

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI



**TIP 2 DİYABETİK HASTALARDA İNSÜLİN MONOTERAPİSİ İLE  
İNSÜLİN ve AKARBOZ, İNSÜLİN ve METFORMİN, ve İNSÜLİN ve  
ROSİGLİTAZON KOMBİNASYON TEDAVİLERİNİN  
ETKİNLİĞİNİN ve KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hamiyet YILMAZ**

**Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Nilgün GÜVENER DEMİRAĞ**

Ankara 2006

## TEŞEKKÜR

Tüm üst ihtisas eğitimim boyunca, bana yardımlarını esirgemeyen, beni her konuda destekleyip, gözeten başta Doç. Dr. Nilgün Güvener-Demirağ ve Doç. Dr. Neslihan Başçıl-Tütüncü olmak üzere, bana bu bilimsel ortamı ve imkanları sağladığı için Sayın rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal'a sonsuz teşekkürler.

**Dr. Hamiyet YILMAZ**

## ÖZET

### **Tip 2 Diyabetik Hastalarda İnsülin Monoterapisi ile İnsülin ve Akarboz, İnsülin ve Metformin, ve İnsülin ve Rosiglitazon Kombinasyon Tedavilerinin Karşılaştırılması**

**Amaç:** Tip 2 diyabetli hastalarda sadece insülin, insülin + akarboz, insülin + metformin ve insülin + rosiglitazon tedavilerinin etkinliğini karşılaştırmak ve bu tedavilerin CRP ve fibrinojeni içeren kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olan etkilerini değerlendirmek.

**Materyal ve Metod:** İnsülin monoterapisi alan 66 kötü kontrollü tip 2 diyabetik hasta çalışmaya alındı. Sadece insülin, insülin ve akarboz, insülin ve metformin veya insülin ve rosiglitazon gruplarına randomize edilerek 6 ay takip edildi.

**Bulgular:** İnsülin ve akarboz grubu hariç tüm gruplarda, açlık ve tokluk plazma glukoz değerleri ve HbA<sub>1C</sub> düzeyleri anlamlı olarak azaldı. HbA<sub>1C</sub>'deki azalma en fazla insülin ve rosiglitazon grubunda (%2.4) izlendi. Günlük total insülin dozu sadece insülin alan grupta 12.7 ünite/gün arttı, insülin ve rosiglitazon grubunda 4.7 ünite/gün, , insülin ve metformin grubunda 4.2 ünite/gün, ve insülin ve akarboz grubunda 2.7 ünite/gün azaldı. En az kilo alımı insülin ve metformin grubunda (1.4 kg), ve en fazla kilo alımı insülin ve rosiglitazon grubunda (4.6 kg) izlendi. İnsülin ve rosiglitazon grubunda izlenen total kolesterol düzeylerindeki azalma ( $p = 0.035$ ) dışında, diğer gruplarda lipid düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. CRP düzeyleri hem insülin ve metformin, hem de insülin ve rosiglitazon gruplarında anlamlı olarak azaldı. Fakat insülin ve rosiglitazon grubundaki azalma diğerlerinden anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p < 0.05$ ). Fibrinojen düzeyleri sadece insülin alan grupta, insülin ve metformin grubunda, ve insülin ve rosiglitazon grubunda azalmış olarak izlendi. Gruplar arasında hipoglisemik ataklar açısından farklılık yoktu.

**Sonuçlar:** Glisemik kontrol, lipid düzeyleri ve CRP ve fibrinojeni içeren kardiyovasküler risk faktörleri gözönüne alındığında, insülin ve rosiglitazon kombinasyonu, insülin monoterapisi ya da diğer kombinasyonlara (akarboz veya metformin) göre daha üstündür.

## ABSTRACT

### **Comparison of Insulin Monotherapy and Combination Therapy with Insulin and Acarbose or Insulin and Metformin or Insulin and Rosiglitazone in Type 2 Diabetes**

**Objective** To compare the efficacy of treatment with insulin alone, insulin plus acarbose, insulin plus metformin or insulin plus rosiglitazone in subjects with type 2 diabetes, and to evaluate the effect of these treatment on cardiovascular risk factors including C-reactive protein (CRP) and fibrinogen.

**Research design** Sixty-six poorly controlled type 2 diabetic patients on insulin monotherapy were involved. They were randomized to insulin alone, insulin plus acarbose, insulin plus metformin or insulin plus rosiglitazone groups for six months period.

**Results** Mean fasting and postprandial glucose values as well as HbA<sub>1c</sub> levels significantly decreased in all groups except for insulin plus acarbose group. The greatest improvement in HbA<sub>1c</sub> was observed in insulin plus rosiglitazone group (2.4%). Daily total insulin dose increased 12.7 units/day in insulin alone group, decreased 4.7 units/day in insulin plus rosiglitazone group, 4.2 units/day in insulin plus metformin group, and 2.7 units/day in insulin plus acarbose group. Least weight gain occurred in insulin plus metformin group (1.4 kg), and greatest weight gain occurred in insulin plus rosiglitazone group (4.6 kg). Except for the improvement of total cholesterol levels in insulin plus rosiglitazone group ( $P = 0.035$ ), no significant change in lipid levels was observed in any groups. CRP levels decreased significantly both in insulin plus metformin and insulin plus rosiglitazone groups. But the improvement observed in insulin plus rosiglitazone group was significantly greater than the others ( $P < 0.05$ ). Fibrinogen levels decreased in insulin alone, insulin plus metformin, and insulin plus rosiglitazone groups. All groups were comparable in hypoglycemic episodes.

**Conclusion** Insulin plus rosiglitazone is superior to insulin monotherapy and other sensitizer combinations (metformin or acarbose) in respect to glycemic control, lipid levels and cardiovascular risk factors including CRP and fibrinogen.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER .....	3
II.1. Tanım .....	3
II.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi .....	3
II.3. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi .....	3
II.3.1. Oral Hiperglisemik Ajanlar.....	4
II.3.1.1 İnsülin Sekretagogları.....	4
II.3.1.2 İnsülin Sensitivitesini Artırıcı Ajanlar .....	7
II.3.1.3. $\alpha$ -Glukozidaz İnhibitörleri .....	12
II.3.2. Oral Ajanlar ve İnsülinle Kombinasyon Tedavisi.....	14
III. HASTALAR ve METOD .....	17
IV. BULGULAR.....	20
V. TARTIŞMA .....	25
VI. KAYNAKLAR .....	29

## 1. GİRİŞ

Tip 2 Diabetes Mellitus progresif bir hastalıktır, patofizyolojisi bozulmuş insülin sekresyonu ve periferik insülin direncini içerir. UKPDS’de (United Kingdom Prospective Diabetes Study) sıkı glisemik kontrolün tip 2 diyabetik hastalarda diyabete bağlı komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir.<sup>1</sup> Hipergliseminin yanısıra hipertansiyon, artmış düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) ve trigliserid, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) gibi belirlenmiş risk faktörleri de kardiyovasküler mortaliteyi artırır.<sup>1,2</sup> C-reaktif protein veya fibrinojen gibi yeni farkedilen risk faktörleri de diyabetiklerde artmış riski gösterir. Dolayısıyla diyabet tedavisi sadece hiperglisemiyi düzeltmemeli, aynı zamanda kardiyovasküler risk faktörlerini olumlu yönde etkilemelidir.<sup>3</sup>

Tip 2 diyabetli hastalarda bazen oral ajanlarla glisemik kontrol sağlanamaz ve insülin tedavisi gerekebilir. Çalışmalar insülinin monoterapi ya da oral ajanlarla kombine olarak kullanılmasının metabolik profili düzelttiğini göstermiştir.<sup>3</sup> Fakat insülin direnci olan hastalarda yüksek insülin dozları gerekebilir, beraberinde de kilo alımı ve hipoglisemi riski artar.<sup>4</sup> Tip 2 diyabetik hastalarda kan şekerini düşürmek ve insülin direncini kırmak için insülin sensitivitesini artıran iki oral ajan-metformin, rosiglitazon- ve akarboz kullanılır.<sup>3</sup>

Metformin insülin ihtiyacını azaltır ve daha az kilo alımı yapar. Ayrıca LDL-kolesterol, Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), ve ileri glikasyon ürünü öncüsü olan methylglyoxal gibi aterotrombotik hastalığa bağlı risk faktörleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Thiazolidinedione grubu rosiglitazon; lipid metabolizması, fibrinoliz, arteryel kan basıncı, vasküler tonus, endotel fonksiyon, vasküler inflamasyon, vasküler düz kas hücre proliferasyonu, ve karotid arterlerin intimal media kalınlıkları gibi kardiyovasküler risk profili üzerine olumlu etki gösterir.<sup>5-10</sup> Akarboz da insülin sensitivitesini artırır.<sup>11,12</sup>

Sadece insülin tedavisine göre metformin veya rosiglitazon veya akarboz kombinasyonu daha iyi kan şekeri kontrolü sağlar.<sup>13,14</sup> Fakat sadece insülin

tedavisinin, insülinin metformin veya rosiglitazon veya akarboz ile kombinasyonunun direkt karşılaştırıldığı bir çalışma daha önce düzenlenmemiştir.

Bu çalışmanın amacı tip 2 diyabetli hastalarda sadece insülin tedavisinin, insülinin metformin veya rosiglitazon veya akarboz ile kombinasyonunun kan şekeri düşürücü etkilerini araştırmak ve bu hastalarda serum CRP ve fibrinojenini etkileyen tedavi tiplerini belirlemektir.

## **II. GENEL BİLGİLER**

### **II.1. Tanım:**

Tip 2 diabetes mellitus (DM); hiperglisemi, bozulmuş insülin etkisi, anormal pankreatik insülin salgısı, artmış hepatik glukoz üretimi ile karakterize glukoz hemostazının bozukluğudur. Pankreatik  $\beta$ -hücre fonksiyonunun progresif kaybını içeren işlemin son basamağıdır.<sup>15</sup> Bu işlemin başlangıç fazı insülin direncidir. İnsülin direnci olan bir bireyde tip 2 DM'a genetik yatkınlık varsa, pankreatik  $\beta$ -hücresindeki anormallikler insülin sekretuar fonksiyonunun progresif kaybına ve ilk faz insülin salınımının kaybına neden olur.<sup>16</sup> Bu da bozulmuş glukoz toleransına (BGT), takiben de sadece postprandial hipergliseminin izlendiği tip 2 DM'a neden olur. Pankreatik  $\beta$ -hücre fonksiyonu bozulmaya devam ettikçe sadece postprandial insülin sekresyonu değil, bazal insülin sekresyonu da yetersiz gelmeye ve açlık hiperglisemisi de olmaya başlar.<sup>16</sup>

### **II.2. Tip 2 DM Epidemiyolojisi:**

DM önlem ve tedavi gerektiren uluslararası bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Son 20 yılda DM prevalansı dünyanın pek çok yerinde dramatik olarak artmıştır. Dünyada en azından 120 milyon insanda tip 2 DM vardır. Ülkemizde ise TURDEP çalışması ile tip 2 DM prevalansı % 7.2 olarak tespit edilmiştir.<sup>17</sup> DM ve komplikasyonları tüm dünyada milyonlarca dolara malolmaktadır.

