

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDE İNSÜLİN DUYARLILIK
ARTIRICI İLAÇLARIN YERİ**

Mehmet ŞEN

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TEZSİZ YÜKSEK LİSANS
DÖNEM PROJESİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuray ARI

2006 - ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji Anabilim Dalı Tezsiz Yüksek Lisans Programı
Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dönem Projesi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/02/2006

Prof. Dr. V. Melih ALTAN
A.Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Fatma AKAR
G.Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülgün OZANSOY
A.Ü.Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nuray ARI
A.Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serap GÜR
A.Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler.....	iii
Önsöz.....	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	viii
Çizelgeler.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnsülin.....	3
2.1.1. İnsülinin Etkileri	4
2.2. Glukoz taşıyıcıları.....	6
2.3. Diabetes Mellitus (DM)' un Tanımı	7
2.4. Diyabet Açısından Yüksek Risk Grupları	7
2.5. DM' un Tanı Kriterleri	8
2.6. DM' un Sınıflandırılması.....	9
2.6.1. Klinikte Diyabetin Güncel Sınıflandırılması	10
2.6.1.1. Tip 1 DM	11
2.6.1.2. Tip 2 DM	12
2.7. Tip 2 Diyabetin Patofizyolojisi	13
2.7.1. Patogeneizde Rol Oynayan Faktörler	15
2.7.1.1. İnsülin'in Beta Hücrelerinden Düzensiz Sekresyonu	15
2.7.1.2. İnsülin Direnci.....	16
2.7.1.2.1. İnsülin Direnci Mekanizmaları	17
2.7.1.3. Obezite	18
2.7.1.4. Amiloid Birikimi.....	18
2.8. Diyabetin Yol Açtığı Komplikasyonlar ve Patogenezi.....	18
2.8.1. Tip 2 Diyabetin Yol Açtığı Komplikasyonların Patogenizi	19
2.8.1.1. Enzimatik Olmayan Glikozilasyon	20
2.8.1.2. İntrasellüler Hiperglisemi Beraberindeki Poliöl Yollarındaki Düzensizlikler	21
2.8.1.3. Protein Kinaz C (PKC) Aktivasyonu	22
2.8.1.4. Oksidatif stres	22
2.8.2. Diyabette Kardiovasküler Hastalıklar	23
2.9. Tip 2 DM' un Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	25
3. TİYAZOLİDİNDİONLAR	26
3.1.Farmakokinetik ve Metabolizma.....	28
3.1.1.Rosiglitazon	28
3.1.2.Pioglitazon	29
3.2.Farmakodinamik Profil	30

3.2.1.Etki Mekanizmaları.....	34
3.3.Metabolik Etkiler.....	38
3.3.1. Glisemi Kontrolü Üzerine Etkileri.....	38
3.3.2. İnsülin Direnci Üzerindeki Etkiler.....	42
3.3.3.Pankreatik İnsülin Sekresyonuna Etkileri	43
3.3.4.Lipid Profil Üzerindeki Etkileri.....	44
3.3.5.Kalp ve Damarlar Üzerindeki Etkileri.....	47
3.3.5.1. Kardiyak Yapı ve Fonksiyon Üzerindeki Etkileri	47
3.3.5.2. Kan Basıncı Üzerindeki Etkileri	48
3.3.5.3. Koagüasyon Üzerindeki Etkileri.....	48
3.3.5.4. Arterial İnflamasyon, Ateroskleroz ve Endotel Fonksiyonu Üzerindeki Etkileri	48
3.3.6.Polikistik Over Sendromunda Etkileri	51
3.4.İstenmeyen Etkiler.....	51
3.4.1.Vücut Ağırlığı ve Yağ Dağılımına Etkileri	51
3.4.2.Sıvı Retansiyonu ve Ödem	52
3.4.3.Karaciğer Fonksiyonuna Etkileri.....	52
3.5.İlaç Etkileşimleri	53
4. METFORMİN	54
4.1. Piyasadaki Preparatları	54
4.2. Etki Mekanizması	55
4.3. Farmakokinetiği ve Metabolizması	58
4.4. Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar	58
4.4.1. Yan Etkileri.....	58
4.4.2. Kontrendikasyonlar	59
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
ÖZET	61
SUMMARY	62
KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ.....	72

ÖNSÖZ

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi birikiminin yanında, dostluğunu, içtenliğini ve eşsiz müzik arşivini benimle paylaşan, sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Nuray Arı'ya her şey için çok teşekkür ederim. Hocam, iyi ki varsınız!

Başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. V. Melih Altan olmak üzere Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD'nin bütün mensuplarına ilgi, destek ve anlayışları için teşekkür ederim.

Bu projeyi hazırlarken desteğini benden esirgemeyen ablam Dr. Pınar Seymen'e ve sevgili yeğenim Egesu'ya, varlıklarıyla bana güç veren sevgili annem, biricik kardeşim Yasemin ve minişkoma çok teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)
AGE	İleri Glikozilasyon son ürünleri
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
aP2	adiposit yağ asidi bağlayan protein,
BMI	Vücut Kütle İndeksi (Body Mass Index)
CPH	Karboksipeptidaz-H
DM	Diabetes Mellitus
FATP	Yağ asidi transporter protein (Fatty Acid Transporter Protein)
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
FFA	Serbest Yağ Asiti (Free Fatty Acid)
GAD	Glutamik Asit Dekarboksilaz
GLUT	Glukoz Taşıyıcıları
Glut-4	Glukoz Transporter izoform-4,
HbA1c	Glikozillenmiş Hemoglobin
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HOMA-IR	Homeostaz Model Değerlendirme-İnsülin Direnci
HSP65	Heat-shock protein 65
ICAM-1	İntrasellüler Adhezyon Molekülü (Intracellular Adhesion Molecule-1)
IDDM	İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF	İnsüline Benzer Büyüme Faktörü (Insulin like Growth Factor)
IRAS	İnsülin Resistance Atherosclerosis Study
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
LPL	Lipoprotein lipaz

M-II	Pioglitazonun Aktif Keto Türevi Metaboliti
M-IV	Pioglitazonun Aktif Hidroksi Türevi Metaboliti
MSG	Monoksialogangliozid
NIDDM	İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
NO	Nitrik Oksit
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
P450 (CYP)	Hepatik sitokrom P450
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PBO	Plasebo
PEPCK	Fosfoenolpiruvat karboksikinaz
PKC	Protein Kinaz C
PP	Pankreatik Polipeptid
PPAR α	Peroksizom Proliferatörünü Aktive Edici Reseptör Alfa
PPAR β	Peroksizom Proliferatörünü Aktive Edici Reseptör Beta
PPAR γ	Peroksizom Proliferatörünü Aktive Edici Reseptör Gama
PPRE	PPAR γ Yanıt Elemanları
RXR	Retinoid X Reseptörü
TG	Trigliserid
TNF α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TZD	Tiyazolidindion
VCAM	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü (Vascular Cell Adhesion Molecule)
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VSMC	Damar Düz Kas Hücresi (Vascular Smooth Muscle Cell)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Tip 2 diyabetin patogenezi	14
Şekil 3.1. Tiyazolidindion türevi ilaçların kimyasal yapıları	6
Şekil 3.2. PPAR'ların aktivasyonlarının olası metabolik etkileri	34
Şekil 3.3. Beyaz adipoz dokuda tiyazolidindionların etkisinin hücrenel model	36

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. İnsülinin başlıca etkileri.....	4
Çizelge 2.2. İnsülinin yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğer üzerine etkileri...	5
Çizelge 2.3. Tip 1 ve Tip 2 DM' un karşılaştırılması	9
Çizelge 2.4. Diyabetin yol açtığı komplikasyonlar.....	19
Çizelge 2.5. Genel popülasyonda koroner arter hastalığı risk faktörleri	24
Çizelge 3.1. Kullanımda olan tiazolidindionlar	28
Çizelge 3.2. PPAR γ nın doku ekspresyonu ve etkileri	32
Çizelge 3.3. Tiazolidindionların dokulardaki etkileri	37
Çizelge 3.4. Tiazolidindionların dozları ve reseptör affiniteleri	38
Çizelge 3.5. Vasküler duvarda PPAR γ aktivasyonunun etkileri	50
Çizelge 4.1. Metformin ile TZDlerin metabolik etkilerindeki farklılıklar	57

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus bilinen en eski hastalıklardan biri olmasına karşın bu hastalığa yönelik bilgilerimizi bugünkü kadar artırma ve etkin tedavi stratejilerini belirleme gereksinimini duyduğumuz bir dönem olmamıştı. Son yıllarda tüm dünyaya yayılmakta olan bir Tip 2 diyabet epidemisi söz konusudur ve buna, eşit düzeyde kaygı veren bir başka epidemi, obezite eşlik etmektedir. Hastalığın prevalansının genç nüfusa doğru kayması bir başka kaygı verici durumdur. Diyabet başlangıcının geciktirilebileceği veya önlenilebileceği, daha agresif ve daha erken bir tedavinin hastalığın gidişatını ve muhtemelen kronik komplikasyonları etkileyebileceği son dönemlerde yapılan çalışmalarla ortaya konmaktadır. Kliniğe, insülin rezistansına hedeflendirilmiş yeni ilaçların girmesi tedavi stratejilerine yeni bir boyut getirmiştir.

Tip 2 diyabetik bireylerde kardiyovasküler hastalıklar erken ölümlerin baş sorumlusudur. Bu hastalarda görülen hiperinsülinemi ve insülin rezistansı makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadırlar. Rasyonel tedavide ulaşılması istenen hedef hiperglisemi ve hiperinsülinemi kontrol altına alınırken, esas olarak kardiyovasküler hastalıkların ve öteki komplikasyonların önlenmesidir. Tip 2 diyabetik bireylerde klasik oral antidiyabetik ilaçlarla kan glukozunun kontrol altına alınması mikrovasküler komplikasyon riskini azaltırken makrovasküler komplikasyon görülme sıklığında anlamlı bir azalmaya neden olmamaktadır. Tiyazolidindion (TZD) grubu ilaçlar insülin rezistansını kırarak glisemik kontrolü sağladıklarından “*insülin duyarlılık artırıcılar*” olarak da bilinen yeni bir ilaç grubudur. Bu grup ilaçlar temelde insülin rezistansını kırarak hiperglisemiyi kontrol altına alabildiklerinden, bu ilaçların diyabetik mikrokompikasyonlar yanında makrovasküler komplikasyonları azaltmaları

beklenir. Bu yönde gerçekleştirilen uzun süreli klinik çalışmalar henüz devam etmektedir. Öte yandan, yıllardır tedavide kullanılan ve insülin rezistansına zayıf etkili ilaç metforminin de TZD' lerin kliniğe girmelerinden bu yana tedavideki yeri yeniden değerlendirilmeye alınmıştır. İnsülin rezistansına farklı mekanizmalarla müdahale eden bu iki ilacın özellikle yeni teşhis konmuş Tip 2 diyabetik hastalarda birlikte kullanımlarının tedaviye üstünlük getirdiği kabul edilmektedir.

Bu dönem projesinde Tip 2 diyabet tedavisine yeni boyutlar kazandıran insülin duyarlılık artırıcı ilaçlar TZD' lerin etki mekanizmaları, güncel tedavideki yerleri, kombine kullanımları metforminin yeri ile birlikte değerlendirilmeye çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsülin

Pankreas ekzokrin ve endokrin fonksiyonu olan bir salgı bezidir. Ekzokrin fonksiyonunu oluşturan salgılar tripsin, kimotripsin, aminopeptidazlar, elastaz, fosfolipazlar, amilaz, lipaz ve nükleazlardır. Pankreasın endokrin fonksiyonu ise langerhans adacıklarındaki hücrelerce sağlanır. Langerhans adacıkları pankreas dokusunun %1-2' sini oluşturan ve boyutları 0,1-0,2 mm arasında değişen yapılardır. Langerhans adacıklarındaki hücrelerin %68' ini insülin salgılayan beta hücreleri, %20' sini glukagon salgılayan alfa hücreleri, %10' unu somatostatin salgılayan delta hücreleri ve %2' sini ise pankreatik polipeptid salgılayan PP hücreleri oluşturmaktadır.

İnsülin birbiriyle disülfid bağlarla bağlanmış iki aminoasid zinciri taşıyan bir polipeptiddir. Beta hücrelerinin endoplazmik retikulumunda büyük bir preprohormonun bir parçası olarak sentezlenir. İnsanlarda insülin geni 11. kromozomun kısa kolundadır. İnsanlarda dolaşımdaki insülinin yarılanma ömrü 5 dakika civarındadır. İnsülin, reseptörlerine bağlanarak etki gösterir.

Plazmada insüline ek olarak birçok insülin benzeri aktivitesi olan madde vardır. Antiinsülin antikorlarla suprese olmayan aktivite, suprese olmayan insülin benzeri aktivite olarak isimlendirilir. Bu aktivitenin hepsi değil ama çoğu pankreatektomiden sonra devam eder. Ve insüline benzer growth faktörler IGF-1 ve IGF-2' ye bağlıdır. Bu IGF' ler polipeptidlerdir. Küçük miktarları plazmada serbesttir fakat büyük miktarları proteine bağlıdır. IGF-1 ve 2' nin insülinle karşılaştırıldığında insülin benzeri aktivitesi zayıftır.

2.1.1. İnsülinin Etkileri

İnsülinin fizyolojik etkileri komplekstir. Başlıca etkileri çizelge 2.1.' de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. İnsülinin başlıca etkileri

Hızlı etkiler(saniyelerle) İnsülin duyarlı hücelere glukoz, aminoasid ve potasyumun artmış transportu
Orta seviyedeki etkiler(dakikalarla) Protein sentezinin stimülasyonu Protein degradasyonunun inhibisyonu Glukojen sentaz ve glikolitik enzimlerin aktivasyonu Glukoneojenik enzimlerin ve fosforilazın inhibisyonu
Geç etkiler(saatlerle) Lipojenik ve diğer enzimler için mRNA'da artış

İnsülinin en iyi bilinen etkisi hipoglisemik etkisidir. Fakat aminoasid, elektrolit transportu, birçok enzimler ve büyüme üzerine ek etkileri vardır. Hormonun net etkisi karbonhidrat, protein ve yağın depolanmasıdır. Bu yüzden insülin 'bereket hormonu' olarak isimlendirilir.

İnsülinin yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğer üzerine etkileri çizelge 2.2.' de özetlenmiştir.

Çizelge 2.2. İnsülinin yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğer üzerine etkileri

Yağ dokusunda <ul style="list-style-type: none">-Artmış glukoz girişi-Artmış yağ asidi sentezi-Artmış gliserol fosfat sentezi-Artmış trigliserid depolanması-Lipoprotein lipazın aktivasyonu-Hormona duyarlı lipazın inhibisyonu-Artmış potasyum uptake'i
Kas dokusunda <ul style="list-style-type: none">-Artmış glukoz girişi-Artmış glukojen sentezi-Artmış aminoasid uptake'i-Ribozomlarda artmış protein sentezi-Azalmış protein katabolizması-Glukoneojenik aminoasitlerin azalmış salınımı-Artmış keton uptake'i-Artmış potasyum uptake'i
Karaciğerde <ul style="list-style-type: none">-Azalmış ketogenez-Artmış protein sentezi-Artmış lipid sentezi-Azalmış glukoneogenez, artmış glikojen sentezi ve artmış glikolize bağlı olarak azalmış glukoz output'u
Genelde <ul style="list-style-type: none">-Artmış hücre büyümesi

2.2. Glukoz taşıyıcıları

Glukoz hücrelere kolaylaştırılmış difüzyonla girer ya da ince barsak ve böbrekte Na'un aktif transportu ile girer. Kas, yağ ve diğer dokularda insülin hücre membranlarında glukoz taşıyıcılarının sayısını arttırarak hücre içine glukoz girişini kolaylaştırır.

Glukoz taşıyıcıları glukozun hücre membranından geçişinde glukozun kolaylaştırılmış difüzyonundan sorumludur. Sodyuma bağlı glukoz taşıyıcıları SGLT 1 ve SGLT 2 ince barsak ve renal tubulusların dışına glukozun ikincil aktif transportundan sorumludur.

GLUT 1-7 olarak adlandırılan yedi farklı glukoz taşıyıcısı vardır. GLUT 4 kas ve yağ dokusunda insülin tarafından stimüle edilen taşıyıcıdır (Ganong, 2003).

2.3. Diabetes Mellitus (DM)' un Tanımı

DM, insülin sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, artmış kardiyovasküler komplikasyon riski ile tanımlanan, kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabeti bütün ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ilan etmiştir ve 2025 yılına kadar dünyada bugünün iki katı diyabet hastası olacağını (yaklaşık 300 milyon diyabet hastası) öngörmektedir. 2004 yılında yayınlanan verilere göre, dünya genelinde 2000 yılı itibariyle 171 milyon olan diyabet hastası sayısı, 2030 yılında 371 milyona ulaşacaktır (White ve Nanan, 1999; de Vegt ve ark., 2000; Williams ve Wild, 2003; Wild, 2004). En sık görülen kronik hastalıklardan biri olan Tip 2 diyabetin artışı, fiziksel aktivitede anlamlı bir azalma ve obezitenin artan prevalansı ile ilişkilidir. WHO, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve tüm ülkelerin diyabet dernekleri, toplumu diyabet yönünde bilinçlendirme, hastalığın belirtileri ve komplikasyonlarının erken tanısı ve tedavi uygulamalarında birlikteliği sağlama kararını "St. Vincent" Deklarasyonu (Ekim 1989) ile almışlardır (Karasu ve Arı, 2005).

2.4. Diyabet Açısından Yüksek Risk Grupları

- Tip 2 diyabetiklerin birinci dereceden akrabaları
- Ailede genetik yüküklük
- Aktif bir yaşamdan pasif bir yaşama dönmüş kişiler
- Vücut kütle indeksi (BMI) 27 kg/m^2 üzeri olan ve bel/kalça oranı 1.0' den büyük olan obez ve/veya android obezler
- Daha önce gestasyonel diyabet saptanmış olan veya iri bebek doğuran kadınlar
- Metabolik sendromlu kişiler

- Sekonder diyabete yol açabilecek hastalığı olanlar
- Diyabetojenik ilaç kullananlar
- Glukozürisi bulunan kişiler (WHO, 1994)

2.5. DM' un Tanı Kriterleri

a-)Diyabet semptomları ve ≥ 200 mg/dl randomize plazma glukoz düzeyi:

-Günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glisemi değeri

-Poliüri

-Polidipsi

-Açıklanamayan ağırlık kaybı

b-) Açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl: En az 8 saatlik tam açlık sonrası

c-) Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl

Amerikan Diabet Birliğine (ADA) göre DM' un en basit tanısı açlık glisemisinin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin 200 mg/dl' nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji zayıflama gibi diyabet semptomlarının oluşu ile de tanı konulabilir (Lebovitz, 1998).

2.6. DM' un Sınıflandırılması

DM eskiden sadece iki majör sınıfta değerlendirilirdi. Bu sınıflandırmada esas faktör diyabetik ketoasidoz gelişimini engelleyebilecek düzeyde insülin sekresyonunun olup olmaması idi.

Bu sınıflandırmaya göre;

İnsüline bağımlı DM (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan DM (NIDDM) olarak ikiye ayrılırdı. Bu sınıflandırma esas olarak benzer semptom, bulgu ve komplikasyonları içeren, ancak farklı klinik ve genetik özellikleri taşıyan iki hastalığı tarif etmede yeterli değildir (Çizelge 2.3.).

Çizelge 2.3. Tip 1 ve Tip 2 DM' un karşılaştırılması (Robbins ve ark., 2000)

	Tip 1 (IDDM)	Tip 2 (NIDDM)
Klinik	Başlangıç<20 yaş Normal kilo İnsülinde azalma	Başlangıç>20 yaş Obez İnsülini normal veya artmış
Genetik	Anti-adacık hücre antikoru var Ketoasidoz sık İkizlerde %50 uyum	Adacık hücre antikoru yok Ketoasidoz ender İkizlerde %50-80 uyum
Patogenez	HLA-D ile ilişkili Otoimmünite Ağır insülin eksikliği	HLA-D ile ilişkisiz İnsülin direnci Rölatif insülin eksikliği
Adacık hücreleri	İnsülitis var Belirgin atrofi var Ağır beta hücre eksikliği	İnsülitis yok Fokal atrofi ve amiloid birikimi Hafif beta hücre eksikliği

2.6.1. Klinikte Diyabetin Güncel Sınıflandırılması

I- Tip 1 Diyabet, İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus (IDDM) ya da juvenil başlangıçlı diyabet

A-İmmünolojik

B-İdiopatik

II- Tip 2 Diyabet, İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus (NIDDM) ya da erişkin başlangıçlı diyabet

III- Diğer spesifik tipler

A-β hücre fonksiyonunda genetik defekt

B-İnsülin etkisinde genetik defekt

C-Ekzokrin pankreas hastalıkları (pankreatit, travma, pankreatektomi, kistik fibroz vb.)

