171468

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYABETİK HASTALARDA METFORMİN VE ROZİGLİTAZON TEDAVİSİNİN SERUM GLP-1, LEPTİN ve ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Ziynet ALPHAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

ANKARA
2006

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı

Kısım:.....
Dosya No:.....**Sayı:**.....
Konu:.....
.....

Ankara
/ /

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Diyabetik Hastalarda Metformin ve Roziglitazon Tedavisinin Serum GLP-1, Leptin, Adiponektin Düzeyleri Üzerine Etkileri" başlıklı, Dr.Ziynet Alphan'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 15 / 03 / 2006

Prof.Dr.Bülent ERBAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Sevim GÜLLÜ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Doç.Dr.Gökhan NERGİZOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı

Üye

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki asistanlığım süresince eğitim hayatıma olan katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Bülent ERBAY'a, tez çalışmamın kurgusu, gerçekleşmesi ve hazırlanmasında her türlü destek ve deneyimlerini esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ'ye, çalışmaya katılacak olguları bulmamda emeği geçen Uzm. Dr. Alptekin GÜRSOY'a ve çalışma arkadaşlarıma, çalışmanın yapılmasında büyük katkıları olan test odası hemşireleri Suzan ve Birgül hanıma, hastaların tetkiklerinin düzenli yürümesine olan katkılarından dolayı başta laboratuvar sorumlusu Sema hanım olmak üzere Endokrinoloji laboratuvarı çalışanlarına ve her zaman yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ziynet ALPHAN

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....i
Önsöz.....ii
İçindekiler.....iii
Simgeler ve kısaltmalar dizini.....iv
Şekiller dizini.....v
Tablolar dizini.....vi
1. GİRİŞ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....4
2.1. İncretin Hormonları.....4
2.2. Adiponektin, Leptin.....12
2.2.1. Adiponektin.....12
2.2.2. Leptin.....17
2.3. Metformin.....20
2.4. Roziglitazon.....22
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....24
3.1. Laboratuvar Parametrelerinin Tayin Yöntemleri.....26
3.2. İstatistiksel Değerlendirmeler.....26
4. BULGULAR.....27
4.1. GLP-1.....28
4.2. Leptin.....29
4.3. Adiponektin.....31
4.4. İnsülin-glukoz.....33
5. TARTIŞMA.....37
6. SONUÇLAR.....42
ÖZET.....43
SUMMARY.....45
KAYNAKLAR.....47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

β	Beta
BMI	Body Mass İndexi(İngilizce)-Beden Kitle İndeksi
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
DM	Diabetes Mellitus
DPP-IV	Dipeptidil Peptidaz-IV
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
GIP	Glukoza bağımlı insülinotropik peptid
HbA1c	Glikohemoglobin
HDL	High density lipoprotein(İngilizce)-Yüksek dansiteli lipoprotein
İÖGLP0	İlaç Öncesi GLP bazal
İSGLP0	İlaç Sonrası GLP bazal
İÖGLP	İlaç Öncesi GLP pik
İSGLP	İlaç Sonrası GLP pik
İÖLEP0	İlaç Öncesi Leptin bazal
İSLEP0	İlaç Sonrası Leptin bazal
İÖLEP	İlaç Öncesi Leptin pik
İSLEP	İlaç Sonrası Leptin pik
İÖADP0	İlaç Öncesi Adiponektin bazal
İSADP0	İlaç Sonrası Adiponektin bazal
İÖADIP	İlaç Öncesi Adiponektin pik
İSADIP	İlaç Sonrası Adiponektin pik
İÖINS0	İlaç Öncesi insülin bazal
İSINS0	İlaç Sonrası insülin bazal
İÖINS	İlaç Öncesi İnsülin pik
İSINS	İlaç Sonrası İnsülin pik
İÖGLU0 /120	İlaç Öncesi Glukoz-0/120.dakika
İSGLU0/120	İlaç Sonrası Glukoz-0/120.dakika
KCFT	Karaciğer fonksiyon testleri
LDL	Low density lipoprotein(İngilizce)-Düşük dansiteli lipoprotein
MI	Myokard Infarktüsü
NPY	Nöropeptid –y
PPAR-γ	Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-γ
RIA	Radyo immün assay
SU	Sülfonilüre
SYA	Serbest yağ asidi
SVO	Serebro vasküler olay
TZD	Tiyazolidinediyon
TNF-α	Tümör nekroz faktör-α

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. GLP-1'in salınımı ve DPP-IV enziminin inaktivasyondaki rolü.....4
Şekil 2.2. GLP-1'in DPP-IV ile yıkımı.....8
Şekil 2.3. GLP-1'in etkileri.....9
Şekil 2.4. Adiponektinin etkileri.....13
Şekil 2.5. Leptin ve adipoinsüler yolak.....17
Şekil 4.1. Leptindeki tedavi sonrası değişim.....30
Şekil 4.2. Tedavi sonrası Adiponektin değişimi.....32
Şekil 4.3. İlaçların insülin üzerine etkisi.....34
Şekil 4.4. İlaçların glisemi üzerine etkisi.....35

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.....27

Tablo 4.2. Tedavilerin GLP-1 düzeyleri üzerine etkisi.....28

Tablo 4.3. Tedavilerin Leptin düzeylerine etkisi.....29

Tablo 4.4. Tedavilerin Adiponektin düzeylerine etkisi.....31

Tablo 4.5a. İnsülin değişimleri.....33

Tablo 4.5b. Glukoz değişimi.....35

Tablo 4.6. Tedavi önce ve sonrası insülin direnci değerlendirmesi.....36

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) tip 2 giderek sıklığı artmakta olan kronik ilerleyici bir hastalıktır. Seyri sırasında görülen mikrovasküler, makrovasküler, nöropatik komplikasyonlar nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunudur. Yoğun kan şekeri kontrolü ile bu komplikasyonların ve buna bağlı gelişen ölümcül olayların azaldığı gösterilmiştir [1]. Hastalıkta tedavinin önemli bir kısmını farmakolojik olmayan yaklaşımlar (diyet, egzersiz ve kilo kaybı) oluştursa da çoğu hastada uygun kan şekeri kontrolünü sağlayabilmek için ilaç tedavileri gerekmektedir.

DM'da kullanılan ilaçların etkilerini anlayabilmek için hastalığın oluşum mekanizmalarını iyi bilmek gerekir. Hastalık insülin salgılanmasında azalma ve insüline çeşitli dokularda (kas, karaciğer, yağ) direnç nedeni ile glukozun bu dokular tarafından kullanımında bozulmaya neden olmaktadır [2]. Tedavisinde kullanılan ilaçlar da bu iki etyolojik faktörü düzeltmeye yönelik olmalıdır. Aslında halen mevcut olan ilaçlarla bu amaca tam olarak ulaşılmış değildir, çünkü hastalıkda varolan insülin direncinin nedeni bütünüyle anlaşılamamıştır.

DM tedavisinde yeni ilaçlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlardan birisi de barsaklardan salgılanarak etkisini gösteren glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) olup, peptid yapıda bir hormondur. Glukoza bağımlı insülinotropik peptid (GIP) ile birlikte "incretin" hormonları olarak tanımlanırlar. Oral yolla besin alımını takiben salgılanır, pankreas β hücrelerindeki özgün reseptörlerine bağlanarak insülin salgılanmasının artırılmasında rol oynarlar. Dolaşıma geçtikten sonra dipeptidil peptidaz enzimi tarafından hızla yıkıma uğrarlar. Bu nedenle oral yolla kullanılamamaktadırlar. Yapılan çalışmalarda karma bir öğün sonrası GLP-1 salınımının tip 2 DM'li hastalarda ve insülin direnci olanlarda azaldığı görülmüştür [3-6]. Bu durum tip 2 DM hastalarında etyolojik faktörlerden biri olan insülin salınım bozukluğunun bir nedeninin de GLP-1 azalmasına, yani enteroinsüler yolakta işlev yetersizliğine, bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Tip 2 DM tedavisinde GLP-1 kullanımı düşünülmüştür, ancak GLP-1'in hızlı yıkımı ve peptid yapıda olması bu konuda engel teşkil etmektedir [4]. Bu nedenle dipeptidil peptidaz enziminin görevini engelleyen maddeler GLP-1'in dolaşımda uzun süre kalmasını ve insülinotropik etkilerini gösterebilmesini sağlayacaktır. Bu durum tip 2 DM tedavisinde yeni bir yaklaşım olacaktır. Normal insanlarda ve obezlerde yapılan çalışmalarda metforminin GLP-1 düzeylerini artırdığı tespit edilmiş ve burada olası mekanizmanın GLP-1 yıkımının engellenmesi olduğu düşünülmüştür [4,7]. Ancak metformin tedavisinin GLP-1 miktarlarını veya DPP-IV düzeylerini değiştirmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [8, 9].

Son yıllarda yağ dokusundan salgılanan leptin ve adiponektinin obezite ve insülin direnci üzerine olan etkileri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır [10-14]. Leptin, nöropeptid Y'nin iştah artırıcı ve terlemeyi azaltıcı etkilerini azaltır. Obez hastalarda leptin düzeylerinin yüksek bulunması reseptör düzeyinde bozukluk olduğunu göstermektedir [15]. Yine adiponektinin de enerji metabolizmasını düzenleyici etkileri sözkonusudur. Serum adiponektin düzeylerindeki azalmanın viseral yağ dokuda artışla birlikte olduğu tespit edilmiştir [16].

Literatürde antidiyabetik ilaçların GLP-1 düzeyleri üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu konudaki çalışmalar daha çok diyabetik olmayan, obez ya da insülin direnci bulunan vakalar üzerinde yapılmıştır. İnsülin direnci olan vakalarda karma bir öğün sonrası GLP-1 düzeylerine bakıldığında normal insanlara göre düşük olduğu tespit edilmiştir [5]. Ayrıca yine tip 2 diyabetli hastalarda yemek sonrası aktif GLP-1 düzeylerinin azaldığı saptanmıştır [6]. Ülkemizde gerek obez gerekse insülin direnci olan hastalarda ya da diyabetik hastalarda bu konu ile ilgili çalışma mevcut değildir. İnsülin direnci üzerine etki gösteren metformin ve roziglitazonun GLP-1 düzeylerini değiştirebileceği düşünülebilir. Metformin ile obez hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada 15 günlük tedavi sonrası GLP-1 düzeyleri karşılaştırılmış ve tedavi alan grupta anlamlı oranda artmış olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada leptin düzeylerine de bakılmış, tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir [4].

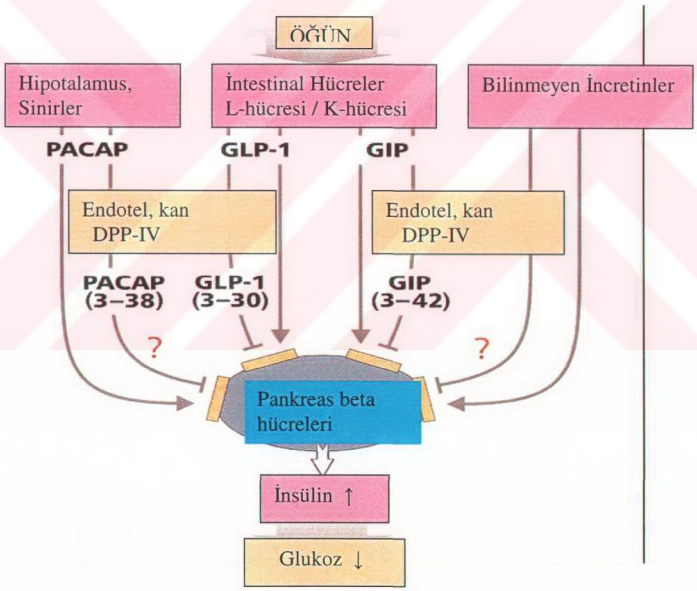
Metformin tedavisi ile GLP-1 'in birlikte kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada GLP-1 iki gün boyunca sürekli infüzyonu ile GLP-1 + metformin tedavisi kıyaslanmış, kombine tedavi grubunda kan şekeri regülasyonun anlamlı olarak daha iyi olduğu tespit edilmiştir [17]. Metformin ile adiponektin ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmazken, roziglitazonun adiponektin üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır [18,19]. Her iki ilacın leptin üzerindeki etkisini değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır.

Bu çalışmanın amacı tip 2 DM'lu hastalarda metformin ve roziglitazonun GLP-1, leptin, adiponektin düzeyleri ve insülin direnci üzerine olan etkilerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İncretin Hormonları

GLP-1 ve GIP besinlerin alınmasını takiben barsaklardan salgılanarak insülin salgılanmasını artıran maddeler olup, "incretin hormonları" olarak tanımlanırlar. Peptid yapıdadırlar ve insülin salgılanmasının uyarılmasını β hücrelerindeki özgün reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirirler (şekil 2.1). Dolaşıma geçtikten sonra hızla dipeptidil peptidaz –IV adı verilen bir enzim tarafından yıkıma uğrarlar. Enzim etkisini bu peptidlerden iki N-terminal amino asidi ayırarak yapar ve sonuçta hormonların biyolojik aktiviteleri ortadan kaldırılmış olur [20].



