

# Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Rosiglitazonun İnflamasyon Belirteçleri, İnsülin Direnci ve Karaciğer Fonksiyonları Üzerine Etkisi

## Effects of Rosiglitazon on Inflammation Markers, Insulin Resistance and Liver Functions in New Diagnosis Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Dr. Semih KALYON,<sup>a</sup>  
Dr. Servet YOLBAŞ,<sup>a</sup>  
Dr. Arzu KAYALAR,<sup>a</sup>  
Dr. Filiz DEMİR,<sup>a</sup>  
Dr. Orhan BERKER<sup>a</sup>

<sup>a</sup>5. Dahiliye Servisi,  
Okmeydanı Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 14.05.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 21.04.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Semih KALYON  
Okmeydanı Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
5. Dahiliye Servisi, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
semihkalyon@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada yeni tanı tip 2 diyabet hastalarında rosiglitazonun 3 ay süreyle kullanımının; insülin direncini azaltıcı, inflamasyonu baskılayıcı ve endotel fonksiyonlarını iyileştirici etkisi serum HsCRP ve HOMA-IR ile incelendi. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniğine Haziran-Ekim 2007 tarihleri arasında başvuran yeni tanı tip 2 diabetes mellitus'lu; 26'sı kadın, 10'u erkek olmak üzere toplam 36 hasta alındı. ADA 2006 kriterlerine göre oral antidiyabetik alması gereken hastalar saptandı. Rosiglitazon 4 mg başlandı ve hastalar 3. ayında tekrar değerlendirildi. **Bulgular:** HbA1c ve insülin değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür ( $p < 0.01$ ). Açlık kan şekeri ve HOMA-IR değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür ( $p < 0.001$ ). HsCRP ve kreatinin fosfokinaz değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı değişme olmamıştır ( $p > 0.05$ ). **Sonuç:** Çalışmamızda kontrol parametreleri olan HbA1c ( $p < 0.01$ ), insülin değerleri ( $p < 0.01$ ), açlık kan şekeri ( $p < 0.001$ ) ve HOMA-IR ( $p < 0.001$ ) değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür. Hastaların parametreleri değerlendirildiğinde yapılmış olan klinik çalışmalara uygun olarak tip 2 diyabet tedavisinde tek başına rosiglitazon kullanımının kan şekeri regülasyonu için yeterli olduğunu gösterdi. Tedavi sonrası HsCRP değerlerinde hafif düşme saptanmasına karşın başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı değişme olmamıştır ( $p > 0.05$ ). Bu da olgu sayısının yetersizliğine ve rosiglitazon kullanım süresinin kısalığına bağlandı.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus; C-reaktif protein; rosiglitazon; hemglobin A1c protein; HOMA-IR; kan şekeri

**ABSTRACT Objective:** In this study, effects of using rosiglitazon for 3 months on new diagnosis Type 2 diabetes patients was analyzed with using HsCRP and HOMA-IR serum. These effects are decreasing of insulin resistance, pressure on inflammation and repairing effects on endothel functions. **Material and Methods:** Patients were supplied from Internal Medicine Polyclinic of Education and Research Hospital of Okmeydanı. Totally 36 patients were selected for the study. 26 of them were women and 10 of them were men. Due to ADA 2006 criterions patients who had to take oral antidiabetics were selected. Study was initially with using 4 mg rosiglitazon and patients were analyzed after 3 months. **Results:** HbA1c and insulin values were impressively decreased from the initially value ( $p < 0.01$ ). Glucose and HOMA-IR values were impressively decreased from the initially value ( $p < 0.001$ ). HsCRP and creatin phosphokinase values were not changed significantly from the initially value ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** HbA1c ( $p < 0.01$ ), insulin values ( $p < 0.01$ ), glucose ( $p < 0.001$ ) and HOMA-IR ( $p < 0.001$ ) which were control parameters of our study, were impressively decreased then the initially point values. Analyzes of patients parameters are point out that it's enough to use only rosiglitazon on type 2 diabetes therapy to decrease the glucose on blood. Although a little bit decrease determined in HsCRP values, statistical, there wasn't any impressively change in these values from the initially values ( $p > 0.05$ ). This state was clarified with the lack of sufficient occurrence and short period of rosiglitazon usage.

