları**

İnflamatuvar parametrelerden fibrinojen anlamlı olarak azalmış, ancak adiponektin düzeyi değişmemişti. (Fibrinojen için; 516,36 ve 414,94 ( $p=0,003$ ); Adiponektin için; 13,54 ve 13,87 ( $p=0,86$ )) (Tablo6).

42. Swislocki ALM, Chen Y-DI, Golay A, Chang MO and Reaven GM. Insulin suppression of plasma FFA concentration in normal individuals and patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1987; 30: 622-626.
43. Zhou YP, Grill VE. Long term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J Clin Invest* 1994; 93: 870-876.
44. Firth RG, Bell PM, Marsh HM, Hansen I, Rizza RA. Postprandial hyperglycemia in patients with NIDDM. *J Clin Invest* 1986; 77: 1525-1532.
45. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE: The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-794.
46. Weyer C, Bogardus C, Tataranni AP, Pratley RE: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care* 2000; 24: 89-94.
47. Pratley RE, Weyer C, Bogardus C: *Diabetes Mellitus*. Ed: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM. Philadelphia, Lippincott-Raven 2000; 2: 548-557.
48. Aronoff SL, Bennett PH, Gorde P: Unexplained hyperinsulinemia in normals and prediabetic Pima Indians compared with normal Caucasians. An example of racial differences in insulin secretion. *Diabetes* 1997; 26: 827-836.
49. Siddle K. *Molecular Biology to Pathology*. Ed: Ashcroft FM, Ashcroft SJH. Orlando. Oxford University Press 1992; 6: 191-234.
50. Fitz Gerold MG, Malins JM: Ten years follow-up report on the Birmingham Diabetes Survey of 1961 *BMJ* 1976; 12: 35-37.
51. Jarret RJ, Keen H, Fuller J: Worsening of diabetes in men with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1979; 16:25-30
52. Periferik İnsülin Direnci Çalışma Gurubu: 38. Ulusal Diyabet Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Notları. 2002; 29-36.
53. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990;39:167-74.
54. Bonora E, Zavaroni I, Pezzarossa A. Relationship between blood pressure and plasma insulin in non-obese and obese nondiabetic subjects. *Diabetologia* 1987;30:719-23.
55. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966;1:1336-7.
56. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance: A multifaced syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.

57. Reaven GM, Hofman BB. Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism. *Am J Med* 1989;8:2-6.
58. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-7
59. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity: European Group for the study of Insulin resistance (EGIR). *Hypertension* 1997;30:1144-9.
60. Reaven GM. Relationship between insulin resistance and hypertension. *Diabetes Care* 1991 Nov 14;Suppl 4:33-8.
61. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991;84:2246-52.
62. DeFronzo RA, Cooke CR, Adres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845-55.
63. Dluhy RG, Lawrence JE, Williams GH. Insulin resistance and hypertension. In: Kronenberg HM, Larsen PR, Melmed S, Polonsky KS (eds), *Williams Textbook of Endocrinology*. Tenth edition. Philadelphia, WB Saunders Company 2003;552-86.
64. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD. Hyperinsulinemia: The key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-22.
65. Stern MP, Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1986;6:123-30.
66. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990;263:2893-98.
67. Ferrannini E, Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders and insulin resistance. *Am Heart J* 1991;121:1274-82.
68. Haffner SM, Fong D, Hazuda HP. Hyperinsulinemia, upper body adiposity and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1998;37:338-45.
69. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M. Risk factors for coronary heart disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989;320:702-6.
70. Natali A, Sontoro D, Polombo C. Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension* 1991;17:170-8.
71. Hannele Yki-Järvinen, M.D., F.R.C.P. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18

72. Barbier O, Torra IP, Duguay Y, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:717-726.
73. Duez H, Chao YS, Hernandez M, et al. Reduction of atherosclerosis by the peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate in mice. *J Biol Chem* 2002;277:48051-48057.
74. Dubois M, Pattou F, Kerr-Conte J, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in normal human pancreatic islet cells. *Diabetologia* 2000;43:1165-1169.
75. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, et al. Effect of rosiglitazone on glucose and nonesterified fatty acid metabolism in Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2001;44:2210-2219
76. Law RE, Meehan WP. Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. *J Clin Invest*. 1996;98:1897-1905.
77. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-2099.
78. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003; 46:1594-1603
79. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased Plasma Adiponectin Concentration in Patients With Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:72-75
80. Albrechtsen T, Frederiksen KS, Holmes WE, Boel E, Taylor K, Fleckner J. Novel genes regulated by the insulin sensitizer rosiglitazone during adipocyte differentiation. *Diabetes*. 2002; 51: 1042-1051.
81. Ibrahimi A, Bonen A, Blinn WD, et al. Muscle-specific overexpression of FAT/CD36 enhances fatty acid oxidation by contracting muscle, reduces plasma triglycerides and fatty acids, and increases plasma glucose and insulin. *J Biol Chem* 1999;274:26761- 26766.
82. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, et al. PPAR  $\delta$  promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998;93:241-252.
83. Silverstein RL, and Febbraio M. CD36 and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology* 2000;11:483-491
84. Hermans MP, Levy JC, Morris JC, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes* 1999;48(9):1779-86.
85. Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endoc and Metab* 1991;73(4):691-5.
86. Altuntaş Y. İnsülin Direnci ve Ölçüm Metodları. Yenigün M, Altuntaş Y. (eds), Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;839-52.

87. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *MJA* 1998;169:537-40.
88. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski A, Turner RC. Homeostasis model Assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:401-11.
89. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia* 1985;28:401-11.
90. Bergman RN, Ider ZY, Bowden CR, Cobbelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979;26:667-77.
91. Scheen AJ, Paquot N, Castillo MJ, Lefebvre PJ. How to measure Insulin Action in Vivo? *Diab Met Rew* 1994;10(2):151-88.
92. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237(3):214-23.
93. Eriksson J. Abnormal insulin secretion and action in persons at risk for NIDDM in Perspectives of the hyperinsulinemia/insulin resistance syndrome in NIDDM. In: Standl E. (ed), *MMV Medizin Verlag*. München, 1990;21-32.
94. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-9.
95. Garcia-Puig J, Ruilope LM, Luque M, Fernandez J, Ortega R, Dal-Re R; AVANT Study Group Investigators. Glucose metabolism in patients with essential hypertension. *Am J Med* 2006 Apr;119(4):318-26.
96. Shimamoto K, Ura N. Mechanisms of insulin resistance in hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2006 Aug;28(6):543-52.
97. Kopp W. Pathogenesis and etiology of essential hypertension: role of dietary carbohydrate. *Med Hypotheses* 2005;64(4):782-7.
98. Zavaroni I, Ardigo D, Zuccarelli A, Pacetti E, Piatti PM, Monti L, Valtuena S, Massironi P, Rossi PC, Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia predict Carotid intimal medial thickness in patients with essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006 Jan;16(1):22-7.
99. Tseng CH. Exogenous insulin use and hypertension in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006 Jun 12;166(11):1184-9.
100. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Zenere MB, Saggiani F, Muggeo M. Intracellular partition of plasma glucose disposal in hypertensive and normotensive subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 May;86(5):2073-9.

101. The Hypertension in Diabetes Study Group: Hypertension in Diabetes Study (HDS): Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993;11:309-17.
102. Srinivasan SR, Frontini MG, Berenson GS, Bogalusa Heart Study. Longitudinal changes in risk variables of insulin resistance syndrome from childhood to young adulthood in offspring of parents with type 2 diabetes: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2003 Apr;52(4):443-50.
103. Cecilia C, Wang L, Goalstone ML, Draznin B. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance That Impact Cardiovascular Biology. *Diabetes* 2004;53:2735-40.
104. Godley PJ, Maue SK, Farrelly EW, Frech F. The Need For Improved Medical Management of Patients with Concomitant Hypertension and type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Managed Care* 2005;11(4):206-10.
105. Sowers JR, Frohlich ED. Insulin and Insulin Resistance: Impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2004 Jan;88 (1):63-82.
106. Lillioja S, Mott DM, Zawadzki JK et al. In vivo insulin action is familial characteristic in Pima Indians. *Diabetes* 1987;36:1329-35.
107. Lillioja S, Mott DM, Howard BV et al. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. *N Engl J Med* 1988;318:1217-25.
108. Cooper ME. The Prevalence of Hypertension In Patients with Diabetes. In: Mogensen E. (Ed). *Hypertension and Diabetes*. London, Lippincott Williams & Wilkins 2003;Vol 2: Chapter 1:3-10.
109. Higashiura K, Ura N, Takada T, Li Y, Torii T, Togashi N, Takada M, Takizawa H, Shimamoto K. The effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist on insulin resistance in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 2000 Mar;13(3):290-7.
110. Shimamoto K, Ura N, Nakagawa M, Higashiura K, Takizawa H, Miyazaki Y, Nomura N, Hirata A, Takagawa Y, Murakami H, Limura O. The mechanisms of the improvement of insulin sensitivity by angiotensin converting enzyme inhibitor. *Clin Exp Hypertens* 1996 Feb;18(2):257-66.
111. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz TW. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR  $\gamma$  modulating activity. *Hypertension*. 2004 May;43(5):993-1002.
112. Pershadsingh HA, Kurtz TW: Insulin-sensitizing effects of telmisartan: implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004, 27:1015.
113. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R: Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic

- patients: a randomized, double-blind, placebocontrolled 12-month study. *Hypertens Res* 2004, 27:457-464.
114. Laakso M, Karjalainen L, Lempiainen-Kuosa P: Effects of losartan on insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Hypertension* 1996, 28:392-396.
115. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U: Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-g activity. *Circulation* 2004, 109:2054-2057.
116. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC: Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2003, 26:172-178.
117. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Chen MF, Lee YT: Effects of rosiglitazone on endothelial function, C-reactive protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2004, 93:362-365.
118. Kurtz TW, Pravenec M: Antidiabetic mechanisms of ACE inhibitors and All receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004, 22:1-9.
119. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, 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. *Diabetes Care* 2004, 27:256-263.
120. Cristiana Vitale, Giuseppe Mercurio, Carlotta Castiglioni, Alessandra Cornoldi, Arianna Tulli Massimo Fini, Maurizio Volterrani and Giuseppe MC Rosano. *Cardiovascular Diabetology* 2005, 4:6
121. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Macda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipocyte specific protein, Adiponectin in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999 257 79- 83.
122. Yamamoto Y, Hrose H, Saito i, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum highdensitylipoprotcin- cholesterol independent of body mass index, in the Japanese population. *Clinical Science* 2002 103 137-142.
123. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes. A candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002, 51, 2325-2328.
124. Miwa Ryo, Tadashi N, Shinji K, Masahiro K, Satomi S, Mihoko T, Masaki N, Yuji M, Tohru F et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68:975-981

125. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Macda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet derived growth factor-BB- binding protein and regulates growth factor- Induced common postreceptor signal In vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002 105 2893-2898.

126. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity; *Nature Medicine* 2001, 7, 941-946.

AMLODİPİN GRUBU				
	Ortalama	Std sapma	Hasta sayısı	p değeri
FİBRİN1	516,36	133,17	19	0,003
FİBRİN2	414,94	65,37		
ADİPON1	13,54	5,14	19	0,86
ADİPON2	13,87	7,00		

**Tablo 6. Amlodipin grubunda inflamatuvar parametre ölçümleri**

Lipid parametrelerine baktığımızda total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı görüldü. (Total kolesterol için; 182,31 ve 186,26 (p=0,62), trigliserid için; 180,68 ve 163,31 (p=0,14), LDL-kolesterol için; 107,61 ve 110,69 (p=0,68); HDL-kolesterol için; 38,08 ve 42,31 (p=0,06)) (Tablo 7).