Şekil 2.1: GLP-1'in salınımı ve DPP-IV enziminin inaktivasyondaki rolü [21] (PACAP: Pituiter adenilat siklaz aktive edici peptit.) Öğün sonrası 'incretiler' (GLP-1, GIP, PACAP) barsaklardan ve beyinden salgılanmaktadır. Dolaşımda GLP-1, DPP-IV ile güçlü olarak yıkılırken, GIP zayıf bir resptör antagonisti olarak davranmaktadır. PACAP'in rolü bilinmemektedir.

GLP-1 ve GIP'in plazma düzeyleri konvansiyonel yöntemlerle bakıldığında anlamlı olarak düşük bulunur, çünkü bu yöntemlerle intakt hormon ve metabolitleri birbirinden ayrılamaz.

Yapılan çalışmalarda besin alımını takiben GLP-1 salınımının tip 2 DM'lu hastalarda bozulduğu gösterilmiştir [3,4]. Bir çalışmada obez, tip 2 diyabetli hastalara uygulanan karma öğün sonrası kan örnekleri alınarak konvansiyonel olmayan yeni yöntemlerle GLP-1 düzeyleri değerlendirilmiştir (RIA). Kontrol grubu olarak benzer karakteristikleri olan sağlıklı vakalar seçilmiştir. Sonuçlara bakıldığında biyolojik olarak aktif olan GLP-1 düzeyinin diyabetik hastalarda sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Özellikle geç faz GLP-1 düzeyi DM'lu grupta belirgin azalmıştır. Bu durum tip 2 DM'lu hastalarda geç faz insülin salınım bozukluğunu açıklamaya katkıda bulunabilir. Oysa konvansiyonel (COOH terminal) yöntemlerle yapılan ölçümlerde bu fark net olarak saptanamaz. Çalışmada N-terminal ölçüm yapan RIA kitleri kullanılmıştır [6].

Bir başka çalışmada oral hipoglisemik tedavi alan, yalnızca diyet ile izlenen ve sağlıklı olan insanlar GLP-1 düzeyleri açısından değerlendirilmiştir. Çalışmada DM gelişiminde enteroinsüliner yolak bozukluğunun önemi araştırılmak istenmiştir. Sonuç olarak ise ilaç alan grupta bazal GLP-1 düzeyleri kontrol grubu ile benzer iken, karma besin maddelerinden oluşan öğün verilmesini takiben beklenen artış görülmemiştir. Diyet tedavisi alan DM'lu hastalarda da besin alınımından sonra GLP-1 düzeylerinde artış tespit edilmemiştir. Yani DM'lu grup ilaçla tedavi edilme ya da sadece diyet tedavisi alma yönünden serum GLP-1 miktarları bakımından fark göstermezken kontrol grubunda yemeği takiben GLP-1 artışı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve DM gelişiminde GLP-1 salınım bozukluğu etyolojik bir faktör olarak görülmüştür [22].

Diyabetli hastalarda "incretin" hormonlarındaki azalmanın sebebi tam olarak bilinmemektedir. Kronik hipergliseminin rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Mide boşalma hızının da burada önemli olduğu saptanmıştır. Diyabetli hastalarda mide boşalma hızında bozulma olduğu için distal ince barsaklara geçen besin miktarı azalmaktadır. GLP-1 salgılayan L hücrelerinin en çok distal barsaklarda olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla DM'lu hastalarda GLP-1 düzeyleri düşük olacaktır. Obezlerde de mide boşalma hızı bozulduğu için aynı durum geçerlidir [3,23]. Karbonhidratlı besinlerin α-glukozidaz inhibitörleri kullanımı sayesinde distal barsaklarda uzamış maruziyetinin artmış mide boşalma hızı ve GLP-1 düzeyleri ile ilşkili olduğuda gösterilmiştir [23-24].

DM'lu ve normal insanlarda besin miktarının GLP-1 üzerine olan etkileri de araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada tip 1 ve obez tip 2 diyabetli hastalar ile bu hastalara kontrol grubu oluşturmak amacıyla sağlıklı normal ve obez vakalar değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan bireylere 260 ve 520 kKal'den oluşan besinler verilmek üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta da yemeği takiben GLP-1 düzeyleri 260'a karşılık 520 kKal'lik besin verildiğinde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [3]. Bu da dolaylı olarak mide boşalma hızının önemini vurgular. Çalışma sonucunda tüm gruplarda besin alımı sonrası GLP-1 miktarları artmış fakat tip 2 diyabetli bireylerde obez sağlıklı bireylere göre belirgin olarak daha düşük GLP-1 yanıtı olmuştur. Buna karşın tip 1 diyabetli vakalarda sağlıklı kontrolleri ile benzer oranda GLP-1 cevabı saptanmıştır.

Diyabeti olmayan ancak insülin direnci bulunan obez insanlarda da bu konuda çalışmalar yapılmıştır [4-5]. Bilindiği gibi insülin direnci hiperinsülinemi ile önlenmeye çalışılmaktadır. İnsülin direnci arttıkça ve insülin artık yetersiz kalmaya başladıkça bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet ortaya çıkmaktadır. Bunların oluşumunu anlamak için neden insülin direncinde insülin salınımının arttığını ve bu artışın diyabet gelişimini neden engelleyemediğini bilmek gerekir. "İncretin" hormonlarının insülin direnci durumlarında insülin salınımını artırmaya katkıda bulunup bulunmadığı ya da diyabetlilerde salınım veya rollerinin neden bozulduğu net olarak bilinmemektedir.

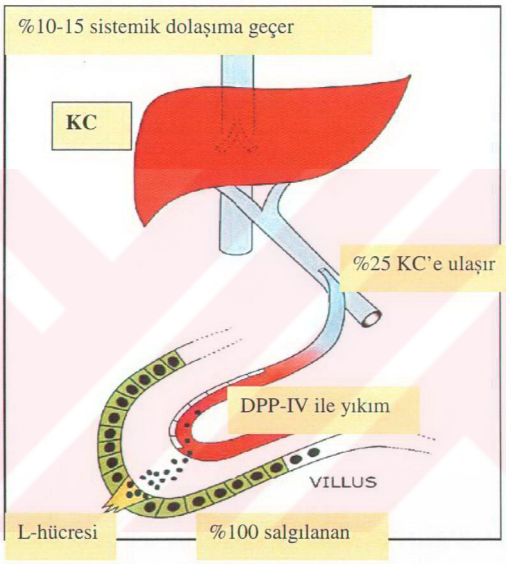
Besin alınmasını takiben insülin salınımı yalnızca kan şekeri düzeyine bağlı değil önemli ölçüde barsak hormonları olarak da bilinen GLP-1 ve GIP düzeylerine bağlıdır [25]. Tip 2 DM 'lu sıçan modellerinde sıçanlara GLP-1 verildiğinde glukoz duyarlılığında düzelme olduğu gösterilmiştir. Yine GLP-1 ya da GIP reseptörlerinde mutasyon olan farelerde glukoz tolerans bozukluğu saptanmıştır [26,27].

Bozulmuş glukoz toleransı olan orta yaşlı kadınlarda yapılan bir çalışmada glukoz tolerans testini takiben bakılan GIP düzeylerinin azalmış olduğu görülmüştür. O halde "incretin hormon" anormallikleri sadece DM'lu insanlarda değil insülin direnci bulunan tüm vakalarda olabilmektedir [28].

Rask ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insülin duyarlılığı ile besinlere bağlı "incretin" sekresyon miktarı değerlendirilmiştir. Çalışma insülin direnci olan ama diyabetik olmayan erkeklerde yapılmıştır. İnsülin duyarlılığı hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği ile değerlendirilmişir. Bu değerlendirmeden 6-12 hafta sonra hastalara 424 K.kal den oluşan karma bir öğün verilerek aralıklarla kan örnekleri alınmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre yüksek BMI ve yağ kitlesi, artmış insülin direnci ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Hastalar insülin duyarlılığına göre yüksek, orta, düşük şeklinde üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Bazal GIP değerleri her üç grupta da benzer bulunmuştur. Fakat besin alımını takiben 60 dk da insülin duyarlılığı düşük olan grup yüksek olana göre anlamlı olarak daha az GIP yanıtı vermiştir. Yine üç grupta da GLP-1 bazal seviyeleri benzerken, insülin direnci olanlarda erken faz GLP-1 cevabı belirgin düşüktür. Bu durum insülin direnci olanlarda bozulmuş "incretin" yanıtının olduğunu göstermektedir [5].

Bilindiği gibi GLP-1 peptid yapıda bir hormon olup plazma ömrü oldukça kısadır. Bunun sebebi ise hızla yıkılmasıdır (şekil 2.2). GLP-1 yıkımında rol alan enzim dipeptidil peptidaz IV 'dür. Bu enzimin yıkım yapmasının engellenmesi plazma GLP-1 düzeylerini artıracak ve bu da glukoz toleransının düzenlenmesinde önemli rol oynayacaktır [21].

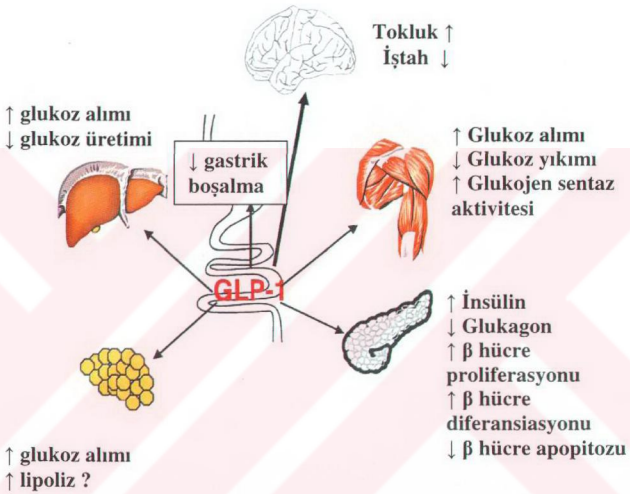
İtalya'dan yapılan bir çalışmada dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) inhibitörü olarak Vildagliptin adı verilen bir madde kullanılmıştır. Sonuçlara bakıldığında Vildagliptin insülin salgılanım hızı ve GLP-1 düzeylerini anlamlı olarak artırırken plazma glukoz ve glukagon düzeylerini belirgin derecede düşürmüştür [29].



Şekil 2.2: GLP-1'in DPP-IV ile yıkımı [30]. GLP-1 barsaklardan salgılandıktan sonra dolaşımda DPP-IV yıkımına maruz kaldığı için portal dolaşıma %25'i geçmektedir. KC de de yıkımı devam ettiğinden sistemik dolaşıma ancak %10-15 kadarı geçebilmektedir.

Görüldüğü gibi DPP-IV inhibitörleri gelecekte DM tedavisinde oldukça ümit vaat etmektedir. Çünkü enzim inhibisyonu ile artan GLP-1'in glukagon salınımında azalma, glukozun kullanımının artması, mide boşalma hızının azalması, besin alımının azalması, kilo kaybı gibi pek çok metabolik yararlı etkileri bulunmaktadır.

Ayrıca hayvan deneylerinde GLP-1'in β hücre kitlesini artırdığı (diferansiasyon ve büyümesini artırarak), ve apoptozunu inhibe ettiği gösterilmiştir (şekil 2.3) [31]. LAF237 olarak da bilinen bu maddenin daha önce yapılan hayvan ve insan çalışmalarında da DPP-IV inhibe ederek GLP-1 düzeyini artırdığı gösterilmiştir [32,33].



Şekil 2.3: GLP-1'in etkileri [34]. GLP-1 KC de glukoz üretimini azaltıp, glukoz alımını artırmakta, beyne etkiyerek tokluk hissi uyandırmakta, kas dokusunda glukojen sentezini artırıp, glukoz kullanımını artırmakta, yağ dokuda glukoz alımını artırmaktadır. Pankreasda insülin artışı, glukagon azalması, β hücre diferansiasyon ve proliferasyon artışı ve β hücre apopitozunda azalma önemli etkileridir.

Yapılan çalışmalardan anlaşıldığı üzere GLP-1 düzeyi gerek DM gerekse insülin direnci olan hastalarda normal insanlara göre belirgin olarak düşüktür. Dolayısıyla insülin direnci üzerine olumlu etki yapan ilaçların GLP-1 üzerinde de olumlu etki yapabileceği düşünülebilir. Nitekim halen kullanılmakta olan metformin ile ilgili olarak bu konuda yapılmış olumlu ve olumsuz çalışmalar mevcuttur [4,8,9,35]. Bu konuda yapılan araştırmalar daha çok obez, insülin direnci bulunan insan ve hayvanlarda olup, diyabetli vakalarda çalışma oldukça sınırlıdır.