### **II.3. Tip 2 DM Tedavisi:**

DCCT ( Diabetes Control and Complications Trial), Kumomato çalışması ve UKPDS ( United Kingdom Prospective Diabetes Study) sıkı glisemik kontrolün tip 1 ve 2 DM'da uzun dönemli mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkışı ve progresyonunu geciktirdiğini göstermiştir. Kumomato çalışmasında; komplikasyonların ortaya çıkışını önleyen veya geciktiren optimal glisemik kontrol derecesinin HbA<sub>1c</sub> düzeyi <% 6.5, açlık kan şekeri (AKŞ) < 110mg/dl, tokluk kan şekeri (TKŞ) < 180mg/dl iken olduğunu göstermiştir.<sup>1,18,19</sup>



Farklı çalışmalarda HbA<sub>1</sub>C'nin % 7 veya altı olması gerektiği önerilmiştir.<sup>20</sup> Ağustos 2001 ACE Diabetes Konsensus Konferansında hedef değerler HbA<sub>1</sub>C'nin % 6.5 veya altı, AKŞ 110mg/dl veya altı, TKŞ 140mg/dl veya altı olarak belirlenmiştir.<sup>21</sup>

Tip 2 DM'un tedavisinde oral medikasyonlar arttıkça intensif tedavi paterni çok genişlemiştir. Intensif tedavinin maliyeti incelendiğinde ve komplikasyonların maliyeti ile karşılaştırıldığında daha az bulunmuştur. Agresif glisemik kontrol sağlamak için, tüm hastaların kendi kan şekerlerini takip etmeleri sağlanmalıdır.<sup>16</sup>

Tip 2 DM'da tedavinin amacı kan şekerinin fizyolojik kontrolünü sağlamak ve hipertansiyon, dislipidemi, obezite gibi diğer durumları tedavi etmektir. Her hasta için tedavi bireyselleştirilmelidir.

Tip 2 DM tedavisinde hasta eğitimi diyet ve egzersiz programları ilk sırayı almaktadır. Bunu farmakolojik tedavi takip eder. Son 10 yılda farmakolojik tedavide majör gelişmeler izlenmiştir. Yeni biguanidler, thiazolidinedionlar, meglitinidler,  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri, yeni kısa ve uzun etkili insülinler. Bu ajanların farklı doku spesifiteleri vardır.  $\beta$ -hücre disfonksiyonu, insülin direnci, artmış hepatik glukoz üretimi ve azalmış periferel glukoz tüketimi gibi multifaktoriyel patofizyolojiyi geri çevirmek için kombinasyon şeklinde kullanılabilirler.<sup>16</sup>

Ayrıca GLP-1 (glucagon like peptide-1) analogları, amylin analogları, DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV) inhibitörleri de tip 2 DM tedavisinde yeni yaklaşımlardır.

### **II.3.1. Oral Hiperglisemik Ajanlar**

#### **II.3.1.1. İnsülin Sekretagoları:**

İnsülin sekretagoları  $\beta$ -hücresinin plazma membranındaki ATP (adenozin trifosfat) potasyum ( $K^+$ ) kanallarını kapatarak insülin sekresyonunu stimüle ederler.  $K_{ATP}$  kanalı her birinden dörder tane olmak üzere iki tipte subunit içerir: Kir-6.2 subunitleri  $K^+$ 'un intraselüler bölümden ekstraselüler bölüme geçişini düzenler. Sur-1 subuniti, Kir-6.2'ye bağlıdır, sülfonilure ve benzer moleküller için bağlanma

bölgesi içerir. ATP/ADP oranı arttığında, plazma glukozu arttığında ya da sülfonilurelar veya yeni insülin sekretagoları ( repaglinide, nateglinide) Sur-1 subunite bağlandığında  $K_{ATP}$  kanalı kapanır. Kanal kapandığında,  $K^+$  plazma membranında birikir, kapalı kanala komşu membranda depolarizasyon yapar. Membranın depolarizasyonu, voltaj bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarının açılmasına, kalsiyumun intraselüler bölgeden ekstraselüler bölgeye geçmesine ve  $\beta$ -hücresinde sitozolik kalsiyum konsantrasyonunun artmasına neden olur. Kalsiyumdaki artış da insülin granülünün egzositozuna neden olur.  $K_{ATP}$  kanalları beyin, myokard, vasküler düz kaslarda da bulunur.<sup>16</sup>

### **II.3.1.1.a. Sülfonilurelar:**

1950'lerden beri tip 2 DM tedavisinde kullanılmaktadırlar. Erken insülin sekresyonundaki defekti düzeltmezler, primer etkileri geç faz insülin salınımını artırmaktır.<sup>22</sup>

**Klorpropamid:** 1.jenerasyon sülfonilure olup, 100-150mg/gün dozlarda kullanılır. Uzun plazma yarı ömrü nedeniyle, ciddi ve uzamış hipoglisemi yapar. ADH (antidiüretik hormon) sekresyonunu stimule eder, ADH'nın renal tübüllerdeki etkisini artırır. Yan etkileri; hiponatremi, su retansiyonu ve alkole bağlı yüzde kızarmadır. UKPDS'de klorpropamid alan 619 hastanın antihipertansif ihtiyacı ortaya çıkmıştır. HbA<sub>1C</sub>'yi gliburid ve insüline göre daha anlamlı düşürmüştür. Majör hipoglisemik olay gliburid alan gruba göre daha az izlenmiştir.<sup>1</sup>

**Gliburid (glibenklamid):** 1.5-12mg/gün dozlarda kullanılır. Antihiperglisemik etkisi diğer sülfonilurelar ile benzerdir. Ancak uzun etki süresiyle birlikte ciddi-fatal hipoglisemi, kilo alımı gibi yan etkilere neden olur. Ayrıca  $K_{ATP}$  kanallarına spesifitesi düşüktür.<sup>16</sup> UKPDS'de gliburid alan 615 hastanın 11 yıllık takibinde; ilk 1-2 yılda hiperglisemi kontrolünde etkili bulunmuş, sonra zamanla etkinliğini kaybetmiştir (sekonder yetmezlik ya da sülfonilure etkisizliği). 4-5 yıl sonra tek başına gliburid tedavisi etkisiz kalmıştır. Kilo alımı 3-4 yılda olmuş, sonra sabit kalmıştır. Diğer tedavi gruplarına göre en fazla kilo alımı bu grupta olmuştur (10 yılda 1.7 kg). Ciddi hipoglisemi ilk birkaç yılda diğer sülfonilurelardan daha fazla izlenmiş, sonra azalmıştır.<sup>1</sup>

**Glipizid:** Günde 1-2 kez en fazla 15-20 mg/gün alınır. Kısa etkili formun yarı ömrü 2-4 saattir. Eliminasyonu hafif-orta böbrek yetmezliğinden etkilenmez ( $Cl_{\text{kreatinin}}$ : 30 ml/dk). Hiperglisemi kontrolüne etkisi gliburid ile benzerdir.<sup>23</sup> Glipizid'in uzun salımlı formülasyonu 5-20 mg/gün tek dozda kullanılır. Hipoglisemide artış yapmaz. 5mg'lık doz AKŞ'ni 57-74mg/dl düşürür.<sup>16</sup>

**Glimepirid:** Kullanım onayı olan en yeni sülfoniluredır. B-hücre  $K_{ATP}$  kanalına selektivitesi daha fazladır. Gliburide göre daha hızlı insülin salınımı, daha kısa süreli etki yapar. Günde 1-8 mg tek dozda alınır, 2-3 saatte maksimal kan şeker düşürücü seviyeye ulaşır ve 24. saatte bile etkisi devam eder. Karaciğerde metabolize olup, metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Bazı çalışmalarda glimepirid; hiperglisemiye diğer sülfonilurelara göre daha az insülin sekresyonu yaparak azaltmıştır. Bu da glimepirid'in insülin koruyucu etkisini gösterir.<sup>24</sup> Glimepirid'in in-vitro sistemlerde; kas ve yağ dokusunda GLUT-4 transporter proteinin translokasyonunu artırması ve insülin reseptörünün protein kinaz-C izoenzimi ile bağlantısını artırması gibi ekstrapankreatik etkileri izlenmiştir. İnsanlarda bu etkiler şüpheli. Glimepirid tedavisinde hipoglisemi oranı gliburide göre daha az, glipizide benzer izlenmiştir.<sup>24</sup>

### II.3.1.1.b. Non-sülfonilure İnsülin Sekretagoları:

**Repaglinide:** Meglitinide ailesinden olup, Sur-1 subunitinde spesifik bölgesine bağlanarak  $K_{ATP}$  kanalını kapatır. Hızla absorbe olur, maksimum konsantrasyona 45-50 dakikada ulaşır, 3-4 saatte plazma seviyesi bazale döner. İnsülin salgılatıcı etkisi 30 dakikada başlar, erken yemek sonrası insülin sekresyonunu stimule eder. 0.5-4 mg her öğün öncesi uygulanır. Tip 2 DM'de repaglinide monoterapisi ortalama  $HbA_{1C}$ 'yi % 1.7, AKŞ'ni 62mg/dl düşürür. 1 yıllık çalışmalar repaglinide ile gliburidin antihiperglisemik etkilerinin benzer olduğunu göstermiştir.<sup>25</sup> Hipoglisemi insidansı düşüktür. Karaciğerde metabolize olup %90 safrayla atılır. Bozulmuş renal fonksiyonu olanlarda repaglinide kontraendike değildir. Klinik ciddi karaciğer hastalığında doz azaltılmalıdır

**Nateglinide:** D-fenil alanine türevidir, Sur-1 subunitine bağlanır. Farmakokinetiği repaglinide ile benzerdir. Tip 2 DM'li hastalarda 12 haftalık

monoterapi olarak uygulanmasından sonra AKŞ'inde 21mg/dl, HbA<sub>1c</sub>'de % 0.55 azalma izlenmiştir.<sup>26</sup>

### **İnsülin Sekretagoları ve Kardiyovasküler Etkileri:**

Miyokardın koruyucu mekanizması olan iskemik önkoşullanmada miyokard ve koroner arter K<sub>ATP</sub> kanalları açılır, K dışarı çıkar, hücre içine kalsiyum girişi azalır. Miyokard kontraktilitesi azalır, miyokard enerji tasarrufu yapar ve koroner arterlerde vazodilatasyon olur.<sup>16</sup> Sülfonilureların K<sub>ATP</sub> kanallarını kapatarak etki gösterdiği farkedileli beri, kardiyovasküler dokuda iskemik önkoşullanmayı engelleyerek olumsuz etki gösterip göstermeyeceği araştırılmaktadır. Önce hayvan modellerinde, sonra insanlarda gliburid'in maksimum dozda iskemik önkoşullanmayı bloke ettiği tespit edilmiştir.<sup>27</sup> Bu gözlemlerin klinik önemi çok net değildir. Bir çalışmada anjioplasti sonrası sülfonilure kullanımının mortaliteyi artırdığı izlenmiştir. Buna karşın Kalman ve arkadaşları, gliburid alan akut miyokard infarktüsü hastalarda 6.5 yıllık takipte mortalite ve infarkt alanında artış izlenmemiştir.<sup>28</sup> Çalışmalarda genelde gliburid kullanılmıştır, çünkü kardiyovasküler ve β-hücresi K<sub>ATP</sub> kanallarına eşit derecede bağlanır. Glimepiridin insanlarda iskemik önkoşullanma üzerine etkisi tespit edilmemiştir.<sup>24</sup> Non-sülfonilure insülin sekretagoları da; Sur-1'e (β-hücre subuniti) spesifik olarak bağlandıkları için, iskemik önkoşullanma üzerine etkisi izlenmemiştir.

