

Tip 2 Diyabetik Hastalarda Rosiglitazonun Adiponektin, Paraoksonaz-1, İnsülin Direnci ve Lipid Parametrelerine Etkisi

The Effect of Rosiglitazone on Adiponectin, Paraoxonase-1, Insulin Resistance and Lipid Parameters in Type 2 Diabetic Patients

Dr. Füsün ÖZDEMİRKIRAN,^a
Dr. Giray BOZKAYA,^b
Dr. Turgut ÖNMAN,^b
Dr. Tuğba GÜMÜŞ,^a
Dr. Murat ÖRMEN,^c
Dr. Şermin ÇOBAN,^a
Dr. Gülten SOP,^a
Dr. M Baysal KARACA^b

^aDahiliye Kliniği ^bBiyokimya Kliniği,
İzmir Bozyaka Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
^cBiyokimya AD,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 12.11.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 20.05.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Giray BOZKAYA
İzmir Bozyaka Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Biyokimya Kliniği, İzmir
TÜRKİYE/TURKEY
giraybozkaya@yahoo.com

ÖZET Amaç: Sülfonilüre grubu oral antidiyabetik ilaç kullanan Tip 2 Diabetes mellitus hastalarında tedaviye eklenen rosiglitazonun kan şekeri, insülin direnci, adiponektin, paraoksonaz-1 ve lipid profiline etkisinin araştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Tip 2 diyabetli, monoterapide glimeprid kullanan, ancak yeterli diyabet regülasyonu sağlanamamış, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal 39 olgu çalışmaya dahil edildi. Rosiglitazon tedavisi öncesi ve 12 haftalık tedavi sonrası açlık ve tokluk kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K, AST, ALT, GGT, üre, kreatinin ve ürik asit düzeyleri standart biyokimyasal yöntemler, HbA1c düzeyleri HPLC, insülin düzeyleri kemilüminesans metot ile çalışılarak sonuçlar elde edildi. Adiponektin düzeyleri ELISA yöntemi ile, serum paraoksonaz-1 aktivitesi spektrofotometrik olarak belirlendi. İnsülin direnci HOMA-IR formülüne göre hesaplandı. **Bulgular:** Rosiglitazon kullanan hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını yansıtan biyokimyasal parametrelerde tedavi öncesi ve sonrası bir fark elde edilmedi. Glisemik kontrolün göstergesi olan tüm biyokimyasal parametreler başlangıça göre anlamlı ölçüde azaldı ($p < 0.05$). Adiponektin düzeylerinde anlamlı, paraoksonaz-1 düzeylerinde anlamlı olmayan bir artış tespit edildi. Ancak, hasta grubunun vücut ağırlığı, beden kitle indeksi ve bel çevresi ölçümlerinde başlangıça göre anlamlı bir artış bulundu. **Sonuç:** Hastaların glisemik kontrolü düzelten, insülin direncini düşüren, kan lipid parametrelerinde iyileşmeye neden olan, adiponektin ve paraoksonaz-1 gibi diyabetin komplikasyonlarını geciktirecek yönde işlev gören moleküllerin artışına neden olan rosiglitazonun kombine kullanımından fayda sağladığı, ancak literatürde bildirilen istenmeyen yan etkilerin önüne geçebilmek için son derece dikkatle kullanılmaları gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus, rosiglitazon, adiponektin, PON1