Metforminin GLP-1 üzerine olan etkisini değerlendirmek için obez fakat diyabeti olmayan hastalarda Mannucci ve arkadaşları tarfından yapılan bir çalışmada hastalara aktif olarak 2550 mg/gün metformin iki hafta boyunca verilmiştir [4]. Kontrol grubu ise hiçbir ilaç almamıştır. Temelde her iki gruptda GLP-1 düzeyleri benzer olup 14 günlük tedavi sonrası metformin grubunda özellikle 30-60 dk da GLP-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu etkinin muhtemelen GLP-1 yıkımının önlenmesi ile olduğu ileri sürülmektedir. İlerde GLP-1 ile metformin kombinasyonundan oluşan ilaçların DM da kullanılması da olasıdır [8].

Daha önce hiçbir tedavi almamış tip 2 DM'lu hastalara metformin verilerek yapılan bir başka çalışmada kontrol grubu olarak DM olmayan obez insanlar seçilmiştir. Sonuçta her iki grupta da dört hafta metformin tedavisi sonrası başlangıç düzeylerine göre GLP-1 miktarında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış tespit edilmiştir [35]. Ancak bu konuda yapılmış olan insan çalışması sınırlı sayıdadır. Roziglitazonun serum GLP-1 düzeyleri üzerine olan etkileri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

GIP'in daha geri planda kalarak tedavide GLP-1'in öne sürülme nedeni olarak GIP sürekli verilen hastalarda insülünotropik etkinin görülmemesi ve aktif hale geçememesidir. [36-38]. Yani GIP tip 2 DM'lu hastalarda etkisiz kalmıştır, oysa belki de sağlıklı insanlarda önemli bir "incretin" hormonu olabilir.

GLP-1'in insülin duyarlılığı üzerine olan etkileri kısa değil ama uzun süreçte gelişmektedir. İnsülin direncinin geri dönmesinde GLP-1'in direkt etkilerinden çok glukoz toksisitesinin ortadan kaldırılması üzerine olan etkilerinin daha önemli olduğu vurgulanmaktadır [39].

GLP-1'in sürekli infüzyonu açlık halindeki DM'lu hastalara yapıldığında insülin salınımı ve glukagon baskılanmasının geçici olduğu bulunmuştur. Çünkü GLP-1'in bu etkileri glukoz bağımlıdır [40]. Oysa besin alımından sonra bu etkiler devam etmekte ve doz arttıkça mide boşalma hızı tamamıyla yavaşlamaktadır. Belki de bu tokluk hipergliseminin düzelmesinde en önemli faktördür [41].

GLP-1'e benzer yapıda üretilmiş olan exenatide, liraglutide gibi sentetik analoglar bulunmakla birlikte bulantı, kusma, başağrısı benzeri yan etkiler ve bu maddelere karşı antikor gelişimi halen gündemdeki sorunlardır. Ancak bunlar doz bağımlı olup bu konuda çalışmalar devam etmektedir [40]. Kademeli doz artımı ile yan etkilerin en aza ineceği yönde sonuçlar saptanmıştır.

Sonuç olarak GLP-1 ve analogları yine DPP-IV inhibitörleri DM tedavisinde ümit vaat eden üzerinde çalışmaların devam ettiği yeni bir grup antidiyabetik olma eğilimindedir. Bunlar " incretin mimetikler" diye sınıflanabilir.

2.2. Adiponektin, Leptin

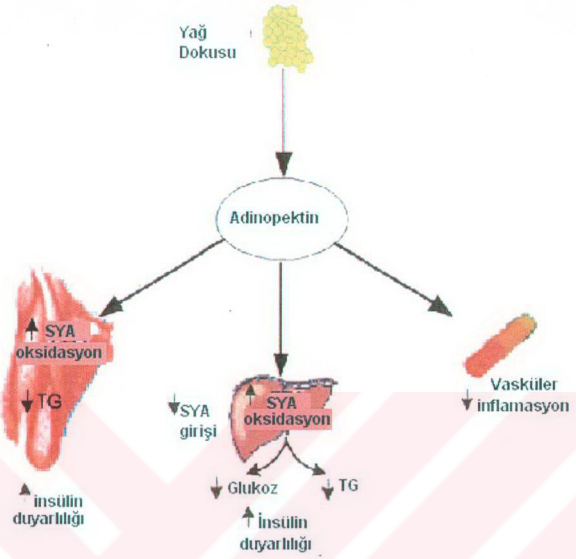
Son dönemdeki araştırmalar yağ dokusunun basit ve durağan bir depo olmadığını ve enerji dengesinin kontrolü için endokrin, metabolik ve inflamatuar ulakların bütünleştirilmesinde temel rol oynadığını ortaya koymaktadır. Yağ hücrelerinin dolaşıma bazı biyoaktif proteinler salgıladığı gösterilmiştir. Ortak adları "adipositokinler" olan bu proteinler arasında; leptin, tümör nekroz faktörü (TNF)-α, plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1), adipsin, rezistin ve adiponektin bulunmaktdır [10].

2.2.1. Adiponektin

En yaygın adipoz gen transkripti 1 (apM1)'in gen ürünü olan adiponektin, "adipositokin" ailesinin önemli bir üyesidir. Yalnızca beyaz yağ dokuda sentezlenen kollajen benzeri bir proteindir, yağ hücresi farklılaşması sırasında miktarı artar ve serumda görece yüksek miktarlarda bulunur. İnsan ve hayvanlarda insüline duyarlı dokulardaki glukoz ve lipid metbolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. İnsanlarda tip 2 DM dahil, insülin direncinde artışa yol açan durumlarda, plazma adiponektin düzeyleri önemli ölçüde azalmaktadır [11].

Koroner arter hastalığı bulunan diyabetiklerdeki plazma adiponektin düzeylerinin, olmayanlara göre daha düşük olması adiponektinin anti-aterojenik özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir [12]. Klinik çalışmalarda düşük adiponektin düzeyleri ile aterojenik lipid profili arasında ilişki kurulmuştur [13].

Adiponektinin hangi mekanizma ile etkide bulunduğu tam bilinmemektedir. (şekil 2.4). İskelet kası ve karaciğerde glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu artırmasına yol açan mekanizma, 5' AMP kinaz aktivasyonu olabilir. Bu şekilde aktive edilen protein kinazın, enerji tüketimi, glukoz metabolizması ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir [14].



Şekil 2.4: Adiponektin'in Etkileri [16]. İskelet kasında adiponektin insülin resptöründeki tirozin fosforilasyonunu artırır. Bu etki insülin duyarlılığındaki artışa katkı sağlayabilir. Olsılıkla 5' AMP kinaz aktivasyonu yoluyla yağ asidi oksidasyonunu da artırarak kas ve hücre içi yağlanmayı azaltır. KC de hücreye yağ asidi girişindeki azalma ve yağ asidi oksidasyonundaki artış hepatik glukoz ve VLDL trigliserit sentezindeki azalmaya katkıda bulunur. Vasküler endotel dokusunda adiponektin monositlerin endotele bağlanmalarını azaltır, makrofajların köpük hücrelere dönüşümünü baskılar ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve göçünü inhibe eder.

Adiponektin yalnızca yağ dokusu tarfından salgılansa da, paradoksal biçimde, obez kişilerde ki adiponektin düzeyleri daha düşüktür. Buna karşın diğer yağ dokusu hormonlarının çoğunun düzeyi obezitede artış gösterir. Yağ doku gelişimi sırasında adioponektin yapımı aktive olsa da obezitenin gelişimi sırasında belki de adiponektin üzerinde bir feedback inhibisyon ortaya çıkmaktadır. Örneğin, TNF-α'nın adiponektin yapımı ve salgısını azalttığı gösterilmiştir. Pima yerlileri ve beyaz ırktan kişilerin katıldığı bir çalışmada adiponektin düzeylerindeki azalma ile insülin direnci ve hiperinsülinemi derecesi arasında yakın bir bağlantı saptanmıştır [11].

Beyazlardaki adiponektin düzeylerinin beden kitle indeksi açısından benzer durumda olan asyalılara göre daha yüksek oluşu etnik kökenin de rolü olduğunu göstermektedir [42].

Tip 2 DM'da dolaşımdaki adiponektin ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon ve HDL kolesterol arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir [12]. Bu durum dislipidemide gözlenen adiponektin düşüklüğünün metabolik sendromdaki aterosklerotik değişiklikleri hızlandırabileceğini gösterebilmektedir.

Farelerde, diğer hayvanlarda ve insanlarda gerçekleştirilen in vitro ve in vivo deneylerde adiponektin ile sistemik insülin duyarlılığı arasında korelasyon bulunduğu açıkça gösterilmiştir [42-46]. İnsülin direnci için genetik yatkınlıkları bulunan rhesus maymunlarında, tip 2 DM gelişimi sırasında insülin direncinin artışına paralel olarak dolaşımdaki adiponektin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Adiponektin düzeylerinin baskılanmasına neden olan olası mekanizma hiperinsülinemi gelişmesidir. Ancak tek başına bunun sorumlu tutulması zordur. Çünkü DM da ilerleyen dönemlerde insülin azalması ile adiponektin düzeyleri hala düşük kalmaktadır. Mutlak insülin düzeylerinden çok adipositlerdeki insülin etkisi önemli olabilir. Adiponektin salgılanabilmesi için insülin sinyal aktivitesinin önemli bir aracısı olan fosfatidilinostiol 3- kinaza ihtiyaç vardır. Tip 2 DM 'da bu aktivitenin azaldığı gösterilmiştir. Katekolaminlerin insülin direncine kısmen de olsa adiponektin gen ekspresyonunu azaltarak katıda bulundukları saptanmıştır [16].

Kore'den yapılan bir çalışmada tip 2 DM'lu olan ve normal olan iki grup karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılanların adiponektin düzeyleri ile insülin duyarlılıkları, BMI, kan yağları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak diyabetiklerde adiponektin düzeyleri olmayan gruba göre anlamlı oranda düşük bulunurken, DM olanlar arasındaki karşılaştırma da da erkelerde daha düşük saptanmıştır. İnsülin duyarlılığı insülin tolerans testi, HOMA-IR, QUICK metodu ile test edilmiştir. BMI ile adiponektin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon bunmuştur [47].

"Thiazolidinedione" (TZD) tedavisinden elde edilen veriler, adiponektin düzeyleri ile insülin direnci arasındaki bağlantıyı doğrulamaktadır. PPAR-γ'nın (peroksizom aktive edici proliferatör reseptör-γ) adipositlerin farklılaşması ve çok sayıda adiposit geninin düzenlenmesi açısından ana öneme sahip olduğu düşünülen ligand aktivasyonlu bir transkripsiyon faktörü olduğu bilinmektedir.

TZD'ın insüline dirençli insan ve kemirgenlerin yanı sıra DM tip 2'li hastalarda da plazma adiponektin düzeylerini artırdıkları gösterilmiştir [18]. Adiponektin geninin hızlandırıcı aktivitesini artırdıkları bulunmuştur. Belki de bu PPAR yanıt elemanlarının aktivasyonundan ziyade PPAR tarafından uyarılan diğer genler aracılığıyla olmaktadır [48]. Plazma adiponektin düzeyi ile beden ağırlığı arasında bulunduğu bildirilen negatif bağlantı dikkate alınırsa TZD'ın yaptığı kilo artışına karşın adiponektin düzeylerini artırıyor olması çelişkili bulunabilir. Fakat TZD'lar PPAR-γ'ı etkileyerek adiposit farklılaşmasını artırır ve küçük adipositlerin sayısını artırarak kilo alımına yol açabilir, adiponektin gen transkripsiyonunu artırdığı da bilinmektedir [45]. Günümüzde TZD'lar uzun süredir kullanılıyor ve kan şekerini düzenleyici etkileri görülüyor olsa da tam olarak hangi mekanizmayla bunu yapıyorlar net değildir. PPAR-γ hedef genleri ve fizyolojik fonksiyonları bütünüyle anlaşıldığı zaman bu ilaçların insülin duyarlılaştırıcı etkileri de netliğe kavuşacaktır.