D-Endokrinopatiler (akromegali, Cushing sendromu, hipertroidi, feokromasitoma, glukagonoma)

E-İlaç ya da kimyasallara bağlı (glukokortikoidler, tiazidler, troid hormon, fenitoin vb.)

F-İnfeksiyonlar (konjenital rubella, sitomegalovirüs)

G-İmmün diyabetin bilinmeyen formları (stiff-man sendromu vb.)

H-Diğer genetik sendromlar (Down, Klinefelter, Turner sendromu vb.)

IV- Gestasyonel Diabetes Mellitus

V- Risk Kategorileri:

-Bozulmuş açlık glukozu

-Bozulmuş glukoz toleransı (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997)

2.6.1.1. Tip 1 DM

Tip 1 diabet geliştiğinde, pankreastaki beta hücrelerinin çoğu virütik enfeksiyonlar ve / veya otoimmün bozukluklardan dolayı tahrip olmuştur (Maclaren, 1997; Madsbad, 1983).

İmmün ve idyopatik sebepler hastalığın patolojisinde yer alırlar. Tip 1 diyabetin immün formu en sık rastlanan şeklidir ve teşhis konulan hastaların çoğu 30 yaşın altındaki vakalardır (Karasu ve Arı, 2005).

Patogenez bu hastalığa genetik yatkınlıkla başlar. Ve bazı çevresel faktörler bu süreci başlatır. Viral enfeksiyonlar tetikleyici mekanizmalardan biridir. Çevresel faktörlerin gerekli olduğunun en iyi kanıtı tek yumurta ikizleridir. Birinde diyabet olduğunda diğerinde de gelişme riski %50 den daha azdır.

Adacıklarda monosit makrofaj ve sitotoksik T hücrelerinin infiltrasyonu vardır. Bu infiltrasyon genellikle insülitis olarak adlandırılır. Ve sonuç olarak insülin yetersizliği veya yokluğuna bağlı olarak gelişir.

Genellikle ani başlangıçlıdır ve daha önceden sağlıklı obez olmayan çocuk veya gençlerde görülmekle birlikte her yaş grubunda görülebilir. Başlangıç semptomları poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybıdır. En önemli genetik yatkınlık 6.kromozomda yer alan HLA kompleksine bağlı bulunmuştur (Allen ve ark., 1991). Tip 1 diyabetli hastalardan elde edilmiş lenfositlere, beta-hücre antijenleri katıldığında, lenfositlerin uyarıldığı ve hızla çoğaldıkları görülmüştür. Otoimmün bir hastalık olan Tip 1 diyabette, bu özel antijenler [insülin, protein tirozin fosfataz benzeri molekül IA-2, glutamik asit dekarboksilaz (GAD-65), monoksialogangliozid (MSG), karboksipeptidaz-H (CPH) ve "heat-shock protein 65" (HSP65)] bağışıklık sisteminde hem humoral hem de hücresel uyarımı başlatma yeteneğine sahiptirler ve beta-hücrelerinin yok edilmesine neden olmaktadır. Tip 1 diyabetik kişilerin ailelerinde yapılan araştırmalar, hastalığa yakalanma oranı ile sınıf-II MHC bağışıklık sistem antijenleri arasında bağlantı olduğunu göstermiştir. Sınıf-II

MHC proteinlerini kodlayan genlerde (HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-DP) oluşan bozukluklar Tip 1 diyabetle yakından ilişkilendirilmiştir. Özellikle, DR3 ve DR4 olarak tanınan sınıf-II MHC antijenlerin birlikte bulunmaları ile Tip 1 diyabet arasında doğrudan bir bağlantı gösterilmiştir. DQ antijenin polipeptid beta zincirinin 57. amino asidi alanin, serin veya valin ise, diyabete yakalanma oranı yüksek bulunmuştur; eğer amino asit aspartat ise, oranın oldukça az olduğu gösterilmiştir (Karasu ve Arı, 2005).

Tip 1 diyabetin erken dönemlerinde vasküler değişiklikler, geç dönemlerinde daha çok aterosklerotik ve hipertansif değişiklikler gözlemlenmektedir (Pieper, 1998). Tip 1 diyabetin kardiyovasküler bozukluklara ilişkin mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olmasına karşın, gevşetici ve kastırıcı faktörlerin dengesinde gözlemlenen değişimlerin vasküler komplikasyonlara katkıda bulunabileceği önerilmektedir. Nitrik Oksit (NO) düzeylerindeki düşme (Boulanger ve Luscher, 1990), hiperinsulinemi (Oliver ve ark., 1991), hiperglisemi (Hattori ve ark., 1995) ve hiperlipidemi (Lerman ve ark., 1993) gibi faktörlerin hastalığın patogenezinde önemli etkilerinin olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.

Tip 1 diyabet (IDDM) çoğunlukla total ya da kısmi insülin eksikliği ile karakterizedir ve hastalara kesinlikle dışarıdan insülin verilmelidir. Bu tip diyabet oral antidiyabetik ilaçlarla tedaviye yanıt vermemektedir

2.6.1.2. Tip 2 DM

Tip 2 DM en sık karşılaşılan endokrin metabolik bozukluklardan biridir ve gelişmiş ülkelerdeki çoğu popülasyonda % 5- 10 oranında görülür (Zimmet ve ark., 2001). Erken dönemde eksojen insüline gerek kalmaksızın, kontrol altına alınabilen kan glukozunun yüksek seyretmesiyle tanısı konan bir heterojen bozukluklar grubudur.

Tip 1 DM' den daha sık görülür ve ailevi eğilim daha fazladır. Patogenezini hakkında çok daha az şey bilinmektedir. Genetik faktörler Tip 1 diyabetten

daha büyük önem taşımaktadır. Tek yumurta ikizleri arasında her iki ikizde de rastlanma oranı %60-80' dir. Tip 1 diyabetten farklı olarak hastalığın HLA genleri ile ilişkisi yoktur. Tip 2 diyabette karakterize olan iki metabolik defekt; insülinin beta hücrelerinden düzensiz salınımı ve insülin direncidir. İnsülin direnci, başlangıçta çoğunlukla hiperinsülinemiye tetiklerken, daha sonra beta-hücresinin insülin salgılama proseslerindeki bozukluklarla birlikte saptanabilir; Belirgin hastalıkta hem beta hücre defekti hem de insülin direnci vardır. Genellikle orta yaş veya sonrasında görülmekte olan Tip 2 diyabet için en önemli çevresel faktör obezitedir.

Tip 2 diyabetik hastaların büyük çoğunluğunda görülen insülin rezistansı (Ferrarini, 1998) ile birlikte insülin fazlalığı veya eksikliği, hastaların her birinde farklı derece ve şiddetlerde olabilmektedir.

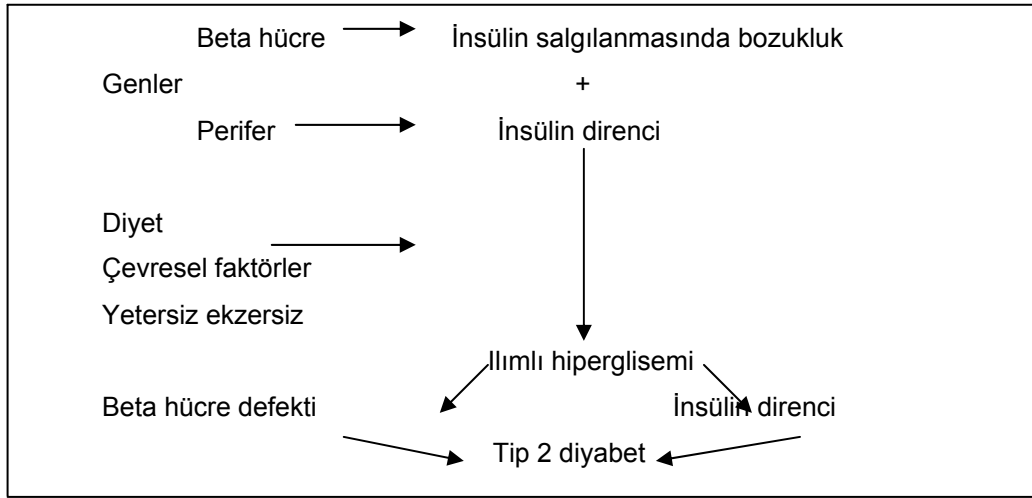
β -hücreleri, uyarı geldiğinde, insülin salgıladıkları halde;

- Glukoz taşıyıcılarındaki bir bozukluk
- İnsülin reseptörlerinin sayısının azalması
- İnsülin reseptör tirozin kinaz enzim etkinliğinin değişmesi
- Kandaki lipid seviyelerinin artması
- Hücre içindeki serbest yağ asitlerinin oksidasyonunun artması (lipotoksisite)
- Glukotoksisite

gibi nedenlerden dolayı insülinin etkinliğinin azaldığı görülmüştür (De Fronzo, ve ark., 1997; Hjerman, 1992).

2.7. Tip 2 Diyabetin Patofizyolojisi

Daha önce de bahsedildiği gibi Tip 2 diyabetin patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. Ancak hastalık çoğunlukla ileri yaşlarda ortaya çıksa da ve artan vücut ağırlığı ile ilişkisi olsa da, normal glukoz toleransından tip 2 diyabete geçişte genetik faktörler baskın rol oynamaktadır (Müller-Wieland ve ark., 2003). Tip 2 diyabetin patogenezi şekil 2.1.' de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Tip 2 diyabetin patogenezi (Flier, 1992)

Tip 2 diyabetin oluşmasında insülin direnci ve genetik olarak planlanmış pankreatik beta hücresi disfonksiyonunun birlikte rol aldığı ve böylelikle aralarındaki karşılıklı etkileşimin daha önemli olduğu birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır (Turner ve ark., 1979; Kahn ve ark., 1993).

Klinik açıdan belirgin tip 2 diyabet, glukoz homeostazisi göz önüne alındığında, tipik olarak aşağıdaki sıra ile gelişen ve hastalık sürecinin farklı evrelerini temsil eden 4 patofizyolojik fenomen ile karakterizedir (Dagogo ve Santiago, 1997; Müller-Wieland ve ark., 2003):

- İnsülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyonlarındaki bozukluk
- Karaciğerde glukoz üretiminde artış

Tip 2 diyabette genel klinik gidiş 3 fazda tanımlanabilir:

1. Fazda insülin direncine rağmen plazma glukozu normaldir. Çünkü insülin seviyeleri artmıştır.
2. Fazda insülin direnci daha da artar, böylece artmış insülin konsantrasyonuna rağmen tokluk hiperglisemisi gelişir.
3. Fazda insülin direnci değişmez, fakat azalmış insülin sekresyonu açlık hiperglisemisine neden olur, ve belirgin diyabet gelişir. Çoğunlukla insülin direncinin primer olduğuna, hiperinsülineminin ise sekonder olarak geliştiği (direnci kompanse etmek için insülin sekresyonu artar) düşünülmektedir. Bununla birlikte kısır döngüyle insülin hipersekresyonu insülin direncine neden olabilir. Tip 2 diyabet hastalarının çoğu obezdir. Ve obezite insülin direncine neden olur. Bununla birlikte obez olmayan akrabalarda hiperinsülinemi ve azalmış insülin duyarlılığı olabilir. Bu durum vücutta fazla yağ bulunmasının önemini azaltmamaktadır. Çünkü obez tip 2 diyabet hastalarının kilo vermesi kan glukoz kontrolünde önemli bir iyileşme ile sonuçlanmaktadır (Ferrari ve ark., 1987; Hallenbeck ve Reaven, 1987).

2.7.1. Patogeneizde Rol Oynayan Faktörler

Tip 2 diyabetin patogenezinde rol oynayan önemli faktörler aşağıda sıralanmıştır (Robbins ve ark., 2000).

2.7.1.1. İnsülinin Beta Hücrelerinden Düzensiz Sekresyonu

Tip 2 DM gelişme riskine sahip popülasyonda hafif derecede bir hiperinsülinemi gözlenebilir. Bu kan şekerindeki fizyolojik yükselmelere karşı beta hücre cevapsızlığıdır. Hastalığın gelişimiyle insülin sekresyonu

paterninde hafif bir değişim meydana gelir. Tip 2 diyabetin erken dönemlerinde insülin sekresyonu normal görünmektedir ve plazma insülin düzeyleri düşük değildir. Ancak normal pulsatil, dalgalanan insülin sekresyonu paterni kaybolmuştur. İnsülinin glukoz tarafından tetiklenen hızlı ilk dönem sekresyonu azalmıştır. Bunlar ve diğer gözlemlerin hepsi birden Tip 2 diyabetin erken dönemlerinde hiperglisemiye karşı beta hücre yanıtındaki düzensizliklerin insülin sentezi yetersizliğinden daha etkin olduğunu göstermektedir.

Buna karşılık hastalığın daha sonraki dönemlerinde hafif ya da orta derecede bir insülin eksikliği mevcuttur. Bu Tip 1 DM' dekinden daha az şiddettedir. Bu durumda geri dönüşümsüz bir beta hücre hasarı söz konusudur. Kronik hiperglisemi, devamlı beta hücre uyarısına neden olarak beta hücre fonksiyonlarında bir yorgunluğun meydana gelmesine neden olmaktadır.

2.7.1.2. İnsülin Direnci

Normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması başka bir deyişle glukoz kullanımını uyarıcı etkisinin azalmasıdır. İnsülin direnci,

- Metabolik sendrom
- Obezite
- Hamilelik
- İnfeksiyon veya ciddi hastalıklarda
- Stres durumlarında
- Steroid kullanımı sırasında görülebilmektedir.

İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgılanmasına sekonder olarak gelişen bir hiperinsülinemiye bağlı olabilir. İnsülin direnci, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıkların önemli bir klinik göstergesi sayılmaktadır. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak

depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımını azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1,5-2 kat yüksek bir seviye oluşur (Hallenbeck ve Reaven, 1987). Bu hiperinsülinemik kompensasyon sürecindeki beta hücrelerinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücresinde fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve diyabet ortaya çıkmaktadır. İnsülin direnci Tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal oral glukoz tolerans testi (OGTT) olan sağlıklı bireylerin %25' inde ve esansiyel hipertansif hastaların da %25' inde insülin direnci saptanmıştır(Ferrari ve ark., 1987).

2.7.1.2.1 İnsülin Direnci Mekanizmaları

İnsülin rezistansının ve insülin rezistans sendromunun gelişimine neden olan birçok faktör öne sürülmüştür. Bunlar; insülinin etki kaskadındaki bir veya daha fazla proteindeki genetik bozukluk, fetal malnutrisyon ve artan viseral adipositedir (Sahilli, 2004).

İnsülinin glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini gösterebilmesi için önce hedef dokulardaki reseptörlerine bağlanması gerekir. İnsülin direnci hücrel olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç düzeyde görülür. İnsülin direnci oluşmasında postreseptör düzeyindeki defektler daha önemlidir.

İnsülin direncine neden olan bozukluklar şu şekilde özetlenebilir:

Reseptör öncesi: Anormal insülin sentezi ya da insülin antikörlerinin

oluşması,
 Reseptör: Reseptör sayısı ya da afinitesinde azalma,
 Glukoz taşıyıcıları (GLUT): GLUT eksikliği ya da işlevlerinin azalması,
 Reseptör sonrası: Sinyalleme ve fosforilasyon bozuklukları ,
 Sistemik: Adipositlerde esterleşmemiş yağ asitleri (Chen ve ark., 1987;
 Randle ve ark., 1988) ve tümör nekrozis faktör-alfa (Hotamışlıgil ve ark.,
 1995) üretiminde artış olarak özetlenebilir (Flier, 1992).

2.7.1.3. Obezite

Tip 2 diyabeti başlatan faktör ne olursa olsun obezite son derece önemli çevresel bir faktördür. Tip 2 diyabetlilerin %80' i obezdır. Obezite insüline direncin meydana gelmesinde bir faktör olarak gösterilse de direnç tip 2 diyabetli obez olmayan hastalarda da mevcuttur (Ferrarini ve ark.,1987).

2.7.1.4. Amiloid Birikimi

Tip 2 DM' de iyi bilinen fizyopatolojik bulgulardan bir tanesi de pankreas adacık hücrelerindeki amiloid birikimidir. Amiloid birikimine amilin (adacık amiloid polipeptidi) yol açar. Tip 2 diyabette adacık hücrelerindeki amiloid birikiminin insülin direncini yenmek için oluşan aşırı insülin üretimi ile ilgili olduğu ve oluşan hücre içindeki amiloidin ise beta hücre kitlesinde azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür.

2.8. Tip 2 Diyabetin Yol Açtığı Komplikasyonlar ve Patogenezi

Diyabetik komplikasyonlar akut ve kronik dönemlerde, zamana bağlı olarak ortaya çıkmakta ve diyabette ölümle sonuçlanan olgulara neden olmaktadır. Diyabette mortalite ve morbidite artışının asıl nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (Sahilli, 2004).

Çizelge 2.4.' de komplikasyonlar özetlenmiştir.

Çizelge 2.4. Diyabetin yol açtığı komplikasyonlar (Karasu ve Arı, 2005)

Akut Komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglisemi ve ketoasidoz <ul style="list-style-type: none"> - dehidratasyon - non-ketotik hiperozmolar koma • Hipoglisemi koması • Laktik asidoz ve koması
Subakut Komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none"> • Eklem aktivitesinde kısıtlanma • Osteopeni • Katarakt • Büyüme geriliği • Pubertede gecikme • Emosyonel bozukluklar • Dislipidemi
Kronik Komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrovasküler komplikasyonlar <ul style="list-style-type: none"> - Retinopati - Nöropati - Nefropati • Makrovasküler komplikasyonlar <ul style="list-style-type: none"> - Koroner arter hastalıkları - Serebrovasküler hastalıklar - Periferik vasküler hastalıklar • Kardiyomyopati • Gastroparazi • Erektile disfonksiyonlar

2.8.1. Tip 2 Diyabetin Yol Açtığı Komplikasyonların Patogenezi

Diyabetin ileri dönemlerinde ortaya çıkan komplikasyonlarının patogenezi açıklanmaya yönelik hücresel mekanizmalar, komplikasyonlar farklı olsa da ortaktır. Biyokimyasal mekanizmaların içinde en fazla araştırılanları aşağıda özetlenmiştir:

2.8.1.1.Enzimatik Olmayan Glikozilasyon

Glukozun kimyasal olarak enzimlerin yardımı olmadan proteinlerin serbest aminoasit gruplarına bağlanmasıdır. Enzimatik olmayan glikozilasyon doğrudan, hipergliseminin bir sonucu olarak ortaya çıkar. O nedenle kandaki glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) seviyelerinin ölçülmesinin diyabet tedavisinde önemli yeri vardır. Çünkü bu ölçüm eritrositlerin 120 günlük ömrü boyunca ortalama kan glukoz seviyeleri hakkında fikir verir. İnterstisyel dokulardaki ve vasküler yataktaki kollajenin ve diğer uzun ömürlü proteinlerin erken glikozilasyon ürünleri bir takım yavaş kimyasal reaksiyonlardan geçerek geri dönüşümsüz olarak ileri glikozilasyon son ürünlerini (AGE) oluştururlar. Bu ürünler damar duvarının ömrü süresince birikirler. AGE' ler potansiyel patojen olan birtakım kimyasal ve biyolojik özelliklere de sahiptirler:

Kollajen gibi proteinlerde, AGE oluşumu polipeptidler arasında çapraz bağlantılara neden olur. Bunlar glikozillenmemiş plazma ve interstisyel proteinleri yakalar. Örneğin; dolaşımdaki düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) yakalanması, bunların damar duvarından dışarı çıkmasını engeller ve intimada kolesterol depolanmasına neden olarak ateroskleroz oluşumunu hızlandırır. AGE' ler kapillerin yapısını ve fonksiyonlarını da etkiler. Örneğin, renal glomerüllerin kapillerlerinde bazal membranlar kalınlaşır (Karasu ve Arı, 2005).