ABSTRACT Objectives: The aim of this study was to investigate the effect of rosiglitazone supplementation on serum glucose, insulin resistance, adiponectin, paraoxonase-1 and lipid profile in Type 2 Diabetes mellitus patients that take sulfonylurea group of antidiabetic drugs. **Material and Methods:** Thirty nine Type 2 diabetes patients with normal kidney and liver function, whose diabetic regulation has not been achieved to the required levels using glimepride in monotherapy were included to the study. Serum fasting glucose, postprandial 2 hour glucose, total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C, AST, ALT, GGT, urea, creatinine, and uric acid levels of patients were determined before and after the 12-week rosiglitazone treatment with standart biochemical methods. HbA1c levels were determined by HPLC and insulin levels were analyzed by chemiluminescence method. Serum adiponectin levels and paraoxonase-1 activity have been determined by ELISA and spectrophotometric methods, respectively. The insulin resistance was calculated according to HOMA-IR formula. **Results:** No difference was obtained in the biochemical parameters that reflect the kidney and liver functions of patients using rosiglitazone before and after the treatment. The indicators of glycemic control have significantly declined when compared with the levels at the beginning of rosiglitazone therapy ($p < 0.05$). Significant increase in adiponectin levels but insignificant increase in paraoxonase-1 levels has been detected. However, the body weight, body mass index and waist perimeters of the patient group increased significantly. **Conclusion:** Patients have benefited the combined use of rosiglitazone in the regulation of glycemic control, the decrease of insulin resistance, the recovery of blood lipid parameters, the increase of molecules such as adiponectin and paraoxonase-1 that function in the detainment of diabetic complications. However, it has been concluded that the extremely carefull usage of rosiglitazone is of crucial importance in order to overcome the undesirable side effects reported in literature.

Key Words: Diabetes mellitus, type 2; rosiglitazone; adiponectin; PON1 protein, human

Tip 2 Diabetes mellitus (T2DM), insülin direnci ve pankreas beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Patogenezinde birçok faktörün karmaşık etkileşiminin söz konusu olduğu T2DM'de, hepatik glukoz yapımında artma nedeni ile açlık kan glukozunda yükselmenin yanında, insülin sekresyonunda ve periferik kullanımında bozukluk sonucu postprandiyal glukozda artış gibi mekanizmalarla hiperglisemi ortaya çıkmaktadır.

Günümüzde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar T2DM'deki patolojik süreçlerin bir veya daha fazlasında tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Daha iyi glisemik kontrol için çoğu zaman antihiperглиsemiklerin tekli kullanımı yeterli olmamakta, ancak kombine tedavi ile başarı sağlanabilmektedir.¹ Roziglitazon (RZG), tiazolidinedionlar olarak adlandırılan ve etkilerini nükleer reseptör olan peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör-gamma (PPAR-gama)'ya bağlanarak gösteren bir oral antidiyabetik grubunun üyesidir. PPAR reseptörlerinin bilinen 3 alt grubu vardır. Bunlar α , γ , β/δ 'dir. Bu reseptörler glukoz dengesi, lipoprotein metabolizması, lokal immün yanıt, lokal inflamasyon, tümör gelişimi ve trombozisi regüle ederken potansiyel antiaterojenik etki de gösterirler. RZG'nin kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttırdığı ve T2DM hastalarında beta hücre fonksiyonlarını düzelttiği, buna ek olarak açlık plazma serbest yağ asitlerini %20-30 oranında azalttığı gösterilmiştir.²

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi ile artan ateroskleroz nedeni ile diyabetin makro ve mikro vasküler komplikasyonlarının görülme sıklığı artmaktadır. Diyabet, kardiyovasküler hastalık riskini 2-4 kat artırır ve diyabete sıklıkla hipertansiyon ve dislipidemi gibi ilave risk faktörleri eşlik eder.³ Son yıllarda insülin direncini ve total kardiyovasküler riski saptamak için yeni belirteçler tanımlanmıştır. Bunlardan hormoaktif beyaz yağ dokusundan salgılanan adiponektinin insülin direnci, inflamasyon ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁴ Adiponektin 30 kD ağırlığında, büyük oranda adipoz dokudan salgılanan, insülin duyarlılığını arttırdığı, DM ve ateroskleroz gelişimini önlediği bildirilmiş olan bir proteindir.^{5,6} Adiponektinin

plazma düzeyleri ve sentezi; cinsiyet (kadınlarda erkeklerden fazla), obezite ve PPAR-gama agonistlerinden etkilenmektedir.⁶ Adiponektin düzeyleri ayrıca obezite, insülin direnci, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu ile negatif korelasyon göstermekte, bu da insülin direnci ve kardiyovasküler riski saptamak için yararlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.^{7,8}