AMLODİPİN GRUBU				
	Ortalama	Std sapma	Hasta sayısı	p değeri
TKOL-1	182,31	33,76	19	0,62
TKOL-2	186,26	38,10		
TG1	180,68	71,87	19	0,14
TG2	163,31	75,28		
LDL1	107,61	31,18	19	0,68
LDL2	110,69	34,03		
HDL1	38,08	10,35	19	0,06
HDL2	42,31	8,38		

**Tablo 7. Amlodipin grubunda lipid parametre sonuçlar**

Telmisartan kullanan hasta grubunda, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve HbA1c değerleri 12. haftada başlangıç değerine göre azalmış bulundu. Ancak fark anlamlı değildi. (Açlık kan şekeri için 184,10 ± 59,97 ve 163,70 ± 69,64 (p:0,18), tokluk kan şekeri için; 288,40 ± 86,23 ve 249,25 ± 89,58 (p:0,13) HbA1c için; 8,09 ve 7,84 (p=0,59)). Total kolesterol, HDL-kolesterol, BMI, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinde 12. haftada başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşüşler elde edildi. Yine insülin düzeyinde anlamlı artış olduğu görüldü (10,13 ve 11,84 (p=0,004)) (Tablo 8,9,10,11).

TELMİSARTAN GRUBU SONUÇLARI				
	Ortalama Değer	Standart sapma	Hasta sayısı	p değeri
AKŞ1	184,10	59,97	20	0,18
AKŞ2	163,70	69,64		
TKŞ1	288,40	86,23	20	0,13
TKŞ2	249,25	89,58		
HbA1-c1	8,09	1,35	20	0,59
HbA1-c2	7,84	1,91		
İNSULİN1	10,13	4,92	20	0,004
İNSULİN2	11,84	5,67		
CPE1	3,11	1,22	20	0,13
CPE2	3,38	1,13		
HOMA1	4,33	1,77	20	0,91
HOMA2	4,37	2,12		

**Tablo 8. Telmisartan grubu glukoz ile ilgili parametre sonuçları**

Telmisartan grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncının 12. haftada anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. (Sistolik kan basıncı; 158,50 ve 122,00 ( $p<0,001$ ), diyastolik kan basıncı; 96,60 ve 76,50 ( $p<0,001$ )). Vücut kitle indeksi anlamlı olarak azalmıştı (30,37 ve 28,54 ( $p<0,001$ )) (Tablo 9).

TELMİSARTAN GRUBU				
	Ortalama	Std sapma	Hasta sayısı	p değeri
TASİS1	158,50	16,31	20	0,00
TASİS2	120,00	7,94		
TADİAS1	96,60	11,86	20	0,00
TADİAS2	76,50	8,75		
BMI1	30,37	3,83	20	0,00
BMI2	28,54	3,71		

**Tablo 9. Telmisartan grubunda BMI ve tansiyon ölçümleri**

İnflamatuar parametrelerden fibrinojen düzeyi değişmezken (421,55 ve 404,85 ( $p=0,58$ )); adiponektin düzeyinde artış olduğu görüldü. (9,91 ve 12,86 ( $p=0,13$ )). Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 10).

TELMİSARTAN GRUBU				
	Ortalama	Std sapma	Hasta sayısı	p değeri
FİBRİN1	421,55	81,60	20	0,58
FİBRİN2	404,85	134,34		
ADİPON1	9,91	6,06	20	0,13
ADİPON2	12,86	7,82		

**Tablo 10. Telmisartan grubunda inflamatuvar parametre sonuçları**

Lipid parametrelerine baktığımızda; total kolesterolün ve HDL-kolesterolün anlamlı olarak azaldığı, trigliserid ve LDL-kolesterolün ise anlamlı olmayarak azaldığı tespit edildi. (Total kolesterol; 198,10 ve 165,25 ( $p=0,006$ ), trigliserid; 142,25 ve 126,40 ( $p=0,12$ ), LDL-kolesterol; 119,65 ve 100,32 ( $p=0,05$ ); HDL-kolesterol; 49,33 ve 44,20 ( $p=0,001$ )) (Tablo 11).

TELMİSARTAN GRUBU				
	Ortalama	Std sapma	Hasta sayısı	p değeri
TKOL-1	198,10	34,90	20	0,006
TKOL-2	165,25	40,40		
TG1	142,25	51,97	20	0,12
TG2	126,40	69,65		
LDL1	119,65	26,10	20	0,05
LDL2	100,32	27,22		
HDL1	49,33	11,36	20	0,001
HDL2	44,20	8,88		

**Tablo 11. Telmisartan grubunda lipid profili**

## TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsülin glukoz metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Vücuttaki en potent anabolik hormon olup birçok önemli işlevler üzerinde de etkisi vardır. İnsüline karşı bir direnç söz konusu olduğunda, insülinin bu farklı etkilerinin ne oranda kısıtlanacağını, eşit düzeyde olumsuz etkilenip etkilenmeyeceklerini bilmek, insülin direncinin farklı klinik bulgularını anlamakta yol gösterici olabilir. İnsülinin farklı metabolik etkinliklerini gerçekleştirmek için ihtiyaç duyulan efektif insülin konsantrasyon miktarları da, fizyolojik olarak geniş bir aralıkta dağılmaktadır. Örneğin; lipolizin inhibe edilmesi, insüline en duyarlı metabolik işlevlerden iken, glukoz oksidasyonu insüline daha az duyarlılık gösterir. Bu gerçek, selektif insülin direnci kavramının bir kısmını açıklayabilir. Aynı hücrede veya dokuda insülinin farklı etkileri farklı metabolik yollar üzerinden gerçekleşebildiği için, insülin direncinde bazı metabolik işlevler yerine getirilemez iken, sekonder kompensatuvar hiperinsülinemi nedeniyle artan insülin konsantrasyonu hücrede ya da dokuda henüz etkilenmemiş olan metabolik yollar üzerinden aşırı uyarı ile insülinin bazı etkilerinde aksine abartılı sonuçlara yol açabilmektedir. Bu ise; zeminde var olan insülin direncinin farklı klinik sonuçlarının kısmen bir açıklaması olabilir. Bu yüzden insülin direnci olan kimi bireylerde sadece hipertansiyon, kimilerinde sadece obezite, kimilerinde sadece tip 2 diyabet, kimilerinde de bunların farklı kombinasyonları bir arada bulunabilmektedir (103).