Ancak yapılan pek çok hayvan deneyi adiponektinin PPAR-γ-agonistleri aracılıklı olan insülin duayrlılığı artışında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. [48]

TZD ile ilgili bir başka çalışma da pioglitazon ile yapılmıştır. Çalışmada tip 2 DM'lu hastalarda pioglitazon tedavisine karşın plasebo ile hastalarda serbest yağ asitleri, leptin, adiponektin, TNF-α düzeylerindeki değişimler değerlendirilmiştir. Hastalar tedaviyi dört hafta kullandıktan sonra ölçümler yinelenmiştir. Plazma glukoz düzeyleri, HbA1c düzeyleri pioglitazon grubunda belirgin düşerken plasebo grubunda etkileşim olmamıştır. Sadece pioglitazon grubunda TNF-α, serbest yağ asitleri (SYA) düşmüş, adiponektin düzeyleri artmıştır. Plazma leptin düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir değişim olmamıştır [49]. Yine bir çalışmada da roziglitazon

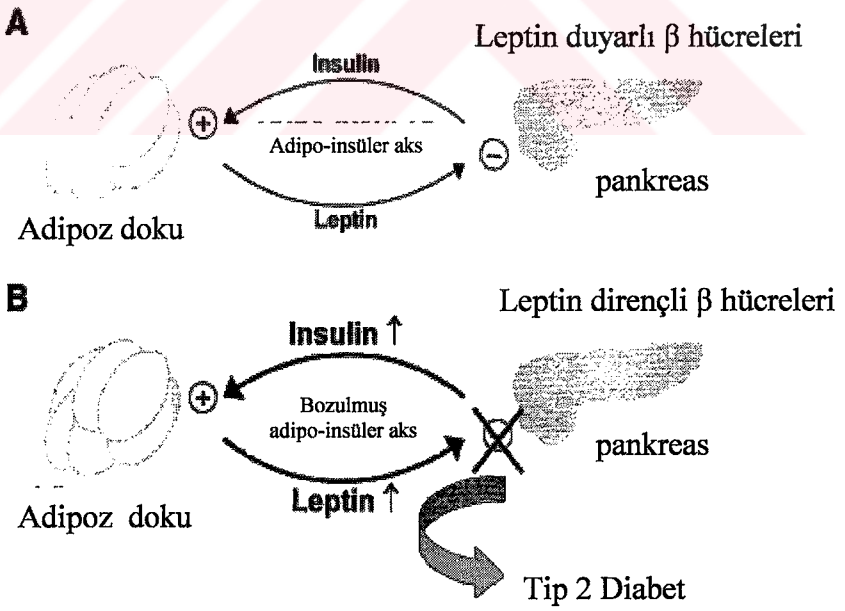
tedavisinin yeni tanı DM ya da bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan vakalar da adiponektin düzeyleri üzerine olumlu etkisi olduğu bulunmuştur [19].

Literatürde metformin tedavisinin adiponektin düzeyleri üzerine etkisi ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda yapılmış bir çalışmada metformin tedavisi ile adiponektin düzeyleri üzerinde üç haftalık bir süreçte anlamlı değişim olmamıştır [50].

2.2.2. Leptin

Yağ doku hücrelerinden sentezlenen bir hormon olup düzeyleri yağ doku kitlesi ile doğru orantılıdır. Hipotalamusta doyma merkezindeki reseptörlerle (ObR) etkileşerek besin alımını kısıtlar ve enerji harcanmasını artırır. En önemli uç etkisi insülin yapım ve salınımını azaltmasıdır. İnsülin de leptin salınmasını uyarır (adipo-insüler yolak) [15]. Leptin salınımı Ob geni tarafından kontrol edilmektedir. Leptinin üreme, anjiogenez, hematopoez, kemik kitlesi üzerinde de etkileri olduğu düşünülmektedir.

Leptinin pankreatik β hücrelerine direkt etki yaparak insülin sekresyonunu kontrol ettiği sanılmaktadır (şekil 2.5). Çünkü bozuk leptin sinyali olan hayvanlarda hiperinsülinemi gelişmektedir ve bu durum leptin ile tedaviye cevap vermektedir. Bilindiği gibi insülin salgılanmasında öncül madde proinsülindir. Leptin preproinsülin m-RNA'sını inhibe ederek insülin salınımını azaltmaktadır. Sonuç olarak leptin insülin salgılanma miktarlarını vücut yağ dokusu miktarına göre ayarlayan bir yağ doku ürünüdür [15,48].



Şekil 2.5: Leptin ve Adipoinsüler yolak [15]. A: Leptin normal bireylerde pankreasdan insülin salınımını bloke ederek, vücut yağ depolarının glukoz dengesinin sağlanmasına yardımcı olmasını sağlar. B: İnsülin direnci olanlarda bozulmuş sinyali kronik hiperinsülinemiye neden olur. Bu da leptin salınımını ve insülin direncini daha çok artırır. İlerleyen β hücre yetmezliği aşikar diyabetle sonuçlanır.

Ob geni tarafından kodlanan leptin şişman insanlarda yağ dokusu ile orantılı olarak yüksek bulunmaktadır. Normal de hipotalamusdaki reseptörlerine bağlanarak nöropeptid Y'nin düzeylerini azaltarak gıda alımını azaltır. Sempatik uyarıyı artırarak da enerji harcanmasını artırır. Gece yarısı pik ve öğlen dip yapan sirkadiyen ritme sahiptir. Bugün obeziteye yol açan genetik ağırlıklı patojenik mekanizmanın gıda alımı ve termogenezi belirleyen santral sinir sistemi mekanizmalarındaki veya bunları düzenleyen yağ dokusundan beyne ulaşan uyarılardaki bozukluklar olduğu düşünülmektedir [10,15,48].

Beyaz adipoz dokudan salgılanan 45 dk yarı ömre sahip olan leptin ile üç dk yarı ömre sahip olan ve pankreasdan salgılanan insülin vücuttaki yağ dokusu hakkında beyne düzenli, uzun süreli bilgiler iletir. Arkuat nükleusdn salgılanan nöropeptid-Y leptinin etkilediği en önemli ikincil maddedir. Hipotalamusda ki artışı gıda alımı ve insülin salınımında artışla sonuçlanır. Yine kahverengi yağ dokusuna giden sempatik sinirleri inhibe ederek ısı ile enerji harcanmasını azaltır. Leptin etkisi ile NPY baskılanır ve bu mekanizmalar tersine çalışır.

İnsanlarda leptin geninde mutasyona bağlı leptin eksikliği sonucu obezite son derece nadirdir. Obez hayvan ve insanlarda yağ dokusu ile orantılı olarak leptin düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Fakat leptinin hipotalamus üzerindeki etkileri gerçekleşmemektedir. Bu durum leptin direnci olarak adlandırlmakta ve moleküler değişiklikler, hipotalamusda reseptör sonrası sinyal iletim bozukluğu gibi nedenler suçlanmaktadır. Dolayısıyla pankreasda azalmış leptin aktivitesi adipoinsüler yolakta bozulmaya yol açmakta bu durumda da insülin salınımı artarak hiperinsülinemi gelişmektedir. Artmış insülin düzeyleri leptin salınımını daha da artırmakta böylece leptin direnci daha da artmaktadır [15].

Metforminin leptin düzeyleri üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada 20 obez diyabeti olmayan ve 20 diyabetik hasta üç hafta metformin + diyet tedavisi önce ve sonrası değerlendirlmiştir. Her iki grupta da tedavi sonrası leptin düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Bu düşüş diyabetik grupta daha da anlamlı bulunmuştur.

Ayrıca bu hastalarda BMI de de anlamlı azalma tespit edilmiştir [51]. Buna karşın obezlerde yapılan bir başka çalışmada metformin tedavisi leptin düzeylerini hiç etkilememiştir [4]. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

TZD'lar ile leptin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Bir çalışmada bu ilaçların leptin gen artışını inhibe ettiği gösterilmiştir [52]. Pioglitazonla yapılmış bir çalışmada dört haftalık tedavi sonrası leptin düzeylerinde farklılık saptanmamıştır [49]. İnsanlar da leptin ve insülin direncini değerlendiren çalışmalar yetersizdir.

2.3. Metformin

"Biguanid" grubundan olan bu ilaç 1950'lerden itibaren kullanımdadır. Kan glukozunu düşürücü etkisini insülin salınımını etkilemeksizin yapar. Kan şekerini düşürmedeki etkisinin büyük bir kısmını anormal artış gösteren bazal hepatik glukoz üretimini inhibe ederek yapar. İnsüline periferik duyarlılığı artırarak kas ve yağ dokularında insülin aracılı glukoz alımını artırdığı bilinmektedir. Bu etkilerinin metforminin direkt etkisi olup olmadığı hala net olarak bilinmemektedir. Metformin ayrıca toplam glukoz emilimini etkilememekle birlikte barsaklardan glukoz emilim hızını yavaşlatmaktadır. Bu durum tokluk glukoz değerlerini azaltıcı etkisine katkıda bulunabilir [2,53-56].

Oral yoldan kullanılır. Biyoyararlanım %50 civarındadır. Plazma proteinlerine %10 gibi düşük oranda bağlanır. Plazma yarı ömrü yaklaşık altı saat, kandaki yarı ömrü yaklaşık 17 saat olup kandaki bu daha uzun yarılanma süresi ilacın alyuvarlara dağılımını göstermektedir. Organizmada metabolize edilmez, böbreklerden değişmeden atılır. Klirensi glomerüler fitrasyon hızının üç-dört katı olup bu durum renal tübüler salgılanmaya uğradığını göstermekte ve böbrek hasarıyla giden hallerde gelişen yan etkilerini açıklamaktadır. 500-850 mg'lık tabletleri mevcuttur ve maksimal doz 2.55 gr olacak şekilde günde iki veye üç kez bölünmüş dozda kullanılır. Doz değişikliği iki haftadan kısa sürelerle yapılmamalıdır. Sülfonilüreler, alfa glukozidaz inhibitörleri, TZD'lar ve insülinle birlikte kullanılabilir.

Genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır. Hipoglisemi yapmaz. Ancak diğer oral hipoglisemiklerle veya insülinle birlikte kullanıldığında hipoglisemi gelişim insidansını artırabilir. En önemli yan etkisi laktik asidozdur. Metformin tedavisiyle ilişkili laktik asidoz vakalarının büyük bir kısmı ciddi renal yetmezliği olan, konjestif kalp yetmezliği olan, myokard infarktüsü (MI) geçiren, solunum yetmezliği, sepsis, dehidratasyon, KC yetmezliği, alkol intoksikasyonu gibi ciddi durumu olan hastalardır.

Ek olarak metformin böbreklerden atıldığından cerrahi işlemler öncesi 48 saat sonrasına kadar kullanılmamalıdır. Bulantı kusma, iştahsızlık, karınağrısı, diyare gibi gastrointestinal semptomlar ensık görülan yan etlikeridir. Daha çok tedavinin başlangıç evresinde görülür, kendiliğinden geçer.

2.4. Roziglitazon

TZD grubundan oral hipoglisemik bir ilaçtır. İskelet kası ve yağ dokusunda insülin etkisini artırarak etki gösterir. Etkisini peroksizom proliferatör aktiviteli reseptör-γ (PPAR-γ)'ya bağlanarak gösterirler. Böylece olaslıkla yağ dokusunda yağ asidi, doku nekrozis faktör ve rezistin yapımını ve bunların kan düzeylerini azaltarak kas dokusunda insüline duyarlılığı artırırlar. Metabolik etkileri kademeli olarak birkaç hafta içinde oluşur ve tam etkinliğe ulaşmak üç ay kadar bir zaman alabilir. En önemli etki bölgesi adipoz doku gibi durmaktadır, ve trigliserid depolanmasından sorumlu genlerde ekspresyonu kuvvetlendirir. Özellikle deri altında stromal hücrelerden yeni yağ hücresi gelişimini başlatabilir. Trigliserit depolanma yeteneğindeki artış serum serbest yağ asidi miktarında azalmaya neden olur ve kas, KC gibi diğer dokulardan net yağ kayması yaparak insülin etkisi ve salgılanmasında iyileşme sağlar [2].

Açlık ve tokluk glukozu belirgin olarak düşürerek HbA1c de %1-2 düşme yaparlar. Sülfonilüreler ve metformin ile birlikte kulanılabilirler. Oral alımdan sonra tam biyoyararlanımı %99'dur. Pik plazma düzeyine alındıktan bir saat sonra ulaşır. Dağılım hacmi 14 litre ve total plazma klirensi üç litre/saat'tir. Değişmeden atılan ana maddesi olmaksızın roziglitazon metabolizması yaygındır. Ana metabolitlerinin yolları N-demitilasyon ve hidroksilasyonu takiben sülfat ve glukronik asitle konjuge olmasıdır. Eliminasyon ömrü üç-dört saat ve başlıca atılım yolu idrarladır. %25 feçesle atılır, dört mg'lık tb formları mevcut olup maksimum dozu sekiz mg 'dır.

Ana yan etkileri sıvı retansiyonu ve kilo alımıdır. Bu yan etki diyet yada metforminle kombine edildiği zaman en az ve insülin veya sülfonilürelerle kombine edildiği zaman en fazla görülür. Bu nedenle evre üç-dört kalp yetmezliğinde kontrendikedir. Roziglitazonla tedavi edilen hastaların az bir kısmında hemoglobin oranında düşme saptanmıştır. Hepatik enzim seviyelerindeki artışla birlikte karaciğer yetmezliği çok az vakada rastlanmış olup, KCFT 2,5 katından daha yüksek olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Tip 2 DM'li vakalarda bu ajanlar HDL-kolesterolde artma, trigliserit seviyelerinde azalma ve serbest yağ asidi düzeylerinde doza bağımlı olarak azalma sağlamışlardır. LDL-kolesterol düzeylerinde bir miktar artış yapabilirler. Tek başına kullanıldıkları zaman renal yetmezlikte doz ayarı gerekmez. Ancak metforminle birlikte kullanımı renal yetmezlikte kontrendikedir. Aktif karaciğer hastalığında kullanılmamalıdır [57-58].

