

Tiazolidinedionlar ve Damar Hasarı

Thiazolidinediones and Vascular Damage

Ronald B. GOLDBERG, MD^a

^aDivision of Endocrinology,
Diabetes and Metabolism,
Diabetes Research Institute,
The University of Miami Miller
School of Medicine, Miami, Florida,
USA

Yazışma Adresi/Correspondence:

Ronald B. GOLDBERG, MD
Division of Endocrinology,
Diabetes and Metabolism,
Diabetes Research Institute,
The University of Miami Miller
School of Medicine, 1450 NW 10
Avenue, Miami, FL 33136, USA
rgolbdr@med.miami.edu

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 14:108–115.
2007 Lippincott Williams & Wilkins.

CRP C-reaktif protein
KVH Kardiyovasküler hastalık
IMT İntima-media kalınlığı
PPAR Peroksizom-proliferatör-aktive reseptör
ROS Reaktif oksijen türleri
TZD Tiazolidinedionlar

2007 Lippincott Williams & Wilkins 1752-296X

ÖZET Derlemenin amacı: Tiazolidinedionlar Tip 2 diyabette hipergliseminin tedavisi için tanıtıl-
sa da, kısa sürede bu ajanların vasküler fizyoloji ve patofizyolojiyle ilgili birçok yolağı düzenlediği
ortaya çıkmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar birinci sıradaki ölüm sebebi olması gerçeğinden yola
çıkarak, bu ajanların damar koruyucu etkilerinin önemi ortaya çıkmaktadır ve bu durumda bunlar-
nın kardiyovasküler hastalıklardan koruyuculuğu da bulunmaktadır. **Son bulgular:** Tiazolidinedi-
on sınıfı, inflamatuvar ve prokoagulant süreci inhibe ederek, güçlü antiproliferatif ve antioksidan
etkileri ile endotelin damar etkisi (endothelial vasomotion)'ni geliştirir. Bu ajanlar deneysel olarak
ateroskleroza yatkın hayvanlarda ateroskleroz gelişimini geciktirmişlerdir. Klinik çalışmalarda
HDL-kolesterolü ve LDL boyutunu arttırdıkları ve trigliserid seviyelerini azalttıkları gösterilmiştir.
Bunlar alçak gönüllülikle (modestly) kan basıncını düşürür, mikroalbuminüriyi, arteriyel sertliği
ve karotis duvar kalınlığını azaltırlar. Bu etkiler genel olarak glukoz düşürücü özelliklerinden ba-
ğımsızdır ve diyabetik olmayan olgularda birçok durumda da gösterilmiştir. Kardiyovasküler has-
talığı olan Tip 2 diyabetik hastalarda tedaviye pioglitazonun dahil edilmesiyle tek klinik sonlanım
değerlendirmesi yapılan çalışmada sekonder analizlerde ajanın kardiyovasküler olayları azalttığı
görülmüştür. **Özet:** Bu ajanların deneysel, subklinik ve klinik değerlendirme sonuçları bu ajanların
damar koruyucu olduğunu göstermektedir. Son analizlerde, bunların kardiyovasküler hastalıkları
önlemek amacıyla klinik olarak kullanılmalarının, daha çok klinik çalışmalarda kardiyovasküler olay-
ları azalttığını göstermesine bağlı olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tiazolidinedionlar, vasküler hastalık, vasküler fonksiyon

ABSTRACT Purpose of review: Although the thiazolidinediones were introduced for the treatment
of hyperglycemia in type 2 diabetes, it became quickly apparent that these agents modulated many
pathways related to vascular physiology and pathophysiology. Given the fact that cardiovascular dis-
ease is the leading cause of death in diabetes, it has become important to know whether these agents
have vasculoprotective effects and if so whether these are associated with the prevention of cardi-
ovascular disease. **Recent findings:** The thiazolidinedione class improves endothelial vasomotion, in-
hibits inflammatory and procoagulant processes and has powerful antiproliferative and antioxidant
effects. Experimentally these agents retard atherosclerosis development in predisposed animals.
Clinical studies demonstrate that they increase HDL cholesterol and LDL size, and may lower trigly-
ceride levels. They modestly lower blood pressure, reduce microalbuminuria, arterial stiffness and
reduce carotid wall thickening. These effects are generally independent of glucose lowering and in
many instances have been shown to occur in nondiabetic subjects. A single clinical endpoint inter-
vention trial of add-on pioglitazone treatment in type 2 diabetic patients with cardiovascular dis-
ease suggested on secondary analyses that the agent reduced cardiovascular events. **Summary:** The
weight of the experimental, subclinical and clinical assessments of the effects of these agents sup-
ports the contention that they are vasculoprotective. In the final analysis their use in clinical prac-
tice to prevent cardiovascular disease will mostly depend on whether clinical trials consistently
demonstrate that they reduced cardiovascular events.

Key Words: Thiazolidinediones, vascular disease, vascular function

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2009;4(1):36-46

Copyright © 2009 by Türkiye Klinikleri

Tiazolidinedion (TZD)'lar, troglitazon (2000 yılında klinik kullanımdan kaldırılmıştır), rosiglitazon ve pioglitazon peroksizom-proliferator-aktivated reseptör (PPAR) γ 'nın farmakolojik ligandı olup, adiposit farklılaşmasını ve insülin duyarlılığını arttırmaları. PPAR γ daha çok adipoz dokuda bulunur fakat makrofaj, vasküler endotel ve düz kas hücreleri gibi diğer dokularda da gösterilmiştir.^{1,2} İnsülinin vasküler dokularda önemli etkileri, insülin direncinin kardiyovasküler hastalık (KVH)'larla ilgisi bilindiğinden beri TZD'lerin vasküler etkilerinin bulunması belki sürpriz olmayabilir, bu durum da bu ajanların vasküler hasarlanma ve aterogenezisi etkileyeceği olasılığını artırır,³ ki KVH olarak isimlendirilen diyabette mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Son zamanlarda TZD'lerin damarsal yapılara (vasculature) etkisinin bir bölümünün bu ajanların metabolik etkisinden ve bazı olgularda insülin duyarlaştırıcı etkisinden bağımsız olduğu açığa çıkmıştır. TZD'lerin vasküler etkileri klinik olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

VASKÜLER HASARDA YOLAKLAR

Normal antitrombotik, antiproliferatif, antioksidan, antiinflamatuvar ve antivazokonstriktif özelliklerde kayıpla karakterize disfonksiyonel endotel, vasküler hasarın en erken bulgularıdır.⁴ Nitrik oksit (NO) uyarısıyla olan vazodilatasyonun azalması ve anjiyotensin II ve endoteline vazokonstriksiyon yanıtının artması vasküler akımı ve yeniden yapılanmayı değiştirmektedir. MCP-1 gibi monosit kemotaktik faktörler ve E-selektin, "vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)" ve "intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)" gibi hücre yüzey adezyon moleküllerinin ekspresyonlarının artması inflamatuvar lökositlerin subendotelial boşluğa girişine yol açar ve burada bu hücreler CD40/CD40 ligand, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve CD36 gibi okside LDL için çöpçü (scavenger) reseptörleri eksprese ederler. Büyük damarlarda kolesterol esterlerinin makrofajlarda birikmesi ile köpük hücre oluşur ve devamında hücrelerin nekrozu ile subendotelial boşlukta ekstrasellüler alana kolesterol depolanır.