İnsülin direnci ile esansiyel hipertansiyon ve tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi araştırmak için birçok çalışma yapılmıştır (53,54,56,58,67,93-95). Esansiyel hipertansiyonu olan bireylerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin sık bir bulgu olduğunu bildiren birçok yayın vardır (95-99). Tip 2 diyabeti olan bireylerin %70-80'inde hipertansiyon gelişir ve bunların çoğunda insülin direnci vardır (100). Hipertansif bireylerde de tip 2 diyabet gelişme riski normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (101). Bu nedenle tip 2 diyabet, hipertansiyon ve insülin direnci birbiri ile ilişkili olgular olup, bir bireyde sıklıkla bir arada bulunurlar (100). İnsülin direncinin tip 2 diyabet gelişimindeki rolü daha net olarak belirlenmiş olmakla birlikte yine de bu süreç içerisinde tartışılan bir çok nokta mevcuttur. İnsülin direncinin hipertansiyon gelişimindeki rolü ise daha tartışmalı bir alanı oluşturmaktadır. İnsüline dirençli kişilerin çocuklarında, sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında insülin duyarlılığının azalmış olduğu gösterilmiş; bu da insülin direncinin bazı bileşenlerinin kalıtsal olduğu şeklinde yorumlanmıştır (102). Hem insülin direnci, hem tip 2 diyabet kalıtsal zeminde bir çok çevresel faktör etkisi ile şekillendiği için insülin direnci, hipertansiyon ve tip 2 diyabet ilişkisi oldukça karmaşıktır (103).

Klinik açıdan bakıldığında hipertansiyon ve diyabet birlikteliği ayrı bir önem arz eder. Bildiğimiz gibi, tek başına hipertansiyon ve tek başına tip 2 diyabet dahi hastaya çok ciddi kardiyovasküler riskler yükler. Her iki hastalık bir arada bulunduğu anda ise mortalite ve morbiditenin artışında sinerjik etki gösterirler. Yakın tarihte yapılmış olan bir çalışma; tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlardan ötürü ölüm riskinin, diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha fazla olduğunu ve diyabetik hastalardaki bu kardiyovasküler ve renal komplikasyonların %75'e kadar ulaştığını, bir kısmının hipertansiyon ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (104,105). Buradan; çok yüksek riskli hasta popülasyonunda diyabeti tedavi etmenin yanısıra, özellikle yüksek kan basıncı gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerini de agresif bir biçimde tedavi etmek gerektiği sonucu çıkmaktadır. Diyabetik hastalarda kan basıncının efektif kontrolü ile mortalitede önemli bir azalma sağlanabilmektedir (104).

İnsülin direnci, hem tip 2 diyabette, hem hipertansiyonda altta yatan neden olarak karşımıza çıkabilirken; hipertansiyon ve tip 2 diyabet birlikteliğinde de sık olarak karşımıza çıkmaktadır (13,45,53,54,106-108). Ayrıca bu birlikteliğin beraberinde getirdiği daha fazla mortalite riskinden dolayı, insülin direncinin tedavisi ayrı bir önem arz eder. Bilindiği gibi hipertansiyon tedavisinde kullanılan anjiyotensin II tip-1 reseptör blokleri Telmisartan ile tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan PPAR  $\gamma$  agonisti Pioglitazon arasında yapısal benzerlik bulunmuştur. Telmisartan, kan basıncı kontrolünde anahtar hücre yüzey reseptörlerinden olan anjiyotensin II reseptör blokajı etkisinin yanında, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını düzenleyen intrasellüler hormon reseptörü PPAR  $\gamma$ 'yı aktive edebilir. Bu ikili etki sayesinde Telmisartanın, diyabette hemodinamik ve biyokimyasal özelliklerinin tedavisinde kullanılarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları önlemede diğer antihipertansif ajanlardan daha etkili olabileceği düşünülmektedir (109,110,111).

Telmisartanın faydalı metabolik etkileri olduğuna dair klinik bilgiler vardır. Pershadsingh ve arkadaşları, Telmisartanın insülin duyarlaştırıcı etkisi üzerine bir vaka bildiriminde bulunmuşlardır. Hipertansif 52 yaşındaki visseral obezitesi ve bozulmuş açlık glukozu olan erkek hastanın, 10 haftalık Telmisartan tedavisi ile sonrasında HOMA-IR değerinde %58'lik düşüş bildirilmektedir. Bu hastada Telmisartan kesilerek başlanan Valsartan tedavisi sonunda, Telmisartan ile sağlanan insülin direncindeki azalma etkisi ortadan kaybolmuştur. Tekrar Telmisartan başlanması HOMA-IR değerinde %16'lık düşüş sağlamıştır. Bu farklılık; Telmisartanda bulunan PPAR  $\gamma$  aktive edici özelliğinin, Valsartanda bulunmaması ile izah edilmiştir. Aynı olguda, açlık plazma glukozunun da Telmisartan tedavisi ile düştüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda HOMA-IR değerinin Telmisartan tedavisi ile değişmediği ama açlık plazma glukozunun düştüğü görülmüştür. Ayrıca Telmisartanın

böbrekte anjiyotensin II tip-1 reseptörlerini bloke ederek, PPAR  $\gamma$  aktivitesine bağılı oluşabilecek sıvı retansiyonu ve periferik ödemi önleyebileceği düşünülmektedir. Sonuçta; insülin rezistansı olan hipertansif hastalarda Telmisartan kullanımının daha faydalı olabileceği bildirilmiştir (112).