Paraoksonaz-1 (PON-1) (arildialkil fosfataz, EC 3.1.8.1) karaciğerde sentezlenen, organofosfatların (paraokson), arilesterlerin, okside fosfolipidlerin ve peroksidede olmuş lipidlerin hidrolizinde görev alan bir serum esterazdır.⁹ İnsan serumunda, PON-1'in HDL-K'yi oksidasyondan koruduğu ve LDL-K'nin oksidatif modifikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁰ Arter duvarında LDL-K'nin oksidasyonu aterosklerotik lezyon gelişiminde önemli bir basamak olup, PON-1 bu okside LDL-K'daki aktif lipidleri yıkarak, arter duvar hücrelerindeki inflamatuvar yanıtı önlemekte ve böylece ateroskleroz gelişimini geciktirmektedir.¹¹

Bu çalışmada, T2DM nedeni ile sülfonilüre grubu tek ajan oral antidiyabetik (glimepriid) kullanan, ancak yeterli diyabet regülasyonu sağlanamayan ve kombine tedavi endikasyonu olan olgularda tedaviye eklenen roziglitazonun; kan şekeri, insülin direnci, adiponektin, PON-1 ve lipid parametrelerine etkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Temmuz-Ekim 2007 tarihleri arasında hastanemiz iç hastalıkları polikliniğine başvuran, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre T2DM tanısı ile tek ajan oral antidiyabetik glimepriid kullanan yeterli diyabet regülasyonu sağlanamayan (açlık plazma glukozu, tokluk plazma glukozu ve HbA1c düzeyleri yüksek olan), böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal sınırlarda olup, fibrat benzeri ilaç kullanım öyküsü olmayan 39 olgu dahil edildi. Hastalarda fenofibrat kullanımına dikkat edilmesinin nedeni fenofibratın PPAR üzerinden etki göstererek lipid metabolizmasına etkili olması idi. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Olgular sözel ve yazılı olarak bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formları imzalatıldı. Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak çalışıldı. Tedavide

kullandıkları 3 mg glimepride 4 mg RZG eklendi. Kan şekeri takibi ile doz titre edildi. Olgulardan 17 (%43.6)'si 4 mg, 22 (%56.4)'si 8 mg RZG kullandı. Tüm olguların 12 haftalık tedavi öncesi ve sonrası fizik muayene bulguları ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası 10-12 saat açlığı takiben sabah 7-9 arasında venöz kan örnekleri biyokimyasal testler için vakumlu ve jelli 8 mL'lik, HbA1c ölçümleri için vakumlu K₃EDTA içeren 4 mL'lik tüplere (Vacuette, Greiner Bio-One, Avusturya) alındı. Elde edilen serum örnekleri bekletilmeden açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserid (TG), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamiltransferaz (GGT), AST, ALT, GGT, üre, kreatinin, ürik asit düzeyleri Olympus AU 2700 (Olympus, Japonya) cihazında rutin yöntemler ile, HbA1c düzeyleri PDQA1c (Primus Diagnostics, Kansas, Amerika) cihazında HPLC yöntemi ile insülin düzeyleri Immulite 2000 (DPC, LA, ABD) cihazında kemilüminesan metod ile çalışılarak sonuçlar elde edildi. İnsülin direnci HOMA IR=[Açlık insülini (mU/mL) x AKŞ (mmol/L) / 22.5] formülüne göre hesaplandı.