### **II.3.1.2. İnsülin Sensitivitesini Artırıcı Ajanlar:**

İnsülin direncinin tedavisinde 2 grup oral ajan vardır: Biguanid ve tiazolidinedionlar. Tip 2 DM'li hastaların çoğunda insülin direnci vardır. BGT evresinde metformin ile insülin direncinin tedavisi, 3 yılda tip 2 DM'a progresyonu % 31 azaltabilir.<sup>29</sup> TRIPOD çalışmasında da: Troglitazon tedavisi ile, 30 aylık sürede eski gestasyonel diyabeti olan kadınlarda diyabet gelişimini % 56 azalmıştır.<sup>30</sup>

**Metformin:** 1960'lardan beri tip 2 DM tedavisinde kullanılmaktadır. 1980'lerde öglisemik hiperinsülinemik klamp tekniği ile metforminin, kas tarafından insüline bağlı glukoz alımını artırdığı gösterilmiştir. (Ancak bu çalışmalarda kilo kaybı ya da glukotoksitedeki azalma kontrol edilmemiştir) Daha sonraki

çalışmalarda metforminin insüline bağlı periferel glukoz uptake üzerine etkisi gösterilmemiştir.<sup>13</sup> Buna karşın iyi düzenlenmiş tüm çalışmalarda metforminin açlık hiperglisemisiyle bağlantılı artmış hepatik glukoz üretimini azalttığı gösterilmiştir.<sup>31</sup> Metforminin hepatik glukoz üretimini azaltması primer olarak glukoneogenezin azalmasına bağlıdır, ancak buna glikojenolizin azalmasının da katkısı vardır. Bazı çalışmalarda metforminin plazma serbest yağ asit seviyesini azalttığı, lipid oksidasyonunu artırdığı izlenmiştir. Lipid metabolizması üzerine etkisi hafiftir ve hepatik glukoz üretimini azaltmada majör rol oynamaz. Pankreatik  $\beta$ -hücreleri üzerine direkt etkisi yoktur.

Metformin ince barsaktan inkomplet, yavaş absorbe olur, bioavailabilite % 50-60'dır. Plazma yarı ömrü 1.5-4.9 saattir. Metabolize olmaz, hızla böbrekten atılır. Tip 2 DM'da maksimum etki 1750-2000mg/gün dozlarda olur. Gastrointestinal yan etkileri minimize etmek için günde 2-3 kez yemeklerle alınır. Metformin sülfonilurelar ile aynı oranda hiperglisemiyi azaltır, ancak etki mekanizmaları farklıdır.<sup>32</sup>

Tip 2 DM'da metformin tedavisinin etkileriyle ilgili çok sayıda klinik çalışma vardır, ancak çok azı randomize, plasebo kontrollü, çok sayıda hasta içeren, tedavi periyodu birkaç aydan daha uzun çalışmalardır. UKPDS metforminin etkinliği ile ilgili en iyi veriyi sağlar. UKPDS'de 342 obez tip 2 diyabetli hasta ortalama 10.7 yıl metformin tedavisi almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma boyunca, metformin ve konvansiyonel tedavi alan gruplar arasında HbA<sub>1c</sub>'nin metformin lehine % 0.6 olarak izlenmiştir. Metformin grubunda kilo alımı olmamış, AKş'lerinde anlamlı azalma olmuş, anlamlı hipoglisemi izlenmemiştir.<sup>1</sup>

Metformin tedavisinin insülin direnci sendromununun pek çok yönünde yararlı etkileri izlenmiştir; santral obeziteyi, serum trigliserid, LDL-kolesterolü azaltmış, plasminojen aktivatör inhibitör-1'i (PAI-1) azaltarak fibrinolizi artırmış, plazma insülin seviyelerini azaltmıştır.<sup>33</sup> 3234 BGT'lı hastanın takip edildiği DPP (The Diabetes Prevention Program) çalışmasında metformin tedavisi serum CRP düzeyini %7-14 azaltmıştır.<sup>34</sup> Metabolik sendromun komponentlerini düzelten bir tedavinin makrovasküler hastalığı azaltması gerekir. UKPDS'de kilolu tip 2 diyabetli

hastalarda metformin miyokard infarktüs (MI) riskini % 39, diyabete bağılı ölümü % 42 azaltmıştır<sup>35</sup> Bu azalmalar konvansiyonel tedavi grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuş, ancak diğere intensif tedavi gruplarıyla bulunmamıştır. UKPDS'nin alt grubunda sülfonilure ile kötü kontrollü hastalara metformin eklenmesi, plasebo eklenen gruba göre kardiyovasküler mortaliteyi anlamlı olarak artırmıştır. Yapılan iki prospektif çalışmada sülfonilure + metformin kullanan hastalarda, diyet ya da sülfonilure alanlara göre yüksek mortalite izlenmiştir.<sup>36</sup> Ancak bu çalışmalar randomize değil ve retrospektif çalışmalardır. Bu nedenle sülfonilure + metformin kombinasyon tedavisinin etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili uzun dönemli prospektif çalışmalar gerekir.

Gastrointestinal semptomlar en sık yan etkilerdir, genellikle doz bağımlı ve geçicidir. % 5-20 hastada izlenir. En sık gastrointestinal semptomlar; metalik tat, anoreksi, bulantı, karın ağrısı, diyaredir. Semptomlar düşük doz başlayıp, yavaş yavaş doz artımı ile minimize edilebilir. Yemeklerle almak da semptomları azaltır, başlangıç dozu akşam yemeklerinde alınır.

Laktik asidoz en sık tartışılan komplikasyonu olmakla beraber çok nadirdir, sadece metforminin kontraendike olduğu durumlarda izlenir. Metformin alanlarda laktik asidoz insidansı 3/100 bin hasta, fatalite oranı: % 50'dir. Uzun dönemli metformin tedavisi alan hastaların %30'unda vitamin B12 malabsorbsiyonu izlenmiştir. Ancak megaloblastik anemi çok nadir izlenir, vitamin B12 ile tedavi edilebilir. Malabsorbsiyonun altta yatan mekanizması bilinmemektedir.

Metforminin kontraendike olduğu durumlar:

- Düşük renal fonksiyon (kreatinin erkeklerde 1.5mg/L veya üstü, kadınlarda 1.4mg/L veya üstü, kreatinin klerans <60ml/dk)
- Farmakolojik tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliği
- 80 yaş ve üstü
- Karaciğer hastalığı
- Kronik alkol kullanımı
- Sepsis ve düşük doku perfüzyonu ile birlikte akut hastalık
- IV radyografik kontrast madde verilmesi sırasında

**Thiazolidinedionlar:** 1970'lerde bulunmuştur. Klinik kullanıma 3 thiazolidinedion girmiştir: Troglitazon, rosiglitazon, pioglitazon. İlk kullanıma giren troglitazon'dur, ancak karaciğer toksisitesi nedeniyle mart 2000'de kullanımdan kaldırılmıştır. Rosiglitazon ve pioglitazon'un tip 2 diyabette kullanımı 1999'dan beri onaylanmıştır. Bunlarda ciddi karaciğer toksisitesi izlenmemiştir.

Thiazolidinedionlar peroksizom proliferatif aktif reseptörünün (PPAR) ligandıdır. Reseptör ligand-aktif transkripsiyon faktör ailesinden nükleer reseptördür, 2 subunit içeren bir heterodimerdir: biri thiazolidinedionları, diğeri retinoidleri bağlar. PPAR reseptörünün üç subtipi vardır:  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ . Üçü de yağ asit depolanması ve katabolizmasında rolü olan genlerin spesifik cevap elemanlarına bağlanır. PPAR- $\alpha$  karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur, fibratlar ile aktive olur. PPAR-  $\delta$ 'nın spesifik farmakolojik ligandlarla aktivasyonu lipoprotein metabolizmasını etkiler. PPAR- $\gamma$  thiazolidinedionların bağlandığı reseptördür. Thiazolidinedionlar PPAR-  $\gamma$  heterodimerine bağlandığında, heterodimer aktive olur ve genlerin PPAR- $\gamma$  cevap elemanlarına bağlanır, aktivatör ve inhibitör moleküllerin inkorporasyonu olur ve gen transkripsiyonu aktive ya da inhibe olur. PPAR- $\gamma$ 'ya cevap veren spesifik genler çok sayıdadır (örn; lipoprotein lipaz, yağ asidi bağlayıcı protein, PEPCK) ve lipid metabolizması, insülin etkisi ve adipoz doku diferansiasyonunun regülasyonunu içerir.

Thiazolidinedionların in vivo farmakolojik etkileri ,kasta insüline bağlı glukoz alımı artışı ve adipogenezde artış olmasıdır. Thiazolidinedionlar adipoz dokudan serbest yağ asidi, bazı protein faktörlerin (TNF- $\alpha$ , resistine, leptin) salınımını azaltarak insülin direncini azaltır. Ayrıca adipoz dokudan adiponektin salınımını artırır ve artmış hepatic insülin sensitivitesine neden olur.<sup>37</sup> Thiazolidinedionların adipoz doku miktarını artırmasına rağmen nasıl insülin direncini azalttığı tam olarak açıklanamamıştır. Hayvanlarda thiazolidinedionlar küçük adiposit sayısını artırır, büyük adipositleri azaltır.<sup>16</sup> Küçük hücreler insüline daha duyarlıdır. İnsanlarda thiazolidinedionlar subkutan dokuda adipogenezini artırır, visceral adipoz dokuyu etkilemezler.<sup>38</sup> Diğer PPAR- $\gamma$  reseptörleri makrofaj, kolonik epitel ya da endotel vasküler düz kaslarda bulunur.