Prokoagülant değişiklikleri içeren artan doku faktörü ve PAI-1 üretimi ve trombosit aktivasyon artışı tromboz riskini arttırmaktadır. Artan anjiyotensin II ve azalan NO ile düz kas proliferasyonunun uyarılması damar duvarının uyumunu değiştirebilir ve plak çözülmesine katkıda bulunan matriks metalloproteinaz (MMP) sekresyonunda artışa eşlik ediyor olabilir. Tüm bu süreçler inflamatuvar sürecin indüksiyonunda bir ana-ön anahtar olan NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerine dönüşen reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretim artışına bağlı olarak görünür.

Tip 2 diyabet ve metabolik sendromun, insülin direnci ve obezite gibi özellikleri dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemiyle birlikte doğrudan ve dolaylı olarak damar yaralanmasına katkıda bulunur. İnsülinin damar sağlığının idamesinde önemli bir rolü olmasına rağmen, insülin direncinin olduğu durumlarda NO-aracılı vazodilatatör yanıt azalır, ROS üretimi ve NF- κ B aktivitesinin^{5,6} artışı ile karakterize PI3 kinaz/Akt yolu aracılığıyla insülin sinyalinde azalma ve mitojenik MAP kinaz yolu ile proliferatif yanıtta artma olur. Hiperglisemi mitokondrial ve NADPH oksidaz kaynakları ile iki yoldan ROS üretimini artırarak, aynı zamanda NF- κ B'yı uyaran gelişmiş glikozilasyon son ürünlerin oluşumuyla proinflamatuvar yolları aktive ettiği tahmin edilmektedir.⁶ Obez bireylerdeki adiposidler damar hasarı oluşturması beklenen biçimde değişik yapıda adipokin sekresyonu gösterirler.⁶ Bunlar artan serbest yağ asidi, interlökin-6 (IL-6), TNF- α , anjiyotensinojen, leptin ve PAI-1 üretimini içerir. IL-6 artışı C reaktif protein (CRP) sentezinde artışa yol açarken, TNF- α 'nın artışı ROS üretimini artırır ve TNF- α , PAI-1 ve anjiyotensinojen II'yi aktive eder. Adezyon moleküllerinin ekspresyonunda ve Sınıf I çöpçü reseptörlerinde inhibisyon yapan adiponektin üretimi ve düzeylerinde azalma olur.

VASKÜLER DUVAR PARÇALARI ÜZERİNDE TIAZOLİDİNE DİONLARIN ETKİLERİ

TZD'lerin damar fonksiyon regülasyonunda ve yaralanmaya verdikleri yanıtta neredeyse her aşama-

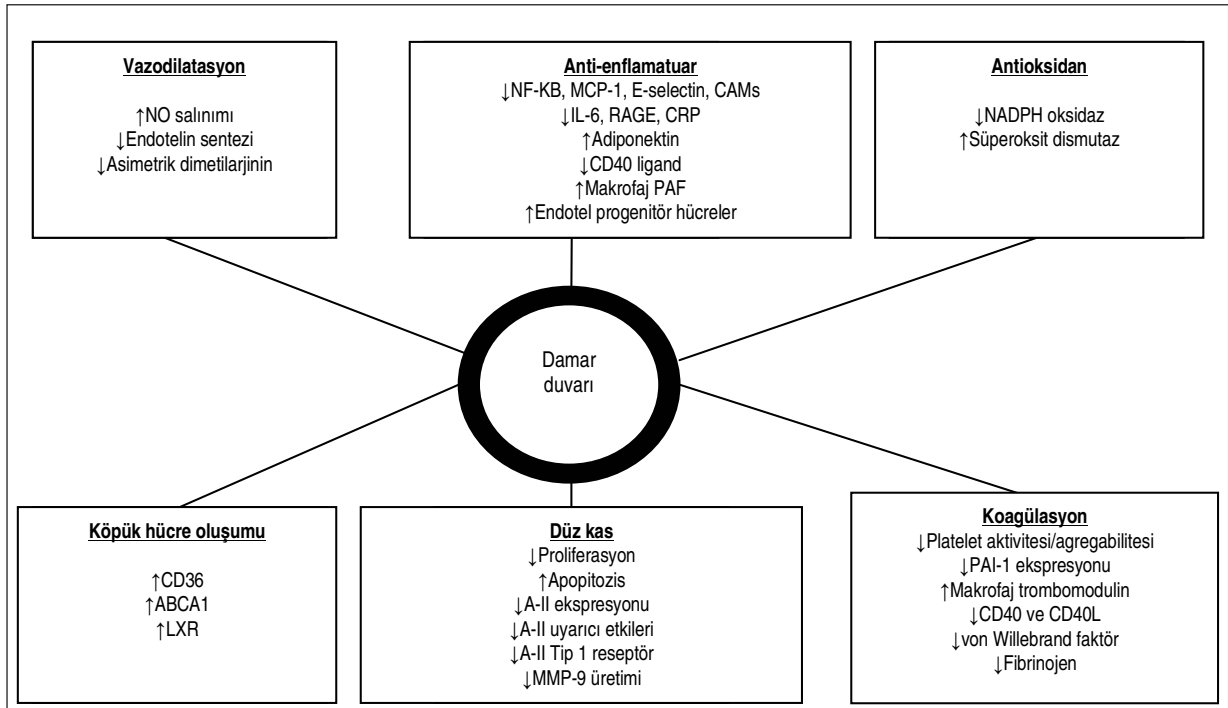
yı (facet) etkilediği gösterilmiştir. Bunların bazıları insülin sinyallerini etkinleştiren PPAR γ yoluyla (PI3-kinaz enhancement ve MAP kinaz yolları inhibe edilerek), bazıları da diğer PPAR γ bağımlı ve bağımsız yollardan meydana gelir. İn-vivo çalışmalarda giderek artan şekilde TZD'lerin glisemi üzerine olan metabolik etkileri daha başlamadan bu etkilerin çoğu hızlı bir şekilde başlamaktadır (Şekil 1, Tablo 1).

