

Oral antidiyabetik kombinasyonlarına ya da insülin tedavisine eklenen rosiglitazon tedavisi tip 2 diyabetiklerde metabolik kontrolü sağlar

Additional rosiglitazone therapy to other oral antidiabetic combinations or insulin therapy provides metabolic control in patients with type 2 diabetes

Sema UÇAK*, Okcan BASAT*, Selçuk ŞEBER*, Akın KÜRKLÜ*, Çiğdem YAZICI
ERSOY**, Yüksel ALTUNTAŞ*

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.İç Hastalıkları Kliniği
** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.İç Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, diğer oral antidiyabetiklerle kombine olarak ya da insülin tedavisine ek olarak kullanılan rosiglitazon tedavisinin glisemik kontrol ve insülin doz ihtiyacı üzerine olan etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tek merkezli, randomize, açık, prospektif bir çalışma olarak planlanmıştır. Toplam 90 tip 2 diyabetik hasta çalışmaya dahil edildi. 37-82 yaş arasında, HbA1c seviyeleri > %7, C-peptid seviyeleri > 0.6 ng/ml, vücut kitle indeksi (VKİ)=20-40 kg/m² olan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Dışlama kriterleri; angina pectoris, kalp yetersizliği, renal yetersizlik, herhangi bir düzeyde hepatik hastalık idi. Hastalar daha önceden oral antidiyabetik (OAD) kombinasyonu (Grup 1, n=40) ya da ikili insülin (Grup 2, n=50) tedavisi almakta olup en az 3 aydır kötü glisemik kontrole sahiptiler (HbA1c > %7). Tüm hastalar benzer yaş ve VKİ değerlerine sahiptiler. Hastaların önceki tedavilerine rosiglitazon (Avandia®, Glaxo Smith Kline, UK) 4mg/gün tedavisi eklendi. Tüm hastalar 24 hafta boyunca takip edildi.

Bulgular: Birinci grupta eklenen rosiglitazon tedavisi 24.hafta sonunda HbA1c düzeylerini başlangıca göre %1.63 oranında düşürdü (p=0.000). İkinci grupta eklenen rosiglitazon tedavisi 24.hafta sonunda HbA1c düzeylerini başlangıca göre %0.83 oranında düşürdü (p=0.000). Serum HDL kolesterol seviyeleri çalışma sonunda anlamlı olarak arttı (p=0.000).

Sonuçlar: Çalışmamız rosiglitazon tedavisinin oral antidiyabetik ya da insülin tedavisi altında olan kötü kontrole sahip tip 2 diyabetiklerde etkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Rosiglitazon, tip 2 diabetes mellitus

SUMMARY

Objective: This study tries to evaluate the efficacy of use of rosiglitazone in combination with other oral antidiabetic agents (at least two) or insulin treatment.

Study Design: This was a single centre, randomized, controlled, open, prospective trial. A total number of 90 type 2 diabetic patients, 37-82 years old were eligible for the study if they had HbA1c values over 7%, C-Peptide level greater than 0.6 nmol/L, BMI between 20-40 at screening. Exclusion criteria were patients with angina or cardiac insufficiency, renal impairment, hepatic disease. Patients has already been treated with OADs (group 1, n=40) or insulin (group2, n=50) twice daily and had similar age and BMI, and a poor metabolic control (HbA1c>7%) under at least 3 months of therapy. A rosiglitazone maleate 4mg/day therapy was added to their previous therapies. All patients were followed up for 24 weeks.

Results: In group1, additional rosiglitazone therapy reduced HbA1c from baseline by 1.63 percentage points (p=0.000) after 24weeks. In group 2, additional rosiglitazone therapy reduced HbA1c from baseline by 0.83 percentage points (p=0.000) after 24weeks.

Conclusion: Our study showed that rosiglitazone treatment is both effective in combination OAD or insulin treated patients with type 2 diabetes who have poor metabolic control.

Key Words: Rosiglitazone, type 2 diabetes mellitus.

GİRİŞ

Tip 2 diyabet kaslarda, yağ dokusu ve karaciğerde azalmış insülin duyarlılığı ve pankreas beta hücrelerinden bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterizedir. Bu durum zaman içinde hiperglisemi ve sonuç olarak mikro ve makrovasküler komplikasyonlara doğru ilerler (1-4).