**Key Words:** Diabetes mellitus; C-reactive protein; rosiglitazone; hemoglobin A1c protein; HOMA-IR; blood glucose

**D**iabetes mellitus (DM); insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bozuluktan kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize kronik progresif bir metabolik hastalıktır (Tablo 1).<sup>1,2</sup>

Tip 2 diyabet en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-10'u tip 2 diyabetlidir. Tüm dünyada tanı koyulan diyabet olgularının %90-95'ini tip 2 DM, %5-10'unu tip 1 DM ve %2-3'ünü diğer diyabet formları oluşturur. Diyabetlilerin %30-50'sinin henüz tanı konulmamış olgular olduğu sanılmaktadır.<sup>3</sup>

2000 yılında ülkemizde yapılan TURDEP çalışmasında 20 yaş ve üstü tip 2 DM prevalansının %7.2 olduğu, Türkiye'de bozulmuş glikoz toleransı (IGT) %6.7 olarak bildirilmektedir. Türkiye'de 2.6 milyon diyabetli, 1.6 milyon prediyabetli birey vardır.<sup>4</sup>

Diyabette aterosklerotik risk faktörleri: dislipidemi ve dislipoproteinemi, hipertansiyon, hiperglisemi, insülin direnci ve hiperinsülinemi, obezite, trombosit ve pıhtılaşma anormallikleri, endotel disfonksiyonudur. Bu faktörlerin minimale indirilmesi ve şiddetinin azaltılması tedavide önemli hususdur. Tip 1 ve tip 2 diyabette meydana gelen başlıca değişiklikler; hipertrigliseridemi, LDL kolesterol artması, HDL kolesterol azalması, LDL'nin içeriğindeki değişiklikler, apoprotein B ve E'nin artması, bütün lipoproteinlerin glikolizasyonun ve oksidasyonunun artması ve lipid içeriğindeki değişikliklerdir.<sup>5</sup>

Son yıllarda inflamasyonun insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminde rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmıştır. Sağlıklı bireylerde düşük düzeyli inflamasyonun göstergesi olan C-reaktif

| Cinsiyet | n  | %    |
|----------|----|------|
| Erkek    | 10 | 27.8 |
| Kadın    | 26 | 72.2 |

protein (CRP) düzeylerinin koroner arter hastalığı riskini öngördüğü ve endotel disfonksiyonu ve insülin direnci şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.<sup>6</sup> Aynı zamanda yüksek CRP seviyeleri, bozulmuş endotel vazoreaktivitesi ve endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesinde azalma ile korelasyon gösterir.<sup>7</sup>

CRP seviyeleri koroner arterlerdeki aterosklerotik içerikle yakın ilişkilidir. CRP seviyeleri koroner olaylara ek olarak serebrovasküler hastalıklar, ani kardiyak ölüm ve periferik arter hastalıkları ile de yakından ilişkilidir. Aynı zamanda yüksek CRP seviyeleri, bozulmuş endotel vazoreaktivitesi ve endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesinde azalma ile korelasyon gösterir. Bu nedenlerden dolayı, CRP kardiyovasküler riskin belirlenmesinde ek yarar sağlayan bir belirteç olarak önem kazanmıştır.<sup>7-11</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniğine, Haziran-Ekim 2007 tarihleri arasında başvuran yeni tanı tip 2 DM'li; 26'sı kadın, 10'u erkek olmak üzere toplam 36 hasta alındı (Tablo 2). ADA 2006 kriterlerine göre ilaç alması gereken hastalar saptandı. Rosiglitazon 4 mg başlandı ve hastalar 3. ayında tekrar değerlendirildi.