Derosa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; Telmisartan ve Eprosartan'ı plasebo ile karşılaştırmışlardır. Çalışmaya hipertansiyonu olan 119 tip 2 diyabetik hasta alınmış. Hastalar diyabet için diyet ve egzersiz tedavisi almışlar, oral hipoglisemik ajan verilmemiştir. Telmisartan ve Eprosartan'ın 12 aylık sürede antihipertansif, glukoz ve lipid profili üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda Telmisartan ve Eprosartan grubunda kan basıncında anlamlı düşüş saptanmış, Telmisartan'ın antihipertansif etkisi Eprosartan'dan üstün bulunmuştur ( $p<0.05$ ). BMI ve glukoz metabolizmasında aktif gruplarda ve plasebo grubunda anlamlı fark oluşmamıştır. Telmisartan grubunda total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyinde anlamlı düşme görülmüş. Aynı etki Eprosartan grubunda saptanmamıştır. Bu düzelme, Telmisartan'ın farmokokinetik ve farmakodinamik etkisine bağlanmıştır. Anjiyotensin II tip-1 reseptör blokajı ile HMG CoA (3-Hidroksi 3-Metilglutaril KoA) redüktaz inhibisyonu arasında ilişkinin açık olmadığı belirtilmiştir (113).

Laakso ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Losartan ve Metoprolol'ün, 20 hiperinsülinemik ve hipertansif hastada, insülin sensitivitesi, insülin sekresyonu, glukoz toleransı ve lipidler üzerine etkisini karşılaştırmışlardır. İnsülin sensitivitesi öglisemik-hiperglisemik klemp tekniği kullanılarak ölçülmüş, 12 haftalık tedavi süresinin sonunda iki grupta insülin sensitivitesinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Sonuç olarak; Losartan'ın metabolik olarak nötral etkisi olduğu belirtilmiştir (114).

Prelinik çalışmalarda Telmisartan'ın PPAR  $\gamma$  agonisti etkisi olduğu görülmüştür. Benson ve arkadaşları; yüksek yağ, yüksek karbonhidrat diyeti verdikleri farelerde, Telmisartan ve Losartan'ın etkisini karşılaştırmışlardır. Telmisartan'ın, PPAR  $\gamma$  aktive edici özelliği olduğunu bulmuşlardır. Aynı etki Losartan'da görülmemiştir. Telmisartan, selektif PPAR  $\gamma$  modülatörü olarak etki etmektedir ve tam agonist olan Pioglitazonun %25-30 etkinliğine ulaşmaktadır. Serum glukoz düzeyi Telmisartan alan farelerde, Losartan grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düşük bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Trigliserid düzeyinde de anlamlı düşme görülmüştür ( $p<0.05$ ). İnsülin seviyesi Telmisartan alan farelerde, Losartan grubuna göre daha düşük olma eğiliminde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0.09$ ). Glukoz tolerans testinde ise Telmisartan grubunda insülin düzeyinde anlamlı düşüklük saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Sonuç olarak; Telmisartan'ın yüksek yağ, yüksek

karbonhidrat diyeti verilen farelerde glukoz, insülin ve trigliserid düzeylerini, Losartan'a göre anlamlı düşürdüğü belirtilmiştir (111).

Schupp ve arkadaşları; fare preadiposit hücre kültürleri üzerinde yaptıkları çalışmada, anjiyotensin reseptör blokerlerinin PPAR  $\gamma$  aktive edici özelliklerini karşılaştırmışlardır. Çalışmada Pioglitazon, Eprosartan, Losartan, İrbesartan ve Telmisartan kullanılmıştır. Telmisartan 10  $\mu\text{mol/L}$  dozunda PPAR  $\gamma$  aktivitesini  $3.4 \pm 0.9$  kez artırmıştır. İrbesartan ise; aynı dozda  $2.6 \pm 0.6$  kez artırmıştır. Her ikisi içinde artış anlamlıdır ( $p < 0.05$ ). Aynı dozda Pioglitazon verildiğinde ise  $5.2 \pm 1.1$  kat artış görülmüştür. Losartan da ise 10  $\mu\text{mol/l}$  dozunda fark görülmemiştir. Losartan ancak, 100  $\mu\text{mol/l}$  gibi yüksek dozda aktiviteyi  $2.2 \pm 0.46$  kat artırmıştır. Eprosartan da ise; herhangi bir etki görülmemiştir. Anjiyotensin II tip-1 reseptör defektli hücre modellerinde Telmisartan ve İrbesartan PPAR  $\gamma$  aktivitesini artırmıştır. Bu durum Telmisartan ve İrbesartan'ın PPAR  $\gamma$  aktivitesini artırmayı, anjiyotensin II tip-1 reseptör blokajından bağımsız olarak yaptıklarını düşündürmektedir. İntrasellüler PPAR  $\gamma$ 'ya bağlanabilmesi için moleküllerin yüksek lipofilik özellikte olması gerekir. Telmisartan, en yüksek lipofilik özelliğe sahip olan anjiyotensin reseptör blokerleridir. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin lipofilik özellikleri Telmisartan > İrbesartan > Losartan şeklindedir. Bu durum anjiyotensin reseptör blokerlerin, PPAR  $\gamma$  aktive edici özellikleriyle korelasyon göstermektedir (115).

Diyabet olmayanlarda PPAR  $\gamma$  agonistleri ile yapılmış çalışma sayısı azdır. Bir çalışmada 24 hipertansif, diyabeti olmayan ve ortalama BMI  $30\text{kg/m}^2$  olan hastalarda Rosiglitazon ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olmayan bir antihipertansif, 12 hafta süreyle verilmiş. Sonuçta; açlık plazma insülini azalmış, açlık plazma glukozunda ise değişim görülmemiştir. Öglisemik klemp kullanılarak yapılan ölçümde glukoz kullanımının arttığı bulunmuştur (116).

Bir başka yapılan çalışmada; ATP III (Adult Treatment Panel 3) kriterlerine göre seçilen metabolik sendromlu 50 diyabetik olmayan hastaya, 8 hafta süreyle Rosiglitazon ve plasebo tedavisi karşılaştırılmıştır. Rosiglitazon alanlarda, plasebo alanlara göre açlık plazma insülininde %40 ve HOMA-IR de %45 daha fazla düşme görülmüştür (117).