Yazışma Adresi:

Sema UÇAK
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2.İç Hastalıkları Kliniği, Şişli-İstanbul
Tel: 0212 2312209-1455
E-mail: semaucak@hotmail.com

UKPDS'de monoterapi (sulfonilüre, metformin ve insülin) ile tedavi edilen hastalarda tanıdan 3 yıl sonra hedef HbA1c değerine ulaşmak için hastaların %50'sinde ek bir tedaviye ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir. İnsülin ile tedavi edilen hastalarda bile yeterli glisemik kontrolü devam ettirmek mümkün olmayabilir (5).

Tiazolidinedionlar (TZD), hedef dokularda insülin duyarlılığını arttırlar. Bir yandan glukoz kullanımını arttırırken diğer yandan kan glukozunu ve dolaşımdaki insülin miktarını azaltırlar. TZDler hem endojen hem de ekzojen insülinin etkinliğini arttırlar. Böylelikle glisemik kontrolü düzelterek belki de beta hücre fonksiyonundaki azalmayı yavaşlatıyor olabilirler. Roziglitazon maleat, TZD sınıfının bir üyesi olup transcription factor peroxisome proliferator-activated receptor- γ 'ya bağlanarak insülin direncini hedef alır, glukoz taşıyıcılarının sentezini başlatır ve adiposit farklılaşmasını aktive eder (6-7). Roziglitazon, glukoz düşürücü etkisini hepatik glukoz üretimini ve glukoneogenezini azaltarak ve periferde glukoz kullanımını arttırarak sağlar (8-10).

Tip 2 diabetes mellitus ilerleyici bir hastalıktır. Oral monoterapi başlangıçta başarılı olsa da yüksek sekonder oral antidiyabetik yetersizliği hızıyla ilişkilidir. Bu durum inatçı hiperglisemi sonrası uzun dönemde diyabet komplikasyonlarının gelişmesine katkıda bulunmaktadır. İnsülin kullanmayan hastalarda oral antidiyabetiklerle yapılan kombine tedaviler farklı mekanizmalar üzerinden etki edeceklerinden daha faydalı ve hedef kan glukoz seviyelerine ulaşmada ve bunu sürdürmede daha etkin olabilecekleri ifade edilmektedir. Düşük doz kombinasyon tedavileri yüksek doz monoterapiden daha az yan etkiye sahip iken aynı ya da daha iyi düzeyde glisemik kontrolü sağlayabilmektedir. Oral antidiyabetiklerin hastalık süreci içinde kombine olarak verilmesi glisemik kontrolü sağlarken insülin ihtiyacını geciktirebilir (11-12). Roziglitazon tip 2 diyabetin tedavisinde kombine olarak verildiğinde insülin direncini düzelterek daha ileri bir fizyolojik yaklaşım sağlayabilir.

Bu çalışma, diğer oral antidiyabetiklerle kombine olarak ya da insülin tedavisine ek olarak kullanılan roziglitazon tedavisinin glisemik kontrol ve insülin doz ihtiyacı üzerine olan etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

- Çalışma dizaynı: Bu çalışma tek merkezli, randomize, plasebo kontrollü, açık, prospektif bir çalışmadır.

- Hastalar: Toplam 90 tip 2 diyabetik hasta çalışmaya dahil edildi. 37-82 yaş arasında, HbA1c seviyeleri $> \%7$, C-peptid seviyeleri > 0.6 ng/ml, vücut kitle indeksi (VKİ)= $20-40$ kg/m² olan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Dışlama kriterleri; angina pectoris, kalp yetersizliği, renal yetersizlik, herhangi bir düzeyde hepatik hastalık idi. Hastalar daha önceden oral antidiyabetik (OAD) kombinasyonu (Grup 1, n=40) ya da ikili insülin (Grup 2, n=50) tedavisi almakta olup en az 3 aydır kötü glisemik kontrole sahiptiler (HbA1c $> \%7$). Tüm hastalar benzer yaş ve VKİ değerlerine sahiptiler. Hastaların önceki tedavilerine roziglitazon (Avandia®, Glaxo Smith Kline, UK) 4mg/gün tedavisi eklendi. Tüm hastalar 24 hafta boyunca takip edildi.

- Etkinliğin değerlendirilmesi: Glisemik kontrol üzerine olan etkinliğin değerlendirilmesinde birincil sonlanım noktası 24 hafta sonunda başlangıca göre HbA1c seviyelerindeki değişiklikti. Etkinliğin diğer parametreleri 24.hafta sonunda VKİ ve serum lipidleri değerlerinin başlangıca göre karşılaştırılmasıydı. Tüm etkinlik parametreleri çalışmanın başında ve 24.haftasında ölçüldü.