AGE' ler birçok hücre tipindeki reseptörlerine bağlanırlar (endotel, monositler, makrofajlar, lenfositler ve mezangial hücreler). Bu bağlanma monosit göçü, makrofajlardan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımı, artmış endotelial geçirgenlik, fibroblastların ve düz kas hücrelerinin proliferasyonlarında ve ekstrasellüler matriks üretiminde artış gibi çeşitli biyolojik aktivitelerde etkindir (Karasu ve Arı, 2005).

2.8.1.2. İntrasellüler Hiperglisemi Beraberindeki Poliol Yollarındaki Düzensizlikler

Glukoz transportu için insüline ihtiyaç duyulmayan bazı dokularda (sinirler, lens, böbrek, kan damarları) hiperglisemi hücre içinde glukozun artmasına neden olur, bu da daha sonra aldoz redüktaz tarafından sorbitole dönüştürülür. Bir poliol olan sorbitol son olarak fruktoza dönüşür. Bu dönüşümlerin birtakım istenmeyen etkileri vardır. Biriken sorbitol ve fruktoz hücre içi ozmolaritenin artmasına ve suyun hücre içine girmesine neden olur. Sonuçta ozmotik hücre hasarı meydana gelir. Lenste, ozmotik olarak içeri süzülen su, şişmeye ve opasite gelişimine yol açar. Sorbitol birikimi iyon pompalarının çalışmasını bozar ve Schwan hücrelerinde ve retinal kapillerlerin perisitlerinde hasara neden olarak periferal nöropati ve retinal mikroanevrizmaların gelişmesine yol açar. Bu hipotez temel alınarak aldoz redüktazın deneysel inhibisyonu kataraktların ve nöropatinin gelişimini yavaşlatır (Hardy, 2004).

Diyabette hızlanmış ateroskleroz çoklu faktörlere bağlı olarak gelişir. Hastaların üçte birinde ateroskleroza eğilimi arttıran yüksek kan lipid düzeylerine rastlanmaktadır. Fakat geri kalan hastalarda da ateroskleroza eğilim fazladır. Lipoproteinlerdeki aşırı nonenzimatik glikozilasyonun neden olduğu yapısal değişiklikler, bunların yenilenme süreçlerini ve dokularda depolanmalarını etkilemektedir. Yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) düşük seviyelerde olması tip 2 DM' de dikkat çeken bir bulgudur. Çünkü HDL ateroskleroza karşı koruyucu bir moleküldür. DM' de tromboksan A2 sentezi artışı ve prostasiklin sentezi azalması nedeniyle trombositlerin damar duvarlarına yapışma özelliği artmıştır. Bütün bunlara ek olarak diabetikler artmış bir hipertansiyon insidansına sahiptir. Hipertansiyon da ateroskleroz oluşumunda iyi bilinen bir risk faktörüdür (Robbins ve ark., 2000).

İnsülin direncinin ateroskleroz gelişimindeki rolü Reaven'in 1988 yılında sendrom X' i tanımlamasından sonra giderek artan bir şekilde

dikkatiçekmiştir. Bu tablonun başlıca elemanları insülin direnci, hiperinsülinemi, yüksek trigliserid, düşük HDL düzeyleri, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon ve abdominal obezitedir. Yapılan çalışmalarda insülin direnci ile karotis intima media kalınlığı arasında korelasyon bulunması insülin direncinin aterosklerozda bağımsız etken olduğunun bir işareti olarak kabul edilmiştir. İnsülin direnci muhtemelen insülinin NO üzerinden, koruyucu ve damar düz kas hücresi üzerinden, aterojenik olan etkileri arasındaki dengeyi bozmaktadır. O halde hiperinsülinemik, insüline dirençli bir durum damar düz kas hücresinin fonksiyonlarını arttırırken NO üretimini kısmakta ve böylece aterosklerozun oluşumunu ve ilerlemesini kolaylaştırmaktadır (Yenigün, 2001).

2.8.1.3. Protein Kinaz C (PKC) Aktivasyonu

PKC, glukoz fosforilasyonunun anahtar enzimlerinden biridir. Bazı izoformları yüksek glukoz konsantrasyonlarında aktive olarak doku proliferasyonu ve angiogenezise yol açar. Özellikle retinopati ve nöropatinin patogenezinde PKC aktivasyonunun önemli rolü bulunmaktadır. Tedavi amaçlı olarak PKC inhibitörlerinin geliştirilmesine çalışılmaktadır (Karasu ve Arı, 2005).

2.8.1.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres diyabetin yol açtığı komplikasyonların hemen hepsinin patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Diyabette hem akut hem de kronik hiperglisemi doğrudan oksidatif reaksiyonları artırmaktadır. Hiperglisemi, AGE' ler, poliyol yolu ve PKC aktivasyonu ile aşırı miktarlarda süper oksit anyonu oluşur. Bunun NO ile etkileşimi peroksinitrit oluşumuna neden olur. Peroksinitrit kardiyovasküler komplikasyonlar, nefropati, nöropati ve retinopatinin patogenezinden sorumlu sitotoksik etkiler oluşturur. Oksidatif stres önemli ölçüde LDL oksidasyonuna da neden olur. Reaktif oksijen türevlerinin oluşumlarının inhibe edilmesi kardiyovasküler ve öteki komplikasyonları büyük ölçüde önleyebilmektedir. Öte yandan postprandiyal

hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres de LDL oksidasyonunu artırırır, uzun vadede endotel fonksiyonlarını bozarak aterosklerozun ve hipertansiyonun ortaya çıkmasına neden olur (Karasu ve Arı, 2005).

2.8.2. Diyabette Kardiovasküler Hastalıklar

Ateroskleroz diyabetli hastalarda eşlik eden diğer nedenlerden daha fazla ölüme yol açar. Tip 2 diyabetli hastalarda koroner olaylardan korunmanın tek yolu dislipidemilerin agresif tedavisidir. Dislipidemiler diyabetle sık görülen metabolik bozukluklardır. Tip 2 diyabetli olgularda stroke ve koroner kalp hastalıklarının insidansı arasında çok belirgin korelasyonlar bulunmuştur.

Kardiovasküler hastalıklar diyabetli olgularda majör ölüm nedenidir. Diyabetli hastalarda tüm mortalitenin %80' i ateroskleroz nedeniyledir. Tip 2 diyabet tanısı ilk konulduğunda hastaların %50' sinde koroner arter hastalığı saptanmaktadır. Framingham çalışmasında daha önceden tanı konmuş ve yeni tanı konmuş diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı riski benzer bulunmuştur. (Abott ve Donahue, 1988)

İnsülin direnci ya doğrudan yada indirek olarak Tip 2 diyabet ve kardiovasküler hastalıklara zemin hazırlar. İnsülin direnci doğrudan yada hiperinsülinemi yoluyla dislipidemi ve hipertansiyon gelişiminde etkilidir (Despres ve ark., 1996).

Diabetik hastalar koroner arter hastalığı için toplumla benzer risk faktörleri taşırlar.(çizelge 2.5.)

Çizelge 2.5. Genel popülasyonda koroner arter hastalığı risk faktörleri

Değiştirilemeyen	Değiştirilebilir
Yaş	Hiperlipidemi
Erkek cinsiyet	Hipertansiyon
	Sigara içimi
	Obesite
	Hiperglisemi
	Hiperinsülinemi

Dislipidemi, hipertansiyon ve obezite diabetik hastalarda daha sık bulunur. Diabetik dislipidemi olarak bilinen lipid anormallikleri trigliserid düzeyinde yükselme (VLDL artışı), HDL düzeyinde azalma, LDL düzeylerinde orta dereceli artış ile karakterizedir (Wilson ve ark., 1985; Abott ve Donahue, 1988).

Artmış glikozillenmiş hemoglobin düzeyleri yaşlı diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise glikozillenmiş hemoglobin düzeyinde %1 artışın retinopati riskini %50, koroner arter hastalığı riskini ise %10 arttırdığı gösterilmiştir (Austin ve ark., 1988; Hales ve Barker, 1992). Ayrıca mikroalbuminüri de kardiovasküler mortalite için bir belirleyicidir (Groop ve ark., 1993).

İnsülin direnci ile kardiovasküler risk arasındaki bir ilişki de plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) dir. Koroner angiografi yapıp koroner kalp hastalığı saptanmış olgularda PAI-1 düzeyleri yüksek bulunduğu için kardiovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Diabetik olgulardaki dislipidemilerde insülin direncinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. İnsülin normalde serbest yağ asitlerini azaltır. İnsülin direncinin geliştiği durumlarda plazmada serbest yağ asitleri artar, bu da trigliserid sentezini uyarır. Yüksek trigliserid düzeyleri HDL kolesterol düzeyini azaltır. Burada trigliseridden zengin lipoproteinlerin, HDL ile etkileşimi sözkonusu olmakla birlikte albüminürili hastalarda idrarla HDL kaybı da rol oynar (Athern ve ark., 1993; Groop ve ark., 1993).

Diyabetik hastalarda ateroskleroz sıklıkla artmış PAI-1 düzeyleri ve artmış trombosit agregasyonu sonucu koagülasyon eğiliminin artışıyla komplike bir hal almıştır. İnsülin düz kas hücre proliferasyonu yaparak ve kolesterol esterlerinin arterial duvarda birikmesine yol açarak ateroskleroz gelişimini uyarabilir (Fuller ve Shipley, 1980; Yenigün, 2001).

2.9. Tip 2 DM' un Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

A- Sulfonilüreler: Tolbutamid, Tolazamid, Asetohekzamid, Klorpropamid, Gliburid, Gliklazid, Glipizid, Glimepirid

B- Biguanidler: Metformin

C- Alfa glukozidaz inhibitörleri: Akarboz, Miglitol, Vogliboz

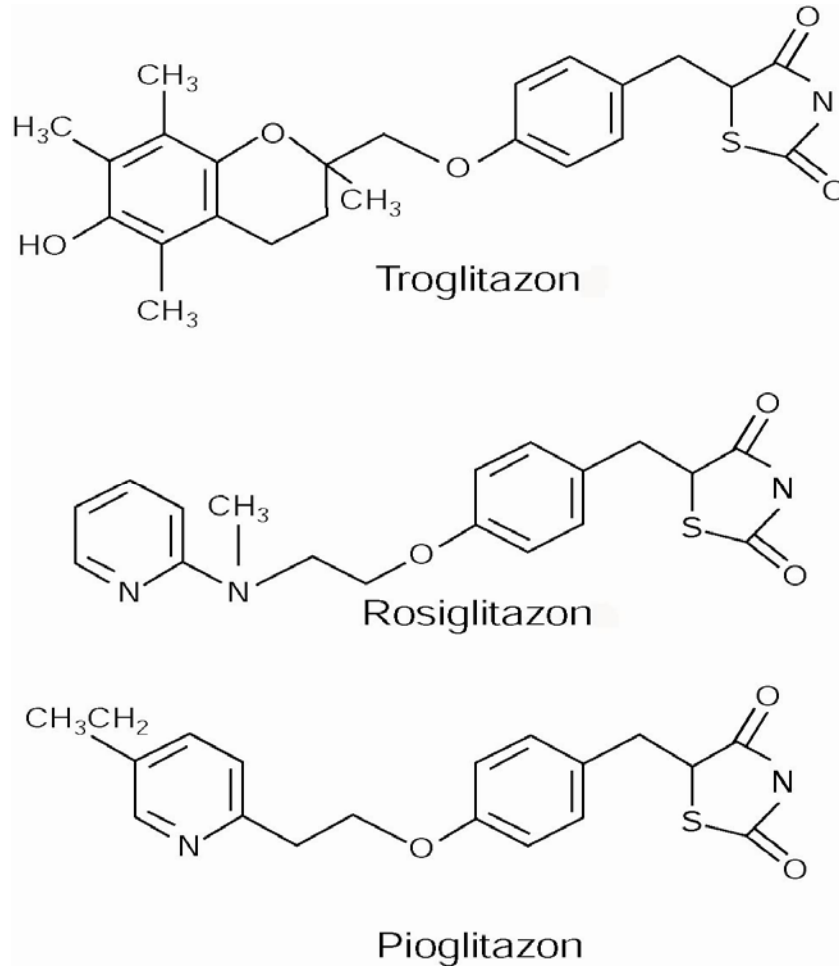
D- Tiyazolidindionlar: Pioglitazon, Rosiglitazon

E- Glinidler: Repaglinid, Nateglinid, Mitiglinid

Bu dönem projesinde Tip 2 diyabette insülin duyarlılığını arttıran tiyazolidindionlar ve metformin incelenmiştir.

3. TİYAZOLİDİNDİONLAR

Tiyazolidindionlar tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan insülin duyarlılaştırıcı ajanlardır. İnsülin direncini azaltarak glisemik kontrolü sağlarlar. Bu bileşikler ortak olarak bir tiazolidin-2-4-dion yapısına sahiptir ve her birinin farklı bir yan zinciri vardır (Hardy ve Jabbour, 2004).



Şekil 3.1. Tiyazolidindion türevi ilaçların kimyasal yapıları

Ana halka antidiyabetik etkiden sorumlu halkadır ve bu halka üzerinde yapılan substitüsyonlar genellikle antidiyabetik etkinlikten çok, ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirmektedir (Şekil 3.1). Yapılan çalışmalar, TZD' lerin, başka bir deyişle glitazonların, glukoz düzeylerini düşürücü etkinliklerini insülinin varlığında gerçekleştirdiklerini göstermektedir; Yapılan bir çalışmada insülin üretmeyen ratlarda, TZD' ler, eksojen insülin verilinceye kadar etkinlik gösterememişlerdir. Bu şekildeki etki mekanizması bu grup ilaçların "insülin sensitizers" olarak tanımlanmalarına neden olmuştur (İrat, 2004). Glitazonların antihiperglisemik etkilerinin yanısıra, lipid metabolizması, endotel fonksiyonu, oksidatif stres ve vasküler inflamasyon üzerinde de pozitif etkileri vardır (Verges, 2004).

TZD' ler 1970 lerin sonlarında lipid düşürücü ilaçlar için tarama sürecinde keşfedilmişlerdir. Ciglitazon orjinal bileşiktir: İnsülin dirençli diabetes mellitusun hayvan modelinde hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi azalttığı bulunmuştur. 1980' lerde glitazon yapısı içeren birçok türev sentez edilmiştir. Klinik kullanım için 3 TZD onaylanmıştır: troglitazon, rosiglitazon, pioglitazon.

Troglitazon pazara ilk sunulan ve Tip 2 DM' ta insülin direncinin düşürülmesinde ve hipergliseminin iyileşmesinde etkili bir ilaçtır (Saleh ve ark., 1999). Bununla birlikte nadiren idiosinkratik karaciğer (KC) toksisitesinin gelişimi ile ilişkilidir. KC yetmezliği ve ölüme yol açtığından Mart 2000 de piyasadan kaldırılmıştır (Gitlin ve ark, 1998; Watkins ve Whitcomb, 1998); Troglitazon bu önemli yan etkisi sonucunda 28 ölüm vakası ve 15 karaciğer transplantasyonuna (Lebovitz, 2002) neden olmuş bundan dolayı FDA, Parke-Davis / Warner Lambert firmasından 22 Mart 2000' de ilacı piyasalardan çekmesini istemiştir (Watkins ve Whitcomb, 1998; Vella ve ark., 1998).

Halen pazarlanmakta olan rosiglitazon(Avandia) ve pioglitazon(Actos)' un her ikisi de Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 1999 yılında Tip 2 DM tedavisi için onaylanmışlardır. Rosiglitazon

ve pioglitazon için 2 yıl kullanıldıklarında ve 2 milyondan fazla hasta tedavi edildiğinde belirgin KC toksisitesi için kanıt bulunamamıştır (Lebovitz ve ark., 2002). Karaciğerde troglitazonla gözlenen etkilere rastlanmadığından güvenle kullanılmakta olan bu TZD türevleri klinikte monoterapi şeklinde kullanılmalarının yanında sülfonilüreler, metformin ve insülin ile birlikte de kullanılmaktadır.(İrat, 2004)

Çizelge 3.1. Kullanımda olan tiyazolidindionlar (Sahilli, 2004)

	Rosiglitazon	Pioglitazon
Piyasa adı	Avandia	Actos
Firma	Glaxo Smith Kline	Tekada
Referans bileşik	BRL-49653	ADD-4833
Tabletleri	2 mg, 4mg, 8 mg	15 mg, 30 mg, 45 mg

Bu bölümde bu sınıftaki ajanlar ve bunların tip 2 diyabet tedavisindeki rolleri gözden geçirilecektir.

3.1.Farmakokinetik ve Metabolizma

3.1.1.Rosiglitazon

Rosiglitazon 2, 4 ve 8 mg'lık tabletler halinde mevcuttur ve oral biyoyararlanımı % 99' dur (Hardy ve Jabbour, 2004). Pik plazma konsantrasyonuna 1 saatte ulaşır. Yemekle birlikte alındığında pik konsantrasyona ve maksimum konsantrasyona ulaşma süresinde azalma olur. Bu etkinin klinik olarak anlamlı olmadığı anlaşılmaktadır(Freed ve ark., 1999). Oral alımdan sonra rosiglitazon plazmadan hızla uzaklaşmaktadır. Rosiglitazon'un eliminasyon yarılanma ömrü, dozdan bağımsız olarak 3-4 saattir. Tip II DM hastalarında vücut ağırlığı ile lineer olarak artan ortalama

rosiglitazon klirensi erkeklerde 2,48 l/sa, kadınlarda 2,33 l/sa bulunmuştur (Patel ve ark., 2000). Ancak cinsiyete dayalı doz ayarlamalarına gerek duyulmayacağı düşünülmektedir; cinsiyete bağlı etkililik farkının kadınlarda artmış yağ kütlesinden kaynaklandığı düşünülmektedir ve tedavi tüm hastalar için bireyselleştirilmelidir(Wagstaff ve Goa, 2002).

Dağılım hacmi 16,7 l'dir ve başlıca albumin olmak üzere % 99,8' i plazma proteinlerine bağlanır. Rosiglitazon ileri derecede metabolize edilmektedir. Ana metabolizma yolları N-demetilasyon, hidroksilasyon ve arkasından sülfat ve glukuronik asit ile konjugasyondur (Wagstaff ve Goa, 2002). Hepatik sitokrom P450 (CYP)-2C8 invitro çalışmalarda roziglitazonun N-demetilasyon ve hidroksilasyonundan sorumlu olan ana enzimdir (Baldwin ve ark., 1999). Daha az ölçüde CYP2C9 yoluyla metabolize olmaktadır. Metabolitlerinden hiçbirinin aktif olduğu düşünülmemektedir. Rosiglitazonun metabolitlerinin atılımı %64 idrarla ve %23 feçesle olur((Hardy ve Jabbour, 2004)).

3.1.2.Pioglitazon

Pioglitazonun 15, 30 ve 45 mg' lık tabletleri mevcuttur ve rosiglitazon gibi pioglitazon da oral olarak hızlı ve iyi absorbe olur (Balfour ve Plosker, 1999; Gillies ve Dunn, 2000); Açlık sırasında uygulandığında pioglitazon serumda 30 dakika içinde ölçülebilir(Hardy ve Jabbour, 2004). Pik konsantrasyona 2 saat içinde ulaşır. Pioglitazonun yemekle birlikte alınması pik konsantrasyona ulaşma süresini 3-4 saat kadar geciktirir ancak emilimini azaltmaz. Pioglitazon'un yarılanma ömrü 3-7 saattir; aktif metabolitleriyle kombinasyon halinde ise yarılanma ömrü 16-24 saattir. Sürekli serum konsantrasyonuna 7 gün içinde ulaşır. Dağılım hacmi 0,63 l/kg'dır ve %99' undan fazlası albumin olmak üzere, proteine bağlanır. Pioglitazon aktif ve inaktif metabolitlerine hidroksilasyon, oksidasyon ve konjugasyonla metabolize edilir. İnsanlarda başlıca metabolitler M-III (aktif keto türevi) ve M-IV'tür (aktif hidroksi türevi). Büyük oranda karaciğerde, sitokrom (CYP) P450 CYP2C8 ve CYP3A4 izoformları yoluyla metabolize olur (Aoyama ve

ark., 2001). İdrarla atılımı %15-30'dur ve başlıca metabolitler yoluyla olur. Pioglitazonun ve metabolitlerinin safra ve feçes yoluyla primer olarak atıldığı tahmin edilmekle birlikte kanıtlanmamıştır (Hardy ve Jabbour, 2004).