Rosiglitazon ve pioglitazon oral olarak hızla absorbe olurlar, karaciğerde CYP450 izoenzimleri ile metabolize olurlar. Rosiglitazon dozunun 2/3'ü idrarla, 1/3'ü safrayla, pioglitazon'un 2/3'ü dışkıyla, 1/3'ü idrarla atılır. Rosiglitazon'un yarı ömrü 3-4 saat, pioglitazon'un 16-24 saattir. Her iki ilaç da bozulmuş renal fonksiyonu olanlara verilebilir. Rosiglitazon 4-8 mg günde 1-2 doz, pioglitazon 15-45 mg günde 1 kez uygulanır. Diyet ve egzersiz ile kontrol edilemeyen tip 2 diyabetli hastalara 4 ve 8 mg rosiglitazon verildiğinde HbA<sub>1c</sub>'yi % 1.2-1.5, AKŞ'ni 58-76 mg/dl azaltır. Pioglitazon 15-45 mg'da HbA<sub>1c</sub>'yi % 1-1.6, AKŞ'ni 39-65 mg/dl azaltır.

Glisemik kontrolü sağlamalarının yanısıra, insülin direnci sendromunun komponentlerinde de düzelme sağlarlar. Her ikisi de insülin sensitivitesini artırır, plazma insülin seviyesini azaltırlar. Plazma HDL-kolesterolü artırıp trigliseridi azaltırlar. Rosiglitazon ve pioglitazon'un dislipidemi üzerine farklı etkileri de rapor edilmiştir.<sup>39</sup> Rosiglitazon LDL-kolesterolü hafif oranda artırır. Bunun sebebinin LDL partiküllerinin küçük dens yapıdan, daha büyük daha az atherojenik yapıya kaymasıdır. Pioglitazon'un LDL-kolesterol üzerine etkisi rapor edilmemiştir. Thiazolidinedionlar plazma PAI-1 seviyelerini azaltır, plazma serbest yağ asitlerinde % 20-25'lik bir azalma yaparlar.<sup>40</sup> Glibenklamid tedavisi altında glisemik kontrolü kötü olan 20 tip 2 diyabetli hastaya 26 hafta günde 4mg rosiglitazon uygulanmasıyla lipoprotein a, CRP, LDL partikülünün lipid içeriğinde anlamlı azalma izlenmiştir.<sup>41</sup> Bazı çalışmalarda glisemik kontrolden bağımsız olarak idrarda albumin atılım oranını azalttıkları gösterilmiştir.<sup>42</sup> Ayrıca thiazolidinedionların endotel disfonksiyonu üzerine olumlu etkileri rapor edilmiştir.

Tip 2 diyabetli hastalarda thiazolidinedionların insülin direncini azaltarak, β-hücre kaybını azalttığı öne sürülmüştür. Gliburid ile rosiglitazon'un karşılaştırıldığı 1 yıllık kontrollü çalışmada, rosiglitazon ile β-hücre korunmasının daha fazla olduğu izlenmiştir. 1 yıllık çalışmalar β-hücre korunmasını göstermek için yetersizdir, 3-5 yıl takip olması gerekir. Hayvan modellerinde bu gösterilmiştir.<sup>6</sup>

Rosiglitazon ve pioglitazon ile izlenen majör yan etkiler periferik ödem ile birlikte sıvı retansiyonu, kalp yetmezliği, kilo alımıdır.<sup>16</sup> Plazma volümündeki artış,



Hb, Htc'de hafif azalma ( 0.6g/dl, % 2.8) PPAR- $\gamma$  reseptör aktivasyonuna bağlıdır. Hafif-orta periferik ödem % 3-5 hastada izlenir. İnsülin + pioglitazon kombinasyonunda bu oran % 15'e kadar çıkabilir. Ödem yapan mekanizma bilinmemektedir. Ödem loop-diüretiklere ve anjiotensin konverting enzim inhibitörlerine yanıt vermez. Thiazolidinedion tedavisinin şüpheli hastalarda hangi ölçüde kalp yetmezliğini tetiklediği net değildir. Sınırdaki kalp yetmezliği olanlarda, klinik olarak aşırı kalp yetmezliğine neden olabilirler. Ancak kardiyovasküler sistem fonksiyonu üzerine yapılan 1-2 yıllık çalışmalarda, thiazolidinedionların miyokard fonksiyonu üzerine yıkıcı etkilerine dair kanıt yoktur. Thiazolidinedion tedavisi ile izlenen kilo alımı, sıvı retansiyonu ve adipoz dokudaki artışa bağlıdır.

İnsanlarda PPAR- $\gamma$  agonistleri subkutan yağ dokusu kök hücrelerinin küçük adipositlere diferansiasyonuna neden olmuş, ancak viseral yağı etkilememiştir. PPAR- $\gamma$  agonistlerinin plazma volümü üzerine etkileri ilk 12 haftada izlenir ve 6 ayda stabilize olur. Kilo alımı üzerine yapılan uzun dönemli çalışmalarda, kilo alımının zamanla yavaşladığı ve 12 aydan sonra stabilize olduğu izlenmiştir.

Thiazolidinedionların insülin direnci sendromu komponentleri üzerine olumlu etkileri nedeniyle, tip 2 diyabette kardiyovasküler komplikasyonları azaltacağı beklenir.<sup>9</sup> İntima ve media hücre proliferasyonunu yavaşlatarak koroner arter stentlerinin açıklığını korumasıyla ilgili sınırlı birkaç çalışma vardır. In vivo endotel fonksiyonu üzerinde olumlu etkileriyle ilgili çok fazla gözlem vardır. Günümüzdeki veriler thiazolidinedionların tip 2 diyabetli hastalarda makrovasküler olaylarda primer tedavi olarak önerilmesinde yeterli değildir.

### **II.3.1.3. $\alpha$ -Glukozidaz İnhibitörleri:**

$\alpha$ -glukozidaz inhibitörü mikrobiyal kökenli bir psödotetrasakkariddir ve 1990'lardan beri tip 2 DM tedavisinde kullanılmaktadır. Kompleks karbohidratların ince barsakta sindirimi başlangıçta amilazlar ile olur. Oligosakkaritlerin intestinal mukozadan emilmesi için  $\alpha$ -glukozidaz enzimleri ile monosakkaritlere parçalanması gerekir.  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri, enzimdeki bağlanma bölgesi için oligosakkaritler ile yarışır (kompetitif inhibisyon).  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörü uygulanmasıyla, ince barsakta kısmen oligosakkarit yıkımı olur, geri kalan oligosakkarit orta ve distal ince

barsağa gider. Enterositlerde yeterli enzim varsa parçalanırlar, yoksa kalın barsağa giderler. Burada bakteriler karbohidratı fermente ederler ve kısa zincirli yağ asidi, hidrojen gazı, metan, karbondioksit oluşumuna neden olur.

Kullanımda olan  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri: akarboz, vogliboz, miglitol'dür. Miglitol hızla absorbe olur, böbrekten değişmeden atılır. Akarboz ve vogliboz kolondaki bakterilerce ara ürünlere parçalandıktan sonra absorbe ve konjuge edilerek atılır.  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri her yemeğin başlangıcıyla verilmelidir. Diyetle %40-50 karbohidrat varsa etkidir. Tedavi düşük dozda başlayıp yavaş yavaş artırılmalıdır. Akarboz ve miglitol tedavisine akşamları 25 mg tablet ile başlanır, iki haftada bir doz artırılır. Herhangibir evrede gastrointestinal yan etkiler ortaya çıkarsa doz azaltılmalı, birkaç hafta sonra titrasyona devam edilmelidir. Hastaların çoğunda 3x50 mg ile maksimal glisemik etki sağlanır, ancak bazen dozun 3x100 mg'a çıkması gerekebilir.

$\alpha$ -glukozidaz inhibitörlerinin primer klinik etkisi, tip 1 ve tip 2 diyabette postprandial kan şekerini düşürmektir. Diyet tedavisi alan tip 2 diyabetli hastalarda, akarboz tedavisi TKŞ'ni 54 mg/dl, AKŞ'ni 24 mg'dl, HbA<sub>1</sub>C'yi % 0.9 azaltmıştır.<sup>43</sup> Vogliboz'un 3x0.1-0.2 mg her yemekle birlikte kullanımı HbA<sub>1</sub>C'yi % 0.3-0.7 azaltmış.

Bazı çalışmalarda akarboz'un kardiyovasküler risk faktörleri üzerine de olumlu etkilerinin olduğu, serum trigliserid seviyesini azalttığı tespit edilmiştir.<sup>44</sup> Ayrıca hayvan çalışmalarında, BGT'da trombosit aktivasyonunun arttığı ve kronik akarboz uygulanmasının bu aktivasyonu azalttığı gözlenmiştir.<sup>45</sup>

$\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri, gastrointestinal cerrahi sonrasında izlenen ciddi hipoglisemi ve reaktif hipogliseminin diğer formlarında son derece etkilidir. Bazı çalışmalarda, insülin tedavisi alan tip 1 diyabetli hastalarda akşam yemekle  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörü verilmesi noktürnal hipoglisemi insidansı ve ciddiyetini azaltmış.  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörlerinin diğer etkileri; hafif kilo kaybı (<1kg), azalmış postprandial insülin seviyesi, postprandial trigliseritte azalma, GLP-1'de hafif artma.<sup>43</sup>

Majör yan etkiler, kolona ulaşan fazla karbohidrat miktarı ve fermentasyona bağlı olarak abdominal rahatsızlık, gaz, diyare ve şişkinliktir.<sup>43</sup> Akarboz ve miglitol ile, nadiren kolestaz ile birlikte sarılık vakaları bildirilmiştir. Karaciğer hastalığı olanlarda akarboz verilmesiyle ilgili çalışmalarda, hepatik problemlerde artma izlenmemiştir. Bu ajanlarla hipoglisemi izlenmez

### **II.3.2. Oral Ajanlarla, Oral Ajanlar ve İnsülinle Kombinasyon Tedavisi:**

Oral ajanlarla monoterapi ile tip 2 diyabetli hastalarda normale yakın glisemi nadiren sağlanır. Farklı etki mekanizması olan oral ajanları kombine ederek, glisemik kontrol üzerinde aditif etki sağlanabilir. Ayrıca oral ajanların submaksimal dozları kullanılır, yan etkiler daha az izlenir ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde tamamlayıcı yararlı etkileri izlenir. Kombinasyon tedavisine başlarken temel prensip hastanın spesifik patofizyolojisini değerlendirmektir. Değerlendirmede:

- Anlamlı insülin direnci var mı yok mu
- İnsülin direnci sendromu komponentleri
- $\beta$ -hücre fonksiyon derecesi
- AKŞ ve TKŞ değerleri
- Diabetin subklinik ve/veya klinik komplikasyonları
- Hastanın yaşam beklentisine bakılır.