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde takip edilmekte olan 41 Tip 2 DM'lu hasta alındı. Cinsiyet farkına bağlı olarak sonuçların değişimini engellemek için tüm hastalar postmenopozal kadınlar arasından seçildi. Çalışmaya 50-70 yaş arası (ortalama 58 yaş), beden kitle indeksi 25-35 kg/m2 arasında olan, oral antidiyabetik kullanan ya da yalnızca diyet uygulayan, son üç aydır kullanmakta olduğu oral antidiyabetik tedavisinde değişim yapılmamış olan, HbA1c düzeyi %<9 olan hastalar alındı. İnsülin kullanan, renal ya da hepatik yetmezliği olan, son üç ayda kalp krizi, serebrovasküler olay ya da kalp cerrahisi geçiren, ciddi komorbid hastalığı bulunan, oral kontraseptif kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Roziglitazon grubuna alınan 15 hastadan 11 tanesi (%73.3) daha önceden metformin de kullanmaktaydı. Yine bunlardan bir kısmı metformin yanında sülfonilüre grubu bir ilaç ve/veya akarbozda kullanmakta olan ve son üç aydır ilaç değişikliği yapılmamış olan vakalardı. Diğer hastalardan üçü sülfonilüre ve biri de yalnızca diyet tedavisi almaktaydı.

Metformin grubuna alınan 15 hastadan 8'i (53.3) yalnızca diyet, dört'ü sülfonilüre grubu bir ilaç ve üç'ü akarboz almakta olup yine son üç aydır ilaçlarında değişim yapılmamıştı.

Plasebo grubuna dahil edilen 11 hastadan 9'u diyet, ikisi sülfonilüre tedavisi alanlardan oluşmaktaydı.

Bütün bireylerden tedavileri başlanmadan önce bir gece 10 saatlik açlığı takiben GLP-1, leptin, adiponektin, glukoz ve insülin düzeylerini değerlendirmek üzere venöz kan örnekleri alındı. Hastaların bazal (0.dk) kan örnekleri alındıktan sonra karma besin öğelerinden oluşan 400 kalorilik bir öğün uygulandı (bir adet poğaça, iki adet tam yağlı üçgen peynir ve bir adet 200cc tam yağlı süt). Bu öğeleri 10-15 dk da tüketmeleri sağlandı. Öğünü takiben 30, 60, 90, 120. dakikalarda aynı

parametrelerin pik seviyesini yakalayabilmek amacı ile tekrar venöz kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin karma besin öğelerinden oluşan bir beslenme süreci sonrasında alınma sebebi ise GLP-1'in besinlerin alınmasını takiben barsaklardan salgılanarak insülin düzeylerini artırmasından kaynaklanıyordu. İşlemi takiben hastalar hangi grupta ise o grubun ilacı başlandı (metformin ise 2x850mg, roziglitazon ise 1x4 mg ve plasebo ise 1x1 tb). Tedavinin 14. gününde aynı işlemler bir kez daha tekrarlandı. Hastalar 14 günlük tedavi süreleri boyunca daha önce almakta oldukları oral antidiyabetiklerine ve eğer kullanıyorlarsa antihipertansiflerine devam ettiler. Fakat yeni bir medikasyon almalarına izin verilmedi.

Tüm bunlar için hastalarla randevulu çalışıldı. Testler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları Bilim Dalı dinamik çalışma ünitesinde yapıldı. Sabah 08'de üniteye gelen hastaların bir ön kol venine intravenöz kanül takıldı ve test sonuna kadar rahat bir sandalyede oturmaları sağlandı. Öngörülen besin ögelerinin istenilen zamanda yenilmesi dışında hastaların başka bir şey yeme veya içmelerine izin verilmedi. Çalışmaya katılan tüm hastaların serum örnekleri çalışma tamamlanıncaya kadar -80 C derecede muhafaza edildi. Bazal ve 14 günlük tedavi sonrası örneklerin toplanması tamamlandıktan sonra örneklerden GLP-1, leptin, adiponektin çalışıldı. Ayrıca hastalardan insülin, glukoz için alınan kan örnekleri bekletilmeden çalışıldı. Hastaların açlık insülin ve glukoz değerlerine göre bazal ve tedavi sonrası HOMA-IR formülü (açlık insülin x açlık glukoz/ 22.5) ile insülin duyarlılıkları hesaplandı.

3.1. Laboratuvar Parametrelerinin Tayin Yöntemleri

Tüm kan örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı laboratuarında çalışıldı. Serum glukoz düzeyleri bir otoanalizör kullanılarak glukoz oksidaz metodu (bio-CLINICA Glucose GOD-PAP,BRGL-6100) ile ölçüldü. İnsülin ölçümleri insülin RİA kitleri (insülin RİA DSL, Texas-USA) ile yapıldı. GLP-1 ölçümü (7-36) GLP-1 RIA kit (linco research, Missouri-USA), adiponektin düzeyleri human adiponektin RIA-kit (linco research, Missouri-USA) ile ve leptin düzeyleri ise human leptin RİA- kit (IRMA- DSL, Texas-USA) kit ile çalışıldı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirmeler

İstatistiki değerlendirmeler Windows tabanlı SPSS (versiyon 11.5) ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar için one way ANOVA testi kullanıldı ve posthoc değerlendirmeler Boferroni ile yapıldı. Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmaları student t test ile değerlendirildi. Korelasyon analizi için Spearman testi kullanıldı. Değerler ortalama +/- standart deviasyon olarak verildi. $P< 0.05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 41 tip 2 DM'lu hastaların tümü çalışmayı tamamlayabildiler. Hastalardan hiçbirinde ciddi bir yan etki olmadı.

Grupların demografik özellikleri tablo 4.1 de özetlenmiştir. HbA1c düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermektedir ($p<0.05$). Hastalar tedavi gruplarına alınırken başlangıç glisemileri baz alınarak hangi ilaç grubuna alınacağı belirlendiği için plasebo verilen hastalarda HbA1c değerleri daha düşük olarak bulundu (% 6,76±0,54). Ayrıca roziglitazon verilen vakalar daha önceden genellikle metformin de kullandıkları için bu gruba metformin verilemedi ve bu grubun HbA1c düzeyi daha yüksek olarak görüldü (%8.8±1.4). Tedavi süresince hastaların BMI de değişim olmadı.

Tablo 4.1 Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	**Metformin grubu**	**Roziglitazon grubu**	**Plasebo grubu**	**P**
Sayı	15	15	11	-
Yaş(yıl)	56.5±3.9	57.4±4.7	60.4±3.9	**AD**
BMI(kg/m2)	30.8±3.06	29.8±4.05	29,6±2,5	**AD**
HbA1C(%)	**7.3±0.97**	**8.8±1.4**	**6,76±0,54**	*

*Roziglitazon – plasebo p< 0,001 AD= anlamlı değil
Metformin - Plasebo p > 0.05
Metformin - Roziglitazon p=0,002

4.1. GLP-1

İlaçların GLP-1 üzerine olan etkileri tablo 4.2 de özetlenmiştir. Dolaşımdaki bazal ve besinlerin uyarımını takiben bakılan GLP-1 düzeyleri her üç ilaç grubu arasında gerek tedavi öncesi gerekse tedavi sonrası anlamlı fark göstermiyordu ($p>0.05$). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde metformin alanlarda tedavi öncesi ve sonrası bazal değerler arasında anlamlı değişim saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi önce ve sonrası pik değerler arasında ise artış yönünde bir değişim görüldü (212.2 ± 253.1'e karşın 295.6±347.6) fakat bu durum istatistiksel anlam kazanmadı ($p>0.05$).

Roziglitazon ve plasebo alan vakalarda da tedavi öncesi bazal değerler ile pik değerler tedavi sonrasında önemli bir değişim göstermedi ($p>0.05$).

Tablo 4.2 Tedavilerin GLP-1 (pmol/ml) düzeyleri üzerine etkisi

İlaç grubu	İÖGLP0♦	ISGLP0♦♦	P	İÖGLP♦♦♦	ISGLP♦♦♦♦	P
Metformin (n=15)	233.6±285	129.1±165.9	AD	212.2±253.1	295.6±347.6	AD
Roziglitazon (n=15)	88.353±93.6	71.9±55.7	AD	213±307.6	114.5±105.0	AD
Plasebo (n=11)	321.8±582.3	88.6±200	AD	351.5±556.5	310.4±348.4	AD

♦ İÖGLP0 = İlaç öncesi GLP bazal değeri
♦♦İSGLP0 = İlaç sonrası GLP bazal değeri
♦♦♦İÖGLP= İlaç öncesi GLP pik değeri
♦♦♦♦ İSGLP= İlaç sonrası GLP pik değeri
AD= anlamlı değil

4.2. Leptin

İlaçların leptin miktarları üzerine olan etkileri tablo 4.3 ve şekil 4.1 de gösterilmiştir. Metformin alanlarda bazal leptin düzeyleri tedavi sonrasında anlamlı derecede düşüş gösterdi (38.5±16.6'ya karşın 35.0±14.1, **p = 0.003).** Yine bu grupta leptinin pik yaptığı değerler tedavi sonrası anlamlı oranda azaldı. (36.3±14.8'e karşın 33.3±15.05 **p= 0.000**). Böylece metformin tedavisiyle leptin düzeyleri 0-14. günler arasında hem bazal hem de pik değerlerde anlamlı olarak düşüş gösterdi.

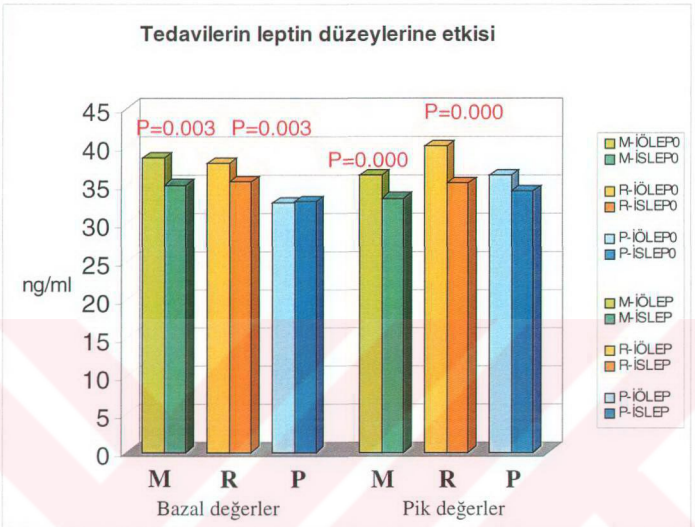
Roziglitazon grubunda da başlangıç ve tedaviyi takiben bazal ve pik leptin miktarları istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalma gösterdi (bazal leptin 37.8±19.7'ye karşın 35.4±18.1, **p= 0.003** ve leptin pik değeri 40.1±17.5'e karşın 35.3±15.6, **p= 0.000).**

Plasebo alan vakalarda ise tedavi önce ve sonrası bazal ya da pik değerler anlamlı değişim göstermedi (p>0.05).

Tablo 4.3 Tedavilerin leptin (ng/ml) düzeylerine etkisi

İlaç grubu	İÖLEPO•	ISLEP0••	P	İÖLEP•••	İSLEP••••	P
Metformin (n=15)	38.5±16.6	35.0±14.1	**0.003**	36.3±14.8	33.3±15.05	**0.000**
Roziglitazon (n=15)	37.8±19.7	35.4±18.1	**0.003**	40.1±17.5	35.3±15.6	**0.000**
Plasebo (n=11)	32.7±11.08	32.8±10.1	AD	36.3±10.9	34.2±10.7	AD

• İÖLEP0= ilaç öncesi leptin bazal değeri
•• İSLEP0= ilaç sonrası leptin bazal değeri
••• İÖLEP= ilaç öncesi leptin pik değeri
••••İSLEP= ilaç sonrası leptin pik değeri
AD= anlamlı değil



Şekil 4.1: Leptindeki tedavi sonrası değişim

- İÖLEP0= ilaç öncesi leptin bazal değeri
- İSLEP0= ilaç sonrası leptin bazal değeri
- M= metformin, R= roziglitzon, P= plasebo
- İÖLEP= ilaç öncesi leptin pik değeri
- İSLEP= ilaç sonrası leptin pik değeri

Leptin düzeyleri ile bazal insülin değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r: 0.538, p: 0.039). Yine ilaç öncesi leptin değerleri ile bazal HOMA-IR değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r: o.525, p:0.044).

4.3. Adiponektin

Adiponektin düzeyleri üzerindeki değişim tablo 4.4 ve şekil 4.2 de özetlenmektedir. Metformin ve roziglitazon gruplarında bu değişim artış yönünde idi. Metformin alanlarda tedavi sonrası gerek bazal gerekse pik değerler arasında artış saptandı, ancak bu istatistiki öneme ulaşamadı ($p>0.05$) (bazal adiponektin 9.6±2.9'a karşın 10.6±4.0, pik adiponektin 13.7±7.5'e karşın 14.3±8.2).