Rosiglitazon ve pioglitazon için, bozulmuş renal fonksiyonu olan bireylerde doz ayarlamasına gerek yoktur, güvenle kullanılabilirler. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda rozigitazon ve pioglitazon başlanmamalıdır.

3.2.Farmakodinamik Profil

TZD' ler esasen antilipidemik ve antihiperglisemik potansiyelleri için klofibrin asit analoglarının taranması sırasında, moleküler hedefleri bilinmeksizin geliştirilmişlerdir(Kawamatsu ve ark., 1980). Daha sonraları çekirdek hormon reseptörlerinin bir üyesi olan PPAR γ ' nın doğrudan ligandı oldukları bulunmuştur(Lehmann ve ark., 1995).

İnsülin duyarlılığını geliştirerek glisemik kontrolü sağlayan TZD' ler, lipofilik olduklarından çekirdeğe girebilirler ve Peroksizom Proliferatör Aktive edici Reseptör Gama'ya (PPAR γ) bağlanır ve onu aktive ederler; PPAR γ agonisti gibi davranırlar (Day, 1999; Schoonjans ve Auwerx, 2000).

Peroksizomlar, ökaryotik hücrede bulunan, pek çok fonksiyona sahip organellerdir. Hidrojen peroksit yıkımı dışında yağ asidi oksidasyonu, kolesterol biyosentezi ve yıkımı, gliserolipid sentezinde yer alırlar (Motojima, 1993; Vamecq ve Latruffe 1999). Çeşitli değişken yapıları kimyasallar peroksizomları proliferate edebilirler ve bunlar "peroksizom proliferatörleri" olarak adlandırılırlar(Motojima, 1993). Bu peroksizom proliferatörlerinin gen transkripsiyonundaki etkilerinde aracılık eden nükleer reseptörler 1990 yılında bulunmuştur ve peroksizom proliferatör-activated reseptörler (PPAR) adını almışlardır (Vamecq ve Latruffe, 1999; Kertsen ve ark., 2000)

Nükleer reseptörler bir ligand ile aktive olduklarında spesifik DNA parçalarına bağlanarak gen ekspresyonunu düzenleyebilmektedirler (Lopez-Liuchi ve Meier, 1998). PPAR' lar diğer nükleer hormon reseptörleri gibi öncelikle hedef genin promoter bölgesindeki spesifik bölgeye bağlanırlar. PPAR' ın da içinde bulunduğu bazı nükleer hormon reseptörleri DNA' ya Retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimer oluşturarak bağlanırlar (Rosen ve Spiegelman, 2000). Ligandın bağlanması ile transkripsiyonu aktive ederler.

Üç farklı PPAR alt tipi tanımlanmıştır:

- PPAR α
- PPAR β (δ)
- PPAR γ

PPAR α en fazla kahverengi yağ dokusu ve karaciğer olmak üzere böbrek, kalp ve iskelet kasında; PPAR β (δ) en çok barsak, böbrek, kalp olmak üzere pek çok dokuda bulunur. PPAR γ ise başlıca adipoz doku (bu reseptör ağırlıklı olarak, adiposit diferansiasyonu ve adiposit spesifik genlerin ekspresyonunun regüle edildiği adipositlerde eksprese edilir. (Adams ve ark., 1997) olmak üzere kolon, immün sistem ve retinada eksprese olur (Lopez-Liuchi ve Meier, 1998; Desvergne ve Wahli, 1999). PPAR γ insanlarda beyaz yağ dokusundan ve kemirgenlerde beyaz ve kahverengi yağ dokularından yüksek düzeyde salınır. PPAR γ izoformları kalp, vasküler düz kas, monositler, dalak, böbrek, karaciğer, barsak, adrenal ve iskelet kas dokusunda bulunmaktadır (Wagstaff ve Goa, 2002). PPAR γ mRNA düzeyi yağ dokusunda çizgili kastakinden 50 kat daha fazladır (Tontonoz ve ark., 1994). PPAR γ ' nın eksprese olduğu dokular ve etkileri çizelge 3.2.'de özetlenmiştir (Sahilli 2004).

Çizelge 3.2. PPAR γ nın doku ekspresyonu ve etkileri

Doku ekspresyonu	Temelde beyaz ve kahverengi adipoz dokuda, karaciğerde zayıf ekspresyon, tüm kaslar, barsak, makrofajlar, beta-hücre adacıkları ve hemopoetik dokular
Doğal ligandları	Çeşitli doymamış yağ asitleri ve prostaglandin metabolitleri
Sentetik ligandları	Tiyazolidindionlar ve bazı nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar. Potansiyel antidiyabetik olarak geliştirilen diğer bileşikler
Aktive edilen Genler	LPL, FATP, aP2, AçilCoA sentaz, Malik enzim, Glut-4, PEPCK
Biyolojik etkileri	Adiposit farklılaşması, yağ asidi alımı, glukoz alımı, lipogenezis
LPL:lipoprotein lipaz, FATP: yağ asidi transporter protein, aP2:adiposit yağ asidi bağlayan protein, Glut-4:glukoz transporter izoform-4, PEPCK: fosfoenolpiruvat karboksikinas	

PPAR α karaciğerde yağ asidi yıkımında yer alırken, PPAR γ yağ dokusunda yağ asitlerinin depolanmasında etkilidir. Yani PPAR α lipit katabolizması durumunda yağ asidi oksidasyonunu artırır. PPAR γ ise anabolik durumlarda adipoz dokuya etki ile lipogenezi artırır (Lopez-Liuchi ve Meier, 1998)

İnsanlarda PPAR γ ' nın üç alt tipi tanımlanmıştır:

- PPAR γ 1
- PPAR γ 2
- PPAR γ 3

Bu alt tiplerin dağılımında predominant formun PPAR γ 1 olduğu saptanmıştır. Belirgin miktarda PPAR γ 2 eksprese eden tek doku adipoz dokudur. PPAR γ 3 ekspresyonu ise makrofaj ve kolonla sınırlıdır. Normal kilolu kişilerde PPAR γ ekspresyonu subkutan yağ dokusunda fazla iken obez kişilerde

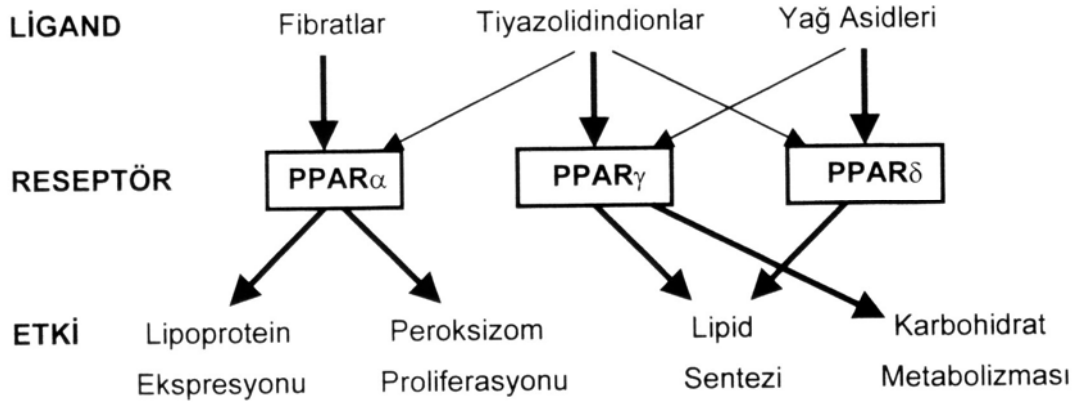
ekspresyonun visseral yağ dokusunda fazla olması ilgi çekicidir (Baloş ve ark., 2002).

PPAR' lara bağlanan doğal ve farmakolojik (sentetik) ligandlar vardır:

Doğal Ligandlar: PPAR'lara pek çok doymuş ya da doymamış yağ asitleri ve eikazonoidler bağlanabilir. Poliansature yağ asitleri PPAR γ ' yı tercih eder. Lökotrienler ve prostaglandinler gibi bazı yağ asidi türevleri, yağ asitlerinden daha yüksek afinite de PPAR'lara bağlanırlar. İnflamatuvar cevabın potent bir mediatörü olan lökotrien B4 (LTB4) de doğal ve güçlü bir ligandır .

Farmakolojik Ligandlar: Daha önce de bahsedildiği gibi, TZD' ler PPAR γ ligandlarıdır. Bunun yanı sıra bezofibrat ve klofibrat gibi fibrat türevi hipolipidemik ilaçlar PPAR α ' ya bağlanır. İndometazin, flufenamik asit, ibuprofen ve fenoprofen gibi çeşitli non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar PPAR γ ve PPAR α ' ya bağlanan ligandlardır. Ayrıca prostaglandin J2 analogları ile lökotrien B4 ve D4 analoglarının da bu reseptörlerin agonistleri oldukları saptanmıştır (Vamecq ve Latruffe, 1999; Karasu ve Arı, 2005).

PPAR' lara bağlanan ligandların metabolik etkileri Şekil 3.2.' de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. PPAR'ların aktivasyonlarının olası metabolik etkileri.(İrat, 2004)

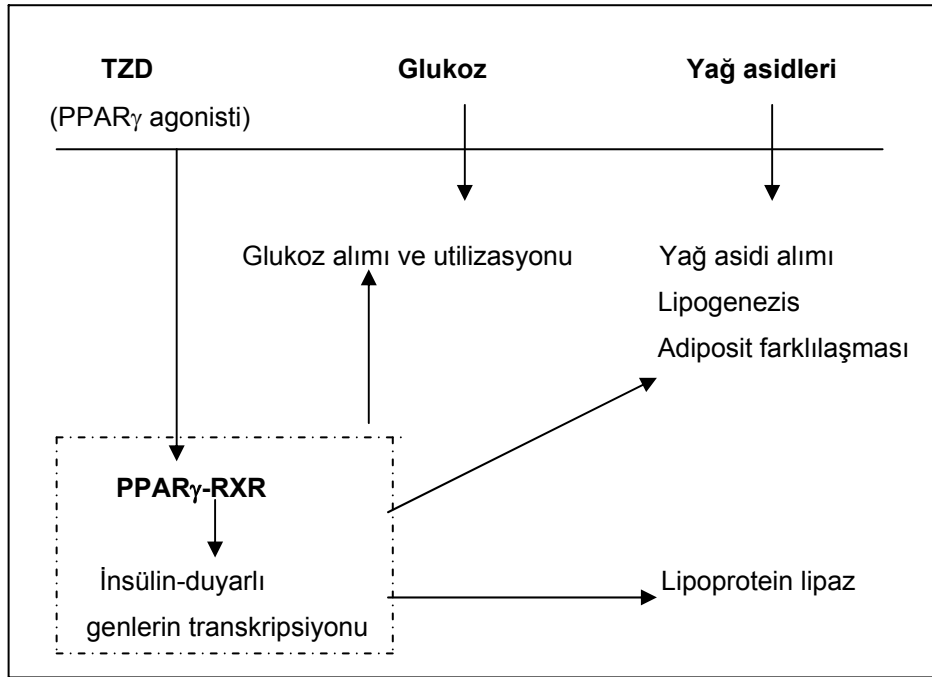
3.2.1.Etki Mekanizmaları

Retinoid X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturmakta olan PPAR γ , TZD' ler ile indüklendiği zaman, heterodimerde yapısal değişiklik meydana gelmekte ve koreseptör bileşeninin yeri değişmektedir. Bu, PPAR γ -RXR kompleksinin DNA ile etkileşimine yol açarak hedef genlerde PPRE' ye (PPAR γ yanıt elementları) bağlanmasını ve bu genlerin transkripsiyonunun değişmesine yol açar. PPRE' ler lipid metabolizması ve enerji dengesi ile ilgili durumları kodlayan, lipoprotein lipaz, yağ asidi taşıyıcı protein, adiposit yağ asidi bağlayan protein, açil-koA sentaz, malik enzim, glukokinaz ve GLUT4 glukoz taşıyıcısı gibi bazı genleri kapsamaktadır (Demberger ve ark., 1996; Spiegelman, 1998; Reginato ve Lazar, 1999). Sözü edilen genlerin transkripsiyonunun artması sonucunda glukoz metabolizması için gerekli olan çeşitli proteinlerin ya da glukoz taşıyıcılarının sentezleri artmaktadır. Ayrıca, PPAR γ reseptörlerinin TZD'ler tarafından uyarılmasıyla oluşan bir diğer fizyolojik olay ise, olgunlaşmamış yağ hücrelerinin olgunlaştırılmasıdır (İrat, 2004). İnvitro çalışmalar PPAR γ nın ektopik olarak üretiminin bir TZD' nin varlığında yağ hücresinin farklılaşmasını indüklediğini göstermiştir(Tontonoz ve ark., 1994; Hu ve ark., 1995).

İnsüline dirençli bir dizi hayvan modeli üzerine yapılan çalışmalar TZD'lerin hiperglisemi ve hiperinsülinemi düzeylerini düşürdüğünü ve karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttırdığını göstermiştir (Fujita ve ark., 1983; Fujiwara ve ark., 1988). Kan şekeri kontrolü hipoglisemi olmadan sağlanmaktadır. Serbest yağ asidi düzeyleri düşmekte ve trigliseridler azalmaktadır. Bu etkilerin hem hiperinsülinemik hayvan modellerinde hem de diabetik olmayan bazı hayvanlarda gözlenmesi glukoz düşürücü etkisinden bağımsız olarak işleyen bir mekanizmayı akla getirmektedir. Aynı zamanda TZD'lerin kan şekeri düşürerek insülin salgısını azalttığı gösterilmiştir.

TZD'lerin glukoz ve yağ metabolizması üzerine etkileri, insülin direnci ile kaynağı yağ dokusu olan serbest yağ asitlerinin veya kas dokusuna gelen trigliseridlerin aracı olduğu karaciğer ve kastaki lipid birikimi arasındaki ilişki nedeniyle önemlidir. TZD'lerin glukoz homeostazı üzerindeki etkileri bir ölçüde azalmış serbest yağ asitleri yoluyla olmaktadır ve böylece serbest yağ asitlerinin oksidasyon için glukoz ile yarıştığı Randle döngüsünü de kapsamaktadır (Henry, 1997). Serbest yağ asitleri (FFA), periferik dokularda insülinin etkisini inhibe ederek insülin direncine katkıda bulunabilmektedir. TZD'ler yağ dokusuna FFA alımını artırır ve FFA mobilizasyonunun insülinle düzenlenen inhibisyonunu arttırırlar (Hardy ve Jabbour, 2004). Beyaz adipoz dokuda tiyazolidindionların etkisinin hücresel modeli şekil 3.3.'de görülmektedir. Bu şekilde adipogenezi arttıran TZD'lerin, genelde obez olan tip 2 DM'lu hastalara tedavide sağlayacakları yarar şüphesiz de karşılanabilir. Terapötik dozlarda, kemirgen hayvan modellerinde yağlanmayı arttırdıkları ve kiloda artışa neden oldukları bilinmektedir. Bu etkilerinin, primer olarak artmış insülin duyarlılığına, daha fazla yağ hücresi diferansiyasyonuna ya da her ikisine birden bağlı olabileceği düşünülmektedir (Baloş ve ark., 2002). Hiperglisemik ve veya bozuk glukoz toleransı olan hayvan modellerinin dokularının invitro ve ex vivo doku çalışmaları (Day, 1999), TZD'lerin insüline cevap veren esas dokularda insülin duyarlılığını arttırdığını ve TZD'lerin uyardığı glukoz yıkımının öncelikle çizgili kas hücrelerinde olduğunu göstermektedir. Glukoz

kullanımında TZD aracılı artışı açıklayan iskelet kasında, adipoz dokuya oranla, eser miktarda PPAR γ vardır (Lopez- Liuchi ve Meier, 1998; Stumvoll ve Haring, 2001). Bu çelişkiyi açıklamak için TZD' lerin, yağ asitlerinin yağ dokusu tarafından alınmasını arttırarak iskelet kasından uzaklaştırdıkları hipotezi öne sürülmüştür. Böylece yağ asitlerinin sistemik kullanımının ve kas tarafından yağ asidi alımının azalması ile insülin direncinde düzelme olur. Özetle; PPAR γ aktivitesine sekonder olarak fazla enerjinin depo edilmesi insülin duyarlılığında iyileşmeye neden olur (Stumvoll ve Haring, 2001). Yani TZD' lerin hipoglisemik etkileri, hipolipidemik etkilerine sekonderdir. Ancak TZD' lerin iskelet kaslarına glukoz uptake'inin artırılmasında direkt rollerinin olduğu da gösterilmiştir (Fürnsinn ve Waldhausl, 2002).



Şekil 3.3. Beyaz adipoz dokuda tiyazolidindionların etkisinin hücresel modeli (TZD:tiyazolidindion, PPAR γ -RXR: retinoidXreseptör ile kompleks olan peroksizom proliferator aktive edici reseptör- γ)

Aynı zamanda TZD' ler insülin sinyal yollarını (fosfatidil inositol-3-kinaz gibi) aktive ederek de glukoz homeostazını olumlu etkilemektedirler (Day, 1999;

Mudalier ve Henry, 2001; Lebovitz ve Banerji, 2001; Philips ve ark., 2001; Schoonjans ve Auwerx, 2000; Murphy ve Holder, 2000). Ayrıca glikojen sentaz gibi enzimlerin aktivitelerini değiştirebilmektedirler ve kas hücreleri ve adipositlerde glukoz taşıyıcı translokasyonu arttırabilmektedirler.

Yapılan çalışmalar tümör nekrozis faktör α (TNF α)'nın insülin direncinde mediyatör olduğunu göstermektedir. TZD'ler insülin direncinin patogeneğinde rol oynayan bu adiposit sitokininin etkilerini de antagonize etmektedirler (Hardy ve Jabbour, 2004).

TZD'lerin antidiyabetik etkilerinin, hedef organları (yağ hücreleri, çizgili kas ve karaciğer hücreleri) insülinin etkisine duyarlı hale getirdiği kabul edilmektedir (çizelge 3.3.) Bu etkinin insülin bağımlı olduğu bilinmektedir. Çünkü TZD'ler insülin yokluğunda kan şekerini düşürmekte etkili değildir(Henry, 1997).

Çizelge 3.3. Tiyazolidindionların dokulardaki etkileri. (Day, 1999)

Yağ dokusu	İskelet kası	Karaciğer
↑Glukoz alımı	↑Glukoz alımı	↓Glikoneogenez
↑Yağ asidi alımı	↑Glikoliz	↓Glikojenoliz
↑Lipogenez	↑Glukoz oksidasyonu	↑Glukoz alımı
↑Glukoz oksidasyonu	↑Glikogenez	↑Lipogenez

TZD'ler nanomolar aralıkta PPAR γ ya serbest yağ asitleri veya prostaglandin türevlerini de içeren diğer PPAR γ ligandlarında gözlenenenden daha fazla afinite göstermektedir. Bununla birlikte her bir TZD'nin PPAR γ 'ya afinitesi farklıdır. İn vitro deneyler reseptörlere en yüksek afinite ile bağlanan TZD'nin rosiglitazon olduğunu göstermiştir. Rosiglitazon bu reseptörlere pioglitazondan 10 kat daha fazla affinite ile bağlanmaktadır. Pioglitazon da aynı şekilde troglitazondan 10 kat daha fazla bağlanma afinitesine sahiptir (a-Goldstein, 2002). Bağlanma afinitesi invitro biyolojik potansiyel ile doğrudan ilişkilidir ve ajanların klinik dozuna yansır (Young ve ark., 1998)

(Çizelge 3.4). Dahası TZD lerin PPAR γ nın bağlanma/aktivasyonunda invivo gücü ile plazma glukoz seviyelerinin invivo düşürülmesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Bu, sözkonusu ajanların klinik çalışmalar sırasında ortaya çıkan güvenilirlik ve etkililik profilleri arasındaki belirgin farkları açıklayabilir.