ENDOTEL FONKSİYONU

TZD'lerin glisemik kontrol etkisi ortaya çıkmadan hem diyabetik hem de diyabetik olmayan bireylerde endotel aracılı vazodilatasyonu geliştirdiği gösterilmiştir, ayrıca TNF- α -uyarılmış vazokonstriksiyon inhibe edilirken, pioglitazon Tip 2 diyabetik hastalarda koroner akım rezervini geliştirmemiştir.^{8-10,11,13} Bu etkileri vasküler endotel hücrelerinden NO salınımının uyarılması,¹⁴ endotel hücrelerinden endotelin-1 sentezinin inhibisyonu¹⁵ ya da asimetrik dimetilargininde¹⁶ azalma ile ilgili olabilir.

ANTIİNFLAMATUAR ETKİ

TZD'ler, MCP-1, E-selectin, ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu ve endotele monosit adezyonunu azaltırlar¹⁷⁻²¹ ve bunu NF- κ B ve TNF- α üretiminin inhibisyonu ile gerçekleştirirler.²² Bu aynı zamanda RAGE ve IL-6 ekspresyonunda azalmaya yol açar. TZD'ler muhtemelen antioksidan vasküler süperoksit dismutazın^{23,24} artırılması ile ve NADP oksidazın inhibisyonu ile ROS oluşumunu inhibe ederler ve ROS'un direkt olarak NF- κ B regülasyon/aktivasyonda düzenleyici olduğu düşünüldüğü için bu etkisi TZD'lerin birincil anti-inflamatuar eylemini içeriyor olabilir. TZD'lerin dolaşımdaki CRP düzeylerini %30-40 azalttığı iyi bilinmektedir,^{13,25-27} belki bu etki IL-6 üretimini²⁸ inhibe ederek olmaktadır, fakat vasküler fonksiyonda gelişim ile TZD'lerin antiinflamatuar etkileri arasındaki ilişkinin TZD'lerin CRP yanıtına bağlı olduğu açık değildir.^{13,29} İlave olarak, rosiglitazon hipergliseminin endotel hücrelerine CRP'nin doğrudan proinflamatuar



ŞEKİL 1: Tiazolidinedionların vasküler duvara olan etkisi.

ET-1: Endotelin 1; IFN γ : İnterferon gama; GADD45: DNZ hasar-uyarılabılır 45 gen; MCP-1: Monosit kemoatraktant protein; MMP: Matris metalloprotein; NO: Nitrik oksit; p27, siklin bağımlı kinaz inhibitörü; RBP-p: Retinoblastoma proteini; TIMP: Doku metalloprotein inhibitörü.

TABLO 1: Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular events [Makrovasküler Olaylarda Prospektif Pioglitazon Klinik Çalışması (PROActive)]'ndan sonuçlar.

Sonlanım	Olaylar/n		HR	p
	Pioglitazon	Plasebo		
Primer sonuç ^a	514/2605	573/2633	0.90	0.095
Sekonder sonuç ^b	301/2605	358/2633	0.84	0.027
Fatal/non fatal MI ^c	65/1230	88/1215	0.72	0.045
Fatal/non fatal inme ^d	27/486	51/498	0.53	0.009
Hospitalize edilen kalp yetmezliği ^e	149/2605	108/2633		0.007
Fatal kalp yetmezliği	25/2605	22/2633		0.634

MI: Miyokard infarktüsü.

^a Bütün mortalite, non fatal MI, inme, akut koroner sendrom, revaskülarizasyon, amputasyon.

^b Bütün mortalite, non fatal MI, inme.

^c Bazalde sadece koroner kalp hastalığı olanlar.

^d Bazalde inmesi olanlar.

^e Karar verilemeyen.

7** nolu kaynaktan izinle uyarlanmıştır.

özelliklerini ağırlaştırıcı etkisini inhibe eder.³⁰ Önemlisi, TZD'ler TNF- α 'yı azaltarak adinopektin gen ekspresyonunu uyararak adiponektinde güçlü bir artışa yol açarlar ve bu TZD'lerin anti-inflamatuar etkilerinde daha ileri bir yolağı sağlamış olabilir.^{13*,29,31} Troglitazon ve rosiglitazonun CD40L'nin eriyen formunu inhibe ettiği gösterilmiştir, bu da yeni bir antiinflamatuvar mekanizma olarak önerilmektedir^{32,33} ve pioglitazon makrofaj trombosit aktive eden faktör (PAF) gibi salınan proinflamatuvar fosfolipidleri geniş bir şekilde hidrolize eden PAF asetilhidrolaz ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.³⁴ Son olarak TZD'lerin, endotel hücrelerinin progenitörlerinin fonksiyonel ve sayısal kapasitelerini arttırdıkları gösterilmiştir.^{35,36}

MAKROFAJ KÖPÜK HÜCRE OLUŞUMUNA ETKİLER

TZD'ler damar duvarındaki makrofaj CD36 reseptörlerinin arttırılması aracılığıyla proinflamatuvar okside LDL temizlenmesini geliştirirken, LXR aktivasyonu ile aynı zamanda ABCA1 transporterlerinin arttırılması ile de hücresele kolesterol sızıntısını düzenleyerek makrofajlarda kolesterol birikimini engellemektedir.³⁷ Bu etkilerin kö-

pük hücre oluşumunu azalttığı bekleniyor olabilir.

DAMAR YARALANMASINA DÜZ KASIN YANITLARINA ETKİLER

PPAR γ ligandlarının birden fazla hücre döngüsü düzenleyicilerinin fonksiyonunu ve ekspresyonunu etkileyerek damar düz kas hücrelerinin büyümesini engellediği gösterilmiştir³⁸ ve aynı zamanda TZD'nin düz kas hücresi apoptozuna yol açtığına dair kanıtlar vardır.³⁹ Pioglitazon muhtemelen ROS üretimini ve NF- κ B aktivasyonunu baskılayarak anjiyotensin II'nin düz kas hücrelerine veya fibroblastlara proliferatif ve matris-olusturucu (generating) etkileri inhibe ettiği gösterilmiştir.⁴⁰ TZD'lerin aynı zamanda anjiyotensin II ekspresyonunu, anjiyotensin II tip 1 reseptör ekspresyonunu ve aktivitesini baskıladığı bulunmuştur⁴¹⁻⁴³ ve rosiglitazonun plak rüptürüne karşı koruyucu olan düz kas hücrelerinde MMP-9 üretimini düşürdüğü gösterilmiştir.^{26,44}