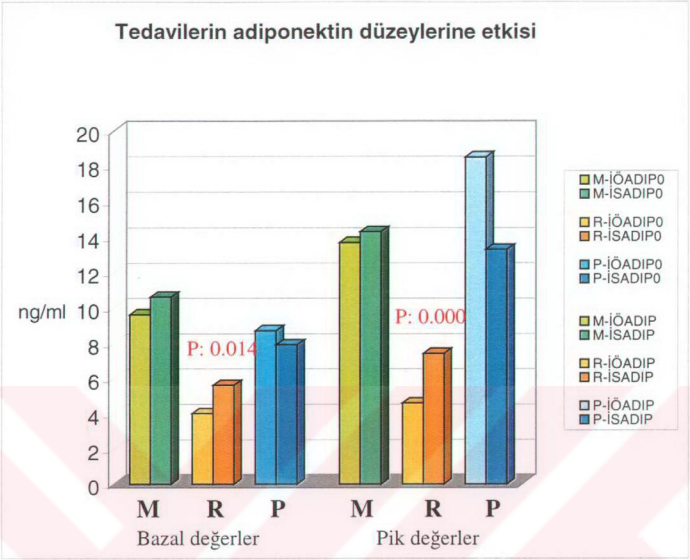
Roziglitazon grubunda tedaviyi takiben bazal adiponektin miktarı anlamlı oranda arttı (4.0±2.0'ye karşın 5.6±1.3 **p=0.014**). Yine bu grupta pik adiponektin değerlerinde de anlamlı oranda artış saptandı (4.6±1.8'e karşın 7.4±2.1 **P= 0.000**).

Plasebo alanlarda adiponektin miktarları arasındaki değişim istatiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Tedavilerin adiponektin (ng/ml) düzeylerine etkisi

İlaç grubu	İÖADPO*	İSADPO**	P	İÖADP***	İSADP****	P
Metformin (n=15)	9.6±2.9	10.6±4.0	AD	13.7±7.5	14.3±8.2	AD
Roziglitazon (n=15)	4.0±2.0	5.6±1.3	**0.014**	4.6±1.8	7.4±2.1	**0.000**
Plasebo (n=11)	8.7±5.8	7.9±4.6	AD	18.5±18.6	13.3±12.2	AD

*İÖADP0= ilaç öncesi adiponektin bazal değeri
**İSADP0= ilaç sonrsı adiponektin pik değeri
AD= anlamlı değil
***İÖADP= ilaç öncesi adiponektin pik değeri
**** İSADP= ilaç sonrası adiponektin pik değeri



Şekil 4.2: Tedavi sonrası adiponektin değişimi

- İÖADP0= ilaç öncesi adiponektin bazal değeri
- İSADP0= ilaç sonrsı adiponektin pik değeri
- M= metformin, R= roziglitzon, P= plasebo
- İÖADP= ilaç öncesi adiponektin pik değeri
- İSADP= ilaç sonrası adiponektin pik değeri

Adiponektin düzeylerinin tedavi sonrası değerleri ile bazal HOMA-IR değerleri arasında anlamlı olarak negatif korelasyon tespit edildi (r: - 0.596, p: 0.019)

4.4. İnsülin-Glukoz

Verilen medikal tedavi grubuna göre hastaların glisemi durumları ve insülin değerleri tablo 4.5 ve şekil 4.3-4 da özetlenmiştir.

Metformin grubunda ilaç öncesi ve sonrası bazal insülin değerleri azalma gösterdi, ancak değişim anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). İlaç öncesi ve sonrası pik insülin değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı oranda düşme saptandı. (74.2±28.9 karşın 55.4±29.8, **$p<0.05$**)

Roziglitazon grubunda ise gerek bazal insülin değerleri ve gerekse pik değerler tedavi önce ve sonrası anlamlı olarak azalma gösterdi. (bazal insülin 16.4±8.6 karşın 15.1±7.4, **$p<0.05$** ve pik insülin değerleri 69.2±75.0 karşın 60.7±43.4, **$p<0.05$**).

Plasebo grubunda insülin düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p>0.05$)

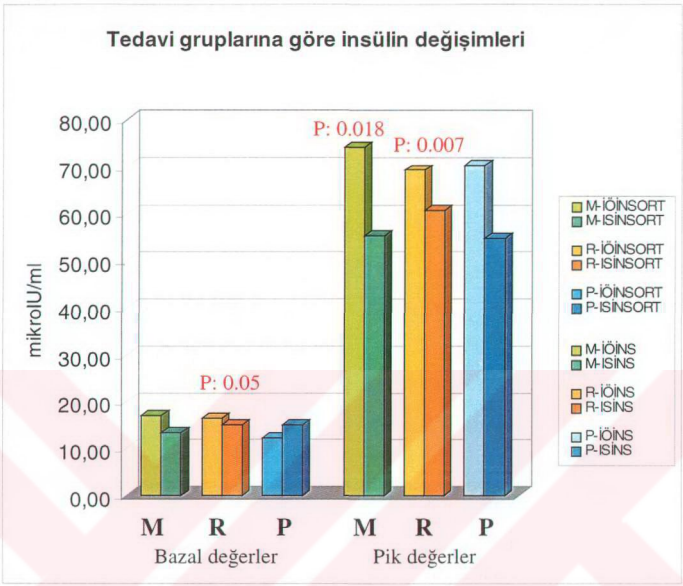
Tablo 4.5 Tedavi gruplarına göre insülin, glukoz yanıtları

Tablo 4.5 a: İnsülin değişimleri (µlu/ml)

İlaç grubu	İÖİNS0*	ISİNS0**	P	IÖİNS***	ISINS****	P
Metformin (n=15)	17.1±6.8	13.4±5.2	AD	74.2±28.9	55.4±29.8	**0.018**
Roziglitazon (n=15)	16.4±8.6	15.1±7.4	**0.05**	69.2±75.0	60.7±43.4	**0.007**
Plasebo (n=11)	12.3±6.7	15.2±15.6	AD	70.2±64.1	54.7±16.8	AD

* İÖİNS0= ilaç öncesi insülin bazal değeri
** İSİNS0= ilaç sonrası insülin bazal değeri
AD= anlamlı değil

*** İÖINS= ilaç öncesi insülin pik değeri
**** İSİNS= ilaç sonrası insülin pik değeri



Şekil 4.3: İlaçların insülin üzerine etkisi

- İÖİNS0= ilaç öncesi insülin bazal değeri
- İSİNS0= ilaç sonrası insülin bazal değeri
- M= metformin, R= roziglitzon, P= plasebo
- İÖINS= ilaç öncesi insülin pik değeri
- İSİNS= ilaç sonrası insülin pik değeri

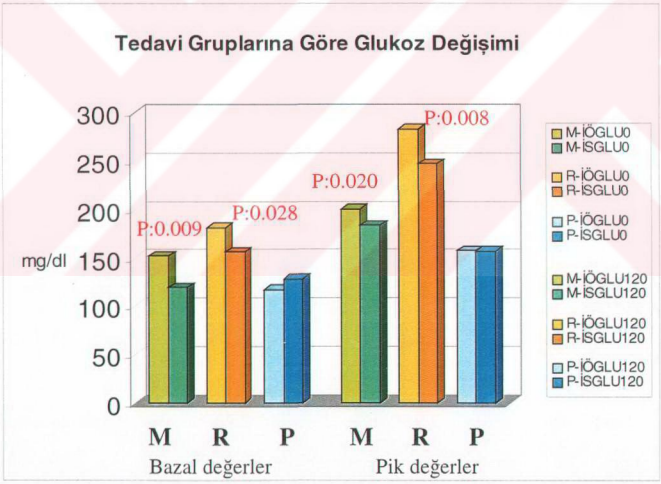
Tedavi önce ve sonrası glisemik değişimler tablo 5-b de özetlenmiştir. Metformin ve roziglitazon alan grupta glukoz düzeyleri tedavi sonrası 0.' ve 120.' larda anlamlı olarak düştü. (metformin alanlarda bazal glukoz 152.0±31.3 karşın 119.5±39.0, 120.dk glukoz 200.5±72.7 karşın 183.4±33.7 ve $p < 0.05$), (bazal glukoz roziglitazon alanlarda 181.8±61 karşın 156.2±34.2 ve 120.dk glukoz 283.4±71.5 karşın 247.4±55.6, $p< 0.05$)

Plasebo grubunda glukoz düzeylerinde istatistiksel önem gösteren bir değişim olmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.5 b: Glukoz değişimi

İlaç grubu	İÖGLU0*	ISGLUO**	P	İÖGLU120***	ISGLU120****	P
Metformin (n:15)	152.0±31.3	119.5±39.0	**0.009**	200.5±72.7	183.4±33.7	**0.020**
Roziglitazon (n: 15)	181.8±61	156.2±34.2	**0.028**	283.4±71.5	247.4±55.6	**0.008**
Plasebo n:11)	117.7±24.2	127.8±22.7	AD	157.4±40.2	157.2±40.2	AD

*İÖGLU0= ilaç öncesi glukoz bazal değeri
**İSGLU0= ilaç sonrası glukoz bazal değeri
AD= anlamlı değil
***İÖGLU120= ilaç öncesi glukoz 120.dk
****İSLU120= ilaç sonrası glukoz 120.dk



Şekil 4.4 : İlaçların glisemi üzerine etkisi.

•İÖGLU0= ilaç öncesi glukoz bazal değeri
•İSGLU0= ilaç sonrası glukoz bazal değeri
• M= metformin, R= roziglitzon, P= plasebo
• İÖGLU120= ilaç öncesi glukoz 120.dk
• İSLU120= ilaç sonrası glukoz 120.dk

Hastaların bazal ve tedavi sonrası açlık insülin ve glukoz düzeylerine göre insülin direncindeki değişimi saptamak amacı ile HOMA-IR formülü (açlık insülin x açlık glukoz / 22.5) ile hesaplanan değişimler tablo 4.6 da özetlenmektedir. Çalışma sonuçlarına göre her iki tedavi grubunda da insülin direnci anlamlı olarak azalmıştır ($p< 0.05$). Plasebo grubunda anlamlı değişim saptanmamıştır ($p> 0.05$).

Tablo 4.6 = Tedavi önce ve sonrası insülin direnci değerlendirmesi

İlaç grubu	**HOMA-IR (bazal)**	**HOMA-IR (ilaç sonrası)**	**P**
Metformin (n:15)	6.4±2.8	2.3 ± 0.8	**0.000**
Roziglitazon (n:15)	6.8 ± 3.5	3.2 ± 1.1	**0.000**
Plasebo (n:11)	3.9 ± 0.9	4.3 ± 1.1	AD

AD = anlamlı değil

Çalışmanın verilerine göre yaş ile HbA1c düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0.639, $p<0.05$). Yine HbA1c ile glukoz 120.dk değeri arasında pozitif bir ilişki vardı (r: 0.647, $p<0.05$). Ayrıca BMI ile bazal leptin düzeyleri (r:0.549, $p<0.05$ arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Bu durum BMI arttıkça leptin düzeylerinin arttığı anlamına geliyordu. BMI ile bazal ve 120. dk glisemileri arasında da pozitif korelasyon bulundu (r: 0.631, $p<0.05$). Ancak takiplerde 15 günlük süreçte hastaların BMI de değişim saptanmadı. Leptin değerleri ile bazal HOMA-IR değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.525$, p:0.044). Yani insülin direnci arttıkça leptin miktarı da artmaktaydı. Yine adiponektin düzeyi ile bazal HOMA-IR arasında anlamlı negatif korelasyon vardı. Bu durum insülin direnci arttıkça adiponektin miktarlarının azaldığını gösteriyordu (r = - 0.596, p: 0.019).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada insülin direnci ile ilişkili leptin ve adiponektin ile bir 'incretin' olan ve olasılıkla insülin direncinde önemli rol oynayan GLP-1 düzeyleri metformin ve roziglitazon tedavisi önce ve sonrası değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda kullanılan ilaçların GLP-1 üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda metforminin obez veya insülin direnci bulunan vakalarda iki-dört haftalık kullanımlar sonrası serum GLP -1 düzeylerinde artışlar yaptığı saptanmıştır [4,7,35]. Ancak bunun tersi yönünde sonuçlanan çalışmalar da mevcuttur [8,9]. Roziglitazonun GLP-1 üzerine etkisini değerlendiren çalışma mevcut değildir.

Metforminle diyabetik olmayan obez hastalar üzerinde Mannucci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metformin kullanımı sonrası GLP-1 düzeyleri aynı özelliklere sahip ilaç verilmeyen kontrol grubuna göre anlamlı oranda artış göstermiş, burada da tedavi süresi iki hafta tutulmuştur, ancak hastalar arasında başlangıçta belirtildiği gibi DM'lu vaka bulunmamaktadır [4]. Metforminle diyabetli hastalarda yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Lugari ve arkadaşlarının tip 2 DM'lu hastalarda yaptığı çalışmada metformin glukoz alımını takiben GLP-1 düzeylerini artırmıştır, fakat bu çalışmada kontrol grubu bulunmamaktadır [7]. Yine Mannucci'nin yaptığı bir çalışmada daha önce hiç tedavi almamış obez tip 2 DM lu hastalar, obez ancak DM olmayan bireylerle karşılaştırılmıştır. Araştırma sonucunda dört hafta metformin kullanımından sonra her iki grupta da glukoz alımını takiben GLP-1 düzeyleri anlamlı olarak artış göstermiştir [35]. Aynı çalışmada tek doz metformin uygulanmasından sonra da GLP-1 düzeyleri değerlendirilmiş ve değişim gözlenmemiştir.