Adiponektin ve PON-1 düzeyleri için ayrılan serum örnekleri çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Adiponektin düzeyleri Otsuka markalı kit ile (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, Japonya) manuel olarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Serum PON-1 aktivitesi Reiner ve ark.nın yöntemi ile spektrofotometrik olarak belirlendi.¹²

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences 11.0 programında Kolmogorov-Smirnov testi ve histogramlar çizilerek normal dağılım testi yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırmak için normal dağılıma uyan değişkenler paired samples t-test, uymayanlar ise Wilcoxon Signed Ranks test ile karşılaştırıldı. Cinsiyetler arası karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için p< 0.05 kabul edildi ve bulgular ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 24 kadın, 15 erkek, toplam 39 olgunun yaşları 41-74 yıl arasında değişmekte (orta-

lama 57.5 ± 9.5) idi. Tedavi öncesi ve 12 haftalık tedavi sonrası elde edilen bulgular karşılaştırıldığında olguların glisemi düzeylerindeki iyileşmeler (AKŞ, TKŞ ve HbA1c değerlerindeki değişimler) istatistiksel açıdan anlamlıydı (p< 0.05) (Tablo 1). İnsülin düzeylerinde anlamlı azalma olmazken, insülin direncinde anlamlı ölçüde azalma saptandı. Kan lipid düzeylerinde saptanan iyileşme TG dışında anlamlı değildi. Hastaların AST, ALT ve GGT değerleri tedavi öncesi ve sonrasında bir fark göstermiyordu. Hastaların demografik ve biyokimyasal verileri Tablo 1'de görülmektedir. Çalışmada PON-1 düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmazken adiponektin düzeylerindeki ciddi artış istatistiksel olarak anlamlıydı. RZG 4 ve 8 mg kullanan olgular arasında yapılan değerlendirmede de benzer sonuçlar alındı (Tablo 2). Tüm bu olumlu etkiler yanında olgularda kilo artışı, bel çevresinde genişleme ve beden kitle indeksinde (BKİ) artış gözlemlendi. Çalışma grubundaki kadınlar ve erkekler karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p> 0.05).

TABLO 1: Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası demografik ve biyokimyasal verileri.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Kilo (kg)	77.1 ± 11.6	79.4 ± 11.6	< 0.05
Bel çevresi (cm)	100.1 ± 10.5	102.2 ± 10.9	< 0.05
BKİ (kg/m ²)	29.2 ± 4.5	30.1 ± 4.4	< 0.05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	130.5 ± 16.1	124.4 ± 11.2	< 0.05
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78.2 ± 10.2	74.1 ± 7.9	< 0.05
AKŞ (mg/dL)	175.2 ± 46.7	117.4 ± 20.4	< 0.05
TKŞ (mg/dL)	257.7 ± 84.0	164.4 ± 42.8	< 0.05
HbA1c (%)	8.2 ± 1.5	6.9 ± 0.8	< 0.05
HOMA-IR	3.9 ± 2.5	2.2 ± 1.2	< 0.05
İnsülin (mU/mL)	9.3 ± 6.4	8.0 ± 5.6	*
Kolesterol (mg/dL)	208.2 ± 42.9	201.2 ± 31.5	*
LDL-K (mg/dL)	139.2 ± 50.2	125.1 ± 36.8	*
HDL-K (mg/dL)	47.3 ± 18.5	47.9 ± 11.6	*
TG (mg/dL)	153.7 ± 69.9	129.1 ± 41.4	< 0.05
AST (U/L)	20.7 ± 14.6	21.0 ± 6.4	*
ALT (U/L)	23.3 ± 21.1	20.5 ± 7.9	*
GGT (U/L)	17.4 ± 11.5	14.1 ± 9.0	*
Üre (mg/dL)	36.1 ± 14.7	34.8 ± 11.0	*
Kreatinin (mg/dL)	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.3	*
Ürik asit (mg/dL)	4.5 ± 1.9	4.5 ± 1.4	*
Adiponektin (ng/mL)	22.7 ± 13.3	36.2 ± 19.1	< 0.05
PON-1 (U/L)	70.1 ± 50.0	72.3 ± 47.8	*

* Anlamlı bir fark yok.

TABLO 2: Kullanılan rozigitazon dozuna göre tedavi öncesi ve sonrası demografik ve biyokimyasal veriler.