Daha öncesinde herhangi bir oral antidiyabetik ilaç veya insülin kullananlar, açlık kan şekeri (AKŞ) değeri >200 olan hastalar, hamileler veya emziren kadınlar, böbrek veya karaciğer yetersizliği olanlar, antihiperlipidemik ilaç kullananlar, pankreas hastalığı olanlar, glukoz metabolizmasını etkileyen Cushing, feokromositoma, akromegali gibi hastalığı olanlar, serebrovasküler kaza öyküsü olanlar, konjestif kalp yetersizliği olan hastalar, beta-bloker, diüretik, steroid, antineoplastik kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

**TABLO 1:** DSÖ/IDF-2006 diyabet ve ara glisemi kademeleri için tanı kriterleri.

| Durum                     | Açlık plazma glukozu (mg/dL) | OGTT 2. saat plazma glukoz (mg/dL) |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Diyabet                   | ≥ 126                        | ≥ 200                              |
| Bozulmuş glukoz toleransı | <126                         | 140-199                            |
| Bozulmuş açlık glukozu    | 110-125                      | <140                               |

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyet Federasyonu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi

**TABLO 3:** Yaş, kilo, bel çevresi, BKİ ortalamaları.

|                  | En küçük | En büyük | Ortalama | Standart Sapma |
|------------------|----------|----------|----------|----------------|
| Yaş              | 34       | 76       | 49.78    | 8.39           |
| Kilo (kg)        | 66       | 120      | 85.31    | 12.80          |
| Bel çevresi (cm) | 92       | 138      | 107.43   | 11.85          |
| BMI              | 24       | 48       | 33.43    | 5.37           |

Hastalardan ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, bel çevresi, sigara ve alkol alışkanlıkları, hipertansiyon, DM, iskemik kalp hastalığı, hiperlipidemi, KBY, enfeksiyon, otoimmün hastalık ve malignite varlığı ve kullandıkları ilaçlar sorgulandı. Bel çevresi, oda giysileri içinde, aç karnına, normal bir ekspiryum yapıldıktan sonra, ayakta iken ve umblikus hizasından cm olarak belirlendi (Tablo 3).

Hastaların beden kitle indeksi (BKİ) kilo (kg) / boy<sup>2</sup> (metre) formülü ile hesaplandı.

Çalışma için hastalarda 8-12 saatlik açlığı takiben sabah yüksek duyarlılık (Hs)-CRP, insülin, üre, kreatinin, HbA1c, glukoz, total kolesterol, trigliserid (TG), AST, ALT için kan alındı. Spot idrarda mikroalbuminüri düzeyleri ölçüldü.

**Glukoz (mg/dL):** Serum glukoz düzeyi hekzokinaz yöntemiyle çalışıldı.

**CRP (mg/dL):** Çalışma kemiluminesan yöntem ile BİODPC MARKA İMMULITE 2000 cihazında yapılmıştır.

**İnsülin (IU/mL):** İnsülin tek basamaklı kemiluminisent sistemle ölçüldü.

**Hemoglobin A1c:** Tosoh Corporation Auotomated Glycohemoglobin cihazıyla Tosoh firmasının HbA1c kiti kullanılarak yüksek basınçlı likit kromatografi (HPLC) yöntemi ile ölçüldü.

**Total kolesterol, TG:** Beckman Coulter Synchron LX cihazında Beckman Coulter kitleri ile çalışıldı.

**Mikroalbuminüri:** Spot idrarda Beckman Coulter Synchron Lx cihazında Beckman Coulter firmasının mikroalbuminüri kitleriyle immünoturbidimetrik yöntemle çalışıldı.

İnsülin direnci, açlık insülini ve açlık glikoz seviyelerinden “Homeostasis model assesment (HOMA)” formülü ile hesaplandı.