KOAGÜLASYON/FİBRİNOLİZİSE ETKİLER

TZD'ler trombosit etkinliği ve agregasyon kabiliyetini azaltır ve PAI düzeyleri ve adipoz dokuda PAI ekspresyonunu azaltarak fibrinolizisi uyarırken,^{47,48} rodelerde trombus biçimlenmesini inhibe ederler;^{45,46} TNF- α aracılığıyla ikinci bir kısıtlayıcı etkisi gösterilmiştir.⁴⁹ Pioglitazonun güçlü antitrombotik ve antiinflamatuvar etkileri olan makrofajlarda bulunan trombomodulini arttırdığı bulunmuştur.⁵⁰ TZD'ler trombositlerde fazlaca eksprese edilen, inflamasyon ve tromboz arasında bir bağlantı oluşturan, çözünür CD40 ligand ve reseptör düzeylerini⁵¹ daha önce tartışıldığı gibi azaltırlar. Son olarak TZD'ler diyabetik olmayan koroner arter hastalığı olanlarda dolaşımda von Willebrand faktör ve fibrinojen düzeylerini düşürür.⁴⁷

DENEYSEL ATEROSKLEROZ ÜZERİNE ETKİLERİ

Önemli olarak TZD'lerin deneysel aterosklerozu engellediği gösterilmiştir. Daha önce tavşanlarda troglitazon ile kanıtlanan, streptozotosin diyabetik fareler de dahil, hiperlipidemik ateroskleroz-eğilimli fare modellerinde teyit edildiği gibi, hiperglisemi veya hiperlipidemi varlığından bağımsız

olarak aterosklerozda gerileme yaptıkları gösterilmiştir.^{52-56,57}

KALP HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNE TIAZOLIDİNE DİONLARIN ETKİLERİ

TZD'ler lipidler ve lipoproteinler, kan basıncı ve idrar albumin atılımı gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerini değiştirdiği gösterilmiştir.

LİPIDLER VE LİPOPROTEİNLER

Tip 2 diyabette dislipidemi, büyük LDL partiküllerinin fazla üretimi ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin uzaklaştırılmasının azalmasıyla açlık ve toklukta trigliserid seviyesinin yüksekliği ile karakterizedir. Kolesterol (Cholesteryl) ester transfer protein ve hepatic lipaz trigliserid:kolesterol (cholesteryl) ester değişimi sonrası HDL ve LDL'lerde trigliserid hidrolizi ardından küçük, lipidden fakir HDL ve LDL partiküllerini bir araya getirerek birleştirirler. Her üç TZD'nin HDL kolesterolünü ve LDL boyutunu artırdığı gösterilmiştir. On dokuz ve 23 bireysel çalışmaların derlendiği iki meta-analizde pioglitazon ve rosiglitazon karşılaştırılmıştır,^{58,59} sadece pioglitazon trigliserid düzeylerini azaltmıştır; pioglitazon LDL-kolesterolünü arttırmazken, rosiglitazondan daha büyük bir ölçüde HDL-kolesterolü arttırmıştır. Hipertrogliseridemik tip 2 diyabetik hastalarda başa baş karşılaştırmada başka hiçbir antihiperlipidemik veya lipid düzenleyici tedavi bu farklılıkları doğrulamamıştır. Ayrıca, pioglitazon LDL partikül boyutunu rosiglitazondan daha fazla arttırmış ve LDL partikül sayısını azaltırken, rosiglitazon partikül sayısını ve serum Apo B düzeylerini arttırdı.⁶⁰ Her iki ajanın arasında bazı farklılıkların nedeni belirsizdir, her ikisinin de trigliserid klirensinde artışa yol açması beklenirken,^{61,62} rosiglitazonun hepatic lipaz aktivitesini azaltarak HDL-kolesterol ve LDL boyutunda artışa yol açtığı gösterilmiştir.⁶³ Rosiglitazon her ne kadar Apo C-III'ü artırırken pioglitazon azaltır, belki de pioglitazonun mütevazı PPAR γ aktive edici özelliği varken rosiglitazonda olmaması^{64,65} iki ajanın trigliserid düzeylerine olan farklı etkilerini açıklayabilir.

HİPERTANSİYON

TZD'lerin diyabetik olan ve olmayan hipertansif hastalarda insülin duyarlılığının iyileşmesi ile korele olarak sistolik veya diyastolik kan basınçlarında mütevazı ama anlamlı düşüşe yol açtığı gösterilmiştir.⁶⁶⁻⁶⁸ Hipertansiyonun bir hayvan modelinde rosiglitazonun kan basıncını düşürme etkisi endotel NO sentaz, anjiyotensin Tip 1 reseptör ve endotelin prekürsörden bağımsız olduğu,⁶⁹ başka bir çalışmada ise endotel hücrelerine sınırlandırılmış olduğu gösterilmiştir.⁷⁰ Bu da TZD'lerin antihipertansif etkisinin en az bir bölümünün PPAR γ 'dan bağımsız kalsiyum kanal bloke edici özellikleri yoluyla gerçekleştiğini gösteriyor olabilir.⁷¹

MİKROALBUMİNÜRİ

Klinik çalışmalarda her üç TZD'nin yaygın endotel hasarını yansıttığı düşünülen ve iyi tanımlanmış KVH risk faktörü olan, idrarda albumin atılımını azalttığı ve mikroalbuminüriyi iyileştirdiği gösterilmiştir.⁷²⁻⁷⁴ Bu değişiklikler hiperlipideminin iyileştirilmesinden bağımsız gibi görünür. Bir çalışmada⁷⁴ anlamlı kan basıncı değişiklikleri olmadığı halde, başka bir çalışmada insülin duyarlılığında ve 24 saatlik kan basıncı ölçümlerinde gelişmeyle korele idrar albumin atılımında azalma kaydedilmiştir.⁷⁵ Bu antialbuminürik etkileri için mekanizma bilinmemektedir.

KARDİYOVASKÜLER HASTALIĞIN SUBKLİNİK AŞAMALARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Kardiyovasküler yapı veya işlevin birçok aşaması KVH'nin önemli vekil işaretleridir ve TZD'lerin bunlara etkileri bu ajanların damar koruyucu olup olmadıklarını gösteren önemli bir ayırac olabilir.

SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ VE KONTRAKTİLİTESİ

Deneysel ve klinik bir doğrulaması olmasa da, farelerde troglitazon ile yapılan erken bir çalışmada TZD'lerin kardiyak hipertrofiye neden olduğu gösterilmiş⁷⁶ ve miyokardiyal kontraktiletiyi azaltmalarıyla ilgili hiçbir kanıt elde edilememiştir.⁷⁷⁻⁸⁰ Böylece bu ajanların bazen konjestif kalp

yetmezliğini agreve veya presipite etmeleri raporlarda doğrudan miyokardiyal fonksiyonlarına etkileri nedeni ile gibi görünmemektedir. Gerçekten de, iskemik ve reperfüzyon yaralanma sonrası ventrikül fonksiyonu üzerinde TZD'lerin etkileriyle ilgili hayvan çalışmalarında bu ajanların sol ventrikül inflamatuvar sitokin salınımlarında azalmayla birlikte her iki sistolik ve diyastolik ventrikül fonksiyonda anlamlı bir toparlanma gösterilmiştir.⁸¹⁻⁸⁴

MİYOKARDİYAL VE SEREBRAL İSKEMİ

Troglitazon ile yapılan tek bir araştırmada, tedaviyle koroner vazospazma bağlı anjinal epizodların sıklığı ve süresinin azaldığı bulunmuştur ve bunun tedaviyle brakial arterde "flow-mediated" vazodilatasyonda gelişme olmasıyla korele bulunmuştur.⁸⁵ Serebral iskeminin deneysel modellerinde TZD'ler infarktüsün hacmini azaltmakla birlikte, yerel inflamatuvar mediyatörleri azaltarak ve anjiyogenezisi arttırmışlardır.^{86,87} Doğrudan mikrovasküler akış ile ilgili çalışmalarda TZD tedavisinin ya hiçbir etkisi olmadığı veya çok mütevazı etkisi olduğu gösterilmiştir.^{88,89}

ARTERİYEL SERTLİK

Son zamanlarda arteriyel sertlik insülin direnci ile ilişkili olarak aterosklerotik damar hastalığının bir göstergesi olmuştur. TZD'lerle yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda bu ajanların karotis ve femoral arteriyel duvar sertliğini azalttığı gösterilmiştir^{90-92,93*} ve önceden düz kas hücre proliferasyonunu engellediği gösterilen TZD ile indüklenen adiponektinde artışla korele bulunmuştur.⁹⁴

KAROTİS ARTER DUVAR KALINLIĞI

Ultrasonografi ile ölçülen karotis intima-media kalınlığı (IMT), aterosklerozun iyi tanınan bir işaretidir ve glukoz intoleransı olan hastalarda IMT değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle her TZD 3 ay-1 yıl arasında IMT progresyonunda anlamlı azalmaya neden olmuştur.^{90,95,96} Troglitazon ile diyabeti önleme çalışmasında (TRİPOD), insülin direnci ve gestasyonel diyabet geçmişi olan troglitazon 400 mg ile tedavi edilen kadınların 3 yıllık takip sonunda insülin duyarlı-

lığında artış yanında plaseboya göre %31'inde daha düşük IMT ilerleme hızı olduğunu gösterilmiştir.⁹⁵ Pioglitazon ve rosiglitazon ile uzun süreli ve büyük sayılı çalışmalar halen devam etmektedir.

KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARIN KLİNİK DİŞAVURUMLARI

Bir ajanın vasküler koruyuculuk etkisinin nihai testi klinik fayda üretmesine bağlıdır. TZD'ler iki alanda test edilirler; biri çıplak metal stent restenozları, diğeri ise klinik kardiyovasküler olaylardır.

STENT RESTENOZİS

Diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre neointimal doku proliferasyonunun aşırı olması ile stent restenozu daha yaygındır. TZD'ler Tip 2 diyabet hastalarında neointimal proliferasyonu ve çıplak metal stentlerde restenozu azalttığı gösterildiği halde,⁹⁷⁻⁹⁹ bir raporda TZD ile hiçbir fayda görülmeyip tedaviye rağmen revaskülarizasyona ihtiyaç duyulmuştur.¹⁰⁰ Kaplamalı stent veya normal stent takılan diyabetik olmayan hastalarda TZD'lerin etkileri ile ilgili yayınlanmış çalışma yoktur.

MAKROVASKÜLER HASTALIK VE KLİNİK KARDİOVASKÜLER OLAYLAR

"The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive)" çalışması, TZD'lerin KVH üzerine etkilerini sonlanım noktası olarak belirleyen ilk klinik rapordur.^{7**} Bu çift-kör, randomize Avrupa çalışmasında 5238 Tip 2 diyabetli ve KVH olan hastada 3 yıllık izlemde metformin, sülfanilüre veya insülin tedavilerinin üzerine pioglitazona karşı plasebo ilave edilerek etkileri karşılaştırılmıştır. Birincil sonucu en üst düzeye çıkarmak için hem ağır (tüm ölüm nedenleri, nonfatal miyokard infarktüs ve felç) hem de hafif (akut koroner sendrom, koroner ve periferik revaskülarizasyonlar ve amputasyonlar) sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir. Sonlanım noktalarının karışık olması pioglitazon tedavisinin etkilerinin objektif değerlendirmesini azaltmış olabilir, primer sonlanım noktasında anlamlı olmayan %10 bağlı

riski azalması olduğunu; ikincil müşterek sonucun ağır olaylarında %16 azalma olmuştur ($p < 0.027$). Yayınlanmamış sub-analizlerde pioglitazon tedavisiyle bazalde miyokardiyal infarktüsü olanların %50'sinde tekrarlayan olaylarda %29 azalma (Amerikan Kalp Derneği 2005, Dallas, Teksas) ve bazalde serebrovasküler hastalığı olanların %12'sinde tekrarlayan inmede %37 azalma gösterilmiştir (Dünya Kardiyoloji Kongresi 2006, Barcelona, İspanya). Pioglitazon alan grupta 3 yıllık sürede HbA1c'de net %0.5 düşüş, HDL-kolesterolde %9 artış, trigliserid düzeylerinde %13 azalma ve sistolik kan basıncında 3mmHg düşüş gibi KVH sonuçları ile korelasyon olduğu belli olmasa da, ajanın risk faktörleri üzerinde sürekli etkileri saptanmıştır. Plasebo alan grupta anlamlı sayıda fazla katılımcı tam tanı konulamayan konjestif kalp yetmezliği ile hastaneye başvurmuştur (149'a karşı 108; $p < 0.07$), ancak iki alt kümede de mortalitede fark görülmemiştir.

Bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda TZD'lerin KVH sonuçları iyileştirdiği ile ilgilikanı destek bulabilir, ancak daha kesin sonuçlar için daha güçlü verilere ihtiyaç vardır. Açık etiketli "The Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes (RECORD)" çalışması, sülfanilüre veya metformin monoterapisi alan 7428 Tip 2 diyabetik hastaya rosiglitazon verilerek 2008 yılında yayınlanmıştır.¹⁰¹ IRIS çalışmasında iskemik inme geçiren diyabetik olmayan kişilerde pioglitazonun KVH'dan koruyup koruyamayacağı değerlendirilmiştir. Diyabetik olmayan katılımcılardan rosiglitazon ile 4 haftalık tedavi sonrası endarterektomi ile karotis arterinden alınan örneklerin analizinde, herhangi bir metabolik değişiklik olmadığı halde, bu örnek-

lerde kollajen içeriğinin arttığı ve inflamatuvar aktivitede azalma ilgi ile kaydedilmiştir.^{102**} Devam eden diğer çalışmalarda rosiglitazon ve pioglitazonun intravasküler USG ölçümlerindeki progresyona etkileri değerlendirilmektedir. En son yayınlanan ramipril ve rosiglitazon ile diyabet sıklığının azaltılmasının değerlendirilmesi (DREAM) çalışması ile bozulmuş glikoz intoleransı olan kişilerde rosiglitazon alanlarda plaseboya göre %60 diyabet gelişimi önlenmiştir, nadir olarak kardiyovasküler olaylara ilacın herhangi bir etkisi bulunamamıştır.¹⁰³ "The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI-2D)" çalışmasında revaskülarizasyon sonrası KVH progresyonu ve sonuçlarına rosiglitazonun etkisi değerlendirilmiştir.¹⁰⁴ Son olarak perkütan koroner müdahale yapılan 71 Tip 2 diyabetli hasta rosiglitazon ve plaseboya randomize edildiği küçük bir çalışmada, ilk 6 ayda dolaşımda inflamatuvar markerlerde azalmayla birlikte koroner olaylarda anlamlı düşüş saptanmıştır.¹⁰⁵

SONUÇ

Genel olarak birikmiş kanıtlar, TZD'lerin antihipertansif etkilerinden bağımsız olarak çoğu sınıf etkileriyle, damarlara yararlı etkileri olduğunu destekler. Kontrollü klinik çalışmalarda bu özelliklerin yan etkilerine göre daha fazla ve anlamlı yararlı olduğu net olarak gösterilmedikçe, bu ajanların primer olarak KVH'nin önlenmesinde kullanılması için henüz erkendir. Öyle görünüyor ki, aktif damar koruyucu tedaviler için gerekli uzun dönemli klinik tasarımın gidişatının ve etik ihtiyaçlarının gelecekte faydalarını göstermesinde yüksek riskli hastalarla sınırlı olacak gibi görünüyor.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI GEREKENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;

* özel ilgi uyandıran

** önemli ve ilgi uyandıran

olarak işaretlenmiştir.

1. Takano H, Komuro I. Roles of peroxisome proliferators-activated receptor g in cardiovascular disease. *J Diabetes Complicat* 2002; 16:198-114.
2. Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferators-activated receptors in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol* 2000; 129:823-834.
3. Kunhiraman B, Jawa A, Fonseca V. Potential cardiovascular benefits of insulin sensitizers. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34:117-135.
4. Plutzky J. The vascular biology of atherosclerosis. *Am J Med* 2003; 115:55S-61S.

5. Ritchie SA, Ewart MA, Perry CG, Connell JM, et al. The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function. *Clin Sci (Lond)* 2004;107: 519-532.
6. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in Immunology* 2004; 25:4-7.
7. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279-1289.
- ** Tip 2 diyabetik hastalarda tiazolidinedion eklettisinin kardiyovasküler sonuçlara etkisinin test edildiği ilk çift-kör klinik çalışmada, şüpheli sonuç vermiştir.
8. Caballero A, Saouaf R, Lim S, et al. The effects of troglitazone, an insulinsensitizing agent, on the endothelial function in early and late type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Metabolism* 2003; 52:173-180.
9. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, et al. In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care* 2004; 27:484-490.
10. Suzuki M, Takamisawa I, Yoshimasa Y, et al. Association between insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes and the effects of pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; Sep 26 [Epub ahead of print].
11. Martens FM, Rabelink TJ, op 't Roodt J, et al. TNF-alpha induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversible by the PPAR-gamma agonist pioglitazone. *Eur Heart J* 2006; (13):1605-1609.
- * Bu klinik çalışmada TNF- α 'nın düşük doz infüzyonu ile endotel-bağımlı vazodilatasyonda yaptığı bozulmanın PPAR- γ agonisti ile tamamen engellenebileceği gösterilmiştir.
12. McMahon GT, Plutzky J, Daher E, et al. Effect of a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist on myocardial blood flow in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1145-1150.
- * Bu çalışmada her ne kadar ön kolda endotel fonksiyonu PPAR- γ agonisti tarafından geliştirilmiş ise de bunun koroner arter fonksiyonu için de aynı olduğu anlamına gelmez.
13. Hetzel J, Balletshofer B, Rittig K, et al. Rapid effects of rosiglitazone treatment on endothelial function and inflammatory biomarkers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1804-1809.
- * Burada diyabetik olmayan kişilerde endotel fonksiyonu ve inflamasyon üzerinde rosiglitazonun yaptığı etkilerin glikoz ve lipid değişikliklerinden bağımsız 1 gün içinde meydana geldiği ve 3 hafta içinde arttığı gösterilmiştir.
14. Calnek DS, Mazzella L, Roser S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:52-57.
15. Satoh H, Tsukamoto K, Hashimoto Y, et al. Thiazolidinediones suppress endothelin-1 secretion from bovine vascular endothelial cells: a new possible role of PPARgamma on vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254:757-763.
16. Wang TD, Chen WJ, Cheng WC, et al. Relation of improvement in endothelium-dependent flow-mediated vasodilation after rosiglitazone to changes in asymmetric dimethylarginine, endothelin-1, and C-reactive protein in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006;98:1057-1062.
17. Cominacini L, Garbin U, Pasini AF, et al. The expression of adhesion molecules on endothelial cells is inhibited by troglitazone through its antioxidant activity. *Cell Adhes Commun* 1999; 7:223-231.
18. Ghanim H, Garg R, Aljada A, et al. Suppression of nuclear factor-kappaB and stimulation of inhibitor kappaB by troglitazone: evidence for an anti-inflammatory effect and a potential antiatherosclerotic effect in the obese. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1306-1312.
19. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, et al. Evidence for a potent anti-inflammatory effect of rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2728-2735.
20. Imamoto E, Yoshida N, Uchiyama K, et al. Inhibitory effect of pioglitazone on expression of adhesion molecules on neutrophils and endothelial cells. *Biofactors* 2004; 20:37-47.
21. Jiang C, Ting A, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998; 391:82-86.
22. Wellen KE, Uysal KT, Wiesbrock S, et al. Interaction of tumor necrosis factor-alpha: and thiazolidinedione-regulated pathways in obesity. *Endocrinology* 2004; 145:2214-2220.
23. Da Ros R, Assaloni R, Ceriello A. The preventive antioxidant action of thiazolidinediones: a new therapeutic prospect in diabetes and insulin resistance. *Diabet Med* 2004; 21:1249-1252.
24. Adachi T, Inoue M, Hara H, et al. Relationship of plasma extracellular superoxide dismutase level with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *J Endocrinol* 2004; 181:413-417.
25. Chu NV, Kong AP, Kim DD, et al. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:542-549.
26. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, et al. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106:679-684.
27. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003; 26:2493-2499.
28. Lagathu C, Bastard JP, Auclair M, et al. Chronic interleukin-6 (IL-6) treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte: prevention by rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311:372-379.
29. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, et al. Effects of rosiglitazone on endothelial function, C-reactive protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2004;93:362-365.
30. Verma S, Wang CH, Weisel RD, et al. Hyperglycemia potentiates the proatherogenic effects of C-reactive protein: reversal with rosiglitazone. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35:417-419.
31. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:561-566.
32. Varo N, Vincent D, Libby P, et al. Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107:1954-1957.
33. Marx N, Imhof A, Froehlich J, et al. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107:1954-1957.
34. Sumita C, Maeda M, Fujio Y, et al. Pioglitazone induces plasma platelet activating factor-acetylhydrolase and inhibits platelet activating factor-mediated cytoskeletal reorganization in macrophage. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1673:115-121.
35. Pistrosch F, Herbrig K, Oelschlaegel U, et al. PPARgamma-agonist rosiglitazone increases number and migratory activity of cultured endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis* 2005; 183:163-167.
36. Gensch C, Clever YP, Werner C, et al. The PPAR-gamma agonist pioglitazone increases neoangiogenesis and prevents apoptosis of endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis* 2006; Jul 27 [Epub ahead of print].