	Rozigitazon 4 mg/gün (n= 17)			Rozigitazon 8 mg/gün (n= 22)		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Kilo (kg)	77.0 ± 9.7	78.9 ± 10.9	0.01	77.1 ± 13.1	79.7 ± 12.3	0.00
Bel çevresi (cm)	98.3 ± 8.8	100.1 ± 11.0	0.11	101.4 ± 11.6	103.9 ± 10.8	0.04
BKİ (kg/m ²)	29.1 ± 4.0	29.9 ± 4.5	0.01	29.3 ± 4.9	30.3 ± 4.5	0.00
Sistolik KB* (mmHg)	132.4 ± 20.5	124.1 ± 7.1	0.06	129.1 ± 11.9	124.6 ± 13.7	0.06
Diastolik KB (mmHg)	79.4 ± 11.4	73.5 ± 8.6	0.03	77.3 ± 9.3	74.6 ± 7.4	0.29
AKŞ (mg/dL)	166.5 ± 24.6	113.2 ± 11.9	0.00	181.9 ± 58.2	120.6 ± 25.0	0.00
TKŞ (mg/dL)	240.4 ± 88.0	151.9 ± 48.9	0.00	271.1 ± 80.4	174.1 ± 35.6	0.00
HbA1c (%)	7.8 ± 1.0	6.8 ± 0.8	0.00	8.5 ± 1.8	7.0 ± 0.9	0.00
HOMA-IR	3.7 ± 2.4	1.8 ± 1.5	0.00	4.0 ± 2.7	2.5 ± 1.4	0.00
İnsülin (mU/mL)	9.1 ± 5.8	6.6 ± 5.6	0.04	9.5 ± 6.9	9.1 ± 5.5	0.55
Kolesterol (mg/dL)	212.4 ± 36.1	198.9 ± 33.4	0.20	205.0 ± 48.1	202.9 ± 30.6	0.72
LDL-K (mg/dL)	145.1 ± 49.3	122.8 ± 36.6	0.10	134.7 ± 51.5	126.9 ± 37.7	0.72
HDL-K (mg/dL)	49.4 ± 16.2	49.4 ± 12.4	0.50	45.7 ± 20.3	46.8 ± 11.0	0.05
TG (mg/dL)	136.8 ± 47.9	114.1 ± 34.0	0.12	166.7 ± 81.7	140.7 ± 43.5	0.25
AST (U/L)	17.4 ± 3.3	20.3 ± 6.6	0.02	23.3 ± 19.0	21.6 ± 6.4	0.23
ALT (U/L)	20.9 ± 10.4	20.6 ± 7.0	0.98	27.0 ± 26.6	20.4 ± 8.6	0.86
GGT (U/L)	12.3 ± 4.8	10.9 ± 4.2	0.28	21.3 ± 13.7	16.5 ± 10.9	0.03
Üre (mg/dL)	35.8 ± 11.8	34.1 ± 9.3	0.47	36.3 ± 16.9	35.3 ± 12.3	0.88
Kreatinin (mg/dL)	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.06	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.2	0.14
Ürik asit (mg/dL)	4.0 ± 1.4	4.2 ± 1.4	0.30	4.9 ± 2.2	4.6 ± 1.5	0.75
Adiponektin (ng/mL)	24.1 ± 15.2	35.7 ± 14.1	0.01	21.6 ± 11.8	36.6 ± 22.6	0.00
PON-1 (U/L)	79.2 ± 60.8	79.0 ± 46.3	0.67	62.5 ± 38.8	67.4 ± 49.5	0.05

*KB: kan basıncı.

TARTIŞMA

T2DM insülin salınımı ve/veya etkisindeki defektlere bağlı olarak ortaya çıkan önemli bir metabolik hastalıktır. Hızlı nüfus artışı ile birlikte yaşlı nüfusun da artışı, şehirleşme, obezite ve fiziksel aktivite azlığı gibi nedenlerle T2DM'li bireylerin sayısının tüm dünyada 2030 yılında 366 milyona çıkacağı hesaplanmaktadır.¹³ Yapılan çeşitli çalışmalarda elde edilen veriler, kadın ve erkeklerde önemli bir sağlık problemi olarak algılanması gereken T2DM için tanı ve tedavi kriterlerinin saptanarak vakit geçirilmeden uygulanması zorunluluğunu ortaya koymaktadır. Bu çabalar doğrultusunda, tedavide kullanılacak uygun ilaç arayışları devam etmektedir.