HOMA-IR= Açlık insülin düzeyi x Açlık kan glukozu/ 22.5

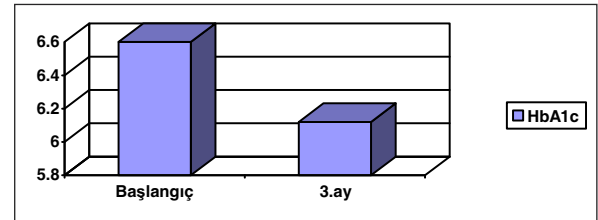
Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student’s t, Mann-Whitney U, Paired t test wilcoxon rank testleri ve pearson korelasyon analizi kullanıldı, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

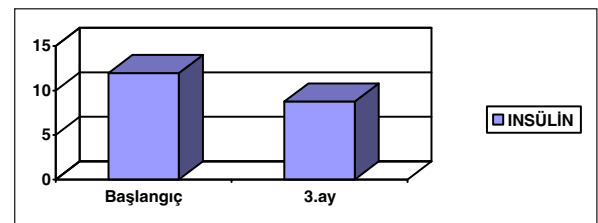
HbA1c değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür (p< 0.01) (Şekil 1).

İnsülin değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür (p< 0.01) (Şekil 2).

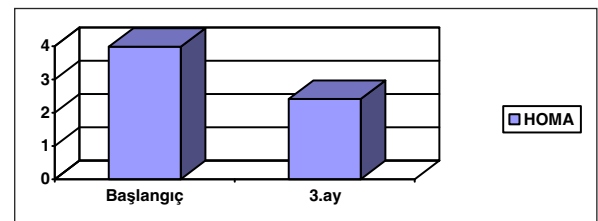
HOMA-IR değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür (p< 0.001) (Şekil 3).



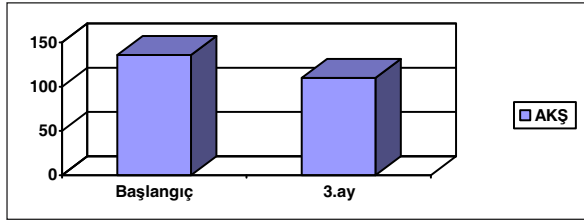
ŞEKİL 1: Başlangıç ve 3. aydaki HbA1C değerleri.



ŞEKİL 2: Başlangıç ve 3. aydaki insülin değerleri (IU/ML).



ŞEKİL 3: Başlangıç ve 3. aydaki HOMA değerleri.



ŞEKİL 4: Başlangıç ve 3. aydaki açlık kan şekeri değerleri (MG/DL).

AKŞ değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür ( $p < 0.001$ ) (Şekil 4).

Total kolesterol, TG, LDL, HDL ve VLDL değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı değişme olmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4).

AST ve ALT değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı değişme olmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 5).

GGT, ALP, LDH değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede artmıştır ( $p < 0.001$ ) (Tablo 5).

Hs-CRP ve kreatinin fosfokinaz değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı değişme olmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

Başlangıç HsCRP değerleriyle HbA1c ve proteinüri değerleri arasında pozitif korelasyon vardır ( $r = 0.48$  ve  $r = 0.38$ ) (Tablo 7).

## TARTIŞMA

Tip 2 DM, temelinde insülin direncinin yattığı kronik inflamatuvar bir süreçtir. Yapılan diğer bir çalışmada endotel disfonksiyonu ile akut faz reaktanları arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya konmuştur. Akut faz reaktanlarından özellikle CRP, endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Endotelin işlevsel bozukluğunun ateroskleroz gelişim sürecinde ilk basamak olduğu düşünülmektedir.