Değerlendirmeden sonra, tedavi girişimleri için hedefler belirlenmeli. İnsülin direncini azaltıcı tedavilerin kullanımı değerlendirilmelidir. Metformin ve thiazolidinedionların farklı etkileri olmasına rağmen, kombinasyon olarak da kullanılabilirler. Ayrıca insülin sekretagogu kullanabilmek için yeterli  $\beta$ -hücre fonksiyonunun olup olmadığına karar verilmelidir. İnsülin sekretagogu tercih edildiğinde hangisinin kullanılacağına karar verilmeli. Sülfonilure ucuz ve günde bir kez verilebilir. Hızlı etkili insülin sekretagogları pahalıdır ve her öğünde uygulanır, hipoglisemi ve kilo alımı daha azdır. Erken postprandial insülin sekresyonunu ayarlarlar, daha esnek yaşam şekli sağlarlar. Hastada postprandial hiperglisemi ön plandaysa  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri tercih edilebilir.

Hedef glisemik değerleri yakalamak için bazen 2 veya 3 oral antihyperglisemik ajanın kombinasyonu gerekebilir. Diyet ve egzersiz ile kontrol edilemeyen tip 2 diyabetli hastaları içeren, sadece gliburid, metformin ve gliburid + metforminin submaksimal dozlarda kombinasyonunun karşılaştırıldığı klinik bir çalışmada, monoterapilere göre başlangıç kombinasyon tedavisinde daha iyi glisemik kontrol sağlanmıştır.<sup>46</sup> İnsülin sekretagoları ve insülin direncini azaltan ajanların kombinasyon tedavisi ancak yeterli  $\beta$ -hücre fonksiyonu varsa hedef glisemik değerleri sağlar.  $\beta$ -hücre fonksiyonu yetersizse, insülin sekretagoları saat 10:00 pm'de uygulanan orta etkili insülin ya da glargine ile yer değiştirmeli ya da desteklenmelidir. Böylece gece boyunca hepatik glukoz output düzenlenerek AKŞ <110mg/dl'nin altına indirilebilir, HbA<sub>1C</sub> %1.8-2.5 arası azaltılabilir.<sup>47</sup>  $\beta$ -hücre fonksiyonunun ileri derecede yetersiz olduğu durumlarda tam insülin replasman tedavisi (sabah-akşam orta etkili veya premikst insülin) gerekir. Ayrıca beraberinde insülin direncini de tedavi etmek gerekir (yaşam tarzı değişikliği ya da insülin direncini azaltan ajanların kullanımı). Böylece uygulanan insülinin miktarı azalır, insülin direnci sendromunun komponentlerini olumlu yönde etkiler.<sup>48,49</sup>

İnsülin tedavisine metformin eklenmesindeki mantık, insülinin karaciğer üzerindeki etkisini artırmaktır. İnsülin tedavisi altında glisemik kontrolü kötü olan 50 obez tip 2 diyabetli hastaya metformin tedavisinin eklenmesiyle HbA<sub>1C</sub>'de % 1.8, günlük insülin dozunda % 25, LDL-kolesterolde % 18 azalma, HDL-kolesterolde artma ve kan basıncında ciddi azalma izlenmiştir.<sup>50</sup>

İnsülin tedavisine thiazolidinedion eklenmesinin mantığı da, periferik dokularda (kas va yağ dokusu) insülin etkisini artırmaktır.<sup>4</sup> İnsülin tedavisi alan tip 2 diyabetlilerde thiazolidinedion eklenmesi de, glisemik kontrolü artırmış ve günlük insülin tedavi ihtiyacını azaltmıştır, ancak hastalarda 16 haftalık tedavide 3.6 kg kilo alımı izlenmiştir.<sup>14,51</sup>

İnsülin + akarboz kombinasyonu ile, postprandial glukoz seviyesindeki artışlar azaltılabilir, ayrıca kilo alımı daha az olur.<sup>50</sup> Yapılan çalışmalarda, insülin tedavisi alan tip 2 diyabetli hastalara akarboz eklendiğinde HbA<sub>1C</sub>'de orta derecede

azalma (%0.4-0.7), kilo ve trigliserid değerlerinde anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir.<sup>52</sup>

### III. HASTALAR ve METOD

#### Hastalar:

Çalışmaya 2004 ile 2005 yılları arasında Başkent Üniversitesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran 66, kötü kontrollü tip 2 diyabetik hasta alındı. Yaşları 34 ile 80 arasında olan hastaların HbA<sub>1c</sub>'leri % 8 ile % 14.5 arasında idi ve hastalar sadece insülin tedavisi almaktaydı.

Ciddi hipertansiyonu olanlar (antihipertansif tedaviye rağmen arteriyel kan basıncı 180/100'den fazla olanlar), tekrarlayan hipoglisemik atakları olanlar, ciddi kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalığı olanlar, serum kreatinin değerleri kadınlarda 1.4 erkeklerde 1.5'den fazla olanlar, karaciğer fonksiyon testleri normalden 2.5 kat fazla olanlar, anormal tiroid fonksiyon testi olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde akut komplikasyon bulgusu yoktu. Ekokardiyografik incelemeyle kalp yetmezliği ekarte edildi. Gebe olan veya emziren kadınlar çalışmaya alınmadı. Glukoz metabolizmasını etkileyebilecek tedaviler (oral kontraseptifler, tiazid ve loop diüretikler, lityum, fenitoin, glukokortikoidler, psikotropik ilaçlar gibi) çalışma süresince verilmedi.

Hikaye alınması ve fizik muayeneden sonra bel ve kalça çevreleri ölçüldü, açlık ve ikinci saat tokluk kapiller kan glukoz değerleri (AKŞ ve TKŞ), C-reaktif protein, fibrinojen, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, ve trigliserid değerleri için kan örnekleri alındı. Bu değerlendirmeler altı ay sonra tekrar yapıldı.

Başlangıç değerlendirmesinden sonra hastalar sadece insülin tedavisi veya insülin + akarboz (300 mg/gün) veya insülin + metformin (1700 mg/gün) veya insülin + rosiglitazon (8 mg/gün) almak üzere randomize edildiler. AKŞ ve TKŞ'leri monitorizasyonu için takipler dört haftada bir veya gerektiğinde daha sık yapıldı. Tüm hastalara günde iki kez %30 insülin aspart ve %70 NPH insülin içeren karışım insülin uygulandı. İnsülin dozları takip vizitlerindeki AKŞ ve TKŞ'lerine göre ayarlandı. Çalışmanın başında ve takip vizitlerinde diyetleri ve fiziksel aktiviteleri

değerlendirildi, kontrol edildi. Hastalar hipoglisemi olmadığı sürece insülin dozlarını değiştirilmedi, hipoglisemi olduğunda dozları azaltıldı. Evde glukoz monitorizasyonu haftada en az iki gün yapıldı (açlık ve tokluk kan glukozu). Hastalar hipoglisemi olduğunda kan şekerlerini ölçtüler. Semptomatik olan veya ölçümde glukoz değerinin <70 mg/dl olduğu hipoglisemik olaylar kaydedildi. Ciddi hipoglisemi hastanın kendini tedavi edemediği herhangi düşük plazma düzeyi olarak belirlendi.

### **Antropometrik Ölçümler:**

Hastaların boy, kilo, bel ve kalça çevreleri ölçüldü. Bel çevresi umbilikus hizasında horizontal düzlemde veya gövdenin en dar noktasından ölçüldü. Kalça çevresi kalçanın en geniş noktasında horizontal düzlemde ölçüldü. Bel kalça oranı hesaplandı. Vücut kitle indeksi (BMI), vücut ağırlığının (kg), boy'un metrekaresine (m<sup>2</sup>) bölünmesiyle elde edildi.

### **Serum Analizi ve Ekokardiyografi:**

Venöz kan örnekleri en az 12 saat açlıktan sonra sabah 8:00 ile 9:00 arasında alındı. Serum glukoz değerleri glukoz oksidaz tekniği ile ölçüldü. (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları enzimatik assay ile ölçüldü (Boehringer-Mannheim, Mannheim, Germany). LDL-kolesterol, Friedewald formülü ile hesaplandı (LDL-kolesterol = total kolesterol – (HDL-C + trigliserid/5). CRP düzeyleri latex-enhanced immunonefelometrik sistem kullanılarak değerlendirildi (Dade Behring, Marburg, Germany). Fibrinojen modifiye Clauss tekniği ile ölçüldü. Tüm ekokardiyografik değerlendirmeler Hewlett Packard Sonos 5500 (Andover, Massachusetts, USA) kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek için B-mode iki-boyutlu renkli doppler ekokardiyografi kullanıldı.

### **İstatistiksel Analiz:**

Tüm data ortalama  $\pm$  SD olarak belirlendi. İstatistik analiz için Windows tabanlı SPSS programı (11.0 versiyon, Chigago, IL ) kullanıldı. Dört grubun ortalama değerlerini karşılaştırmak için One-way ANOVA testi kullanıldı. Her gruptaki bazal ve altıncı aydaki glisemik kontrol, lipid parametreleri, CRP ve fibrinojen düzeylerindeki değişimi değerlendirmek için eşleştirilmiş iki örneklem testi kullanıldı. P değeri  $< 0.05$  olduğunda istatistiksel olaral anlamlı kabul edildi.



#### IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 66 hastanın 19'u sadece insülin grubunda, 15'i insülin ve akarboz grubunda, 17'si insülin ve metformin grubunda, 15'i de insülin ve rosiglitazon grubunda idi. Bazal değerlendirmede dört grup arasında yaş, cinsiyet, diyabet süreleri, günlük insülin dozları, HbA<sub>1</sub>C değerleri arasında farklılık yoktu (Tablo1). Antropometrik değerlendirmeler de gruplar arasında benzerdi (Tablo1).