İn vitro çalışmalarda Telmisartan'ın selektif PPAR  $\gamma$  modülatörü olduğu bulunmuştur (111). Telmisartan, Rosiglitazon gibi tam PPAR  $\gamma$  agonistlerinin hedefi olan genlerin sadece bir bölümünü aktive eder (118). Bu nedenle metabolik etkileri tam değildir. Aynı zamanda PPAR  $\gamma$  agonistlerinin periferik ödem ve sıvı retansiyonu gibi klinikteki yan etkileri görülmemiştir (119). Bu veriler bizim çalışma bulgularımızla uyumludur.

Vitale ve arkadaşları metabolik sendromlu hipertansif hastalarda Telmisartan ve Losartan'ın metabolik etkilerini karşılaştırmışlardır.

Metabolik sendrom tanısı için WHO kriterlerini kullanmışlardır. Bütün hastaların HOMA-IR değeri  $>3.5$  dir. Aynı zamanda hastaların hepsi yeni tanı konulmuş hipertansiflerdir. Çalışma başlangıcında ve sonunda hastaların 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı, HOMA ile insülin sensitivitesi, açlık ve postprandiyal plazma glukozları, plazma lipidleri ve HbA1c düzeyleri ölçülmüştür. Telmisartan ve Losartan grubunda 20 hasta 3 ay takip edilmiştir. Telmisartan 80 mg/gün ve Losartan 50 mg/gün kullanılmıştır. Hastaların başlangıçta parametreleri arasında anlamlı fark yoktur. HOMA-IR değeri çalışma başlangıcında Losartan grubunda  $5.78 \pm 3.53$  ve Telmisartan grubunda  $5.74 \pm 3.35$  olarak ölçülmüştür. Çalışma sonunda ise HOMA-IR Losartan grubunda  $5.82 \pm 2.66$  ve Telmisartan grubunda  $4.24 \pm 2.36$  olmuş ve bu fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Açlık plazma glukozu, plazma insülini, HOMA-IR ve HbA1c düzeyleri Telmisartan grubunda anlamlı derecede düşmüş ( $p < 0.05$ ), Losartan grubunda ise anlamlı fark görülmemiştir. Çalışmada her iki ilaçta 24 saatlik ortalama kan basıncını anlamlı olarak düşürmüştür. Ancak Telmisartan, Losartan ile karşılaştırıldığında sistolik ve diastolik kan basıncında anlamlı daha iyi düşüş sağlamıştır ( $p < 0.05$ ). Bu sonuçlar; Telmisartan'ın, PPAR  $\gamma$  üzerindeki etkisine bağlanmıştır (120).

Adipoz doku tarafından salgılanan ve birçok işlevi son birkaç yılda anlaşılmaya başlanan fizyolojik olarak aktif polipeptidlerden biri olan adiponektin, son zamanlarda adından sıkça söz ettiren bir adipositokin olmuş ve üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Arita ve arkadaşları ortalama plazma adiponektin düzeylerinin obez hastalardan oluşan bir grupta  $3.7 \mu\text{g/ml}$  olduğunu, buna karşın; obez olmayan katılımcılarda bu değerlerin ortalama  $8.9 \mu\text{g/ml}$  düzeyine ulaştığını göstererek adiponektinin obeziteyle ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (121). Bu çalışmalardaki ortak sonuçlardan bir tanesi olan bel çevresine burada dikkat çekmek gerekmekte, bel çevresi arttıkça adiponektin seviyesinin düştüğü görülmektedir. Yani santral obeziteyle adiponektin seviyeleri ters orantılı olup, obezite düzeyi arttıkça adiponektin seviyesi de o kadar düşmektedir. Görüldüğü üzere adiponektin, günümüze kadar obezitede düzeyi azalan tek adipoza özgül proteindir. Bizim çalışmamızda ise Amlodipin grubunda BMI: 30.21, adiponektin 13.54 iken; Telmisartan grubunda ise BMI: 30.37, adiponektin 9.91 olarak tespit etmiştik. Yamamoto ve arkadaşları ise; normal kilodaki 967 Japon katılımcıda yapılan başka bir çalışmada plazma adiponektin düzeyinin BMI, sistolik ve diastolik kan basıncı, açlık plazma glukozu, insülin, insülin direnci, total ve LDL kolesterol, trigliseridler ve ürik asit ile negatif; HDL kolesterol ile de pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (122). Adiponektin ile serum lipid konsantrasyonları arasındaki ilişkilerin incelendiği bir başka çalışmada Matsubara ve arkadaşları (123) dislipidemili, diyabetik

olmayan çok sayıda kadında plazma adiponektininin serum trigliseridi, aterojenik indeks, apo B ya da apoE ile negatif; serum HDL kolesterol ya da apo A-1 düzeyleri ile de pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Metabolik sendrom parametreleri ile adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında ileride tansiyon gelişimi açısından bu parametrenin önemli bir faktör olduğunu söyleyebiliriz.

Bu verilerle metabolik sendromun kapsadığı parametreleri düşünürsek, diğer çalışmalarda ve bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar metabolik sendromun parametrelerini kapsamakta ve adiponektin ile bu parametreler arasında negatif korelasyon gözlenmektedir. Ayrıca sonuçlar düşük adiponektin konsantrasyonlarının düşük HDL kolesterol düzeyleri ya da hipertrigliseridemi gibi ateroskleroz için iyi bilinen risk faktörlerinden bazıları ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu verilere dayanarak metabolik sendromlu hastalarda adiponektinin düşük düzeylerde bulunması nedeniyle metabolik sendromda adiponektinin bir biyomarker olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz (124).

Şimdiye kadar bildirilen bulgular adiponektinin antihiperglisemik, anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar özellikler taşıdığını düşündürmektedir. Yüksek serum adiponektin düzeyleri; yüksek insülin duyarlılığı ve glukoz toleransı ile ilişkilidir (125). Bu nedenle, adiponektinin veya adiponektin sekresyonunu ya da etkisini uyaran ilaçların insülin direnci; özellikle tip 2 diyabet ve obezite ile ilişkili hastalıklara karşı tedaviye yönelik seçeneklerde etkili olabileceği düşünülmektedir (126). Çalışmamızda Telmisartan molekülünün Amlodipine kıyasla adiponektin seviyesinde artma sağladığı tespit edildi. Her iki grupta BMI de benzer oranda azalma olmasına rağmen, Telmisartan grubunda adiponektinin daha fazla artması, bunun obezite ile ilişkisinden bağımsız olarak arttığını göstermektedir. Ancak bu artışın klinik olarak bazı faydaları olduğu tespit edilsede glukoz metabolizması üzerine olumlu bir etki yaptığı ortaya konamamıştır.