Aterosklerozis, insülin direnci ve diyabet patogenezinde kronik subklinik vasküler inflamasyon rol oynar. Subklinik inflamasyon belirteçleri olan CRP ve interlökin (IL)-6, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bağımsız risk faktörü gibi görünmektedir.<sup>12-18</sup>

CRP düzeyleri, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleriyle korelasyon gösterir.<sup>19</sup> Düşük düzey inflamasyon

**TABLO 4:** Başlangıç ve 3. aydaki lipid profili değerleri.

|       | Başlangıç |       | 3.ay     |        | t      | p    |
|-------|-----------|-------|----------|--------|--------|------|
|       | Ortalama  | SS    | Ortalama | SS     |        |      |
| T.KOL | 201.42    | 34.62 | 199.94   | 37.80  | .261   | .795 |
| TG    | 175.06    | 80.58 | 200.36   | 127.59 | -1.827 | .076 |
| LDL   | 124.06    | 27.35 | 117.03   | 27.84  | 1.346  | .187 |
| HDL   | 45.31     | 18.86 | 43.22    | 10.51  | .731   | .470 |
| VLDL  | 36.44     | 15.86 | 41.11    | 25.48  | -1.643 | .109 |

**TABLO 5:** Başlangıç ve 3. aydaki karaciğer enzim değerleri.

|      | Başlangıç |       | 3.ay     |        | t      | p    |
|------|-----------|-------|----------|--------|--------|------|
|      | Ortalama  | SS    | Ortalama | SS     |        |      |
| AST1 | 21.89     | 17.58 | 23.06    | 12.61  | -.614  | .543 |
| ALT1 | 26.00     | 21.25 | 25.53    | 17.12  | .185   | .855 |
| GGT  | 28.42     | 12.04 | 21.22    | 13.97  | 4.438  | .000 |
| ALP  | 88.58     | 38.79 | 72.25    | 28.25  | 4.215  | .000 |
| LDH  | 210.06    | 55.98 | 311.28   | 118.15 | -4.754 | .000 |

**TABLO 6:** Başlangıç ve 3. aydaki Hs-CRP ve CPK değerleri.

|               | Başlangıç |       | 3. ay    |       | p    |
|---------------|-----------|-------|----------|-------|------|
|               | Ortalama  | SS    | Ortalama | SS    |      |
| Hs-CRP (MG/L) | .46       | .52   | .36      | .50   | .130 |
| CPK (İU/L)    | 92.37     | 49.52 | 99.37    | 49.70 | .288 |

**TABLO 7:** Başlangıç Hs-CRP ve HOMA-IR değerleri ile diğer parametrelerin ilişkisi.

| Başlangıç            | Hs-CRP |      | HOMA-IR |      |
|----------------------|--------|------|---------|------|
|                      | r      | p    | r       | p    |
| HOMA-IR              | .092   | .594 |         |      |
| HbA1c                | .479   | .003 | .279    | .099 |
| Proteinüri           | .381   | .022 | -.187   | .274 |
| T.kolesterol (MG/DL) | -.032  | .853 | -.041   | .812 |
| Trigliserid (MG/DL)  | .120   | .487 | -.124   | .470 |
| LDL (MG/DL)          | -.134  | .436 | .034    | .843 |
| HDL (MG/DL)          | .049   | .777 | .005    | .977 |
| AST (İU/L)           | -.029  | .868 | -.012   | .945 |
| ALT (İU/L)           | -.002  | .989 | .132    | .441 |

belirteci olan Hs-CRP metabolik sendrom ve kardiyovasküler bozuklukla güçlü bir ilişki içindedir.<sup>20</sup> Sağlıklı bireylerde düşük düzeyli inflamasyonun göstergesi olan CRP düzeylerinin koroner arter hastalığı riskini öngördüğü ve endotel disfonksiyonu ve insülin direnci şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.<sup>21</sup> Wang ve ark. metabolik sendromlu hastalarla yaptığı çalışmada rosigitazon tedavisi ile insülin duyarlılığında artış, Hs-CRP düzeylerinde düşme saptandı.<sup>22</sup>