**Tablo-1:** Çalışma Hastalarının Karakteristik Özellikleri

	<b>İnsülin monoterapisi</b>	<b>İnsülin ve akarboz</b>	<b>İnsülin ve metformin</b>	<b>İnsülin ve rosiglitazon</b>	<b>P değeri</b>
<b>Hasta sayısı</b>	19	15	17	15	
<b>Yaş (yıl)</b>	61.5 ± 12.0	62.6 ± 6.6	57.7 ± 8.5	57.6 ± 8.8	0.370
<b>DM Süresi (yıl)</b>	17.9 ± 11.5	13.9 ± 7.2	12.1 ± 7.7	12.1 ± 7.9	0.182
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	12/7	8/7	11/6	7/8	0.711
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.2 ± 5.9	33.3 ± 3.7	33.2 ± 6.1	30.7 ± 5.6	0.061
<b>Bel-kalça oranı</b>	0.91 ± 0.08	0.96 ± 0.09	0.93 ± 0.07	0.90 ± 0.09	0.105

DM; diabetes mellitus, BMI; vücut kitle indeksi; veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

### **Glisemik Kontrol ve Günlük İnsülin İhtiyacındaki Değişimler:**

Sadece insülin tedavisi alan grupta HbA<sub>1</sub>C'de % 1.2 (p=0.001), insülin ve metformin grubunda % 2 (p=0.000), insülin ve rosiglitazon grubunda % 2.4 (0.000) azalma ile glisemik kontrolde anlamlı düzelme izlendi, ancak insülin ve akarboz grubunda HbA<sub>1</sub>C açısından, azalma olmakla beraber anlamlı değişiklik izlenmedi. İnsülin ve rosiglitazon grubunda HbA<sub>1</sub>C'deki azalma, diğer  gruptan daha fazlaydı (p<0.05). Açlık kan glukoz değerleri sadece insülin alan grupta (p= 0.009), insülin ve metformin grubunda (p= 0.001), insülin ve rosiglitazon grubunda (p=0.006) anlamlı olarak azaldı. Ancak insülin ve akarboz grubunda anlamlı değişiklik izlenmedi.

Tokluk kan glukoz seviyeleri insülin ve metformin grubunda (p= 0.019), insülin ve rosiglitazon grubunda (p=0.016) anlamlı olarak azalırken, diğer iki grupta istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi. Sadece insülin alan grupta bazale göre ortalama günlük toplam insülin dozu -% 29- anlamlı olarak arttı (12.8 ünite/gün, p < 0.000). Altıncı ayda ortalama günlük toplam insülin dozu insülin ve akarboz grubunda 2.7 ünite/gün -% 5- (p = 0.035), insülin ve metformin grubunda 4.2 ünite/gün -% 8.11- (p < 0.000), insülin ve rosiglitazon grubunda 4.7 ünite/gün -% 11.25- (p < 0.006) azalmış olarak izlendi. (Tablo-2)

**Tablo 2** Çalışma Süresince Glukoz ve Lipid, CRP ve Fibrinojen Düzeyleri

Parametreler	Çalışma süresi	İnsülin monoterapisi	İnsülin ve Akarboz	İnsülin ve metformin	İnsülin ve rosiglitazon
<b>Kilo (kg)</b>	Bazal	71.7 ± 16.0	81.3 ± 12.2	79.4 ± 14.1	79.7 ± 9.9
	6. ay	75.4 ± 15.1 (p: 0.000)	84.0 ± 12.5 (p: 0.001)	80.8 ± 12.1 (p: 0.123)	84.3 ± 9.4 (p: 0.003)
<b>Bel-kalça oranı</b>	Bazal	0.91 ± 0.08	0.96 ± 0.09	0.93 ± 0.07	0.90 ± 0.09
	6. ay	0.92 ± 0.08 (p: 0.002)	0.96 ± 0.09 (p: 0.301)	0.93 ± 0.07 (p: 0.466)	0.89 ± 0.06 (p: 0.399)
<b>AKŞ (mg/dl)</b>	Bazal	148.8 ± 24.6	138.9 ± 57.2	131.8 ± 17.9	131.4 ± 29.5
	6. ay	107.9 ± 7.4 (p: 0.000)	112.1 ± 10.3 (p: 0.096)	110.8 ± 9.2 (p: 0.002)	113.6 ± 10.4 (p: 0.044)
<b>TKŞ (mg/dL)</b>	Bazal	226.0 ± 102.6	201.2 ± 88.5	202.6 ± 77.6	224.4 ± 103.1
	6. ay	184.9 ± 51.7 (p: 0.006)	178.7 ± 74.4 (p: 0.433)	146.0 ± 34.3 (p: 0.019)	159.8 ± 32.0 (p: 0.016)
<b>HbA<sub>1</sub>C (%)</b>	Bazal	8.7 ± 1.6	8.3 ± 2.0	8.9 ± 1.2	9.6 ± 1.0
	6. ay	7.6 ± 1.2 (p: 0.001)	7.7 ± 1.8 (p: 0.142)	6.9 ± 1.2 (p: 0.000)	7.1 ± 1.2 (p: 0.000)
<b>İnsülin dozu IU/gün</b>	Bazal	42.7 ± 14.3	54.1 ± 16.3	52.2 ± 13.6	41.9 ± 12.5
	6. ay	55.5 ± 12.0 (p: 0.000)	51.4 ± 16.6 (p: 0.035)	48.0 ± 13.1 (p: 0.000)	37.2 ± 12.2 (p: 0.006)
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	Bazal	210.2 ± 70.8	196.6 ± 56.4	177.5 ± 26.5	198.6 ± 34.2
	6. ay	197.1 ± 46.0 (p: 0.119)	194.3 ± 42.4 (p: 0.836)	175.2 ± 25.9 (p: 0.719)	186.1 ± 26.3 (p: 0.035)
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	Bazal	224.3 ± 211.0	187.2 ± 124.2	151.4 ± 82.0	163.5 ± 96.6
	6. ay	158.8 ± 66.9 (p: 0.097)	159.8 ± 84.0 (p: 0.164)	134.9 ± 58.0 (p: 0.153)	133.8 ± 68.4 (p: 0.124)
<b>LDL (mg/dL)</b>	Bazal	123.9 ± 32.3	115.5 ± 39.1	99.3 ± 22.0	122.1 ± 20.4
	6. ay	115.7 ± 24.7 (p: 0.234)	122.4 ± 29.0 (p: 0.492)	101.5 ± 21.4 (p: 0.659)	110.2 ± 24.4 (p: 0.066)
<b>HDL (mg/dL)</b>	Bazal	49.2 ± 7.8	47.0 ± 10.9	52.3 ± 15.7	46.0 ± 12.3
	6. ay	49.4 ± 6.6 (p: 0.896)	48.7 ± 9.7 (p: 0.227)	52.2 ± 14.5 (p: 0.925)	49.3 ± 7.5 (p: 0.172)
<b>CRP (mg/dl)</b>	Bazal	4.8 ± 3.4	6.1 ± 6.8	3.7 ± 3.6	5.4 ± 3.8
	6. ay	4.3 ± 2.8 (0.265)	4.8 ± 4.3 (p: 0.347)	2.5 ± 2.7 (p: 0.016)	2.7 ± 1.5 (p: 0.023)
<b>Fibrinojen (mg/dl)</b>	Bazal	323.2 ± 59.2	312.2 ± 61.2	324.0 ± 62.8	342.6 ± 58.0
	6. ay	302.9 ± 54.6 (p: 0.002)	298.0 ± 52.2 (p: 0.050)	304.5 ± 63.6 (p: 0.000)	295.9 ± 51.0 (p: 0.007)

AKŞ: Açlık kan şekeri

TKŞ: Tokluk kan şekeri

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

**Kilo Alımı:**

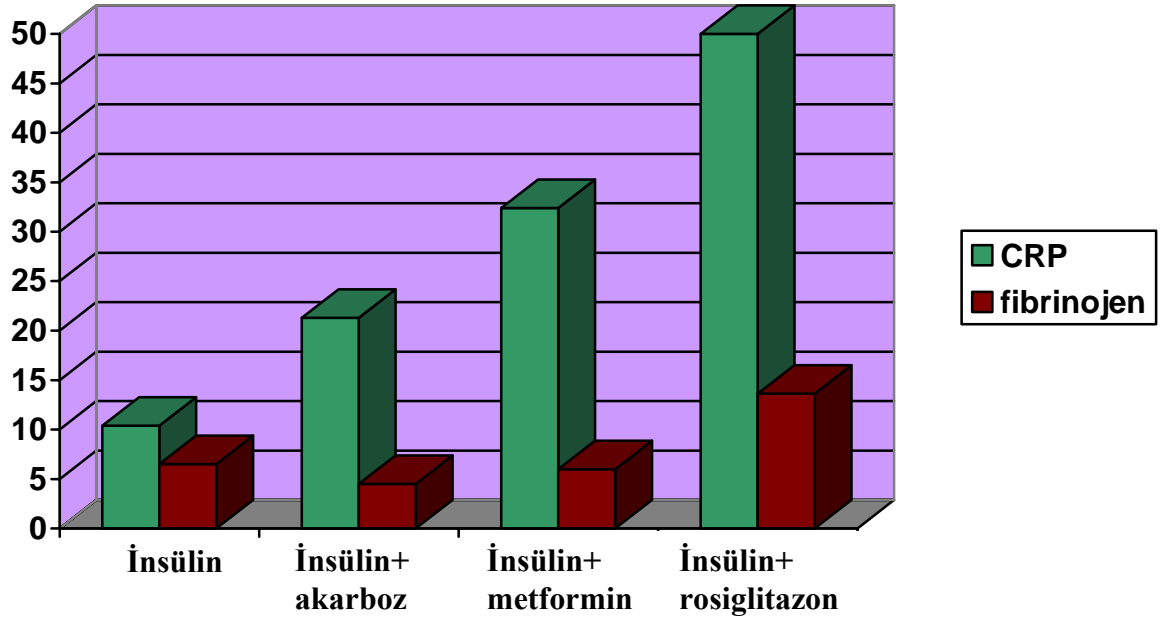
Sadece insülin tedavisi alan grupta  $3.62 \pm 3.01$  kg ( $p = 0.000$ ), insülin ve rosiglitazon grubunda  $4.57 \pm 4.61$  kg ( $p = 0.003$ ), insülin ve akarboz grubunda  $2.87 \pm 2.73$  kg ( $p = 0.001$ ) anlamlı kilo alımı izlendi. İnsülin ve metformin grubunda ise kilo alımı  $1.41 \pm 3.57$  kg olup, anlamlı değildi. İnsülin ve akarboz grubunda ve insülin ve rosiglitazon grubunda kiloda ve BMI'daki artış anlamlı olmasına rağmen, bel-kalça oranında anlamlı değişiklik izlenmedi. Ancak sadece insülin tedavisi alan grupta, kilo artışına bel-kalça oranındaki artış da eşlik etmiştir ( $p = 0.002$ ). (Tablo-2)

**Lipid Seviyeleri:**

Sadece insülin tedavisi, insülin + akarboz ve insülin + metformin tedavisi alan gruplarda total kolesterol, LDL- and HDL-kolesterol, and trigliserid düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. İnsülin ve rosiglitazon grubunda sadece total kolesterol düzeyinde anlamlı ( $p = 0.035$ ), LDL-kolesterol düzeylerinde de anlamlı olmayan ( $p = 0.066$ ) azalmalar izlendi. (Tablo-2)

**CRP ve Fibrinojen Düzeyleri:**

Altıncı ayda hem insülin ve metformin grubunda, hem de insülin ve rosiglitazon grubunda CRP ( $p = 0.016$  ve  $p = 0.023$ , sırasıyla) ve fibrinojen ( $p = 0.000$  ve  $p = 0.007$ , sırasıyla) düzeyleri anlamlı olarak azaldı (Şekil-1). Sadece insülin alan grupta serum fibrinojen düzeyinde anlamlı azalma izlenirken ( $p = 0.02$ ), CRP düzeyinde değişiklik izlenmedi. İnsülin ve akarboz grubunda da fibrinojen düzeyinde hafif azalma izlenirken ( $p = 0.05$ ), CRP düzeyinde anlamlı değişiklik olmadı. İnsülin ve rosiglitazon grubunda izlenen fibrinojen düzeyindeki azalma (%13.7), insülin ve metformin grubundaki azalmadan (%6.1) daha fazla idi ( $p = 0.033$ ), ancak CRP'deki azalma her iki grupta da benzerdi.