37. Zhang L, Chawla A. Role of PPARgamma in macrophage biology and atherosclerosis. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15:500-505.
38. Bruemmer D, Blaschke F, Law RE. New targets for PPARgamma in the vessel wall: implications for restenosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29(Suppl 1):S26-S30.
39. Redondo S, Ruiz E, Santos-Gallego CG, et al. Pioglitazone induces vascular smooth muscle cell apoptosis through a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, transforming growth factor-beta1, and a Smad2-dependent mechanism. *Diabetes* 2005; 54:811-817.
40. Chen K, Chen J, Li D, et al. Angiotensin II regulation of collagen type I expression in cardiac fibroblasts: modulation by PPAR-gamma ligand pioglitazone. *Hypertension* 2004; 44:655-661.
41. Diep QN, El Mabrouk M, Cohn JS, et al. Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Circulation* 2002; 105:2296-2302.
42. Takeda K, Ichiki T, Tokunou T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators downregulate angiotensin II type 1 receptor in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2005; 102:1834-1839.
43. Toba H, Miki S, Shimizu T, et al. The direct antioxidative and anti-inflammatory effects of peroxisome proliferator-activated receptors ligands are associated with the inhibition of angiotensin converting enzyme expression in streptozotocin-induced diabetic rat aorta. *Eur J Pharmacol* 2006; 549:124-132.
44. Marx N, Froelich J, Siam L, et al. Antidiabetic PPAR gamma-activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:283-288.
45. Sidhu J, Cowan D, Tooze J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reduces circulating platelet activity in patients without diabetes mellitus who have coronary artery disease. *Am Heart J* 2004; 147:e25.
46. Li D, Chen K, Sinha N, et al. The effects of PPARg ligand pioglitazone on platelet aggregation and arterial thrombus formation. *Cardiovasc Research* 2005; 65:907-912.
47. Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in nondiabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1764-1766.
48. Zirlik A, Leugers A, Lohrmann J, et al. Direct attenuation of plasminogen activator inhibitor type-1 expression in human adipose tissue by thiazolidinediones. *Thromb Haemost* 2004; 91:674-682.
49. Liu HB, Hu YS, Medcalf RL, et al. Thiazolidinediones inhibit TNFalpha induction of PAI-1 independent of PPARgamma activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334:30-37.
50. Kanehara H, Tohda G, Oida K, et al. Thrombomodulin expression by THP-1 but not by vascular endothelial cells is upregulated by pioglitazone. *Thromb Res* 2002; 108:227-234.
51. Akbiyik F, Ray DM, Gettings KF, et al. Human bone marrow megakaryocytes and platelets express PPARgamma, and PPARgamma agonists blunt platelet release of CD40 ligand and thromboxanes. *Blood* 2004; 104:1361-1368.
52. Shiomi M, Ito T, Tsukada T, et al. Combination treatment with troglitazone, an insulin action enhancer, and pravastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, shows a synergistic effect on atherosclerosis of WHHL rabbits. *Atherosclerosis* 1999; 142:345-353.
53. Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 2000; 106:523-531.
54. Chen Z, Ishibashi S, Perrey S, et al. Troglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice: pleiotropic effects on CD36 expression and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:372-377.
55. Collins AR, Meehan WP, Kintscher U, et al. Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:365-371.
56. Levi Z, Shaish A, Yacov N, et al. Rosiglitazone (PPARgamma-agonist) attenuates atherogenesis with no effect on hyperglycaemia in a combined diabetes-atherosclerosis mouse model. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5:45-50.
57. Calkin AC, Forbes JM, Smith CM, et al. Rosiglitazone attenuates atherosclerosis in a model of insulin insufficiency independent of its metabolic effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1903-1909.
- Bu çalışmada rosiglitazonun ApoE-streptozotocin diyabetik farede plak alanını daralttığına gösterilmesi önemlidir, çünkü insülin eksikliği modelinde süperoksit üretimi azalmış, ABCA1'de artmış, anjiyotensin II ekpresyonu azalmış ve makrofaj birikimi azalmıştır.
58. Van Wijk JP, de Koning EJ, Martens EP, Rabelink TJ. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1744-1749.
59. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004; 164:2097-2104.
60. Goldberg RB, Kendall D, Deeg M, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28:1547-1554.
61. Wagner JA, Larson PJ, Weiss S, et al. Individual and combined effects of peroxisome proliferator-activated receptor and g agonists, fenofibrate and rosiglitazone, on biomarkers of lipid and glucose metabolism in healthy nondiabetic volunteers. *J Clin Pharmacol* 2005; 45:504-513.
62. Nagashima K, Lopez C, Donovan D, et al. Effects of the PPARgamma agonist pioglitazone on lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005; 115:1323-1332.
63. Lewis GF, Murdoch S, Uffelman K, et al. Hepatic lipase mRNA, protein, and plasma enzyme activity is increased in the insulin-resistant, fructose-fed Syrian golden hamster and is partially normalized by the insulin sensitizer rosiglitazone. *Diabetes* 2004; 53:2893-2900.
64. Deeg M, Kendall D, Goldberg RB, et al. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia [abstract]. In: American Diabetes Association 65th Scientific Sessions; 10-14 June 2005; San Diego. Alexandria: American Diabetes Association; 2005. A960.
65. Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S, et al. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 278:704-711.
66. Raji A, Seely E, Bekins S, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2003; 26:172-178.
67. Sarafidis P, Lasaridis A, Nilsson P, et al. Ambulatory blood pressure reduction after rosiglitazone treatment in patients with type 2 diabetes and hypertension correlated with insulin sensitivity increase. *J Hypertens* 2004; 22:1769-1777.
68. Fullert S, Schneider F, Haak E, et al. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5503-5506.