Festa ve ark. nondiyabetik ve tip 2 diyabetik hastalarda mikroalbuminüri ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında mikroalbuminüri olan tip 2 diyabetik hastalarda diyabeti olmayan normoalbuminürik hastalara kıyasla plazma CRP ve fibrinojen düzeyinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.<sup>23</sup>

Hung ve ark. IGT'si olan nonobez hastalarda yaptığı çalışmada rosigitazon tedavisi insülin duyarlılığını ve beta-hücre fonksiyonunu düzelttiği, tokluk kan şekeri ve insülin seviyesini azalttığı, HOMA-IR seviyesinde anlamlı bir düşme sağlandığı

saptandı. Serum trigliserid seviyesinde belirgin bir değişiklik olmadan total kolesterol, HDL ve LDL seviyeleri anlamlı olarak yükseldi. Adiponektin ve CRP düzeyleri düzeldi. IGT'nin progresyonda (diyabete dönüşüm) CRP ve adiponektin değişimlerinden bağımsız olarak insülin sensitivitesi daha önemlidir.

Steven ve ark. yaptıkları çalışmada ise rosigitazonun artmış miyokard infarktüsü ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun tam aksine Home ve ark. yaptıkları çalışmada miyokard infarktüsü ve kardiyak mortalite ile rosigitazon arasında bir ilişki saptayamamışlardır.<sup>24,25</sup>

Rosigitazonun kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye etkisinin açıklanması için daha büyük ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Steven ve ark. tip 2 diyabetli hastalarla yaptıkları çalışmada, 26 hafta boyunca rosigitazon kullandılar. CRP ve IL-6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptadılar. CRP seviyesindeki düşmeyi 4 mg ve 8 mg rosigitazon alanlarda birbirine yakın buldular. Çalışmalarında CRP düzeyi ile BKİ arasında pozitif bir ilişki vardı ve ortalama CRP seviyesi kadınlarda erkeklere göre daha yüksekti. Temelde CRP düzeyindeki değişikliklerle IL-6, HOMA-IR ve HDL düzeylerindeki değişim arasında anlamlı ilişki buldular.<sup>26</sup>

Bizim yaptığımız çalışmada üç aylık rosigitazon tedavisi sonrası HsCRP değerlerinde hafif düşme saptanmasına karşın başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim olmamıştır ( $p > 0.05$ ). Bu da olgu sayısının yetersizliğine bağlanmıştır. Çalışmaya aldığımız 36 hastadan 32'sinde HsCRP seviyesi düşük ( $< 1$  mg/L), 4'ünde ise hsCRP düzeyi orta (1-3 mg/L) derecede yüksek saptandı. Üç aylık rosigitazon tedavisi sonrası orta derecede HsCRP yüksekliği saptanan dört hastadan üçünde hsCRP düzeyi düşük risk grubuna geriledi. Bu da bize hsCRP değeri yükseldikçe rosigitazonun anti-inflamatuar etkinliğinin artabileceğini düşündürmektedir. Fakat bunun daha büyük popülasyonlu ve uzun süreli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Harold ve ark. 493 tip 2 diyabetli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 26 haftalık rosigitazon ku-



lanımı sonrası HbA1c'de plaseboya göre 1.2-1.5 birimlik bir düşme saptandı. Açlık kan glukozunda, plazma insülin ve prekürsör insülin moleküllerinde anlamlı düşme saptandı. HOMA ile saptanan insülin direncinde ve beta-hücre fonksiyonlarında anlamlı düzelme saptandı. Rosiglitazonla üriner albumin atılımında belirgin düşme saptandı. Rosiglitazon kullanımlarında yan etkilerde artış görülmedi. Özetle bir insülin sensitizörü olan rosiglitazon yaşam stili değişikliğiyle düzene girmeyen tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde etkin ve güvenilir bir ajandır.<sup>27</sup>

Çalışmamızda kontrol parametreleri olan HbA1c ( $p < 0.01$ ), insülin değerleri ( $p < 0.01$ ), AKŞ ( $p < 0.001$ ) ve HOMA-IR ( $p < 0.001$ ) değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür. Hastaların parametreleri değerlendirildiğinde yapılmış olan klinik çalışmalara uygun olarak yeni tanı tip 2 diyabet tedavisinde tek başına rosiglitazon kullanımının kan şekeri regülasyonu için yeterli olduğu görüldü.