Çizelge 3.4. Tiazolidindionların dozları ve reseptör affiniteleri.

	PPAR γ reseptör affinitesi (nM)	Doz (mg)
Rosiglitazon	41±18	2-8
Pioglitazon	4830±130	30-50
Troglitazon	7970±580	200-800

3.3. Metabolik Etkiler

3.3.1 Glisemi Kontrolü Üzerine Etkileri

Amerika Birleşik Devletlerinde FDA, pioglitazon ve rosiglitazonun tip 2 diyabet tedavisinde monoterapi olarak ve metformin, sülfonilüre ya da insülinle kombinasyon halinde kullanımını onaylamıştır (Hardy ve Jabbour, 2004).

Obezite ve insulin direnci çalışmalarında kullanılan hayvan modellerinde rosiglitazon plazma glukoz ve insulin düzeylerini anlamlı ölçüde düşürmektedir. Obez ve diyabetik farelerde TZD lerin görece antihiperglisemik güçleri rosiglitazon>pioglitazon>troglitazon şeklindedir; bu da PPAR γ aktivasyonu sıralarıyla uyumludur (Wagstaff ve Goa, 2002).

TZD'ler tip 2 diyabetiklerde insülin duyarlılığını anlamlı olarak artırmaktadırlar (Miyazaki ve ark., 2002). Tek başlarına kullanıldıklarında açlık kan glukozunu ve HbA1c (glikozile hemoglobin)' yi anlamlı olarak azaltmaktadırlar ve HbA1c deki bu düşüş uzun sürelidir (Aronoff ve ark., 2000; Lebovitz ve ark., 2001; Verges, 2004). HbA1c deki düşüş, bu ilaçların

sülfonilüreler (Wolfenbuttel ve ark., 2000; Kipnes ve ark., 2001) veya metformin (Einhorn ve ark., 2000; Verges, 2002) ile kombine kullanımları sırasında da gözlenmiştir.

Diet ve fiziksel aktivitede artış ile kötü glukoz kontrolü olan Tip II DM lu hastalara verildiklerinde, rosiglitazon günlük 4 ve 8 mg dozlarda HbA1c ve açlık kan şekeri (AKŞ)' ni sırasıyla %1,2 ve 58 mg/dl ve %1,5 ve 76 mg/dl azaltır. Pioglitazon ise 15 ve 45 mg/gün verildiğinde HbA1c ve AKŞ ni %1,0 ve 39 mg/dl, %1,6 ve 65 mg/dl düşürür. Rosiglitazonla günde iki kez 4 mg'la tedavi edilen hastaların %59 unda %8 den daha az HbA1c seviyesine %30' unda ise %7 den daha az HbA1c seviyesine ulaşılmıştır. Monoterapi ile glisemi kontrolü üzerine olan bu bilgi iki TZD nin benzer etkiye sahip olduğunu gösterir. Glisemik kontrolü iyileştirmesine ilave olarak hem pioglitazon hem de rosiglitazon insülin direnç sendromunun komponentlerinin bir çoğunu iyileştirir(Olefsky, 2000; Klivewer ve ark., 2001; Lebovitz, 2001)

Günde 8 mg rosiglitazon tip 2 DM hastalarında açlık ve tokluk endojen glukoz üretimi ve tokluk glukoneogenezinde belirgin düşüşe; açlık ve tokluk glukoz klirensinde ise belirgin artışa yol açmaktadır(Kahn ve ark, 2000).

TZD'lerin antihiperglisemik etkisi yavaş gelişir; maksimum etkinin oluşması 2-3 ay alabilmektedir (Day, 1999; Mudaliar ve Henry, 2001; Lebovitz ve Banerji, 2001; Patel ve ark., 1999; Raskin ve ark., 2000; Aronoff ve ark., 2000; Miyazaki ve ark., 2001). Yani, TZD'lerin glukoz düşürücü etkileri, sülfonilüre ve metformine göre daha uzun aşamalıdır. Bazı hastalar TZD'lere çok az yanıt verir ya da hiç vermezler, bu tip bireylerde TZD tedavisinin sürdürülmesi uygun değildir. Tedaviye yanıt vermedeki sorun pankreas beta-hücre fonksiyonunun (insülin salgılanma kapasitesi) ileri derecede bozulmuş olmasıyla ilişkilidir (Sahilli, 2004).

Tip 2 diyabetli 959 hastanın dahil edildiği 26 haftalık bir çalışmada hastalara günde bir kez 4 mg ya da 8 mg ya da günde 2 kez 2 mg ya da 4 mg

rosiglitazon verilmiştir (Philips ve ark., 2001). Önceden ilaç almamış hastalarda HbA1c' deki azalma en yüksek düzeyde gerçekleşmiştir; Etki doza bağlıdır ve bazal düzeyle karşılaştırıldığında HbA1c (%) düzeyindeki değişiklik, günde iki kez 4 mg dozundaki tedavide -1,11, günde iki kez 2 mg dozundaki tedavide -0,89, günde bir kez 4 mg dozundaki tedavide -0,85, günde bir kez 8 mg dozundaki tedavide -0,8, plasebo (PBO) grubunda +0,35 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada açlık kan şekeri tedavinin dördüncü haftasında düşmeye başlamış, en düşük düzeye 8-12. haftalarda ulaşmıştır.

HbA1c seviyelerinin azalması bakımından pioglitazonun klinik etkisi çift kör bir US çalışmasında gösterilmiştir. 399 hastaya randomize olarak 7.5, 15, 30 mg/gün pioglitazon veya plasebo 26 hafta süreyle verilmiştir. Ortalama HbA1c seviyeleri pioglitazon tedavisi ile belirgin şekilde azalmıştır(Schnedier ve ark, 1999). Dört yüz sekiz hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada 26 hafta boyunca 7.5, 15, 30 ve 45 mg/gün pioglitazon veya plasebo verilmesi sonucunda, tüm hasta gruplarında bazal düzeyle karşılaştırmalı olarak ortalama HbA1c değişiklikleri sırasıyla %+0.2, %-0.3, %-0.3, %-0.9 ve plasebo grubunda %+0.7 bulunmuştur.

Tek başına bir oral antidiyabetik kullanan tip 2 diyabetik hastalarda yeterli glisemik kontrolün (Avrupa normlarına göre HbA_{1c} düzeylerinin % 6,5 ten küçük olması önerilmektedir) sağlanması ve sürdürülmesi başarısız ise, bu durumda kombine tedaviye geçilmesi düşünülmelidir (Turner ve ark., 1999). Çoğu durumda metformin, akarboz ya da bir sülfonilüre olan meglitinid ile monoterapi uygulandığı zaman istenilen glisemik kontrol sağlanamamaktadır, bu nedenle kombine tedavinin geciktirilmeden uygulanması önerilmektedir. İki farklı oral antidiyabetik ilacın kan şekerini düşürücü etkileri genellikle aditif bazen de aditiften de fazladır, bu durum kalıcı ve iyi glisemik kontrolün sağlanması açısından daha iyi bir olasılık sağlayacak ve dolayısıyla kronik diyabetik komplikasyonlar da azalacaktır (Campbel, 2000).

Rosiglitazonun sülfonilüre ve metforminle kombinasyonları araştırılmıştır. Sülfonilüre tedavisi almakta olan tip 2 diyabetli 574 hastanın dahil edildiği bir çalışmada glibenklamid, gliklazid ya da glipizide düşük doz rosiglitazon ya da plasebo eklenmiştir. Bu çalışmada günde iki kez 2 mg olan en yüksek rosiglitazon dozu 26. haftada HbA1c' de en fazla düşüşü (plasebo+sülfonilüreye göre %-1.0) sağlamıştır (Wolffenbuttel ve ark., 2000). 348 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada da metformin ve rosiglitazon kombinasyonunun tip 2 diyabette etkili bir tedavi olduğu saptanmıştır. Hastalar metformin dışındaki tüm antihyperglisemik ajanları kesmişler ve daha sonra plasebo, günde bir kez 4 mg rosiglitazon ve günde bir kez 8 mg rosiglitazon alacak şekilde randomize edilmişlerdir. 26. haftada HbA1c bazal düzeye göre, 4 mg rosiglitazon grubunda %0,56, 8 mg rosiglitazon grubunda % 0,78 azalmış ve plasebo grubunda %0,45 artmıştır (Fonseca ve ark., 2000)

Pioglitazon da sülfonilüreler ya da metforminle kombinasyon çalışmalarında glisemi kontrolünde iyileşme sağlamıştır. Sabit dozda sülfonilüre alan 560 hasta günde 1 kez 15 mg, günde 1 kez 30 mg pioglitazon ya da plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. 16 hafta sonunda HbA1c düzeyleri plaseboya göre 15 mg dozluk tedavide %0,9, 30 mg dozluk tedavide %1,3 daha düşük saptanmıştır (Kipnes ve ark., 2001). Sabit metformin tedavisine pioglitazonun eklenmesinin değerlendirildiği başka bir çalışmada 328 hasta metformin ya da plaseboyla kombinasyon halinde 30 mg/gün pioglitazon almıştır. Bazal düzeyle karşılaştırıldığında HbA1c 16. haftada pioglitazon+metformin grubunda plasebo+metformin grubuna göre %0.8 daha fazla düşmüştür (Einhorn ve ark., 2000).

Tip 2 diyabet hastalarında insülin tedavisine TZD' lerin eklenmesi de değerlendirilmiştir. İnsülin alan hastalar günde bir kez 4 mg ya da 8 mg rosiglitazon ya da plasebo alacak şekilde randomize edilmişlerdir. HbA1c

bazal düzeye göre, 4 mg rosiglitazon grubunda %0,6, 8 mg rosiglitazon grubunda %1,2 düşmüştür. Plasebo grubunda ise HbA1c' de ortalama %0.1 artış gözlenmiştir (Raskin ve ark., 2001). 16 hafta süren başka bir çalışmada da insülin+pioglitazon kombinasyonu insülinle karşılaştırılmıştır. Tip 2 diyabetli 560 hasta insülin rejimine ek olarak günde 15 ya da 30 mg pioglitazon ya da plasebo almıştır. HbA1c, İnsülin+plaseboyla karşılaştırıldığında 15 mg pioglitazon grubunda %0,73, 30 mg pioglitazon grubunda %1,0 azalmıştır (Rubin ve ark., 1999).

3.3.2.İnsülin Direnci Üzerindeki Etkileri

Plazma glukozunu düşürmesinin yanında TZD ler aynı zamanda Tip II DM lu hastalarda uygun glisemik kontrole ulaşmak için gerekli olan insülin dozunu ve veya dolaşımdaki insülin seviyelerini düşürür. İnsülin rezistansının derecesindeki bu azalma periferik glukoz uptakeinde bir artışa neden olur. Ve hepatic bazal glukoz yapımı azalır.

Tip II DM hastalarında yükselmiş plazma insulin konsantrasyonlarına rağmen başlangıca göre hepatic glukoz üretim hızı da artmıştır. Rosiglitazon uygulaması insulin direnci olan hayvanlarda insulin duyarlılığında artışa yol açmaktadır. Bu durumun yağ dokusunda artmış insulin reseptör sayıları ve glukoz transporteri GLUT4 ün artmış intrinsik aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Homeostaz Model Değerlendirme-İnsülin Direnci(HOMA-IR) kullanılarak ölçülen insulin direnci kardiovasküler hastalık gelişimiyle bağlantılıdır (Wagstaff ve Goa, 2002). Tip II DM hastalarında 12 ila 52 hafta boyunca günde 4 yada 8 mg rosiglitazonla tekli tedavi ile insulin direncinde anlamlı düzeyde düşüş kaydedilmiştir(Leonard ve ark., 2001), buna karşılık placebo yada glibenclamid alan hastalarda anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.Benzer

şekilde 26 hafta boyunca günde 2 ile 8 mg roziglitazon ile sulfonilüre veya metformin kombinasyon tedavisi insülin direncinde belirgin düşüğe yol açmıştır; buna karşılık tek başına sulfonilüre yada metformin ile anlamlı bir değişiklik kaydedilmemiştir (Leonard ve ark., 2001). Öglisemik hiperinsülinemik klemp verileri bu sonuçları kanıtlamaktadır (Wagstaff ve Goa, 2002). İnsülinle uyarılan glukoz metabolizması düşük ve yüksek doz insülin klemplerinde başlangıca göre sırasıyla %68 ve %20 gibi anlamlı oranlarda düzelmiştir ve 3 ay boyunca günde iki kez 4 mg roziglitazon alan tip II DM lu dokuz hastada insülinin lipoliz üzerindeki inhibitor etkilerine karşı periferik yağ hücrelerinin duyarlılığı %52 artmıştır. En az 24 ay süren kesintisiz tedavilerle bu etkilerin de devam ettiği görülmüştür.

3.3.3.Pankreatik İnsülin Sekresyonuna Etkileri

TZD' ler plazma insülin düzeyinde sürekli olarak bir azalmaya neden olurlar ve bu da artmış insülin duyarlılığını gösterir. Bu ajanlar direkt olarak beta hücresi insülin sekresyonunu stimüle etmese de, çalışmalar insülin direnci olan insan ve hayvanlarda normal insülin cevabını tekrar oluşturduklarını göstermektedir (Hardy ve Jabbour, 2004).

Tip II DM da beta hücre fonksiyonunda karakteristik azalmanın, insülin direncinin zararlı etkisinin bir parçası olduğu varsayılmaktadır. İnsülin direnci beta hücre sekretuar fonksiyonunu artırır ve beta hücrelerinin metabolik aktivitesini ve amilin sekresyonunu artırır. Amilinin artmış sekresyonu adacıklarda amilin depolanmasının artması ve beta hücrelerinde destrüksiyonla sonuçlanabilir. Genetik olarak programlanmış beta hücrelerinin artmış metabolik aktivitesi artmış apoptoza yol açabilir.

TZD lerin insülin direncini azaltarak Tip II DM lu hastalarda beta hücre kaybının hızını azalttığı varsayılmaktadır.

Trigliseridlerin pankreas adacık hücrelerinde birikimi, insülin direncinde beta hücre disfonksiyonuna katkıda bulunabilir. Diyabetik sıçanlarda troglitazon, adacık trigliseridlerinde, glukoz uyarısına insülin yanıtında gelişmeyle korelasyon gösteren şekilde % 52' lik bir azalmaya neden olmuştur. Obez sıçanlardaki bir çalışma rosiglitazon tedavisinin, beta hücre hipertrofisi gibi patolojik adacık hücre anormalliklerinde azalmaya ya da bunların önlenmesine neden olduğunu göstermiştir. Rosiglitazonun metforminle kombinasyonunun beta hücre fonksiyonunu, sadece metformin tedavisine göre daha fazla geliştirdiği gösterilmiştir (Hardy ve Jabbour, 2004)

3.3.4.Lipid Profil Üzerindeki Etkileri

Birçok tip 2 DM hastasında kompleks dislipidemi vardır. İnsülin direnci ve bunun sonucu hiperinsülinemi, artmış plazma trigliserit düzeyleri, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol(HDL-C, özellikle HDL-C2) düzeyleri ve küçük yoğun aterojenik düşük dansiteli lipoprotein kolesterol(LDL-C) partiküllerinin baskın olmasıyla birlikte görülebilmektedir(Thomas ve Taylor, 2001).

TZD'ler lipid metabolizmasını anlamlı olarak modifiye etmektedirler (Iozzo ve ark., 2003; Lebovitz ve ark., 2001; Wolfenbuttel ve ark., 2000; Kipnes ve ark., 2001; Fonseca ve ark., 2000; Einhorn ve ark., 2000; Verges, 2002). TZD tedavisi sırasında serbest yağ asitlerinin konsantrasyonlarında azalma da oluşur (Day, 1999; Mudalier ve Henry, 2001; Lebovitz ve Banerji, 2001; Philips ve ark., 2001; Buckingham ve ark., 1998; Verges, 2004). Hipertrigliseridemik hastalarda, plazma trigliserid (TG) düzeylerinde ve çok düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinde de azalma olabilir. Rosiglitazon ve pioglitazonun plazma kolesterol profili üzerinde farklı etkileri vardır. Rosiglitazon tedavisinin total plazma kolesterolunu artırırken beraberinde LDLc ve HDLc yi de artırma eğilimi vardır. Daha aterojenik olan düşük dansiteli LDL partikülleri azalır ve uzun dönem rosiglitazon kullanımı sırasında LDLc konsantrasyonları genellikle düşer (Wolfenbuttel ve ark.,

2000; Parulkar ve ark., 2001; Jones ve ark., 2000). Pioglitazonun total LDLc veya HDLc konsantrasyonları üzerinde çok az etkileri vardır. Plazma HDL kolesterolundeki anlamlı artış hem pioglitazon ile hem de rosiglitazon ile kaydedilmiştir (Verges, 2004). Total kolesterol / HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol / HDL-kolesterol oranları pioglitazon tarafından azaltılırken rosiglitazon tarafından etkilenmemiştir (Verges, 2004). Ek olarak rosiglitazon ve pioglitazon kullanımının, aterojenik olduğu bilinen düşük dansiteli LDL partiküllerini azaltarak LDL oranında artışı indüklediği bildirilmiştir (Brunzell ve ark., 2001; Ovalle ve Bell, 2001; Winkler ve ark., 2002).

Hayvan modellerinde rosiglitazonun sistemik lipid bulunabilirliğini belirgin şekilde azalttığı (azalmış plazma trigliserit, non-esterifiye yağ asitleri ve keton cismi düzeyleri) gösterilmiştir.

Tip II DM hastaları üzerinde yapılan klinik çalışmalarda rosiglitazon ile LDL kolesterol düzeylerinde belirgin düşüş ve ateroprotektif büyük HDL kolesterol partiküllerinde belirgin artış olduğu saptanmıştır (Wagstaff ve Goa, 2002). Başlangıçtaki LDL-C düzeyleri <160µg/l olan tip II DM hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada günde iki kez 4 mg rosiglitazon tedavisinin ilk 8 haftasında total LDL-C düzeyleri %8 artmış ve çalışmanın kalan 16 haftası boyunca stabil kalmıştır. Benzer şekilde tedavinin ilk 8 haftasında total HDL-C düzeyleri %7 artış göstermiştir (Stewart ve ark., 2001). Daha uzun süreli bir çalışmada total LDL-C düzeyleri başlangıca göre 3 ayda %6 ve 12 ayda %8 artmıştı, ancak 18 aylık rosiglitazon tedavisinden sonra başlangıç düzeyinden sadece %5 fazlaydı (Lebovitz, 2002). Bu çalışmada total HDL-C düzeyleri 18 ayda yaklaşık %17 artmıştır ve total kolesterol/HDL-C oranı yaklaşık %6 azalmıştır.

Yayımlanmış çoğu çalışmada trigliserit düzeylerinin rosiglitazon tedavisi ile başlangıca göre belirgin şekilde değişmediği görülmüştür (Wagstaff ve Goa, 2002). Philips ve arkadaşları (2001) 26 hafta boyunca günde 4 ile 8 mg

rosiglitazon alan başlangıç düzeyi normal olan hastalarda TG düzeylerinin %14 ila %21 arttığını; buna karşılık PBO alanlarda sadece %3 artış olduğunu saptamışlardır. Ancak başlangıç trigliserit düzeyleri artmış olan hastalarda 26 haftada anlamlı düzeyde bir değişiklik gözlenmemiştir. 26 hafta boyunca günde 4-8 mg rosiglitazon alan hastalarda serbest yağ asidi düzeyleri belirgin düşüş göstermiştir.

Yalnızca rosiglitazon alanlara karşı 16 hafta boyunca günde iki kez 4 mg rosiglitazona günde 10 ila 20 mg atorvastatinin eklendiği tip 2 DM a bağlı dislipidemisi de olan hastalar üzerinde yapılan randomize yöntemli çift kör bir çalışmada LDL-C düzeylerinde %33 ve 40 düşüş saptanmıştır. Tek başına rosiglitazon ile kaydedilen LDL-C dansitesi ve HDL-2C düzeylerindeki iyileşme atorvastatin eklendiğinde değişmeden kalmıştır; HDL-C düzeyleri ise %6-7 artmıştır (Stewart ve ark., 2001).