69. Ryan MJ, Didion SP, Mathur S, et al. PPAR (gamma) agonist rosiglitazone improves vascular function and lowers blood pressure in hypertensive transgenic mice. *Hypertension* 2004; 43:661-666.
70. Nicol CJ, Adachi M, Akiyama TE, Gonzalez FJ. PPARgamma in endothelial cells influences high fat diet-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:549-556.
71. Peuler JD, Warfield RK, Phelps LE. Attenuation by 4-aminopyridine of delayed vasorelaxation by troglitazone. *Metabolism* 2004; 53:147-152.
72. Imano E, Kanda T, Nakatani Y, et al. Effect of troglitazone on microalbuminuria in patients with incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21:2135-2139.
73. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, et al. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metabolism* 2001; 50:1193-1196.
74. Bakris G, Viberti G, Weston WM, et al. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2003; 17:7-12.
75. Sarafidis P, Lasaridis A, Nilsson P, et al. The effect of rosiglitazone on urine albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18:227-234.
76. Breider MA, Gough AW, Haskins JR, et al. Troglitazone-induced heart and adipose tissue cell proliferation in mice. *Toxicol Pathol* 1999; 27:545-552.
77. Ghazzi M, Perez J, Antonucci T, et al. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The troglitazone study group. *Diabetes* 1997; 46:433-439.
78. Asakawa M, Takano H, Nagai T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma plays a critical role in inhibition of cardiac hypertrophy in vitro and in vivo. *Circulation* 2002; 105:1240-1246.
79. St. John S, Rendell M, Dandona P, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:2058-2064.
80. Scherbaum WA, Goke B, German Pioglitazone Study Group. Metabolic efficacy and safety of once-daily pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. *Horm Metab Res* 2002; 34:589-595.
81. Zhu P, Lu L, Xu Y, Schwartz G. Troglitazone improves recovery of left ventricular function after regional ischemia in pigs. *Circulation* 2000; 101:1165-1171.
82. Yue T, Bao W, Gu J, et al. Rosiglitazone treatment in Zucker diabetic fatty rats is associated with ameliorated cardiac insulin resistance and protection from ischemia/reperfusion-induced myocardial injury. *Diabetes* 2005; 54:554-562.
83. Shiomi T, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Pioglitazone, a PPAR gamma agonist, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106:3126-3132.
84. Xu Y, Gen M, Lu L, et al. PPAR-gamma activation fails to provide myocardial protection in ischemia and reperfusion in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288:H1314-H1323.
85. Murakami T, Mizuno S, Ohsato K, et al. Effects of troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1999; 84:92-94.
86. Sundararajan S, Gamboa JL, Victor NA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands reduce inflammation and infarction size in transient focal ischemia. *Neuroscience* 2005; 130:685-696.
87. Chu K, Lee ST, Koo JS, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-agonist, rosiglitazone, promotes angiogenesis after focal cerebral ischemia. *Brain Res* 2006; 1093:208-218.
- Her ne kadar PPAR-γ agonistlerinin tümoral anjiyogenezisi engellediği gösterilmişse de, bu çalışmada rosiglitazon tümoral olmayan anjiyogenezisi uyarak serebral iskemi modelinde enfarktüsün hacmini azaltmıştır.
88. Forst T, Lubben G, Hohberg C, et al. Influence of glucose control and improvement of insulin resistance on microvascular blood flow and endothelial function in patients with diabetes mellitus type 2. *Microcirculation* 2005; 12:543-550.
89. Vinik A, Stansberry K, Barlow P. Rosiglitazone treatment increase nitric oxide production in human peripheral skin. A controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat* 2003; 5:279-285.
90. Nakamura T, Matsuda T, Kawagoe Y, et al. Effect of pioglitazone on carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetic nephropathy patients. *Metabolism* 2004; 53:1382-1386.
91. Gaillard V, Casellas D, Seguin-Devaux C, et al. Pioglitazone improves aortic wall elasticity in a rat model of elastocalcinotic arteriosclerosis. *Hypertension* 2005;46:372-379.
92. Kim SG, Ryu OH, Kim HY, et al. Effect of rosiglitazone on plasma adiponectin levels and arterial stiffness in subjects with prediabetes or nondiabetic metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:433-440.
93. Araki T, Emoto M, Teramura M, et al. Effect of adiponectin on carotid arterial stiffness in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone and metformin. *Metabolism* 2006; 55:996-1001.
- Bu çalışmada pioglitazon metformine göre karotis arterde sertliği azalırken, bu etkisi adiponektin artışı ile korele bulunmuştur.
94. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277:37487-37491.
95. Xiang A, Peters R, Kjos S, et al. Effect of thiazolidinedione treatment of progression of subclinical atherosclerosis in premenopausal women at high risk for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1986-1991.
96. Sidhu J, Kaposzta Z, Markus H, Kaski J. Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:930-934.
97. Takagi T, Yamamoto A, Tamita K. Impact of troglitazone on coronary stent implantation using small stents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 89:318-322.
98. Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, et al. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:101-106.
99. Choi D, Kim S, Choi S, et al. Preventive effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2654-2660.
100. Cho L, Lewis BE, Steen LH, Laya FS. Thiazolidinediones do not reduce target vessel revascularization in diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiology* 2005; 104:97-100.
101. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia* 2005; 48:1726-1735.
102. Meisner F, Walcher D, Gizard F, et al. Effect of rosiglitazone treatment on plaque inflammation and collagen content in nondiabetic patients: data from a randomized placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:845-850.
- Bu çalışma serebrovasküler hastalığı olan diyabetik olmayan kişilerde endarterektomi ile elde edilen karotis arter örneklerinde 4 haftalık rosiglitazon tedavisi sonrası plak inflammatuar etkinliğinde azalma gösterilmiştir.

103. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al., DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096-1105.
104. Sobel B, Frye R, Detre K. Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI2D) Trial. *Circulation* 2003;107:636-642.
105. Wang G, Wei J, Guan Y. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reduces clinical inflammatory responses in type 2 diabetes with coronary artery disease after coronary angioplasty. *Metabolism* 2005;54:590-597.