Biz de bu bilgiler ışığında Telmisartanın hipertansif obez ve tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci ve metabolik parametrelere etkisini Amlodipin ile kıyaslayarak tespit etmek istedik. Amlodipin molekülünün seçilme nedeni; hem metabolik olarak nötr bir molekül olduğunun bilinmesi, hem de antihipertansif etkinliğinin herkes tarafından kabul edilmiş olmasındandır. Bu amaçla çalışmamızda yeralan hastalarımızı rastgele olarak iki gruba ayırdık ve bir gruba Telmisartan diğer gruba ise Amlodipin verdik. Hastaların başlangıç değerlerini kıyasladığımızda birbirine yakın olduğunu gördük. Hastalara kan şekeri regülasyonu için Sülfonilüre (Gliklazide) başladık. Telmisartan grubunda 9, Amlodipin grubunda ise 15 hastaya Akarboz eklemek zorunda kaldık. Tansiyon regülasyonunda da Telmisartan grubunda 4, Amlodipin grubunda 6

hastaya İndapamid eklemek zorunda kaldık. Kan lipidleri yüksek olan Telmisartan grubunda 4, Amlodipin grubunda 6 hastaya Statin başladık.

**Telmisartan grubunda** açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c, fibrinojen, trigliserid, LDL kolesterol değerlerinde düşüş saptanırken; C-peptid, HOMA-IR, adiponektin düzeylerinde artış olduğu görülmüştür. Ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak kan basıncı sistolik ve diastolik ölçümleri, BMI, total kolesterol, HDL kolesterol düzeylerindeki düşüş ve insülin değerlerindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı (Sırasıyla p değerleri şu şekildedir:  $>0.001$ ,  $>0.001$ ,  $>0.001$ , 0.006, 0.001; 0.004).

**Amlodipin grubunda** açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c, HOMA-IR, trigliserid değerlerinde düşüş saptanırken; C-peptid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, insülin ve adiponektin düzeylerinde artış görülmüştür. Ancak bu değişiklikler istatistiksel ( $p>0,05$ ) olarak anlamlı bulunmamıştır. Tansiyon sistolik ve diastolik ölçümleri, BMI, fibrinojen değerlerindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı (Sırasıyla p değerleri şu şekildedir:  $>0.001$ ,  $>0.001$ , 0.001, 0,003).

Her iki grupta da kan şekeri takibinde belirgin azalma olduğu görülmüş ve 3. ayın sonunda HbA1c değerinde azalma olduğu saptanmıştır. Bu azalma, Amlodipin grubunda daha belirgin bulunmuştur. Bunun nedeni takipte Amlodipin alan gruba daha fazla akarboz eklenmiş olması olabilir. Ancak insülin seviyesinde Telmisartan alan grupta belirgin bir artış olması, kan şekeri ve HbA1c seviyesinde istenen düşüşlerin elde edilememesi tedavinin yeterli olmadığını göstermektedir. Başlangıçta insülin direnci olan hastaların değilde, tüm hastaların çalışmaya dahil edilmeleri ve hastaların ortalama insülin seviyeleri göz önüne alındığında insülin salgı problemi daha fazla olan hastaların çalışmaya dahil edildiğini göstermektedir. İnsülin eksikliği olan hastalara uygulanan tedavi ile insülin seviyesinde artma olmuştur. Ancak bu artış yeterli olmamış ve kan glikoz seviyeleri istenen düzeye ulaşamamıştır. Bu durumda; 'Telmisartan'ın PPAR  $\gamma$  üzerinden insülin direncini azaltıcı etkisi vardır' şeklinde bir yorum yapılamamaktadır. Ancak PPAR  $\gamma$  aktivasyonu sonucu vücutta artan bir molekül olan adiponektinin, Telmisartan alan grupta artması, gerçekten bu antihipertansif molekülün invivo olarak PPAR  $\gamma$  aktivasyonu yaptığının bir göstergesi olabilir. Vaka sayısı az olduğu için adiponektin düzeyindeki artma anlamlılığa ulaşamamıştır.

Kan şekeri regülasyonu her iki grupta çok iyi sağlanamamasına rağmen vücut kitle indekslerindeki azalma dikkat çekicidir. Telmisartan grubunda biraz daha fazla olmasına rağmen her iki grup arasında fark yoktur.

Asıl ilginç olan veri, Telmisartan alan grupta daha az statin kullanan hasta olmasına rağmen total kolesterol ve LDL- kolesterol değerlerinde anlamlı düşüşlerin elde edilmesi idi. Gerçektende Amlodipin grubunda kolesterol değerlerinde değişiklik saptanmaması, Telmisartanın lipid metabolizması üzerine olumlu etki yaptığını destekler nitelikte idi. Bu etkisi adiponektin düzeyindeki artışlarda göz önüne alınırsa Telmisartan PPAR  $\gamma$  aktivasyonu veya direkt lipid metabolizmasına etkisi ile izah edilebilir. Derosa ve arkadaşları Telmisartanın böyle bir etkisi olduğunu Eprosartan ile yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada bildirmişlerdir.

Her iki grupta hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında benzer azalma elde edilmiştir. Bu benzer azalmaya rağmen Telmisartan grubunda saptanan bu metabolik düzelmelerin, antihipertansif etkinlikten bağımsız olduğu söylenebilir.

**SONUÇ olarak;** hipertansiyonu olan diyabetik hastalarda Telmisartan ve Amlodipin tedavisinin insülin direnci üzerine olan etkilerini araştırmak için yapılan bu çalışmada;

\*\*Telmisartan tedavisinin, Amlodipin tedavisine kıyasla, insülin direncini artırıcı veya azaltıcı bir etkisi görülmemiş olup, HbA1c ve HOMA-IR üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır.