Tip II DM hastalarında 4 ay boyunca günde 2 ile 8 mg rosiglitazon ve 15 ila 45 mg pioglitazonun karşılaştırıldığı bir çalışmada HDL-C düzeylerinde benzer artışlar görülmüştür(Khan ve ark., 2002). Total kolesterol ve LDL-C düzeyleri pioglitazon alanlarda belirgin düşüş göstermiştir; trigliserit düzeyleri de pioglitazon ile büyük ölçüde düşmüştür.

45 mg pioglitazon(n=30), 8 mg rosiglitazon(n=36) ve 600 troglitazon (n=35) verilerek karşılaştırılan bir çalışmada 2-4 aylık tedaviden sonra bu üç ilaçtan pioglitazon kan lipid profiline en yararlı etkisi olan olmuştur. Ortalama HDL seviyeleri pioglitazonla %12,8 troglitazonla %3,2 ve rosiglitazon ile %1,1 artmıştır. Ortalama LDL kolesterol seviyelerinde pioglitazonla %1,1 lik bir azalma tersine troglitazonla %6,6 ve rosiglitazonla ise %11,2 lik bir artış olmuştur. Pioglitazon verilen hastalarda ortalama trigliserid seviyelerinde %10,1 düşüş olurken tersine troglitazonla %2,2 azalma ve rosiglitazonla %27 lik bir artma olmuştur(King, 2000).

Daha önce troglitazonla tedavi edilen tip 2 diyabetli 144 hastayı içeren bir çalışma, pioglitazona ya da rosiglitazona geçişin etkilerini değerlendirmiştir. Önceki troglitazon tedavisine göre rosiglitazon, trigliserid düzeylerini yükseltirken pioglitazon düşürmüştür. Ayrıca pioglitazon LDL' yi düşürürken rosiglitazon LDL' yi hafifçe yükseltmektedir. Her iki ilacın da troglitazondan sonra HDL üzerinde önemli etkilerinin olmadığı görülmüştür (Gegick ve Altheimer, 2001).

Bir başka çalışmada, tip 2 diyabetli 408 hastada 45 mg pioglitazonun 26 hafta sonunda, HDL düzeyleri 35 mg/dL' den az olan hastalarda HDL' yi %31.6 arttırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada bazal HDL düzeyleri 45 mg/dL' den fazla olan hastalarda pioglitazon tedavisi HDL düzeylerini %12.9 arttırmıştır (Prince ve ark., 2001).

3.3.5.Kalp ve Damarlar Üzerindeki Etkileri

3.3.5.1.Kardiyak Yapı ve Fonksiyon Üzerindeki Etkileri

TZDler ile ilgili 1 yılı bulan elektrokardiyografik çalışmalarda sol ventrikül kitlesi ya da kardiyak outputla ilgili istenmeyen etkiler oluşturmamıştır. Diyabet/obezite hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarla, rosiglitazonun, normal ve diyabetik sıçan kalplerinde iskemi/reperfüzyon hasarını önlediğini, diyabetik sıçan kalplerinde stresin aktive ettiği protein kinaz yolunun aktivasyonunu önlediğini, ve apolipoprotein E eksikliği olan farelerde ateroskleroz gelişimini engellediğini göstermiştir. Oniki ile 52 hafta süreyle günde 2 kez 4 mg rosiglitazon alan tip 2 DM hastalarında kalp yapı ve fonksiyonu (sol ventrikül kütlesi, ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu volümü) olumsuz etkilenmemektedir. Tip 2 DM hastası 16 kişiye 6 ay süreyle günde 8 mg rosiglitazon verildiğinde adenosine yanıt olarak myokard kan akımı (sağlıklı gönüllünükine yakın) artmıştır (Wagstaff ve Goa, 2002).

3.3.5.2.Kan Basıncı Üzerindeki Etkileri

Son veriler PPAR γ 'nın insanlarda kan basıncının kontrolü ile ilişkili olduğu yolunda kanıt sağlamıştır (Barroso ve ark., 1999). Zucker yağlı sıçanlarında rosiglitazon hipertansiyon gelişimini önlemiştir. Bir klinik çalışmanın özetinde 52 hafta boyunca günde iki kez 4 mg rosiglitazon alan tip 2 DM lu 66 hastada ambulatuvar diyastolik kan basıncının (DKB) belirgin sistolik kan basıncının (SKB) ise çok az düştüğü buna karşılık glibenklamid alan 63 hastada DKB de değişiklik görülmediği ancak SKB nin belirgin şekilde yükseldiği bildirilmiştir. Kan şekeri kontrolü her iki grupta da benzer bulunmuştur. En az 100 hafta süren rosiglitazon tedavisi ile DKB de düşüşün süreklilik kazandığı kaydedilmiştir (Wagstaff ve Goa, 2002)

3.3.5.3.Koagülasyon Üzerindeki Etkileri

Plazminojen-aktivatör inhibitör-1(PAI-1) düzeyleri, Tip2 DM hastalarında sağlıklı kişilere göre daha yüksektir. Rosiglitazon, insan subkutan yağ hücrelerinde in vitro insulin aracılı PAI-1 salımı artışını baskılamaktadır (McTernan ve ark., 2001). PAI-1 antijeni düzeyleri ve aktiviteside 26 hafta süreyle günde 2 kez 4 mg rosiglitazona ek olarak günde 2 kez 10 mg glibenklamid alan tip 2 DM hastalarında, tek başına glibenklamid alan hastalara göre daha fazla azalmıştır. Bu da fibrinoliz üzerinde yararlı bir etkiyi düşündürmektedir (Goldstein ve ark, 2000)

3.3.5.4.Arterial İnflamasyon, Ateroskleroz ve Endotel Fonksiyonu Üzerindeki Etkileri

C-reaktif protein ve matriks metalloproteinaz (MMP)-9 gibi kardiyovasküler risk göstergeleri rosiglitazon ile azalmaktadır. Bu etkiler kardiyovasküler komplikasyonlar açısından uzun dönemde olumlu anlamlar taşıyabilir.

Örneğin MMP-9 un aterosklerotik plakların rüptüründe rolü olduğu gösterilmiştir.

Zucker yağlı sıçanları üzerindeki çalışmalarda roziglitazonun insulin ve asetilkolinin endotel aracılı gevşetici yanıtları üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada insulin direnci olan hastalarda 12 hafta süreyle günde 4 ile 8 mg roziglitazon tedavisi plazmada endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitorü olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA) düzeylerini azaltmıştır (Wagstaff ve Goa, 2002).

Vasküler düz kas hücrelerinde, endotel hücrelerde ve makrofajlarda da bulunan PPAR γ aktivasyonunun aterosklerotik süreç basamaklarını direkt olarak etkilediği çok sayıdaki çalışma ile gösterilmiştir. Bu etkilerin çoğu antiaterojeniktir. Etkilerin çeşitliliği çizelge 3.5.' de görülebilir.

Çizelge 3.5. Vasküler duvarda PPAR γ aktivasyonunun etkileri
(Hardy ve Jabbour, 2004)

Biyolojik Etki	PPARγ aktivasyonunun etkisi	Çalışılan ajan/doku
VSMC		
VSMC apoptozisi	Stimülasyon	PIO /sıçan
VSMC proliferasyonu	İnhibisyon	TRO,PIO/sıçan
VSMC migrasyonu	İnhibisyon	TRO/insan
Anjiyotensin II tip 1 reseptör ekspresyonu	İnhibisyon	TRO,PIO/insan
Matriks metalloproteinaz 9'un aktivasyonu	İnhibisyon	TRO/ insan
Endotel Hücreler		
VCAM-1 ve ICAM-1 adhezyon moleküllerinin ekspresyonu	İnhibisyon	TRO/insan
Monoasitler/Makrofajlar		
Makrofaj apoptozisi	Stimülasyon	ROSI/insan
Sitokin aktivasyonu (TNFalfa, IL-1beta, IL-6)	İnhibisyon	TRO/insan
Okside olmuş LDL' nin alımı	Stimülasyon	ROSI/insan

Şimdiye kadar gerçekleştirilen in vivo çalışmalar TZD lerle tedavinin hayvan ve insan damar yapıları üzerinde yararlı olduğunu göstermektedir.

TZDlerin vaskuloprotektif etkilerinin çoğu insulin rezistansını kırıcı/antihiperglisemik etkilerinden bağımsız olarak (direkt) ortaya çıkmaktadır. "*Pleiotropik etkiler*" olarak adlandırılan bu etkiler özellikle antiaterosklerotik/düz proliferasyonunu önleyici etki açısından son derece ilgi çekicidir ve bu konudaki klinik araştırmalar devam etmektedir. Bu yönde, kardiyovasküler sonuçları değerlendirecek büyük randomize çalışmalara

gerek vardır. Yapılan bir insan çalışmasında 3-6 aylık pioglitazon tedavisi sonrasında karotis ultrasonu ölçümlerine göre karotis arteri intimal media kalınlığında anlamlı bir azalma bulunmuştur (Schneider ve shaffer, 2000). TZDlerin koroner tıkanmaya balon kateter ile müdahaleden sonra, koroner stent implantasyonlarından sonra hasarlanan bölgelerde oluşan intimal hiperplaziyi önledikleri gösterilmiştir. Bu bulgular TZDlerin Tip2 diyabetik hastalarda anjiyoplasti ya da stent uygulanmasından sonra oluşabilecek restenozisi azaltabileceğini göstermektedir (Bruemmer ve Law, 2003).

3.3.6.Polikistik Over Sendromunda Etkileri

Polikistik over sendromu menstrüel düzensizlikler, infertilite, hiper androjenizm, obezite ve insülin direnciyle karakterizedir. TZD ler insülin rezistansını azalttığından onların insülin rezistansı ile ilişkili diğer durumların tedavisinde de yararlı olacağı beklenmektedir. Bu sendromda reproduktif ve metabolik anormalliklerin iyileştiği görülmüştür.

3.4.İstenmeyen Etkiler

Rosiglitazon ve pioglitazonla gözlenen en önemli yan etkiler sıvı retansiyonu, periferik ödem ve kilo alımıdır(Lebovitz ve Banerji, 2001). Hepsi doz-bağımlı etkilerdir. İdiyosinkratik hepatotoksisite gözlenmemiştir.

3.4.1.Vücut Ağırlığı ve Yağ Dağılımına Etkileri

TZD verilen hastalarda, 26-52 ayda yaklaşık 1-3 kg alma eğilimi gözlenmiştir. Kilo alma profili tedaviye metformin eklendiğinde hafiflemektedir. Kombine tedavilerde 26. haftalarda bu değer metforminle 0.8-2.1 kg, sülfonilüre ile 1.8-2.7 kg, insülin ile 2.3-5.4 kg olarak saptanmıştır. Kilo alımı tedavinin 12 haftasından sonra stabilize olmaktadır. TZD tedavisi ile ilişkili kilo alımının, yağ dokusundaki artış ve sıvı retansiyonundan kaynaklandığı

düşünülmektedir (Kliewer ve ark., 2001; Wilson ve ark.,2001). Total vucut yağında belirgin bir artış ve deri altı yağ doku kütlesinde artış olur, viseral yağ dokusu genellikle etkilenmez (Akazawa ve ark, 2000; Lebovitz ve Banerji, 2001; Mayerson ve ark., 2002)

3.4.2.Sıvı Retansiyonu ve Ödem

Sıvı retansiyonunun kapiler permeabilitedeki artıştan kaynaklandığı ve PPAR γ reseptörünün aktivasyonu ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Hemodilüsyon nedeniyle hematokrit ve hemoglobin konsantrasyonlarında hafif düşmeler oluşur (0,6 gr/dl ve %2,8) (Aranoff ve ark., 2000; Lebovitz ve ark., 2001) TZDlerin plazma volümünün genişlemesine etkisi genellikle tedavinin ilk 12 haftasında görülür ve muhtemelen 6. ayda stabilize olur. Hastaların % 3-5 inde hafiften orta dereceye kadar periferik ödem oluşur (Aranoff ve ark., 2000; Lebovitz ve ark., 2001; Lebovitz ve Banerji, 2001). Genellikle tedavinin bırakılmasını gerektirmez. Nadiren ciddi ödem gelişebilir. Bu durumda TZD kesilmelidir. İnsülin ve pioglitazonla birlikte tedavi edilen hastalarda ödem oluşma sıklığı %15 'e kadar yükselir (Lebovitz ve Banerji, 2001). Ödem kıvrım diüretiklerine az yanıt vermektedir. Doz düşürüldüğünde hafifler. Sınırdaki konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda plazma volümü belirgin bir şekilde artarsa klinik olarak yetmezlik gelişebilir. Kalp hastaları TZDlerin ödem oluşturucu etkilerine daha duyarlıdır. Sınıf III ve sınıf IV konjestif kalp yetmezlikli hastalarda TZD kullanılması önerilmez. Sınıf I ve II hastalarda tedaviye düşük dozlarla başlanabilir, ancak iyi bir izleme ile doz yavaş olarak arttırılmalıdır (Hollenberg, 2003)

3.4.3.Karaciğer Fonksiyonuna Etkileri

TZD tedavisi öncesi ve sırasında karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi gerekir. Bu durum troglitazon ile elde edilen kötü deneyimlerden kaynaklanmaktadır. Kullanımına, tedavi sırasında nadir fakat bazen ortaya

çıkan fatal idiyosenkratik hepatotoksisite nedeniyle son verilmiştir (Bailey, 2000; Scheen, 2000). Uzun süreli klinik çalışmalarla rosiglitazon ve pioglitazonun hepatoselüler hasar oluşturmadığı anlaşılmıştır. Ancak, hepatik bozukluğun bulunması veya alanin transaminazın (ALT) normal düzeylerinin 2,5 kat üzerine çıkması gibi karaciğer enzimlerindeki artışlar, TZD terapisi için kontraindikasyondur. Tedavinin ilk 12 ayında ALT nin her 2 ayda bir, daha sonra ise periyodik olarak kontrol edilmesi gerekir. ALT düzeyleri normal seviyenin 3 katını aştığı zaman veya karaciğer hastalığı geliştiğine ilişkin klinik bulgular oluştuğunda tedaviye son verilmelidir (Bailey, 2001).

3.5.İlaç Etkileşimleri

Rosiglitazon hemen hemen tamamen karaciğerde P450 CYP2C8 izoformu tarafından metabolize edilmektedir. Bu izoform az sayıdaki ilacı metabolize (örn. cerivastatin ve paclitaxel) etmektedir. Genel olarak, etkileşim oluşma olasılığı küçüktür (Avandia, 2000). Pioglitazon ise karaciğerde P450 nin çeşitli izoformları ile metabolize olmaktadır, bunların arasında CYP2C8 ve CYP3A4 vardır (Actos, 1999). CYP3A4 ile metabolize olan oral kontraseptifler, kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokerleri ve bazı statinler gibi ilaçlarla olası etkileşimler ortaya çıkabilir.

Dolaşımdaki rosiglitazon ve pioglitazonun hemen hemen tamamı plazma proteinine (albümin) bağlanır, fakat bu ilaçların konsantrasyonları, diğer plazma proteinlerine bağlanan maddelerle klinik düzeyde anlamlı etkileşim oluşturacak kadar yeterli düzeylerde olmamaktadır. TZD'lerin diğer oral antidiyabetik ilaçlarla kombinasyonu sadece hipoglisemi olasılığını artırır.

4. METFORMİN

Biguanid türevleri olan metformin ve fenformin T2DM tedavisi için kliniğe 1957 yılında girmiştir. Laktik asidozla olan güçlü ilişkisi nedeniyle fenformin 1970'lerin sonlarında piyasadan çekilmiştir. Metformin ise bir çok ülkede kullanılmaya devam ederken 1995 yılına dek ABD' de kullanımına izin verilmemiştir. Metformin'in özellikle insülin duyarlaştırıcı etkinliği anlaşıldıktan sonra değeri daha fazla anlaşılmış ve yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle TZD'lerin klinik kullanıma girmesiyle metforminin T2D tedavisindeki yeri yeniden değerlendirilmiş ve TZDlerle birlikte kombine kullanımının getirdiği avantajlar bu ilaca daha fazla değer verilmesine neden olmuştur. Metformin günümüzde özellikle Tip2Diyabetik obez hastalarda tedavide ilk seçilen ilaç olarak yerini korumaktadır. (Seufert J, 2004; Goodarzi 2005)

4.1. Piyasadaki Preparatları:

Formülasyon	Doz
Metformin (Glucophage®)	500 mg, 850 mg, 1000mg
Metformin oral solüsyon (Riomet®)	500 mg/5ml
Metformin SR (Glucophage XR®)	500 mg, 750 mg
Gliburide + Metformin (Glucovance®)	1.25/500 mg, 2.5/500mg, 5/500 mg
Glipizid + Metformin (Metaglip®)	2.5/250 mg, 2.5/500mg, 5/500 mg
Rosiglitazon + Metformin (Avandamet®)	500/1mg, 500/2mg, 500/4 mg, 1000/2 mg, 1000/4 mg

4.2. Etki Mekanizması:

Klinik çalışmalarla etkinliği iyi bir şekilde kanıtlanmış olan metforminin kan glukozunu düşürücü ve zayıf insülin duyarlaştırıcı etki mekanizmaları çok iyi anlaşılammıştır. Metforminin pankreas beta hücrelerine ve insülin salgılanmasına direkt bir etkisi bulunmamaktadır, o nedenle hipoglisemi oluşturmaz. Metforminin en iyi anlaşılın etkileri karaciğerde glukoneogenezi azaltarak periferik dolaşıma daha düşük miktarda glukoz çıkışına neden olması (hepatik insülin direncinde azalma ile sonuçlanır), ve ayrıca kas ve adipoz dokularda glukoz uptake' ini artırmasıdır. Ek olarak, az da olsa barsaktan glukoz absorpsiyonunu artırdığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Periferde insülin duyarlaştırıcı etki mekanizması iyi bilinmemektedir, ancak periferik dokularda insülinin etkinliğini reseptör sonrası olaylar düzeyinde arttırdığı sanılmaktadır. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini artırdığına ilişkin bulgular vardır. Tedavi sırasında insülin düzeylerini TZDlere oranla daha az azaltır. Plazma lipit profiline orta derecede etkilidir. Kilo kaybı oluşturur (ortalama 2-3 kg) ve bunu iştahı azaltarak sağladığı düşünülmektedir. İnsülin direncini bu yolla da düşürdüğü kabul edilmektedir. O nedenle obez diyabetiklerde kullanımı tercih edilir (Hundal ve ark., 2000; Rodn ve ark., 2001)

Metforminin klinik etkinliği UKPDS34 çalışmasında detaylı olarak gösterilmiştir (UKPDS34). Registry çalışmalarında Tip 2Dik obez bireylerde 29 haftalık metformin tedavisi plasebo ile tedavi edilen kontrollerle karşılaştırıldığında HbA_{1c} yi %1.8 ve açlık kan şekerini 58 mg/dl azaltmıştır. Glukoz düşürücü etkisi çok yüksek HbA_{1c} ve AKŞ değeri olanlarda en yüksek bulunmuştur.

UKPDS de 342 yeni tanı konmuş tip 2 diabetli hasta metformin tedavisi verilerek 10.7 yıl izlenmiştir. Metformin tedavisinin ilk 5 yılında ortalama HbA_{1c} seviyeleri %6.7 idi. Aynı zaman diliminde konvansiyonel kontrol grubunda bu değer % 7.5 idi. 2. ve 3. 5 yıllık periodlarda metformin ile tedavi

edilen grupte HbA1c % 7.9 ve kontrol grubunda ise %8.3 idi. Metformin ve konvansiyel kontrol grubunda ortalama fark % 0.6 dır. Metformin tedavisinde kilo alımı olmamış, açlık plazma insülin seviyeleri azalmış ve belirgin bir hipoglisemi olmamıştır.

Metabolik sendromun tüm yada bazı komponentlerini iyileştiren bir ilacın makrovasküler hastalığı azaltması umulmaktadır. UKPDS'nin majör bulgularından biri metforminle tedavi edilen kilolu tip 2 diyabetik hastaların myokard infarktüsü riskini %39 ve diyabetle ilişkili ölümleri %42 azaltmasıdır.