Olansky ve ark. tip 2 diyabetlilerde yaptığı çalışmada rosiglitazon tek başına veya diğer antidiyabetiklerle kullanımının sonrasında pek çok hastada trigliserid ve HDL seviyesinde düşme, total ve LDL kolesterol seviyesinde artma gözlemlendi. Ayrıca HbA1c'de düşme ve kilo alımı gözlemlendi.<sup>28</sup>

Charles ve ark. tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı çalışmada rosiglitazon tedavisi alan hastalarda total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeyinde anlamlı yükselme ve HDL düzeyinde düşme saptandı.<sup>29</sup>

Raskin ve ark. 303 tip diyabetli hasta üzerine yaptıkları çalışmada açlık kan glukozu, postprandial glukoz, HbA1c, C-peptid ve insülin düzeyinde belirgin düşme saptandı. Total kolesterol, LDL ve HDL düzeyinde anlamlı yükselme saptandı. TG düzeyinde belirgin bir değişiklik görülmedi. Total kolesterol/HDL oranında anlamlı bir değişiklik görülmedi. Yan etkiler açısından anlamlı bir yükselme görülmedi. Hiçbir hastada hepatotoksisite görülmedi.<sup>30</sup>

Rosiglitazonların lipidler üzerine etkisi değişiklidir. Bazı çalışmalarda HDL, TG, total kolesterol ve LDL düzeylerinde düzelme saptanmış, fakat başka çalışmalarda ise HDL'de düşme saptanmış. 8

mg rosiglitazon verilerek yapılan bir diğer çalışmada TG ve LDL düzeyinde düşme olmamış ve HDL düzeyinde hafif bir yükselme saptanmış.<sup>31,32</sup>

Rosiglitazon kullanımının değişik klinik çalışmalarda farklı sonuçları ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ve VLDL değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı değişim olmamıştır ( $p > 0.05$ ). Üçüncü ay HsCRP değerleriyle HOMA-IR ve LDL değerleri arasında pozitif korelasyon vardır ( $r = 0,40$  ve  $r = 0,49$ ).

Pistrosch ve ark.nın 19 mikroalbuminüri olan tip 2 diyabet hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, 12 haftalık tedavi sonrası kontrol gurubuna göre rosiglitazon alanlarda glomerüler filtrasyonda düzelme, albumin atılımında azalma ve NO biyoyararlanımında düzelme meydana gelmiştir.<sup>33</sup>

Çalışmamızda başlangıç HsCRP değerleriyle ile proteinüri değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r = 0,48$  ve  $r = 0,38$ ). Fakat rosiglitazon tedavisi ile proteinüride anlamlı bir düşme saptanmadı ( $p = 0,68$ ).

Perry ve ark.nın uzun süreli takiplerini yaptıkları prospektif kohort çalışmasında, yüksek serum GGT seviyesi ile insülin bağımsız diyabet (NIDDM) riski arasında kuvvetli dereceli ve bağımsız bir ilişki saptanmıştır. GGT'nin normal olarak değerlendirildiği seviyelerde NIDDM riski belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Serum GGT düzeyinin, hepatik insülin direncine bağlanabilecek visceral ve hepatik yağlanmanın güvenli ve basit bir göstergesi olabileceği, GGT'nin NIDDM ve kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörlerine eklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.<sup>34</sup>