Metforminin DPP-IV aktivitesini baskılayıcı etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada da daha önce diyet ile izlenen DM'lu vakalara plasebo yada 1gr/gün metformin uygulanmış ve bir hafta sonraki ölçümlerde metformin alanlarda DPP-

IV aktivitesinde azalma tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada metformin GLP-1 düzeylerini değiştirmemiştir [8].

Metformin tedavisinin GLP-1 düzeylerinde artış yapma etkisi literatürde genellikle GLP-1 yıkımında rol oynayan DPP-IV enziminin inhibisyonunu sağlamasına bağlanmaktadır [4,8,20]. Ancak bunun tam tersinini gösteren çalışmalar da vardır [9]. Metforminin DPP-IV yıkımını değiştirmediği ve GLP-1 düzeylerini etkilemediği Simon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir [9]. Bu çalışmada metformin ile daha önce yapılan çalışmalarda görülen GLP-1 artışının metforminin DPP-IV''ü inhibe etme dışındaki başka etkilerine bağlı olabileceği görüşü savunulmuştur. Belki de metformin bu etkiyi insülin direncindeki azalma üzerinden gerçekleştirmektedir. Sonuç olarak metforminin GLP-1 üzerindeki etkisi ve bu etkiyi hangi yolla yaptığı net değildir.

Bizim çalışmamızda insülin miktarlarında ve HOMA-IR formülü ile hesaplanan insülin duyarlılıklarında metformin ve roziglitazon gruplarında anlamlı oranda artış görülmüş, HOMA-IR değerleri belirgin olarak azalmıştır. Buna karşın GLP-1 düzeylerinde değişim gözlenmemiştir. Bu aşamada süre kısıtlılığı ve vaka sayısının azlığı bir etken olabilir. Belki de bunun GLP-1'in artışına neden olabilmesi için biraz daha zamana ya da insülin direncinde bir miktar daha azalmaya ihtiyaç vardır. Diyabetli hastalarda yapılan diğer çalışmalarda süre genellikle dört hafta olarak kullanılmıştır [7,35].

Çalışmamızda metformin ve roziglitazon verilen hastaların tedavi öncesi leptin düzeyleri tedavi sonrasında anlamlı olarak azalma göstermiştir. Leptin miktarındaki azalma insülin direncindeki azalma ile koreledir, çünkü leptin ile bazal HOMA-IR değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktadır. Ayrıca her iki ilaç grubunda da tedavi sonrası HOMA-IR değerleri anlamlı olarak düşüş göstermiştir. Fakat glukoz ile leptin arasında korelasyon saptanmamıştır. Yani hastaların tedavi sonucunda glukoz düzeylerinin azalması ve bununda leptin miktarını azaltıyor olması olası değildir. Gerçi çalışma verilerine göre BMI ile bazal leptin düzeyleri

arasında pozitif korelasyon bulunsa da hastaların 14 günlük takipleri süresince kilo değişimi saptanmadığı için bu durum kilo azalması ile de ilişkilendirilemez. Plasebo grubunda leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlam gösteren bir değişiklik saptanmamıştır.

Ülkemizde Özata ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da hipokalorik diyet ile metformin kombinasyonu tedavisinin leptin düzeyleri üzerine olan etkisi değerlendirilmiş ve üç aylık tedavi sonrası leptin seviyelerinde anlamlı oranda azalma saptanmıştır. Ancak bu azalmanın metformine mi yoksa kilo kaybına mı bağlı olarak gerçekleştiği net değildir [51]. Bununla beraber bazı çalışmalarda metformin tedavisinin leptin düzeylerini değiştirmediğine dair sonuçlar da bulunmaktadır [4].

Glitazon grubu ilaçların leptin ile ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Pioglitazonla yapılmış bir çalışmada plasebo ile kıyaslandığında her iki grupta da leptin konsantrasyonlarında bazal değerlere göre önemli bir değişim tespit edilmemiştir [49]. Yine pioglitazonla yapılmış olan bir başka çalışmada 21 gün tedavi sonrası bazale göre leptin düzeyleri karşılaştırıldığında azalma tespit edilmiştir [59]. Literatüre bakıldığında roziglitazonun leptin üzerine olan etkisini değerlendiren çalışma bulunmaması glitazonların etkilerini daha çok adiponektin artışı üzerinden yapmalarından kaynaklanabilir. Çalışmalarda daha çok roziglitazonun adiponektin düzeyleri üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

Sonuçta bir adipositokin olan ve insülin salgılanmasında önemli rol oyanayan leptinin glitazon kullanımı sonucu azalması ve bununda insülin direncindeki azalma ile birlikte olması önemli bir bulgudur.

Çalışmanın diğer bir sonucu roziglitazon alan grupta adiponektin düzeylerinde tedavi sonrasında anlamlı oranda artış saptanmasıdır ($p<0.05$). Aynı biçimde metformin grubunda da adiponektin miktarlarında tedavi sonrası artış tespit edilmiştir, fakat bu durum istatistiksel anlama ulaşmamıştır.

Literatürde metformin ile adiponektin ilişkisini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Jung ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada altı hafta boyunca roziglitazon tedavisi ile metformin tedavisi karşılaştırılmıştır. Hastalar daha öncesinde SU kullanmakta olan vakalar olup sonrasında tedaviye roziglitazon ya da metformin eklenmiştir. Altı hafta sonra bakıldığında adiponektin seviyelerinde roziglitazon grubunda anlamlı artış olurken, metformin grubunda da artış saptanmış ancak bu durum bizim çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel önem göstermemiştir [60]. Pioglitazonla yapılmış bir çalışma da adiponektin düzeyleri bazale göre anlamlı derecede artış göstermiştir. Yine Osei ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışma da da üç aylık roziglitazon tedavisi sonrası benzer sonuçlar elde edilmiştir [19].

Adiponektin miktarlarındaki artışın insülin direncinin azalması sonucu gelişmiş olması olasıdır. Çünkü çalışmamızın sonucunda glukoz ile adiponektin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Buna karşın adiponektin ile bazal HOMA-IR değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmaktadır. Tedavi sonrası HOMA-IR değerleri de önemli oranda azalmıştır. Yani insülin direnci azaldıkça adiponektin artmaktadır.

İnsülin duyarlılığını düzelten glitazon grubu ilaçların ilaçların adiponektin seviyelerini artırarak insülin direncinde azalma yaptıkları kabul gören önemli bir etkisidir [59, 61]. Obezlerde ve insülin direnci olanlarda hipoadiponektinemi olduğu gösterilmiştir. İnsan ve hayvan çalışmalarında da zayıflama ile serum adiponektin düzeylerinde belirgin artış olduğu ve insülin duyarlılığında da belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Çünkü adiponektin düzeylerinde olan artış insülin aracılıklı hepatik glukoz üretiminde azalma ile sonuçlanmaktadır. Sonuçta adiponektin PPAR-γ agonistlerinin hepatik insülin duyarlılığını artırmadaki göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Bizim çalışmamızda da hastaların insülin miktarlarındaki düşüş ile birlikte adiponektin seviyelerinde anlamlı olarak artış tespit edildi. Metformin grubundaki

yükselme miktarı ise istatistiksel anlam ifade etmiyordu. Belki de bu durum metformin kullanım süresinin kısalığı ile alakalı olabilir. Çünkü bu grupta adiponektin miktarları artmış ama istatistiki anlam göstermemiştir. Kullanım süresi biraz daha uzun olsaydı anlam ifade edecek kadar yükselebilirdi.

Sonuç olarak tip 2 DM'lu bireylerde metformin ve roziglitazon insülin direncini azaltmakta, leptin ve adiponektin düzeylerini olumlu yönde etkilemektedir. GLP-1 düzeylerine etkileri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Metformin ve roziglitazon tedavisinin serum GLP-1 düzeyleri üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

2. Metformin ve roziglitazon tedavilerinin herikisi de tip 2 diyabetli bireylerde leptin düzeylerini anlamlı oranda azaltmıştır.

3. Leptin ile insülin düzeyleri ve bazal HOMA-IR değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmış, leptin miktarlarındaki azalmanın insülin direncinde azalmaya paralel olduğu saptanmıştır. Leptin ile glukoz düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır.

4. Adiponektin miktarları roziglitazon alanlarda anlamlı oranda artış göstermiştir. Metformin tedavisi de adiponektin düzeylerini artırmış,ancak artış istatistiki öneme ulaşmamıştır.

5. Adiponektin ile bazal HOMA-IR değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir.Bu durum insülin direncinde azalmanın adiponektin miktarlarında artışa neden olması durumuna paraleldir.

6. Her iki tedavi grubunda glukoz ve insülin miktarları tedavi sonrasında azalma göstermiş, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HOMA-IR ile hesaplanan insülin direci oranları metformin ve roziglitazon alanlarda tedavi sonrası anlamlı olarak azalmıştır.

7. Plasebo grubunda çalışmada değerlendirilen hiçbir parametre anlamlı olan bir değişim göstermemiştir.

ÖZET

Diyabetik Hastalarda Metformin ve Roziglitazon Tedavisinin Serum GLP-1, Leptin, Adiponektin Düzeyleri Üzerine Etkileri

Diabetes mellitus (DM) giderek sıklığı artmakta olan kronik ilerleyici bir hastalıktır. Hastalık insülin salgılanmasında azalma ve insüline çeşitli dokularda (kas, karaciğer, yağ) direnç nedeni ile glukozun bu dokular tarafından kullanımında bozulmaya neden olmaktadır. Diyabetik bireylerde GLP-1 salınımında bozulma olduğu tespit edilmiştir. GLP-1 normalde besin alımını takiben barsaklardan salgılanan ve insülin salgılanmasını sağlayarak glukoz düzeylerini düzenleyen peptid yapıda bir hormondur. Artmış insülin direnci bulunan durumlarda serum leptin düzeylerinde artış ve adiponektin miktarlarında azalma olduğu gösterilmiştir.

Metformin ve roziglitazon insülin duyarlılığını artırarak etki göstern ve tip 2 DM tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

Bu çalışmanın amacı tip 2 DM'li hastalarda metformin ve roziglitazonun serum GLP-1, leptin, adiponektin düzeyleri üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'nde izlenen 41 tip 2 DM'lu hasta alındı. Serum GLP-1, leptin, adiponektin, insülin, glukoz düzeyleri değerlendirilmesi için alınan bazal kan örneklerini takiben 400 kalorilik besin tüketimi sağlandı. Sonra 30, 60, 90, 120 dakikalarda aynı parametrelerin pik seviyelerini yakalayabilmek amacıyla kan örnekleri alındı. İşlemi takiben tedavileri başlanan (metformin, roziglitazon ya da plasebo) hastalara 14 gün sonra aynı işlemler bir kez daha uygulandı.

Çalışma sonucunda HOMA-IR ile değerlendirilen insülin direncinde metformin ve roziglitazon grubunda anlamlı olarak azalma tespit edildi (sırasıyla 6.4 ± 2.8 karşın 2.3 ± 0.8 ; $p<0.05$ ve 6.8 ± 3.5 karşın 3.2 ± 1.1; $p< 0.001$).

Her üç gruptaki hastalarda çalışma başlangıcında ve sonunda GLP-1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilemedi.

Çalışma başlangıcındaki leptin düzeyleri her iki ilaç grubunda çalışma sonunda anlamlı olarak düşüş gösterdi (metformin grubunda bazal ve pik değişimler sırasıyla 38.5 ± 16.6 karşın 35.0 ± 14.1; $p< 0.05$ ve 36.3 ± 14.8 karşın 33.3± 15.5; $p< 0.05$), (roziglitazon grubunda bazal ve pik değişimler 37.8 ± 19.7 karşın 35.4 ± 18.1; $p<0.05$ ve 40.1 ± 17.5 karşın 35.3 ± 15.6 ; $p< 0.05$).

Adiponektin düzeylerinde ise roziglitazon grubunda anlamlı olarak (bazal değerler 4.0 ± 2.0 karşın 5.6 ± 1.3; $p<0.05$ ve pik değerler 4.6 ±1.8 karşın 7.4 ± 2.1; $p<0.05$) ve mefformin grubunda da anlam göstermese de belirgin olarak artış saptandı.

Sonuç olarak roziglitazon ve metformin tedavisi insülin direncini azaltarak leptin ve adiponektin düzeylerinde düzelme sağlamıştır. İlaçların serum GLP-1 düzeyleri üzerine etkisi saptanmamıştır.Bu konuda daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Adiponektin, Diabetes Mellitus, GLP-1, İnsülin Direnci
Leptin

SUMMARY

Effects of Metformin and Rosiglitazone Treatment on Serum GLP-1, Leptin and Adiponectin Levels in Patients with Diabetic

Type 2 diabetes mellitus (DM) is a chronic progressive disorder with an increasing prevalance. Decreased insülin secretion and peripheral insülin resistance are the two major pathogenetic factors in the disease. Disordered glucagon like peptide (GLP)-1 production have been shown in diabetic patients. GLP-1 is an incretin that increases insülin secretion after food intake and plays role in the regulation of plasma glucose levels. İncreased leptin and decreased adiponectin levels have been reported in patients with insülin resistance.