Aşağıda metforminin etkileri özetlenmiştir (Goodarzi M, 2005)

İyi bilinen etkiler

Glisemik kontrolün sağlanması

Trigliseritte azalma

Total kolesterolde azalma

LDL-kolesterolde azalma

Kilo kaybı

İnsülinde azalma

Tam kanıtlanmamış etkiler (izole bulgular)

Kan basıncında azalma

HDL-kolesterolde artma

Fibrinolitik aktivitede artış (PAI-1 de azalma)

Platelet agregasyonunda azalma

Fibrinojen düzeylerinde azalma

C-reaktif proteinde azalma

Çizelge 4.1'de Metformin ile TZDlerin metabolik etkilerindeki farklılıklar özetlenmiştir.

Çizelge 4.1. Metformin ile TZDlerin metabolik etkilerindeki farklılıklar (Seufert ve ark. 2004)

Çalışma	Etki	TZD	MET
İn vitro			
Kardiyovasküler sistem	Düz kas hücre proliferasyonu	+	-
Hayvan			
Lipoprotein metabolizması	LDL oksidasyonu	+	-
	TG düzeyleri	+	-
	SYA düzeyleri	+	-
Klinik			
İnsülin duyarlılığı/ beta hücre fonks.da iyileşme	İnsülin duyarlılığı/periferik glu.kullanımı	++	(+)
	Çizgili kasda glukoz uptake'i	++	-
	Kardiyak kasda glukoz uptake'i	++	-
	Subkutan yağ dokusunda glukoz uptake'i	++	-
	Açlık insülin ve C-peptid düzeyleri	+	(+)
	Postprandiyal insülin düzeyleri	(+)	-
	Adinopektin düzeyleri	++	-
Glukoz metabolizması	Açlık kan glukozunda düşme (mono ve kombine tedavi)	++	-
	Diyebette ilerleme: HbA _{1c} artışı/yıl	+	(+)
	Lipit metabolizması	SYA (bazal ve postprandiyal) ve TG düzeyi	+
Lipit metabolizması	HDL-C düzeyi	+	(+)
	LDL-partikül büyüklüğü	+	(+)
	Viseral yağ	+	-
Kardiyovasküler sistem	Vazodilatasyon	+	-
	Üriner albümin/kreatinin oranı	+	-
	Adezyon molekülleri (e-selektin)	+	-
	Kardiyovasküler risk faktörleri(PA1-1, CRP)	++	-
	Kardiyak güvenirlilik	+	+

+ / ++ : pozitif/ kuvvetli pozitif etki,

- : etkisiz ya da negatif etki,

(+) : değişken ya da anlamlı olmayan etki

4.3. Farmakokinetiği ve Metabolizması

Metformin ince barsaktan yavaş ve kısmen emilir. Açlık durumunda alınan 500 mg lık bir tablettten %50-60 ı emilir. Yemekle alım absorpsiyonu azaltır ve geciktirir. Doruk plazma konsantrasyonuna alımı takiben 1-2 saat içinde ulaşır. Metformin plazma proteinlerine bağlanmaz. Plazma yarılanma ömrü 1.5-4.9 saattir, metabolize olmaz ve hızla böbrekten atılır. Tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolde metforminin etkisini araştıran doz-cevap çalışmaları hergün 1750-2000 mg dozlarında maksimal etkinin olduğunu göstermiştir .Metformin günde iki yada üç kez gastrointestinal yan etkilerini azaltmak için yemeklerle birlikte verilir. Yavaş salınımlı preparatı da hazırlanmıştır ve günde 1 kez alınır.

4.4. Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar

Yan etkiler ve kontrendikasyonlar aşağıda özetlenmiştir. Laktik asidoz nadiren görölmesine karşın metformin tedavisinde en ciddi yan etkiyi oluşturmaktadır. 20 aylık tedavi süreci içinde 9875 hastadan sadece bir tanesinde laktik asidoz gözlenmiştir. Laktik asidoz oluşan hastaların çoğunda böbrek yetmezliği bulunduğu ve ilacın atılımının azaldığı saptanmıştır. Karaciğer hastalığında da laktat metabolizması bozulduğundan ve laktat birikimi oluşabileceğinden böyle hastalara metformin verilmemelidir. Laktik asidoz geliştiğinde ölüm oranı %50 gibi büyük değerlere ulaşmaktadır.

4.4.1. Yan Etkileri:

Gastrointestinal: diyare, abdominal dolgunluk, kramp, anoreksi

Laktik asidoz (% 0.001)

Metalik tat

Serum Vit B₁₂ düzeylerinde düşme (malabsorpsiyon)

4.4.2. Kontrendikasyonlar:

Böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin>1.4 mg/dl)

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Laktik asidoz

Alkolizm

Kardiyovasküler kollaps (hipoksik durum)

Akut myokard infarktüsü

Konjestif kalp yetmezliği

Büyük cerrahi girişim

Kronik pulmoner hastalıklar

Periferik damar hastalıkları

Kusma ve diyare ile görülen gastrointestinal rahatsızlık

5.SONUÇ ve ÖNERİLER

Tip 2 diyabetik bireylerde hastalığın ilk dönemlerinde uygulanan diyet kontrolü ve ekzersiz metabolik bozuklukları düzeltse de ilerleyen zaman içinde farmakolojik tedavinin başlatılması kaçınılmaz olmaktadır. Tip 2 diyabetin tedavisi yıllar boyu sülfonilüreler ve metformin ile yapılagelmiştir. Son yıllarda tedaviye pankreasdan insülin salgılanmasını sağlayan, sülfonilürelerden farklı yapıdaki ilaçlar, repaglinid ve nateglinid de katılmıştır. Alfa-glukozidaz inhibitörleri de zaman içinde tedavideki yerlerini almışlardır.

Tip 2 DM bireyin yaşam kalitesini bozması, morbidite ve mortaliteyle sonuçlanan ciddi kardiyovasküler problemlere neden olması ve son yıllarda tüm dünyada görülme sıklığının epidemi boyutlarına ulaşması nedeniyle giderek artan bir biçimde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Tip 2 DMde güncel tedavi stratejisi hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve öteki vasküler risk faktörlerinin azaltılarak kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesine yöneliktir. İnsülin rezistansını etkilemeyen ilaçlar ileri dönemde glisemi kontrolünde yetersiz kaldıklarından kardiyovasküler komplikasyonları efektif bir biçimde önleyememektedirler. İnsülin duyarlılık artırıcı TZD'lerin kliniğe girmesiyle tedaviye yeni bir boyut getirilmiştir. Henüz uzun süreli geniş kapsamlı klinik çalışmalar sonlanmasa da kliniğe girmelerinden bu yana günümüze kadar elde edilen veriler bu ilaçların kardiyovasküler komplikasyonları azalttıkları yönündedir. Öte yandan, zayıf insülin duyarlılık artırıcı özelliğe sahip ve tek başına kullanımda yararlı etkileri kanıtlanmış metforminin de TZD'lerin kliniğe girmesiyle oral tedavideki yeri, rolü ve TZD'lerle birlikte kullanımı yeniden değerlendirilmektedir. Günümüzde metformin ile TZD kombinasyonu tip 2 DM'nin erken dönem tedavisinde neredeyse seçeneksiz olarak önerilmektedir. Bu iki ilacın farklı mekanizmalarla insülin rezistansını kırmaları bu yönde sinerjik etki oluşturmalarını sağlamakta, doz düşürülmesine olanak sağlayarak yan etkiler azaltılmakta, ve en önemlisi de TZD'lerin pankreası koruyucu etkileri düşük dozlarla da devam ettirilebilmektedir. Metformin TZD'lerin kilo aldırıcı etkilerini de kompanse edebilmektedir. Piyasaya yeni sunulan kombine preparatlar (metformin + rosiglitazon ya da pioglitazon) hasta uyuncunu sağlama yönünden de iyi bir gelişmedir.

Öte yandan, TZD'lerin doğrudan ("*pleiotropik etki*") damar duvarına etki ile aterogenezisi önleyebildiklerinin gösterilmesi bu ilaçların hem tip 2 DM, hem de metabolik sendromlu hastalardaki kardiyovasküler komplikasyonlarda ek yararlar sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu yöndeki klinik çalışma sonuçlarının da bir kaç sene içinde açıklanması beklenmektedir. Gelecekte TZD'lerin diyabete (obesite/insülin rezistansı) olgularında kullanımları onaylandığında belki de bu ilaçlarla tip 2 DM görülme sıklığında önemli düşüşler kaydedilebilecektir. Tip 2 diyabetik hastaların hekime başvuruları ne yazık ki çok geç dönemde, genelde %50 sinde kronik komplikasyonlar geliştikten sonra, olduğu göz önüne alındığında bu konunun da önemi anlaşılabilir.

ÖZET

Tip 2 Diyabet Tedavisinde İnsülin Duyarlılık Artırıcı İlaçların Yeri

Hastanın yaşam kalitesini bozmasının yanısıra, kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle mortaliteyle sonuçlanan ve tüm dünyada görülme sıklığı epidemik boyutlara ulaşan Tip 2 diyabet tedavisinde uygulanan stratejiler hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve öteki vasküler risk faktörlerine birlikte müdahaleyi hedeflemektedir. İnsülin duyarlılığını artırmaları nedeniyle tiyazolidindion grubu ilaçlar (TZD) kliniğe girer girmez tip 2 diyabet tedavisine yeni bir boyut kazandırmışlardır. Glitazonlar olarak da bilinen bu grup ilaçlar (pioglitazon ve rosiglitazon) PPAR-gama reseptörlerini uyararak insülin duyarlılığını artırır. Etketif bir biçimde glisemik kontrol sağlarken aynı zamanda dislipidemi, hipertansiyon, ve endotel disfonksiyon üzerinde olumlu etkiler oluştururlar. İnsülin duyarlılığının bu ilaçlar tarafından artırılması pankreastan insülin salgılanmasını da makul ölçülere indirerek beta hücrelerin ömürlerinin uzamasını sağlamaktadır. Hem insülin rezistansını hem de bununla bağlantılı olarak hiperglisemiyi düzelttiklerinden TZD' lerin mikro ve makro vasküler komplikasyonları önleme potansiyelleri bulunmaktadır. Bu konudaki geniş ölçekli, uzun süreli klinik çalışmalar devam etmektedir. Öte yandan, yıllardır Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan biguanid türevi metformin TZD' lere farklı mekanizma ile insülin duyarlılığını artırmakta, ne var ki bu etkisi TZD' lere oranla daha zayıf kalmaktadır. TZD' ler pankreas beta-hücre fonksiyonu, lipid metabolizması ve öteki diyabetik kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle metformine göre daha üstün gözükümlerler. İnsülin duyarlılık artırıcı mekanizmaları farklı olduğundan tedavide seçim yaparken hangisinin daha yararlı olabileceği dikkatli bir şekilde tartılmalıdır. Metformin başlangıçta iyi bir glisemik kontrol sağlarken aynı zamanda obez diyabetiklerde kilo kaybına da yardımcı olmaktadır, ne var ki hastalığın ilerlemesiyle birlikte metforminle tek başına yeterli glisemik kontrolün sürdürülmesi mümkün olmamaktadır. Veriler bu konuda TZDlerin daha üstün olduğunu göstermektedir. Öte yandan, TZD' lerin doğrudan ("*pleiotropik etki*") damar duvarına etki ile aterogenezi önlediklerinin gösterilmesi bu ilaçların hem tip 2 DM, hem de metabolik sendromlu hastalarda komplikasyonlar üzerinde ek bir yarar sağlayabileceklerini düşündürmektedir. Bu yönde gerçekleştirilen klinik çalışmalar devam etmektedir.

TZD' lerin kliniğe girmesiyle birlikte, pankreasdan insülin salgılatıcı ilaçlar (sekretagoglar) ve alfa-glukozidaz inhibitörleri ile yıllardır yapılagelen erken dönem tip 2 DM tedavisi günümüzde büyük ölçüde TZD'lerin kullanımına kaymış durumdadır. Yeni yaklaşıma göre başlangıç döneminde ilk seçenek düşük dozlardaki metformin + TZD kombinasyonudur. Bu iki ilaç birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki oluşturmaktadırlar. Farklı mekanizmalarla insülin duyarlılığını artıran 2 ilacın birlikte kullanılması TZD'lerin küçük dozlarda da beta- hücre koruyucu etkilerini sürdürebilmelerini olanaklı kılmaktadır. Böyle bir kombinasyon ile insülin rezistansına farklı yerlerden müdahale edilebilmekte, yan etkiler azaltılabilmekte, daha iyi uyunç sağlanmakta ve tedavi maliyeti daha düşük tutulabilmektedir. Metformin, TZD' lerin kilo artırıcı etkisini kompanse edebilmektedir. Bu da obez hastalar için önemlidir. Beta-hücre disfonksiyonunun ilerlemesiyle birlikte glisemik kontrolün yeterince sağlanamadığı durumlarda ise bu kombinasyona bir sekretagogun eklenmesi önerilmektedir. Üçlü tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ise (HbA1c >%6.5) protokole insülin eklenmelidir. Çoklu insülin injeksiyonuna gereksinim, hastaların tip 1DM' un karakteristiklerini göstermeye başladıklarının ve tedavinin de buna göre yönlendirilmesi gerektiğinin göstergesidir.

Anahtar kelimeler: İnsulin rezistansı, metformin, tedavi, Tip2 diyabet, tiyazolidindionlar

SUMMARY

Insulin Sensitizing Drugs in The Treatment of Type 2 Diabetes

The incidence of type 2 DM has reached epidemic proportions worldwide, and its prevention and control have become major health care focus. Type 2 DM management strategies to reduce the risk of cardiovascular complications include treatment of hyperglycaemia, dyslipidemia, hypertension and other vascular risk factors. Effective treatment clearly reduces risk. However, many antihyperglycaemic therapies fail to provide adequate glycemic control and do not prevent complications in the long term. For these reasons as each new treatment modality for type 2 DM becomes available, it is quickly incorporated into the regimens of a large number of patients. The thiazolidinedione (TZD) class of antidiabetic agents (pioglitazone and rosiglitazone, also known as glitazones) is no exception. The TZDs are proliferator-activated gamma receptor (PPAR- gamma) agonists that provide clinically effective glycemic control and unique pharmacologic effects on multiple risk factors for T2DM-related morbidity including improvement of insulin sensitivity and endothelial dysfunction, reduction of blood pressure, and amelioration of dyslipidemia. Improvement of insulin sensitivity with TZDs results in a decreased demand for insulin secretion, which may prolong the viability of pancreatic beta-cell. Coupled with their impact on insulin resistance and hyperglycaemia, the data suggest that the TZDs have the potential to positively affect both microvascular and macrovascular outcomes. Several clinical trials that were designed to investigate the effect that these agents have on reducing cardiovascular events are well under way. Metformin, a biguanide drug, is a weak insulin sensitizer when compared with TZDs. Apart from their glucose-lowering potential, TZDs also appear to exert greater beneficial effects than metformin on pancreatic beta cell function, lipid metabolism, and risk factors associated with cardiovascular disease. Because the mechanisms of action of metformin and TZDs are different, it is important to weight which is best for individual patients. The data suggest that TZDs may have greater long-term benefits. On the other hand, the greatest benefit for the TZDs is to directly influence atherogenesis itself and the potential that these so-called "*pleiotrophic effects*" of TZDs to reduce cardiovascular events in type 2 DM will be tested when the results of outcome trials are published in the next few years. If the results are positive for the reduction in vascular end-points, then TZDs will represent a major advance in improving the prognosis of type 2 DM subjects with the metabolic syndrome.

Some of the beneficial effects associated with metformin and TZD monotherapy are synergistic when these agents are used in combination. The emphasis on initial therapy of T2DM has been shifting from secretagogues and alpha-glucosidase inhibitors to insulin sensitizers. Currently, the optimal treatment regimen for the patient with T2DM consists of initial therapy with small doses of two insulin sensitizers, metformin and a TZD. Because of the possibility of pancreatic beta-cell rejuvenation or preservation with a TZD, this combination of insulin sensitizers may be the only therapy the patient with type 2 diabetes will ever need. Metformin also helps obese diabetic patients inducing weight loss. However, if beta-cell deterioration continues and insulin-sensitizing combination therapy is unable to or no longer able to maintain glycemic control, the addition of a secretagogue is needed. If this triple oral therapy fails to maintain an HbA_{1c} value of 6.5 % or lower the addition of 1 injection of insulin is needed. With further beta-cell decompensation, the addition of > 1 insulin injection is required. At that time, the patient with type 2 diabetes is approaching the level of insulin depletion characteristic of type 1 diabetes and should be treated accordingly.

Key words: Insuline resistance, metphormine, thiazolidinediones, treatment, type 2 diabetes

KAYNAKLAR

- ABOTT, R.D., DONAHUE, R.P. (1988). The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA*; **260**: 3456-3460
- ADAMS, M., MONTAGUE, C.T., PRINS, J.B. (1997). Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest*, **100**: 3149-3153
- AHERN, J., GROVE, N., STRAND, T. (1993). The impact of the trial Coordinator in the diabetes Control and complication trial (DCCT): The DCCT Research group: *Diabetes Educator*; **19**: 509-512
- AKAZAWA, S. SUN, F. ITO, M. (2000). Efficacy of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetes. *Diabetes care*, **23**:1067-1071.
- ALLEN, C., PATLA MÍ, ALLEN D'ALESSIO D.J. et. al., (1991). Risk of diabetes and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes*, **40**: 831-836
- AOYAMA, E., TSUJUCHI, H., ASAHI, S. (2001). In vitro studies on the metabolic pathways of pioglitazon (Abstract 418-P). *Diabetes*, **50**(suppl 2):A105
- ARONOFF, S., ROSENBLATT, S., BRAITHWAITE, S., EGAN, J.W., MATHISEN, A.L., SCHNEIDER, R.L. (2000). Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. **23**: 1605-11.
- AUSTIN, M.A., BRESLOW, J.L., HENNEKENS, C.H. (1988). Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* **260**: 1917-1921
- BAILEY C.J, DAY, C. (2001). Thiazolidinediones today. *Brit J Diab Vasc Dis*. 1: 7-13.
- BALDWIN, S.J., CLARKE, S.E., CHENERY, R.J. (1999). Characterization of the cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of rosiglitazon. *Br J Clin Pharmacol*, **48**: 424-432
- BALFOUR, J.A., PLOSKER, G.L. (1999) Rosiglitazone. *Drugs*, **57**: 921-930
- BALOŞ, F., AKBAY, E., ERSOY, R. Ü., ARSLAN, M. (2002) Peroksizom proliferatörleri ve reseptörleri. *Mersi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **4**: 400-4004
- BARROSO, I., GURNELL, M., CROWLEY, V.E.F., (1999). Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*, 402:880-3
- BOULANGER, C., LUSCHER, T.F. (1990) Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest*. **85**(2): 587-90.
- BRUEMMER, D., LAW, R.E. (2003). Thiazolidinedione regulation of smooth muscle cell proliferation. *Am J Med.*, **115**:87S-92S
- BRUNZELL J, COHEN B.R, KREIDER M, et.al. (2001) Rosiglitazone favorably affects LDL-C and HDL-C heterogeneity in type 2 diabetes. *Diabetes*. 50: A141-