Tiazolidinedionlar olarak adlandırılan oral antidiyabetik ilaç grubunda yer alan RZG'nin T2DM'li hastalarda tedaviye olan etkisinin araştırıldığı çalışmamızda ilk olarak göze çarpan bulgu,

kan şeker düzeylerinin anlamlı olarak düşmesiydi. Hastaların AKŞ, TKŞ, HbA1c seviyeleri anlamlı ölçüde azalmıştır. Tedavi öncesi yeterli diyabet regülasyonu sağlanamamışken, 12 haftalık RZG tedavisi hastaların glisemi düzeylerini önemli ölçüde düşürmüştür. RZG'nin glisemik kontrolde başarılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁸ Tek veya çokmerkezli, farklı sayılarda T2DM'li hasta içeren, sadece RZG veya sülfonilüre ile kombine RZG tedavisinin uygulandığı bu çalışmalarda RZG'nin akut veya kronik etkileri araştırılmış, hepsinde kan şeker ve HbA1c seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir.

RZG'nin insülin direncini düşürerek etki gösterdiği bilinmektedir. Hasta grubumuzda 12 haftalık tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR değerlerine bakıldığında ciddi oranda bir düşüş olduğu saptanmıştır (%43.6). İnsülin direncini düşürmede kullanılacak diyet, egzersiz gibi hayat tarzı değişiklikleri hastalar tarafından uygulanamadı-

ğından veya istenen başarı elde edilemediğinden, bu ilaç dışı yaklaşımlara ilaveten RZG kullanımının oldukça fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

RZG yağ asidi ve trigliserid sentezini inhibe ederken adiponektinin de salınımını artırmaktadır.^{19,20} RZG'nin insülin duyarlılığını artırıcı etkisinden adiponektinin sorumlu olduğu da ileri sürülmüştür.²⁰ RZG'un adiponektin düzeyini yükselttiğine dair çalışmalarda bu etkinin genellikle 12 haftalık bir tedavi süresinde görüldüğü bildirilmiş ve yapılan ölçümlerde %100'e varan artışlar elde edilmiştir.¹⁸ Bizim çalışmamızda, başlangıçta 22.7 ng/mL olan adiponektin düzeyleri 3 aylık bir tedavi sonrası %57'lik bir artışla 36.2 ng/mL'ye yükselmiştir ($p < 0.05$). T2DM'li kadın ve erkeklerde adiponektin başlangıç değerleri hemen hemen aynı olsa da artış düzeyi erkeklerde %76.5 (22.8 ± 14.0 'ten 33.9 ± 14.7 'ye yükselme) iken kadınlarda %48.6 (22.6 ± 12.6 'dan 39.9 ± 24.8 'e yükselme) olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). Halbuki kadınlardaki adiponektin seviyelerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.²⁰ Bu durum çalışma grubumuzdaki kadınların erkeklere göre daha obez olmalarından kaynaklanabilir, çünkü diğer adipokinlerin aksine, adiponektin düzeyleri kişinin yağ kitlesi arttıkça azalmaktadır.²⁰ Bizim grubumuzda da kadınların BKİ 30.2 kg/m^2 iken erkeklerdeki BKİ 27.6 kg/m^2 olarak bulunduğu için kadınların adiponektin düzeyleri daha düşük saptanmıştır. İnsülin direnci olan kişilerde adiponektin düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir.²⁰ Çalışma grubumuzda başlangıçta 3.9 olan HOMA-IR değeri tedavi sonrası 2.2'ye düşmüş ve bununla bağıntılı olarak adiponektin düzeyleri de yükselmiştir. Kadınlarda HOMA-IR değerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Çalışma grubumuzda insülin direnci daha yüksek ve daha obez olan kadınlardaki adiponektin düzeyleri normal sağlıklı kadınlara göre daha düşüktür.²⁰ Tedavi sonrası insülin direncinin düştüğü ve beklenildiği gibi adiponektin düzeylerinin yükseldiği izlenmektedir. Yüksek adiponektin düzeyleri de T2DM ve komplikasyonlarının ilerlemesini geciktirecek ve hastalara fayda sağlayacaktır.