Hem rosiglitazon hem de pioglitazona bağlı ciddi hepatotoksisite bildirilmiş olsa da, bu olgular nadir olup genellikle alkol tüketen ya da asetaminofen gibi diğer hepatotoksik ilaçları fazla miktarda tüketen hastalarla sınırlıdır. Hepatotoksisite nedeniyle thiazolidinedion (TZD) tedavisine başlamadan önce ve daha sonra tedavinin ilk yılında 2-3 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri üst değer 3 katından fazla yükseldiğinde TZD'ler kesilmelidir. Sıvı tutulumuna sekonder hafif hemoglobin ve he-

motokrit düşüklüğü ve plazma hacminde dilüsyona bağlı artışlarda bildirilmiştir.<sup>35</sup>

Bizim çalışmamızda AST ve ALT değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı değişim olmamıştır ( $p > 0.05$ ). Belirgin bir hepatotoksiste saptanmadı. LDH değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede artmıştır ( $p < 0.001$ ). GGT değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür ( $p < 0.001$ ). ALP değerleri başlangıç de-

ğerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür ( $p < 0.001$ ). ALT değeri normalden yüksek ( $< 3$  kat) saptanan üç hastanın ikisinde ALT değerinde belirgin düşme saptandı. Bu rosiglitazonun steatohepatit üzerinde etkili olabileceğini desteklemektedir. Rosiglitazonun GGT ve ALP üzerindeki bu etkisinin karaciğerdeki metabolik olaylar, diyabet ile ilişkisinin ortaya konması için daha geniş ve detaylı klinik çalışmalar yapılabilir.

## KAYNAKLAR

- İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Endokrin ve metabolizma hastalıkları, Diabete mellitusta tanı ve sınıflandırma. In: Gedik O, Arslan M, eds. İç Hastalıkları. 2<sup>nd</sup> ed. Ankara: Güneş Kitapevi; 2003. p. 2279-80.
- Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. Baskı. Ankara: MN Medikal- Nobel; 2005. p. 342-3.
- Satman İ. [The update criteria and the reasons of them in diagnosis and fol-low-up of diabetes mellitus]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(3):1-15.
- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-6.
- Emral R. [Diabetes mellitus and hyperlipidemia]. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2008;1(1):38-43.
- Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse, or both? *Circulation* 1998;97(20):2000-2.
- Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106(8):913-9.
- Kaylan N. Kardiyovasküler bir risk faktörü olarak CRP. *All Konseyi Bülten* 2005;9(1):1-4.
- Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47(3):403-11.
- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148(2):209-14.
- Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(4):972-8.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59(1):8-13.
- Uusitupa M, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyörälä K. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993;36(11):1175-84.
- Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997;5:294-315.
- Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000;133(2):81-91.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342(12):836-43.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102(1):42-7.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-34.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4196-200.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321(7255):199-204.
- Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002;51(5):1596-600.
- Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Chen MF, Lee YT. Effects of rosiglitazone on endothelial function, C-reactive protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2004;93(3):362-5.
- Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int* 2000;58(4):1703-10.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457-71.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al; RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357(1):28-38.
- Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106(6):679-84.

27. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI; Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):280-8.
28. Olansky L, Marchetti A, Lau H. Multicenter retrospective assessment of thiazolidinedione monotherapy and combination therapy in patients with type 2 diabetes: comparative subgroup analyses of glycemic control and blood lipid levels. *Clin Ther* 2003;25 (Suppl B):B64-80.
29. Gegick CG, Altheimer MD. Comparison of effects of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors: observations from a clinical practice. *Endocr Pract* 2001;7(3):162-9.
30. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43(3):278-84.
31. King AB. A comparison in a clinical setting of the efficacy and side effects of three thiazolidinediones. *Diabetes Care* 2000;23(4):557.
32. Çakır N. [Relation of diabetes mellitus and atherosclerosis]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(3):61-7.
33. Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, Passauer J, Fischer S, Gross P. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 2005;54(7):2206-11.
34. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyl transferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1999;22(8):1381-2.
35. Acodario R. Tip 2 diyabet, Pre-Diyabet ve Metabolik sendrom: Birinci basamak Tanı ve tedavi Rehberi; 2005. s.82-89.