\*\*Plazma lipidlerinde total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol değerlerinde anlamlı düşüş Telmisartan grubunda görülmüştür. Adiponektin düzeyinde artış saptanmıştır. Amlodipinin plazma lipidleri üzerine etkisi bulunmamıştır.

\*\*Telmisartan ve Amlodipin sistolik ve diastolik kan basıncı, BMI'nı anlamlı olarak düşürmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999; 354: 617-21.
2. Pamela C. Lippincott's Illustrated Review Biochemistry. Ed: Champe and Richard A, Harvey J.B. Lippincott company, PA, 1994; 269-277.
3. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH. Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. Diabetes 1990; 39: 865-70.
4. Beck-Nielsen H. International Textbook of Diabetes Mellitus. Ed: Alberti KG, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P. John Wiley & sons, Chichester, 1992; 20: 531-550.
5. Simonson DC, Rossetti L, Giaccari A. International 69 Textbook of Diabetes Mellitus. Ed: Alberti KG, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P. John Wiley & sons, Chichester, 1992; 23: 635-667.
6. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1169-73.
7. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. Diabetes Care 1992; 15: 442-55.
8. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
9. Beler B. 10. Prof. Dr. E. Frank'ı anma panelleri. İnsülin rezistansının klinik önemi. İstanbul Dr. Bedi Beler Diyabet Merkezi yayını; 2000: 53.
10. Chiu KC, McCarthy JE. Promotor variation in the liver glucokinase is a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus; Biochem Biophys Res Commun 1996; 221: 614-618.
11. Persegehin G, Ghosh S, Gerow K, Shlliman Gl. Metabolic defects in non diabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. Diabetes 1997; 46: 1001-1009.
12. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. Diabetes 1992; 41: 1575-1586.
13. Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, Nelson RG, Charles MA, Behnet PH. A two-step model for development of non-insulin dependent diabetes mellitus. Am J Med 1991; 90: 229-235.
14. Reaven GM, Hollonbeck CB, Chen Y-DI. Relationship between glucose tolerance insulin secretion and insulin action in non obese

individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32: 52-9.

15. King GI, Johnson SM. Receptor-mediated transport of insulin across endothelial cells. *Science* 1985; 227: 1983-6.

16. Kutlu M. Diabetolojiye giriş. Editörler: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Fatih Ofset, İstanbul 1996: 67-68.

17. Olefsky JM. Insulin resistance and action. An in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 1981; 30: 990.

18. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Mechanism and significance of insulin resistance in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30: 990-995.

19. Caro JF, Ittoop O, Popries WJ et al. Study on the mechanism of insulin resistance in the liver from humans with NIDDM. Insulin action and binding in isolated hepatocytes, insulin receptor structure and kinase activity. *J Clin Invest* 1986; 78: 249-258.

20. Comi RJ, Grunberger G, Gorden P. Relationship of insulin binding and insulin stimulated tyrosine kinase activity is altered in type II diabetes. *J Clin Invest* 1987; 79: 453-462.

21. Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenbergr GR, Olefsky JM. Insulin receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and NIDDM subjects. *Diabetes* 1990; 39: 250-258.

22. Trichitta V, Brunetti A, Chiavetta A, Benzi L, Papa V, Vigneri R. Defects in insulin receptor internalization and processing in monocyte of obese subjects obese NIDDM patients. *Diabetes* 1989; 38: 1579-1584.

23. Seino S, Seino M, Bell GI. Human insulin receptor gene. *Diabetes* 1990; 39: 129-33.

24. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM et al. Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 86: 254-62.

25. Olefsky JM, Reaven GM. Insulin binding in diabetes. Relationships with plasma insulin levels and insulin sensitivity. *Diabetes* 1997; 26: 680-88.

26. Arner P, Einarsson K, Ewerth S, Livingstone J. Studies on the human liver insulin receptors in non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1986; 77: 1716-18.

27. Groop LC, Bonnadonna RC, Del Prato S et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non insulin dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989; 84: 205-15.

28. Firth R, Bell P, Rizza R. Insulin action in non insulin dependent diabetes mellitus: the relationship between hepatic and extrahepatic and insulin resistance and obesity. *Metabolism* 1987; 36: 1091-5.

29. Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RP. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non insulin diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 1988; 82: 1398-406.
30. Maegwa H, Shigeta Y, Egawa K, Kobayshai M. Impaired autophosphorylation of insulin receptors from abdominal skeletal muscles in non-obese subjects with NIDDM. *Diabetes* 1993; 40: 813-19.
31. Nolan JJ, Freidenberg GR, Henry R, Reichart D, Olefsky JM. Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin dependent diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 471-7.
32. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Ed: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H. John Wiley & Sons Ltd. Chichester 1997; 31: 635-89.
33. Karşıdağ K. *Diabetolojiye giriş*. Editörler: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinçdağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Fatih Ofset, İstanbul 1996; 79-86.
34. Carey JO, Azevedo JL Jr, Morris PG, Pories WJ, Dohm GL. Okadaic acid, vanadate and phenylarsine oxide stimulate 2-deoxyglucose transport in insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes* 1995; 44 (6): 682-8.
35. Gulli G, Feraninni E, Stern M, Haffner S, De Fronzo RA. The metabolic profile NIDDM is fully established in glucose tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents *Diabetes* 1992; 41: 1575-1586.
36. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, Groop L. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1989 Aug 10; 321(6):337-43.
37. Kahn R. Insulin resistance insensitivity and insulin unresponsiveness. A necessary distinction. *Metabolism* 1987; 27(suppl 2): 1893-1902.
38. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 1378-88.
39. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 216-220.
40. Groop LC, Bonadonna RC, Simonson DC, Petrides AS, Shank M, De Fronzo RA. Effect of insulin on oxidative and nonoxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am J Physiol*. 1992 Jul; 263: 79-84.
41. Korugan Ü, Altuntaş Y, Hekim N. Can insulin mediated suppression of FFA and Glycerol be used to evaluate lipolytic activity during IV insulin tolerance test. *Diabetologia* 1997; 40: A245.