Adiponektinin, antiinflamatuvar etkileri nedeni ile T2DM hastalarında meydana gelen mikro ve

makrovasküler komplikasyonları ve ateroskleroz gelişimini yavaşlatması beklenmektedir. İnsan serum PON-1 enzimi, HDL-K yapısında bulunan, organofosfatları detoksifiye eden, LDL-K'deki aktif lipidleri yıkararak arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar yanıt oluşumuna karşı koruyucu bir etki gösterdiğinden diyabette meydana gelen kardiyovasküler komplikasyonları adiponektin gibi geciktirebilmektedir.²¹ PON-1 enzim aktivitesinin miyokard infarktüsü, hiperkolesterolemi ve diyabette azaldığı pek çok çalışma ile gösterildiğinden, çalışma grubumuzda RZG'nin PON-1 aktivitesi üzerindeki etkisi de araştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış tespit edilmiştir (Tablo 1). Fazla artış tespit edilememesinin bir nedeni HDL-K düzeylerinin de tedavi süresince fazla artmaması olabilir. Yapılan bir çalışmada, RZG'nin açlık PON-1 aktivitesini anlamlı bir şekilde yükselttiği gösterilmiştir.²² Çalışma grubumuzda PON-1 enzimindeki bu küçük artışın, komplikasyonları azaltmaktaki etkisi ortaya konamasa da adiponektinin benzer etkileri ile paralel olacağı beklenmektedir. Böylece, hastalarda PON-1 enziminin de etkisiyle kardiyovasküler riskin azalması söz konusu olacaktır.

RZG intraabdominal (visseral) yağ dokusunu azaltarak vücut yağ dağılımını değiştirir. Bunu beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek ve antiaterojenik etki göstererek yaptığı, böylece kardiyovasküler riskin azalmasına neden olduğu düşünülmektedir. RZG'nin olumlu etkilerinin yanında, istenmeyen birtakım yan etkileri vardır. Kullanıma başladıktan 6 ay sonra plato gösteren ortalama 4 kg kilo artışı görüldüğü bildirilmiştir.¹⁹ Kilo artışı bizim hasta grubumuzda da ortalama 2.3 kg olarak görülmüş, hem bel çevresi hem de BKİ artmıştır. RZG kullanan hastalarda kilo alımı aynı zamanda plazma hacmindeki artış ile ilgilidir. Bu nedenle, "Newyork Heart Association (NHA)" Evre III, IV kalp yetmezliği olan hastalarda RZG kullanımını kontrendikedir. Biz de özellikle çalışma grubumuzun seçiminde buna dikkat ederek kalp yetmezliği bulguları olan hiçbir olguyu çalışmaya dahil etmedik. Yapılan meta-analiz çalışmalarında RZG kullanan 6.400 kişi 1-4 yıl takip edilmiş ve miyokard infarktüs ve kalp yetmez-

liği gelişme riskinde artış gözlenmiş, ancak kardiyovasküler mortalitede değişiklik saptanmamıştır.²³ Bu nedenle miyokard infarktüs ve kalp yetmezliği yönünden herhangi bir bulgusu olmasa da RZG kullanılan hastalar ciddi bir şekilde takip edilmelidir. Bunun dışında, RZG kullanımı hepatotoksite açısından da dikkatle izlenmelidir. Karaciğer yetmezliği olanlarda kesinlikle verilmemesi gerektiği bildirilmiştir.¹⁹ Hastalarımız bu açıdan da ciddiyle izlenmiş, AST, ALT, GGT serum değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir artış tespit edilmemiştir.