**Figür-1:** CRP ve fibrinojen düzeylerindeki azalma (%)

#### **Yan Etkiler:**

İnsülin ve metformin grubunda sadece üç hastada birkaç hafta içinde gerileyen gastrointestinal yan etkiler gelişti. İnsülin ve akarboz grubunda iki hastada şişkinlik ve gaz şikayetleri oldu. Hipoglisemik episodlar açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. İnsülin ve akarboz grubunda bir hastada, diğer gruplarda ikişer hastada hipoglisemik episod izlendi. Ciddi hipoglisemi hiçbir hastada izlenmedi. Sadece insülin alan grupta ve insülin ve rosiglitazon grubunda birer hastada pretibial ödem izlendi. Ayrıca insülin ve rosiglitazon grubunda bir hastada altıncı haftada sol ventrikül yetmezliği gelişti ve hasta çalışmadan çıkarıldı.

## V. TARTIŞMA

Çalışmamızda insülinin, monoterapi ya da insülin duyarlılığını artıran farklı oral antidiabetiklerle veya  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri ile kombinasyon şeklinde uygulamasının, glisemik kontrol ile günlük toplam insülin ihtiyacı ve bunun yanı sıra bazı kardiyovasküler hastalık belirleyicilerine etkileri incelemiştir. İnsülin monoterapisi ile HbA<sub>1</sub>C'de % 1.19'luk azalma elde edilirken, hastaların insülin ihtiyaçları bazale göre % 29 artmıştır ve 3.62 kg kilo alımı olmuştur. İnsülin monoterapisi lipid parametrelerini etkilememiş, ancak fibrinojen düzeyinde azalmaya neden olmuştur. İnsülinin antiinflamatuvar ve profibrinolitik etkisi (CRP düzeyinde azalmayla birlikte) akut ST-segment elevasyonlu miyokard infarktüsü ve kritik hastalarda gösterilmiştir.<sup>53</sup>

İnsülin ve akarboz kombinasyonu ile HbA<sub>1</sub>C'de sadece % 0.59'luk azalma izlenmiştir ve insülin ihtiyacı % 5 azalmıştır, 2.8 kg kilo alımı olmuştur. Lipid seviyelerinde ve CRP ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı değişme izlenmemiştir. Literatürde insülin ve akarboz tedavisinin lipid seviyelerine ve CRP ve fibrinojen gibi kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkileriyle ilgili çok az çalışma yer almaktadır. Bazı çalışmalarda akarboz tedavisinin lipid seviyelerini etkilemediği izlenirken,<sup>54</sup> bazılarında LDL-kolesterol seviyelerini anlamlı olarak azalttığı izlenmiştir.<sup>55</sup> Sadece diyet tedavisi alan 105 diyabetik hastada yapılan bir çalışmada, akarboz tedavisinin LDL-kolesterol düzeyini plaseboya oranla daha fazla azalttığı izlenmiştir.<sup>44</sup> Yine bir başka çalışmada akarboz tedavisi tek başına, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda üç ayda plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyesini % 42, fibrinojen seviyesini % 27 azaltmıştır. Bu olumlu etkisinin, insülinemi azaltmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.<sup>56</sup> Çalışmamızda takipte iki hastada (2/15) şişkinlik ve gaz şikayetleri oldu. Bu oran rapor edilen verilerle benzerlik göstermektedir (6/20).<sup>54,57</sup>

İnsülin ve metformin kombinasyonu HbA<sub>1</sub>C'de % 1.97'lik azalma ve günlük total insülin dozunda % 8.11'lik azalmaya neden olmuştur, 1.41 kg kilo alımı izlenmiştir. Bu bulgular önceki çalışmalar ile uyumludur.<sup>58</sup> Yaklaşık 350 tip 2 diyabetik hastayı içeren Wulffele'in çalışmasında insülin ve metformin alan

hastalarda HbA<sub>1</sub>C'de % 0.9, insülin dozlarında 7.2 ünite/gün azalma izlenmiştir. Ayrıca 1.4 kg kilo alımı olmuştur.<sup>46</sup> İnsülin monoterapisi ve insülin ve metformin tedavilerinin karşılaştırıldığı iki randomize, plasebo kontrollü çalışmada, insülin dozları her iki grupta da sabit tutulduğu halde insülin ve metformin gruplarında HbA<sub>1</sub>C'de %1.1 azalma, insülin monoterapi gruplarında da % 0.3 ile 0.5 artma izlenmiştir.<sup>59,60,61</sup>

Çalışmamızda insülin ve metformin grubunda lipid düzeylerinde değişiklik izlenmemesi, Strowig ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumluydu.<sup>58</sup> Bunun nedeni metforminin lipid metabolizması üzerine etkisinin hafif olmasına bağlı olabilir. Bir başka çalışmada da insülin tedavisi altındaki obez, tip 2 diyabetik hastalara bir yıl metformin tedavisi uygulanmasının lipid parametrelerini etkilemediği bildirilmiştir<sup>61</sup> Buna karşın Wulffele'nin çalışmasında ise glisemik kontrolden bağımsız olarak insülin ve metformin tedavisi, total ve LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olmuştur.<sup>59,62</sup>

Çalışmamızda insülin ve metformin grubunda CRP ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı azalma izlendi (p = 0.016 ve p = 0.000). Neelima'nın çalışmasında ise metformin tedavisi trigliserid düzeyinde % 10'luk bir azalmaya neden olurken, LDL-kolesterol düzeylerini etkilememiştir, CRP düzeylerini de anlamlı olarak azaltmıştır.<sup>33</sup> Yine sadece insülin ve insülin ve metformin tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sadece insülin alan grupta anlamlı değişiklik olmamasına rağmen, insülin ve metformin grubunda LDL-kolesterol ve PAI-1 düzeylerinde anlamlı azalma izlenmiştir.<sup>63</sup> Çalışmamızda takipte üç hastada (3/17) birkaç hafta içinde gerileyen gastrointestinal yan etkiler gelişti. Literatürde bu yan etki oranı daha fazla %56-67 olarak izlenmiştir.<sup>58,62</sup>

Çalışmamızda HbA<sub>1</sub>C düzeyinde azalma, %2.44 oranında bir düşüşle en fazla insülin ve rosiglitazon grubunda izlenmiştir. Günlük toplam insülin dozu diğer üç gruptan anlamlı olarak daha fazla -%11.25- azalmıştır. Çalışma süresince 4.57 kg kilo alımı olmuştur. Total kolesterol düzeylerinde azalma ve LDL-kolesterol düzeylerinde de hafif azalma izlenmiştir. Strowig ve arkadaşlarının insülin monoterapisinin, insülin ve metformin veya insülin ve troglitazon tedavileriyle

karşılaştırıldığı çalışmada; hastalar dört ay takip edilmişlerdir. Takip sonunda HbA<sub>1c</sub>'deki azalma –günlük insülin ihtiyacında insülin ve metformin grubundakine göre daha fazla olmasına rağmen- en fazla insülin ve troglitazone grubunda izlenmiştir ( % 8.5 ± 1.2'den 6.4 ± 0.8'e ). Çalışma süresince insülin ve troglitazon grubunda 4.5 kg kilo alımı izlenmiştir. Ayrıca trigliserid düzeylerinde anlamlı azalma izlenmiştir.<sup>58</sup>

Yu ve arkadaşları sürekli subkutan insülin infüzyonu (CSII) ve troglitazon alan hastalarda insülin duyarlılığında %29 artma izlenmiştir. CSII ve metformin alanlarda değişme olmamıştır. İnsülin ihtiyacı troglitazon alanlarda %53 azalırken, metformin alanlarda %31 azalmıştır.<sup>13</sup> Bu çalışma metforminin hepatik glukoz çıkışını azaltarak karaciğer üzerinde etki göstererek insülin ihtiyacını azalttığını, troglitazon'un insülin sensitivitesini artırıcı etkisinin metforminden daha fazla olduğunu çünkü troglitazon'un hepatik ve özellikle periferik dokuda insüline bağlı glukoz alımını artırdığı gösterilmiştir.

Buch ve arkadaşları ise; insülin tedavisi alan sekiz obez tip 2 diyabetli hastaya rosiglitazon 8 mg/gün tedavisi eklendiğinde HbA<sub>1c</sub>'de % 16 azalma, insülin dozunda % 22 azalma, kiloda % 2.4 artış izlenmiştir.<sup>64</sup>

Raskin ve arkadaşları da benzer sonuçlar elde etmiştir. İnsülin ve 4mg/gün rosiglitazon alan hastalarda insülin dozu % 4.8 azalmıştır. Total, HDL and LDL kolesterol düzeyleri rosiglitazon tedavisi ile anlamlı olarak artmıştır.<sup>48</sup> Buna karşın troglitazon ve metformin tedavilerinin kardiyovasküler risk faktörleri açısından karşılaştırıldığı bir başka çalışmada troglitazon tedavisinin küçük yoğun LDL-kolesterol boyutunu artırarak daha az aterosjenik partikül yapısına dönüştürdüğü tespit edilmiştir. Ayrıca troglitazon tedavisi fibrinojen düzeyinde % 7, PAI-1'de %22, CRP'de % 66'lık azalmaya neden olmuştur. CRP'deki belirgin azalma metformin grubundakinden daha fazla izlenmiştir.<sup>33</sup> Rosiglitazon'un da fibrinojen düzeyi üzerine olumlu etkisi olduğu koroner arter hastalığı olan diyabetik olmayan hastalarda yapılan çift kör bir çalışmada tespit edilmiştir.<sup>65</sup>

Benzer şekilde glibenklamid tedavisi altında glisemik kontrolü kötü olan 20 tip 2 diyabetli hastaya 26 hafta günde 4 mg rosiglitazon uygulanmasıyla lipoprotein