- BUCKINGHAM RE, AL-BARAZANJI K.A, TOSELAND C.D. (1998) Peroxisome proliferator activated receptor-g agonist, rosiglitazone protects against nephropathy and pancreatic islet abnormalities in Zucker fatty rats. *Diabetes*. 47: 1326-34.
- CAMPBELL I.W. (2000) Need for intensive early glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Brit J Cardiol*. 7: 625-31.
- CHEN, Y.D., GOLAY, A., SWISLOCKI, A., REAVEN, G. (1987). Resistance to insulin suppression of plasma free fatty acid concentrations and insulin stimulation of glucose uptake in NIDDM. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. **64**: 17-21
- DAGOGO, S.J., SANTIAGO, J.V. (1997). Pathophysiology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions. *Arch. Intern. Med*. **157**: 1802-17
- DAY, C. (1999). Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med*, **16**: 179-192
- DE FRONZO, R.A., BONADONNA, R.C., FERRARINI, E. (1997). Pathogenesis of NIDDM, A Balanced Overview. *Diabetes Care*, Volume **15**.
- de VEGT, F., DEKKER, J.M., STEHOUWER, C.D., NIJPELS, G., BOUTER, L.M., HEINE, R.J. (2000). Similar 9-year mortality risks and reproducibility for the World Health Organization and American Diabetes Association glucose tolerance categories: the Hoorn Study. *Diabetes Care*, **23**: 40-44
- DEMBERGER, T., DESVERGNE, B., WAHLI, W. (1996). PPARs: a nuclear receptor signalling pathway in lipid physiology. *Ann Rev Cell Dev Biol*, **12**: 353-363.
- DESPRES, J.P., LAMARCHE, B., MAURIEGE, P. (1996). Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *New Engl J Medicine*, **334**: 952-957
- DESVERGNE, B., WAHLI, W. (1999). Peroxisome proliferator- activated receptors: Nuclear control of metabolism. *Endocrine Reviews*, **20(5)**: 649-688
- EINHORN D, RENDELL M, ROSENZWEIG J, EGAN J.W, MATHISEN A.L, SCHNEIDER R.L. (2000) Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Therapeutics*. 22: 1395-1409.
- FERRARINI, E. (1998) Insulin resistance versus Insulin Deficiency in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus: Problems and Prospects.
- FERRARINI, E., BUZZIGOLI, G., BONADONNA, R., et al. (1987). Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*, **317**: 350-57
- FLIER, J.S. (1992) Syndrome of insulin resistance: from patient to gene and back again. *Diabetes*. **41**: 1207-1219
- FONSECA, V., ROSENSTOCK, J., PATWARDHAN, R., SALZMAN, A. (2000). Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*, **283**: 1695-1702
- FREED, M.I., ALLEN, A., JORKASKY, D.K., DICICCI, R.A. (1999). Systemic exposure to rosiglitazone is unaltered by food. *Eur J Clin Pharmacol*, **55**: 53-56

- FUJITA, T., SUGIYAMA, Y., TAKETOMI, S. (1983). Reduction of insulin resistance in obese and/or diabetic animals by 5-(4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl)-thiazolidine-2,4 dione, a new antidiabetic agent. *Diabetes*, **32**: 804-10.
- FUJIIWARA, T., YOSHIOKA, S., YOSHIOKA, T., USHIYOMA, I., HORIKOSHI, H. (1988). Characterization of new oral antidiabetic agent CS-045. Studies in KK and ob/ob mice and Zucker fatty rats. *Diabetes* **37**:1549-58.
- FULLER, J.H., SHIPLEY, M.J. (1980). Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: The white Hele study. *Lancet*;i:1373-1376
- FÜRNŠINN, C., WALDHUSL, W. (2002). Thiazolidindiones: Metabolic Actions in Vitro, *Diabetologia*, **45**: 1211-1223.
- GANONG, W.F. (2003). Endocrin functions of the pancreas and regulation of carbohydrate metabolism: Insulin. *Review of Medical physiology*, Twenty First Edition s:336-343
- GEGICK, C.S., ALTHEIMER, M.D. (2001). Comparison of effects of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors: observations from a clinical practice. *Endocrinol Pract.*, **7**: 162-169
- GILLIES, P.S., DUNN, C.J. (2000) Pioglitazone. *Drugs*, **60**:333-343.
- GITLIN, N. JULIE, N.L., SPURR, C.L. (1998). Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med.*, **129**:36-37.
- GOLDSTEIN, B.J. (2002). Differentiating members of the thiazolidindione class: a focus on efficacy. *Diabetes Metab Res Rev*, **18**: S16-S22.
- GOLDSTEIN, B.J., FUELL, D., MENCI, L., (2000). Rosiglitazone in combination with glibenclamide: effect on PAI-1 antigen, PAI-1 activity, and tPA in patients with type 2 diabetes (abstract no. P310). *Diabetes Res Clin Pract.*, 50 suppl. 1:64
- GROOP, L., EKSTRAND, A., FORSBLOM, C. (1993). Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, **36**: 642-647
- HALES, C.N., BARKER, T.P. (1992). Type 2 diabetes mellitus: The thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* **35**: 595-601
- HALLENBECK, C., REAVEN, G.M. (1987) Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.*, **64**: 1169-73
- HARDY, E., JABBOUR, S.A. (2004). Tip 2 diyabetin patogenezi, TEXTBOOK of TYPE 2 DIABETES Ed.: B.J. Goldstein, D. Müller-Wieland (Türkçe çevirisi) 1.Baskı İstanbul: AND Yayıncılık s: 117-130
- HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. 14. edition, Volume 2; s: 2062
- HATTORI, Y., SAITO, N., HIROI, Y., TAKATA, H., HASHIMOTO, K., CHIKAMORI, K., KUZUOKA, T., MATSUMO, S., NUMATA, S., IKEDA, Y., et.al. (1995) The relationship between blood sugar control and vascular complications in elderly diabetic patients--investigative study in 17 hospitals of Kochi Prefecture. Kochi Working Group on Diabetes Mellitus. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* (11):747-55
- HENRY, R.R. (1997). Thiazolidinediones. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **26**: 553-573.

- HJERMAN, I., (1992). The Metabolic cardiovascular Syndrome: Syndrome X, Reaven's Syndrome, Insulin resistance Syndrome, Atherothrombogenic Syndrome, Journal of cardiovascular Pharmacology **20**(Suppl. 8): 5-S10.
- HOLLENBERG, NK. (2003). Considerations for management of fluid dynamic issues associated with thiazolidinediones. Am J Med. **115**:111-115).
- HOTAMISLIGIL, G.S., ARNER, P., CARO, J.F., ATKINSON, R.L., SPIEGELMAN, B.M. (1995) Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **95**: 2409-2415
- HU, E., TONTONOZ, P., SPIEGELMAN, B.M. (1995). Transdifferentiation of myoblasts by the adipogenic transcription factors PPAR γ and C/EBP α . *Proc Natl Acad Sci USA*, **92**: 9856-9860.
- İRAT, A.M. (2004). Diyabetik insan meme arterinde KATP kanallarının fonksiyonu ve insülin duyarlılık artırıcı oral antidiyabetik ilaçlar pioglitazon ve rosiglitazonun bu kanalların fonksiyonu üzerine etkileri. Doktora Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- JONES N.P, MATHER P, OWEN S. (2000) Long-term efficacy of rosiglitazone as monotherapy and in combination with metformin. *Diabetologia.* 43(suppl 1): A192.
- KAHN, C.R., CHEN, L., COHEN, S.E. (2000). Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones. *J Clin Invest* 106: 1305-1307
- KAHN, S.E., PRIGEON, R.L., Mc. CULLOCH, D.K. (1993). Quantification of the relationship between insülin sensivity and B-cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* **42**: 1663-72
- KARASU, Ç., ARI, N. (2005). Enerji metabolizmasının regülasyonu: Pankresin rolü, gastroenteropankreatik hormanlar, yağ dokusu hormonları, nöropeptidler, diabetes mellitus, antidiyabetik ilaçlar, diyabet/diyabetezite tedavisinde yeni ajanlar ve potansiyel hedefler. *Türkiye Klinikleri.*, **1**: 1-61
- KAWAMATSU, Y., SARAİE, T., IMAMIYA, E., NISHIKAWA, K., HAMURO, Y. (1980). Studies on antihyperlipidaemic agents. *Arzneimittelforschung*, **30**: 454-459.
- KERSTEN, S., DESVERGNE, B., WAHLI, W. (2000). Roles of PPARs in health and disease. *Nature.* 405:421-424
- KHAN, M., St PETER J. V., XUE, J.L. (2002). A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care.*, 25 (4): 708-711
- KIPNES M.S, KROSNICK A, RENDELL M.S, EGAN J.W, MATHISEN A.L, SHNEIDER R.L. (2001) Pioglitazone HCL in combination with SU therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Med.* 111: 10-17.
- KING, AB. (2000). A comparison in a clinical setting of the efficacy and side effects of three thiazolidinediones. *Diabetes Care.*, 23(4):557
- KLIEWER SA, XU HE, LAMBERT MH. (2001). Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent prog Horm Res*;56:239-264
- LEBOVITZ, H.E. (2002) Rationale for and role of thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002 Sep 5;90(5A):34G-41G.

- LEBOVITZ, H.E., BANERJI, M.A. (2001). Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. *Rec Prog Horm Res.* **56**: 265-94.
- LEBOVITZ, H.E., DOLE, J.F., PATWARDHAN, R., RAPPAPORT, E.B., FREED, M.I. (2001). Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.*, **86**: 280-8.
- LEBOVITZ HE. (2001). Insulin resistance:definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*;109(Suppl 2):S135-148.
- LEBOVITZ, H.E. (1998). Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus.In:Lebovitz H.E., Ed. *Therapy for Diabetes Mellitus and related disorders.* American Diabetes Association Clinical Education Series, Third Edition, Virginia, 1998;4-7
- LEBOVITZ, H.E. (2002). Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on safety. *Diabetes Metab Res Rev.*, **18**: 23-29
- LEBOVITZ, H.E., KREIDER, M., FREED, M.I. (2002). Evaluation of liver function type 2 diabetic patients during clinical trials : evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes care*, **25**:815-823.
- LEHMANN, J.M., MOORE, L.B., SMITH-OLIVER, T.A., WILKINSON, W.O., WILSON, T.M., KLIEWER, S.A. (1995). An antidiabetic thiazolidinedione has a high affinity for the nuclear peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR γ). *J Biol Chem*, **270**:12953-12956.
- LEONARD, T.B., BAKST, A., WARSI, G. (2001) Rosiglitazone may reduce insulin resistance related cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes (abstract no. 1838- PO) *Diabetes.*, 50 suppl. 2: A441
- LERMAN, A., WEBSTER, M.W., CHESEBRO, J.H., EDWARDS, W.D., WEI, C.M., FUSTER, V., BURNETT, J.C. (1993) Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation* **88**(6):2923-8.
- LOPEZ-LIUCHI, J.V., MEIER, C.A. (1998). PPAR: from adipose tissue to the atherosclerotic plaque. *European Journal of Endocrinology*, **139**: 363-364
- MADSBAD, S. (1983). Prevalance of residual beta-cell function and its metabolic consequences in type 1 diabetes. *Diabetologia.* **24**: 141- 148.
- MAYERSON AB, HUNDAL RS, DUFOUR S. (2002). The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, **51**:797-802.
- McLAREN, N.K. (1997). Viral and immunological bases of beta cell failure in IDDM. *Am. J. Dis. Child.* **131**: 1149-1153.
- McTERNAN, P.G., EGGO, M.C., SMITH, S.A. (2001). Rosiglitazone inhibits the insulin-mediated increase in PAI-1 secretion in human subcutaneous adipocytes (abstract no. 1132-P). *Diabetes.*, 50 suppl 2:A.275
- MIYAZAKI, Y., MAHANKALI, A., MATSUDA, M., GLASS, L, MAHANKALIS, S., FERRANINI, E., CUSI, K., MANDARINE, U., DeFRONZO, R.A. (2001) Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care.*, **24**: 710-19.

- MOTOJIMA, K. (1993). Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR): structure, mechanisms of activation and diverse functions. *Cell Structure and Function* **18**: 267-277
- MUDALIAR, S., HENRY, R.R. (2001). New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: the glitazones or insulin sensitizers. *Ann Rev Med.*, **52**: 239-57.
- MURPHY, G.J., HOLDER, J.C. (2000). PPAR- γ agonists: therapeutic role in diabetes, inflammation and cancer. *Trends Pharmacol Sci.*, **21**: 469-74.
- MÜLLER- WIELAND, D., KOTZKA, J., GOLDSTEIN, B.J. (2004). Tip 2 diyabetin patogenezi, TEXTBOOK of TYPE 2 DIABETES. Ed.: B.J. Goldstein, D. Müler-Wieland (Türkçe çevirisi) 1.Baskı İstanbul: AND Yayıncılık s: 13-25
- OLEFSKY JM. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *J Clin Invest* 2000;106:467-472
- OLIVER, F.J., DE LA RUBIA, G., FEENER, E.P., LEE, M.E., LOEKEN, M.R., SHIBA, T., OUERTERMOUS, T., KING, G.L. (1991) Stimulation of endothelin-1 gene expression by insulin in endothelial cells. *J Biol Chem.* **266(34)**: 23251-6.
- OVALLE B, BELL D.S.H. (2001) Differing effects of TZDs in LDL subfractions. *Diabetes.* **51**: A457.
- PARULKAR A.A, PENDERGRASS M.L, GRAND-AYALA R, Lee T.R, FONSECA V.A. (2001) Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* **134**: 61-71.
- PATEL J, ANDERSON R.J, RAPPAPORT E.B. (1999) Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obesity Metab.* **1**: 165-72.
- PATEL, B.R., DIRINGER, K., CONRAD, J. (2000) Population pharmacokinetics of rosiglitazone in phase III clinical trials (abstract no. P11-33). *Clin pharmacol Ther*, **67** (2): 123
- PHILLIPS, L.S., GRUNBERGER, G., MILLER, E., PATWARDHAN, R., RAPPAPORT, E.B., SALZMAN, A. (2001). Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.*, **24**: 308-15.
- PIEPER, G.M. (1998). Review of alterations in endothelial nitric oxide production in diabetes: protective role of arginine on endothelial dysfunction. *Hypertension.* **31(5)**: 1047-60.
- PRINCE, M.J., ZAGAR, A.J., ROBERTSON, K.E. (2001). Effect of pioglitazone on HDL-C ,a cardiovascular risk factor in type 2 diabetes (abstract 514-P). *Diabetes.*, **50(suppl 2)**:A128
- RANDLE, P.J., KERBY, A.L., ESPINAL, J. (1988). Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: role of lipid fuels and hormones. *Diabetes Metab. Rev.* **4**: 623-638
- RASKIN P, RAPPAPORT E.B, COLE S.T, YAN Y, PATWARDHAN R, FREED M.L. (2000) Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia.* **43**: 278-84.

- RASKIN, P., RENDELL, M., RIDDLE, M.C. (2001) A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated tip 2 diabetes. *Diabetes Care.*, 24:1226-1232
- REGİNATO, M.J., LAZAR, M.A. (1999). Mechanisms by which thiazolidinediones enhance insulin action. *TEM*, **10**: 9-13.
- ROBBİNS, S.L., KUMAR, V., COTRAN, R.S. (2000) BASIC PATHOLOGY. Copyright: W.B. Saunders company/ Türkçe çevirisi İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.,s.: 563-571
- ROSEN, E.D., SPIEGELMAN, B.M. (2000). Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* **16**: 145-171.
- RUBIN, C., EGAN, J., SCHNEIDER, R. (1999). Combination therapy with pioglitazone and insulin in patients with type 2 diabetes (abstract 0474). *Diabetes.*, 48(supll 1): A110
- SAHİLLİ, M. (2004). Yetişkin sıçanlarda yeni bir deneysel tip 2 diyabetik model üzerinde çalışmalar: Torasik aortada pioglitazon ile insülin etkileşimi. Doktora Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- SALEH, Y.M. MUDALİAR, S.R. HENRY, R.P. (1999). Metabolic and vascular effects of the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Rev*, **7**:55-76.
- SCHNEDİER R, LESSEM J, LEKİCH R.(1999). Pioglitazone is effective in the treatment of patients with type 2 diabetes (abstract). *Diabetes May*;48 Suppl. I:A109
- SCHNEIDER, R.L., SHAFFER, S.J. (2000). Long-term echocardiographic assessment in patients with type 2 diabetes mellitus treated with pioglitazone (abstract 504-P) *Diabetes.*, 49 (suppl 1):A124
- SCHOONJANS, K., AUWERX, J. (2000). Thiazolidinediones: an update. *Lancet.*, **355**: 1008-10.
- SPIEGELMAN, BM. (1998). PPAR γ adipogenic regulator and thiozolidinedione receptor. *Perspectives in Diabetes*,**47**:507-514.
- STEWART, M., JONES, N.P., KREIDER, M. (2001). Combined effects of rosiglitazone and atorvastatin on the dyslipidaemia associated with type 2 diabetes (abstract no. 854). *Diabetologia.*, 44 suppl. 1:222
- STUMVOLL, M., HARING, H. (2001). Insulin resistance and insulin sensitizers. *Hormone Research*, **55**(suppl 2): 3-13
- THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSİFİCATION OF DİABETES MELLİTUS (1997): Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* ; **20**(Suppl. I):1183-97
- THOMAS, J.C., TAYLOR, K.B. (2001). Effects of tiazolidinediones on lipoprotein subclasses in patients who are insulin resistant (abstract no. 1902-PO). *Diabetes.*, 50 suppl. 2: A455
- TONTONOZ, P., HU, E., SPIEGELMAN, B.M. (1994). Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*, **79**: 1147-1156

- TURNER R.C, CULL C.A, FRIGHI V, HOLMAN R.R. (1999) Glycemic control with diet,sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *J Amer MedAssoc.* 281: 2005-12.
- TURNER, R.C., HOLMAN, R.R., MATHEWS, D.R., HOCKODAY, T.D.R., PETA, J. (1979). Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal insulin and glucose concentrations. *Metabolism* **28**: 1086-96
- VAMECQ, J., LATRUFFE, N. (1999). Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet*, **354**: 141-148
- VELLA, A. De GROEN, P.C., DINNEEN, S.F. (1998). Fatal hepatotoxicity associated with Troglitazone. *Ann Intern Med.* **129**(12): 1080.
- VERGES B. (2002) Oral antidiabetics and lipids. *Ann Endocrinol.* 63: 1S45-1S50.
- VERGES, B. (2004). Clinical interest of PPARs ligands. *Diabetes and Metabolism.* 30(1):
- WAGSTAFF, A.J., GOA, K.L. (2002). Rosiglitazon: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, **62**(12):1805-1837
- WATKINS, P.B., WHITCOMB, R.W. (1998). Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* ,**338**:916-917.
- WHITE, F., NANAN, D. (1999). Status of national diabetes programmes in the Americas. *Bull World Health Organ.*, **77**: 981-987
- WINKLER K, FRIEDRICH I, BAUMSTARK M.W, WIELAND H, MARZ W. (2002) Pioglitazone reduces atherogenic dense LDL particles in patients with type 2 diabetes mellitus. *B. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2: 143-148
- WILD, S., ROGLIĆ, G., GREEN, A., SICREE, R., KING, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.*, **27**: 1047-1053
- WILLIAMS, R., WILD, S. (2003). Diabetes prevalence data for the United Kingdom--what do we have and what do we need? *Diabet Med.*, **20**: 505-506
- WILSON TM, LAMBERT MH, KLIEWER SA., (2001). Peroxisome proliferator-activated receptor γ and metabolic disease. *Annu Rev Biochem*;70:341-367
- WILSON, P., KANNEL, W.B., ANDERSON, K.M. (1985). Lipids, glucose intolerance and vascular disease, The Framingham study. *Monographie Atherosclerosis*; **13**: 1-11
- WOLFENBUTTEL B.H.R, GOMIS R, SQUATRITO S, JONES N.P, PATWARDHAN R.N. (2000) Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetic Med.* 17: 40-7.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (1994). WHO Study group on Prevention of Diabetes Mellitus. Geneva. Tech. Rep. Ser. 1994;844
- YENİGÜN, M. (2001). Her Yönüyle Diabetes Mellitus; Diabetes mellitus ve ateroskleroz, s:697-833

- YOUNG, P.W., BUCKLE, D.R., CANTELLO, B.C. (1998). Identification of high affinity binding sites for the insulin sensitizer rosiglitazone (BRL-49653) in rodent and human adipocytes using a radioiodinated ligand for peroxisomal proliferator-activated receptor gamma. *J Pharmacol Exp Ther*, **284**: 751-759
- ZIMME, P., ALBERTI, KGMM., SHAW, J. (2001) Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* **414**: 782-791

ÖZGEÇMİŞ

Adı : Mehmet
Soyadı : ŞEN
Doğum Yeri ve Tarihi : Zonguldak 19.12.1973
Uyruğu : T.C.
Medeni Durumu : Bekar
Askerlik Durumu : Tecilli
İletişim Adresi : İsmet Paşa Mah. Alparslan Sok. No: 54
Devrek / ZONGULDAK
Tel : 0542 636 06 68
Eđitimi : 1991/2002 A.Ü. Eczacılık Fakóltesi
1987/1990 Zonguldak Mehmet Çelikel Lisesi
1984/1987 Zonguldak Merkez Ortaokulu
1979/1984 Zonguldak Anıl Cömert İlkokulu
Yabancı Dili : İngilizce