Pankreas beta hücrelerinde kendisine has SUR-1 reseptörlerine bağlanıp ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını kapatarak membran depolarizasyonu yoluyla, insülin üretebilen ada hücresinde insülin sentez ve salınımını artıran sülfonilüre gru-

bu ilaçlar ile yapılan diyabet tedavisi hedef hücrelerinde PPAR-gama reseptörlerini aktive ederek insülin duyarlılığını arttıran RZG ile kombine edildiğinde daha olumlu etkiler elde edilmektedir. T2DM hastalarında özellikle insülin direncini düşürmede tek başına veya artan adiponektin vasıtasıyla de katkısıyla etki göstermesi, bunun yanında lipid profili, kan basıncı değerleri, inflamasyon ve PON-1 enzimi üzerindeki yararlı etkilerinden dolayı RZG'nin tek veya kombine kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Ancak RZG'nin sıvı retansiyonuna neden olduğu ve ileri evre (NHA III ve IV) kalp yetmezliği olgularında kullanılmaması gerektiği bilinmelidir. RZG'nin T2DM hastalarında tereddütsüz bir şekilde kullanımı için geniş çaplı araştırmalara hız verilmesi diyabete bağlı mortalite ve morbiditeyi büyük oranda azaltacaktır.

KAYNAKLAR

- Zengi A, Yılmaz C. [The situation and importance of the combined therapy in the management of diabetes mellitus]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(3):49-52.
- Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI; Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):280-8.
- Uçar Ö, Aydoğdu S. [Diabetes mellitus and cardiovascular system]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(33):1-7.
- Emral R. [Adiponektin and other cytokines: medical education]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(4):409-20.
- Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponektin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004;68(11):975-81.
- Osei K, Gaillard T, Kaplow J, Bullock M, Schuster D. Effects of rosiglitazone on plasma adiponektin, insulin sensitivity, and insulin secretion in high-risk African Americans with impaired glucose tolerance test and type 2 diabetes. *Metabolism* 2004;53(12):1552-7.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114(12):1752-61.
- Trujillo ME, Scherer PE. Adiponektin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005;257(2):167-75.
- Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(4):473-80.
- Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991;286(1-2):152-4.
- Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995;96(6):2882-91.
- Reiner E, Svedruzic D, Simeon-Rudolf V, Lipovac V, Gavella M, Mrzljak V. Paraoxonase and arylesterase activities in the serum of two hyperlipoproteinaemic patients after repeated extracorporeal lipid precipitation. *Chem Biol Interact* 1999;119-120:405-11.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
- Home PD, Jones NP, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, et al.; RECORD Study Group. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabet Med* 2007;24(6):626-34.
- Farret A, Chevassus H, Roux B, Petit P, Galtier F. Direct rosiglitazone-induced modifications in insulin secretion, action and clearance: a single-dose hyperglycaemic clamp study. *Diabetologia* 2007;50(7):1384-7.
- Albertini JP, McMorn SO, Chen H, Mather RA, Valensi P. Effect of rosiglitazone on factors related to endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2007;195(1):e159-66.
- Tan GD, Debarid C, Funahashi T, Humphreys SM, Matsuzawa Y, Frayn KN, et al. Changes in adiponektin receptor expression in muscle and adipose tissue of type 2 diabetic patients during rosiglitazone therapy. *Diabetologia* 2005;48(8):1585-9.
- Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponektin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25(2):376-80.
- Aksoy DY, Gürlek A. [New hope in the treatment of type 2 diabetes: Thiazolidinediones]. *Hacettepe Tıp Derg* 2004;35(3):123-6.
- Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponektin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006;8(3):264-80.
- Ekmekçi ÖB, Donma O, Ekmekçi H. [Paraoxonase]. *Cerrahpaşa J Med* 2004;35(2):78-82.
- van Wijk J, Coll B, Cabezas MC, Koning E, Camps J, Mackness B, et al. Rosiglitazone modulates fasting and post-prandial paraoxonase 1 activity in type 2 diabetic patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33(12):1134-7.
- Ural E. [Agenda and Comment in Cardiology Publication]. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007;35(7):445.