Metformin and rosiglitasone are used in the treatment of type 2 DM. Both drug improve insülin sensitivity.

The aim of this study was to evaluate the effects of metformin and rosiglitasone on serum levels of GLP-1, leptin and adiponectin in type 2 diabetic patients.

Forty-one patients with type 2 DM were included to study. Serum GLP-1, leptin, adiponectin, glucose and insulin levels were measured before and at 30, 60, 90, 120 minutes after the ingestion of a mixed meal before the initiation of the study. After basal evaluations patiens were divided into three groups (metformin, rosiglitasone and placebo groups.). All above mentioned parameters were measured after 14 days of drug treatment.

İnsulin resistance which was calculated as HOMA-IR decreased significantly in both metformin and rosiglitasone groups (6.4 ± 2.8 vs 2.3 ± 0.8 ; $p<0.05$ and 6.8 ± 3.5 vs 3.2 ± 1.1; $p< 0.05$; respectively). No changes were observed in GLP-1 levels in the groups. Leptin levels decreased in both drug groups (38.5 ± 16.6 vs 35.0 ± 14.1; $p< 0.05$ and 36.3 ± 14.8 vs 33.3 ± 15.5; $p< 0.05$ in metformin group basal and

peak levels; respectively), (37.8 ± 19.7 vs 35.4 ± 18.1; $p<0.05$ and 40.1 ± 17.5 vs 35.3 ± 15.6 ; $p< 0.05$ in rosiglitasone group basal and peak levels; respectively).

Adiponectin levels increased significantly in rosiglitsone group (4.0 ± 2.0 vs 5.6 ± 1.3; $p<0.05$ and 4.6 ±1.8 vs 7.4 ± 2.1; $p<0.05$ basal and peak levels respectively) An increase in adiponectin levels was also observed in the metformin group but it was not statistically significant.

In conclusion both rosiglitasone and metformin improve leptin and adiponectin levels by decreasing insulin resistance. No effect on GLP-1 levels be found in the present study but long-term longitudinal studies are needed to confirm this finding.

Key words: Adiponectin, Diabetes Mellitus, GLP-1, Insulin Resistance, Leptin

KAYNAKLAR

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. İntensive blood-glucose control with sulphoylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998; 352: 837-853.

2. Cheng YY, Fantus G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. JAMC. 2005; 172(2): 213-226

3. Vilsboll T, Krarup T, Sone J, Madsbad S, Volund A, Juil G, Holst JJ. İncretin secretion in relation to meal size and body weight in healty subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(6): 2706-2713.

4. Mannucci E, Ognıbene A, Cremasco F, Bardını G, Mencucci A, Pierazzuolı E, Cıanı S, Messerı G, Rotella MC. Effect of metformin on glucagon like peptide- 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. Diabetes Care. 2001;24(6): 489-494.

5. Rask E, Olsson T, Söderberg S, Johnson O, Seckı J, Holst JJ, Ahren B. Impared incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. Diabetes Care. 2001;24(9): 1640-1645.

6. Vilsboll T, Krarup T, Carolyn F, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concantrations of intact biologically active glucagon-like peptide- 1 in type 2 diabetic patients. Diabetes. 2001; 50: 609-613.

7. Lugari R, Dell'Anna C, Sarti L, Gnudi A. Effets of metformin on intestinal and pancreatic endocrine secretion in type 2 DM . In molecular and cell biology of type 2 diabetes and its complications.1998; p 161-163

8. Lindsay JR, Duffy NA, McKillop AM, Ardrill J, O'Harte FP, Flatt PR, Bell PM. Inhibition of dipeptidyl peptidase- IV activity by oral metformin in type 2 diabetes. Diabetes Medicine. 2005; 22(5): 654-657.

9. Hinke AS, Wache K, Hoffmann T, Raymond A, McIntosh HS, Demuth HU. Metformin effects on dipeptidylpeptidase- IV degradation of glucagon like peptide-1. Biochemical and biophysical Reserarch Communication. 2002; 291: 1302-1308.

10. Matsuza Y, Funahashi T, Nakamura T. Moleculer mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocyte-derived bioactive substances. Ann N Y Acad Sci. 1999; 892: 146-154.

11. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:1935.

12. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Matsuzava Y. Plazma concentration a novel adipose spesific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20: 1595-1599.

13. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 2764-2769.

14. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat Med. 2002; 278: 1288-1295.

15. Seufert J. Leptin effects on pankreatic beta cell gene expression and function. Diabetes. 2004; 53(suppl): 152-158.

16. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry R. Adiponectin: More than just another fat cell hormone?. Diabetes Care. 2003; 26. 2442-24

17. Zander M, Taşkıran M, Neılsen T, Madsbad S, Holst JJ. Aditive glucose-lowering effects of Glucagon-like peptide-1 and metformin in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2001; 24: 720-725.

18. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S. PPAR gama ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin an adipose derived protein . Diabetes. 2004; 50: 2094-2099.

19. Osei K, Gaillard T, Kaplow J, Bullock M, Schuster D. Effects of rosiglitazone on plasma adiponectin, ınsulin sensitivity, and insulin secretion in high-risk African Americans with impaired glucose tolerance test and type 2 diabetes. Metabolism. 2004; 53(12): 1552-1557.

20. Kieffer TJ, Mcıntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide-1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. Endocrinology. 1995; 136: 3585-3596.

21. Mest H.J, Mentlein R. Dipeptidyl peptidase inhibitors as new drugs for the treatment of type 2 diabetes. Clinical and Experimental Diabetes and Matab. 2005; 5: 1707-1715.

22. Lugari R, Del Cas A, Ugolotti D, Finardi L, Barili A.L, Ognibene C, Luciani A, Zandomeneghi R, Gnudi A. Evidence for early impairment of glucagon-like peptide 1-induced insulin secretion in human type 2 diabetes. Horm Metab Res. 2002; 34: 150-154.

23. Miholic J, Orskov C, Holst JJ, Kotzerke J, Meyer HJ. Emptying of the gastric substitute, glucagon like peptide-1 and reactive hypoglycemia after total gastrectomy. Dig Dis Sci. 1991; 36: 1361-1370. 336-342.

24. Qualmann C, Nauck MA, Holst JJ, Orskov C, Creuzfeldt W. Glucagon like-peptide-1 secretion in response to luminal sucrose from the upper and lower gut. J Gasroenterol. 1995; 30: 892-896.

25. Byrne MM, Goke B. Human studies with glucagon-like-peptide-1: potential of the gut hormon a for clinicial use. Diabet Med. 1996; 13: 854-860.

26. Scrocchi LA, Brown TJ, MaClusky N, Brubaker PL, Auerbach AB, Joyner AL, Drucker DJ. Glukose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like-peptide-1 reseptor gene. Nat Med. 1996; 2: 1254-1258.

27. Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, Niwa H, Barı N, Ihara Y, Kubota A, Fujimoto S, Kajikawa M, Kuroe A, Yamashita T, Jomori T, Tashiro F, Miyazaki J, Seino Y. Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96: 14843-14847.

28. Ahren B, Larsson H, Holst JJ. Reduced gastric inhibitory polypeptide but normal glucagon like peptide- 1 responce to oral glucose in postmenopausal women with impaired glucose tolerance. Eur J Endocrinol. 1997; 137: 127-131.

29. Mari A, Sallas W.M, He Y.L, Watson M, Ligueros-Saylan M, Dunning B.E, Deacon C.F, Holst JJ, Foley J.E. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assesed beta cell function in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 10.1210: 2004-2460.

30. Holst JJ, Deacon F. Glucagon-like peptide-1 mediates the therapeutic actions of DPP-IV inhibitors. Diabetologia. 2005; 48: 612-615.

31. Farilla L, Hui H, Bertolotto C,. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in zucker diabetic rats. Endocrinology. 2002; 143(11): 4397-4408

32. Dardik B, Valentina M, Schwarztkopf C. Nvp-laf 237 a dipeptyl peptidase IV inhibitor, improves glucose tolerance and delays gastric emptying in obese insulin resistant cynomolgus monkeys. Diabetes. 2003; 52(suppl): A322.

33. Ahren B, Landin M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. İnhibition of dipeptidyl peptidase-IV reduces, glycemia, sustains insulin levels and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol. 2004; 89(5): 2078-2084.

34. Diva D, Michael F, Doris A. Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis and treatment diabetes mellitus.The international journal of biochemistiry and cell biology. 2005;

35. Mannucci E, Tesi F, Bardini G, Ognibene A, Petracca MG, Ciani S, Pezzatini A, Brogi M, Dicembrini I, Cremasco F, Messeri G, Rotella CM. Effect of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without type 2 diabetes. Diabetes Nutr Metab. 2004; 17(6): 336-342

36. Meier JJ, Hücking K, Holst JJ, Deacon CF, Schmiegel WH, Nauck MA. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first degree relatives of patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2001; 50: 2497-2504.

37. Nauck MA, Heimesaat MM, Qrsov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide bu not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. J Clin Invest. 1993; 91: 301-307.

38. Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type 2 diabetic patients. Diabetologia. 2002; 45; 1111-1119.

39. Ahren B, Larson H, Holst JJ. Effect of glucagon like peptide-1 on isle function and insulin sensitivity in noninsulin- dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82: 473-478.

40. Nauck M, Meier J. Glucagon-like peptide- 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. Regulatory Peptides. 2005; 128: 135-148.

41. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, Goetze O, Holst JJ. Normalization of glucose concantration and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagone-like peptide- 1 in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(6): 2719-2725.

42. Valsamakis G, Chetty R, McTernan PG, Al-Dagri NM, Barnett AH, Kumar S. Fasting serum adiponectin concentration is reduced in İndo-Asian subjects and is related to HDL cholesterol. Diabetes Obes Metab. 2003; 5: 131-135.

43. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decrased in paralel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. Diabetes. 2001; 50: 1126-1133.

44. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. J Clin invest. 2001; 108: 1875-1881

45. Tjiri Y, Hiramatsu S, Karashima T, Mimura K, Umeda F. Adiponectin as a reliable marker for insulin resistance in type 2 diabetic patients. Diabetes. 2002; 51(suppl). A305.

46. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal weight and obese women. Eur J Endocrinol. 2002; 147: 173-180

47. Kim M, Yoo K, Park HS, Chung SM, Jin C, Lee Y. Plasma adiponectin and insulin resistance in Korean type 2 diabetes mellitus. Yonsei Med J. 2005; 46: 42-50.

48. Barth N, Langmann T, Scholmerich J, Schmitz G, Schaffler A. Identification of regulatory elements in human adipose most abundant gene transcript -1 promoter: role of SPI /SP3 and TNF-alpha as regulatory pathways. Diabetologia. 2002; 45: 1425-1433.

49. Miyazaki Y, Mahankali E, Wajcberg E, Bajaj L, Lawrence J, Defronzo R. Effects of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and ınsulin sensitivity in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(9): 4312-4319.

50. Putz M, Goldner S, Bar S, Haynes G, Sivitz I. Adiponectin and CRP in obesity, type 2 diabetes, and monodrug therapy. Metabolism. 2004; 53(11): 1454-1461.

51. Özata M, Öktenli Ç, Bingöl N, Özdemir Ç. The effects of metformin and diet on plasma testosterone and leptin levels in obese men. Obesity Research. 2001; 9(11): 662-667.

52. Caleb B, Lazar M. Antidibetic thiazolidinediones inhibit leptin gene expression in 3t3-l1 adipocytes. Proc Natl Acad Sci. 1996; 93: 5793-5796.

53. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Eng J Med. 1996; 334: 574-579.

54. Hundal RS, Krssak M, Dufour S. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. Diabetes. 2000; 49: 2063-2069.

55. Stumvoll M, Nurjhan N, Periello G. Metabolic effects of metformin in non-insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med. 1995; 333: 550-554.

56. Bailey CJ, Wilcock C, Day C. Effects of metformin on glucose metabolism in the splanchic bed. Br J Pharmacao. 1992; 105. 1009-1013.

57. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med. 2004; 351: 1106-1118.

58. Tiikkainen M, Hakinken AM, Korsheninnikova E. Effect of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clerance and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2004; 53: 2169-2176.

59. Tonelli J, Li W, Kishore P, Utpal B, Kwon E, Weaver C. Mechanisms of early insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes. Diabetes. 2004; 53: 1621-1629.

60. Jung H, Youn B, Cho Y, Yu K, Park H, Shin C, Kim S, Park K. The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2005; 54: 314-320.

61. Bouskila M, Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: a relevant player in PPARγ-agonist-mediated improvements in hepatic insulin sensitivity?. International J of obesity. 2005; 29: 517-523.