(a), CRP, LDL partikülünün lipid içeriğinde anlamlı azalma izlenmiştir.<sup>41</sup> Ayrıca rosiglitazon'un metabolik kontrol üzerine olan etkisinden bağımsız olarak, vasküler koruma sağladığı diyabetik farelerde yapılan bir çalışmada tespit edilmiştir. Rosiglitazon diyabetik farelerde süperoksit üretimini azaltmış ve anjiotensin II reseptör gen ekspresyonunu azaltmıştır. Ayrıca reverse kolesterol transport marker ABCA1'ı artırmıştır.<sup>66</sup>

Rosiglitazon'un kardiyovasküler risk faktörlerini etkileyebilecek gen regülasyonu üzerine direkt etkileri vardır. Ayrıca PPAR- $\gamma$  ligandlarının makrofaj aktivasyonu ve sitokin sekresyonunun, düz kas hücre proliferasyonu ve adhezyon moleküllerinin endotel hücre ekspresyonunun inhibisyonunu içeren etkin antiinflamatuvar etkileri vardır. Bu lokal ve sistemik inflamasyonu azaltır ve fibrinojen, CRP gibi akut faz proteinlerinin ve PAI-1 gibi vasküler hasar markerlarının azalmasına neden olur.<sup>33,65,66</sup>

İnsülin ve rosiglitazon kombinasyonu yan etkiler açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda sadece bir hastada pretibial ödem izlendi. Bir hastada da altıncı haftada sol ventrikül yetmezliği gelişti ve hasta çalışmadan çıkarıldı. Literatürde bildirilen pretibial ödem oranı yaklaşık % 5'dir. Strowig'in çalışmasında da bir hastada kalp yetmezliği gelişmiştir.<sup>58</sup>

Çalışmamız sadece insülin tedavisinin, insülinin metformin veya rosiglitazon veya akarboz ile kombinasyonunun direkt karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Ancak hasta sayısının az olması çalışmanın sınırlayıcı faktörüdür.

Sonuç olarak; insülin monoterapisi alan kötü kontrollü tip 2 diyabetik hastalarda, metformin ya da akarboza göre rosiglitazon ile kombinasyon daha iyi bir alternatiftir. İnsülin ve rosiglitazon kombinasyon tedavisi glisemik kontrolü artırır, total günlük insülin ihtiyacını azaltır, ve lipid seviyeleri ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine yararlı etkileri vardır. Fakat kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki olumlu etkinin, kardiyovasküler hastalığı azaltıp azaltmayacağını belirlemek için daha büyük hasta grubu içeren uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## VI. KAYNAKLAR

1. U.K Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
2. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP & Frick MH. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992 85:37-45.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28 Suppl 1:S4-36.
4. Huang A, Raskin P. Thiazolidinediones and insulin: rationale for use and role of combination therapy in type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol*. 2005;4(4):205-20.
5. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Byrne MM, Polonsky KS. Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves beta cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance. *J Clin Invest*. 1997 Aug 1;100(3):530-7.
6. Finegood DT, McArthur MD, Kojwang D, Thomas MJ, Topp BG, Leonard T, Buckingham RE. Beta-cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats. Rosiglitazon prevents the rise in net cell death. *Diabetes*. 2001 May;50(5):1021-9.

7. Kobayashi J, Nagashima I, Hikita M, Bujo H, Takahashi K, Otabe M, Morisaki N, Saito Y. Effect of troglitazone on plasma lipid metabolism and lipoprotein lipase. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Apr;47(4):433-9.
8. Sung BH, Izzo JL Jr, Dandona P, Wilson MF. Vasodilatory effects of troglitazone improve blood pressure at rest and during mental stress in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*. 1999 Jul;34(1):83-8.
9. Hsueh WA, Jackson S, Law RE. Control of vascular cell proliferation and migration by PPAR-gamma: a new approach to the macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Feb;24(2):392-7.
10. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D, Koshiyama H. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 May;83(5):1818-20.
11. Delorme S, Chiasson JL. Acarbose in the prevention of cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol*. 2005 Apr;5(2):184-9.
12. Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, Mihic M, Nathan DM, Palmason C, Cohen RM, Wolever TM. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 1996 Nov;19(11):1190-3.
13. Yu JG, Kruszynska YT, Mulford MI, Olefsky JM. A comparison of troglitazone and metformin on insulin requirements in euglycemic intensively insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 1999 Dec;48(12):2414-21.
14. Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Mar 26;338(13):861-6.

15. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
16. Joslin Diabet Kitabı ORAL antihyperglisemikler
17. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Sargın M et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey, Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002 Sep;25(9): 1551-1556.
18. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
19. Shichiri M, Ohkubo Y, Kishikawa H et al. Long term results of the Kumamoto study in optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): B21-B29.
20. AACE Diabetes Guidelines. *Endocr Pract.* 2002; 8 (Suppl 1)
21. ACE Consensus Development Conference on Guidelines for Glycemic Control. *Endocr Pract. Suppl.* Nov/Dec 2001.
22. Van Der Wal PS, Draeger KE, van Iperen AM, et al. Beta cell response to oral glimepiride administration during and following a hyperglycaemic clamp in NIDDM patients. *Diabet Med* 1997; 14: 556-563.
23. Lebovitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Rev* 1999; 7: 139-153.

24. Schneider J. An overview of the safety and tolerance of glimepiride. *Horm Metab Res* 1996; 28: 413-418.
25. Marbury T, Huang W-C, Strange P et al. Repaglinide versus glyburide: a one year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 155-166.
26. Hanefeld M, Dickinson S, Bouter KP, et al. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000; 23: 202-207.
27. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al. Molecular and cellular responses: ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel blocker. *Circulation* 1994; 90: 700-705.
28. Klamann A, Sarfert P, Launhardt V, et al. Myocardial infarction in diabetic vs non-diabetic subjects. Survival and infarct size following therapy with sulfonylureas (glibenclamide). *Eur Heart J* 2000; 21: 220-229.
29. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Protection from type 2 diabetes persists in the TPIPOD cohort eight months after stopping troglitazone. *Diabetes* 2001; 50 (suppl 2): 327PP (abst).
30. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler, et al. Diabetes Prevention Program Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
31. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 2063-2069.
32. DeFronzo RA, Goodman AM: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-549.

33. Chu NV, Kong APS, Kim DD, et al. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 542-549.
34. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005 May; 54 (5): 1566-1572.
35. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes ( UKPDS 34). U.K Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-865.
36. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, et al. Increased mortality in type 2 diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000; 43: 558-560.
37. Yang W-S, Jeng C-Y, Wu T-J, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonists, rosiglitazon, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 376-380.
38. Adams M, Montague CT, Prins JB, et al. Activators of PPAR- $\gamma$  have depot-specific effects on human pre-adipocyte differentiation. *J Clin Invest* 1997; 100: 3149-3153.
39. Khan MA, St Peter JV, Xue JI. A prospective randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazon in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002; 25: 708-711.
40. Freed M, Fuell D, Menci L, et al. Effect of combination therapy with rosiglitazon and glibenclamide on PAI-1 antigen, PAI-1 activity and tPA in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000; 43(suppl 1): A267 (abst).

41. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, et al. The effect of rosiglitazon on novel atherosclerotic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. An open-label observational study. *Metabolism* 2005 Sep; 54(9): 1236-1242.
42. Imano E, Kanda T, Nakatani Y, et al. Effect of troglitazone on microalbuminuria in patients with incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 2135-2139.
43. Lebovitz HE. Alpha-glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev* 1998; 6: 132-145.
44. Scott R, Lintott CJ, Zimmet P et al. Will acarbose improve the metabolic abnormalities of insulin-resistant type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43(3): 179-185.
45. Schafer A, Widder J, Eigenthaler M, et al. Increased platelet activation in young Zucker rats with impaired glucose tolerance is improved by acarbose. *Thromb Haemost* 2004; 92(1): 97-103.
46. Garber A, Davidson J, Mooradian A, et al. Effect of metformin/glyburide tablets on HbA1C in first-line treatment of type 2 diabetes. *Diabetes* 49 (suppl 1): 432-P, 2000(abst):
47. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389-396.
48. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, et al. For the Rosiglitazon Clinical Trials Study Group. A randomized trial of rosiglitazon therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1226-1232.

49. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P, et al. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin treated type 2 diabetes mellitus. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 182-188.
50. Buse JB. Overview of current options in type 2 diabetes. Rationale for combining oral agents with insulin therapy. *Diabetes Care*; 22 suppl 3: C65-70, 1999.
51. Buse JB, Bumbiner B, Mathias NP, et al. Troglitazone use in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 1455-1461.
52. Kelly DE, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D, Rendell M, Schimel D, Weiss S, Taylor T, Krol A, Magner J: Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:2056-2061.
53. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Chem*; 50 (3): 574-581, 2004.
54. Guvener N, Gedik O. Effects of combination of insulin and acarbose compared with gliclazide in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*; 36: 93-97, 1999.
55. Zimmerman BR. Preventing long term complications implications for combination therapy with acarbose. *Drugs*; (spp3): 54-60, 1992.
56. Shinoda Y, Inoue I, Nakano T. Acarbose improves fibrinolytic activity in patients with impaired glucose tolerance. *Metabolism*; 55(7): 935-939, 2006.
57. Bayraktar M, Van Thiel DH, Adalar N. A comparison of acarbose versus metformin as an adjuvant therapy in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care*; 19(3): 252-254, 1996.



58. Strowig SM, Aviles-Santa ML, Raskin P. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 25 (10): 1691-1698, 2002.
59. Strowig SM, Raskin P. Combination therapy using metformin or thiazolidinediones and insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 7: 633-641, 2005.
60. Robinson AC, Burke J, Robinson S, Johnston DG, Elkeles RS. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control. *Diabetes Care*; 21: 701-705, 1998.
61. Hermann LS, Kalen J, Katzman P. Long-term glycaemic improvement after addition of metformin to insulin in insulin-treated obese type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab*; 3: 428-434, 2001.
62. Wulffele MG, Kooy A, Lehert P. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 25: 2133-2140, 2002.
63. Gin H, Roudaut MF, Vergnot V, Baillet L, Rigalleau V. Effect of metformin on fibrinolytic parameters in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*; 29(5): 505-508, 2003.
64. Buch HN, Basker V, Barton DM et al. Combination of insulin and thiazolidinedione therapy in massively obese patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*; 19: 572-574, 2002.
65. Sidhu JS, Cowen D, Kaski JC. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol*; 42: 1757-1763, 2003.

66. Calkin AC, Forbes JM, Smith CM et al. Rosiglitazon attenuates atherosclerosis in a model of insulin insufficiency independent of its metabolic effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 25: 1903-1909, 2005.