- Laboratuvar ölçümleri: HbA1c seviyeleri (immnuoturbidimetrik yöntem ile, coefficient variance % 4.1-6.5, ticari kitler kullanılarak ölçüldü), VKİ (Hastanın kilogram cinsinden ağırlığını metre cinsinden boyunun karesine bölerek hesaplandı), serum lipidleri (end-point kolorimetrik yöntem ile ölçüldü).

- İstatistiksel analizler: SPSS for Windows 11.0 programı ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama ve standart sapma değerleri şeklinde ya-

zıldı. Tedavi grupları kovaryans analizi ile karşılaştırıldı. Başlangıca göre grup içi değişimler student t testi ile değerlendirildi. p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların tamamı 24 haftalık çalışma sürecini tamamladı. HbA1c dışında başlangıç değerleri her 2 grupta da benzerdi (Tablo 1).

- OAD Grubu: Birinci grupta eklenen rozigitazon tedavisi 24.hafta sonunda HbA1c düzeylerini başlangıca göre %1.63 oranında düşürdü (p=0.000). Serum HDL kolesterol seviye-

leri çalışma sonunda anlamlı olarak arttı (p=0.000). Serum total kolesterol, trigliserid, LDL düzeyleri ve VKİ değerleri 24 haftalık sonunda anlamlı bir değişiklik göstermedi (Tablo 2).

- İnsülin Grubu: İkinci grupta eklenen rozigitazon tedavisi 24.hafta sonunda HbA1c düzeylerini başlangıca göre %0.83 oranında düşürdü (p=0.000). Serum HDL kolesterol seviyeleri çalışma sonunda anlamlı olarak arttı (p=0.000). Serum total kolesterol, trigliserid, LDL düzeyleri ve VKİ değerleri 24 haftalık sonunda anlamlı bir değişiklik göstermedi (Tablo 3).

Tablo 1: Her 2 grubun başlangıç özellikleri

	QAD+rozigitazon (n=40)	İnsülin+rozigitazon (n=50)	P
Yaş (yıl)	59.20±11.83	59.16±10.28	>0.05
Diyabet süresi (yıl)	11.15±10.25	15.02±8.97	>0.05
HbA1c (%)	8.63±1.63	9.08±1.22	0.031
T.Kolesterol (mg/dl)	188.23±35.82	208.36±38.34	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	168.84±56.59	184.91±92.26	>0.05
HDL (mg/dl)	41.61±6.38	47.32±12.33	>0.05
LDL (mg/dl)	113.38±32.46	123.15±33.32	>0.05
C-peptid (ng/ml)	2.64±0.30	2.74±0.26	>0.05
VKİ (kg/m ²)	34.39±6.16	35.71±6.66	>0.05

Tablo 2: OAD grubunda Rozigitazon tedavisi sonrası HbA1c, serum lipid düzeyleri ve VKİ değerlerindeki değişiklikler

	Başlangıç	Tedavi sonrası	p
HbA1c(%)	8.63±1.63	7.00±0.78	0.000
Total Kolesterol(mg/dl)	188.23±35.82	184.76±31.23	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	168.84±56.59	153.53±79.46	>0.05
HDL(mg/dl)	41.61±6.38	48.23±7.59	0.000
LDL (mg/dl)	113.38±32.46	95.23±34.35	>0.05
VKİ (kg/m ²)	34,39±6,16	34.02±6.08	>0.05

Tablo 3: İnsülin grubunda Roziglitazon tedavisi sonrası HbA1c, serum lipid düzeyleri ve VKİ değerlerindeki değişiklikler

	Başlangıç	Tedavi sonrası	p
HbA1c(%)	9,08±1,22	8.25±1.54	0.000
Total Kolesterol(mg/dl)	208.36±38.34	208.84±46.21	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	184.91±92.26	167.47±88.75	>0.05
HDL(mg/dl)	47.32±12.33	56.06±15.46	0.000
LDL (mg/dl)	123.15±33.32	117.86±37.02	>0.05
VKİ (kg/m2)	35.71±6.66	35.60±8.82	>0.05

TARTIŞMA

Bu çalışma insülin tedavisine ya da oral anti-diabetik kombinasyonlarına eklenen roziglitazon tedavisinin HbA1c seviyelerinde anlamlı bir düşüş sağladığını ve böylece kötü glisemik kontrole sahip tip 2 diyabetiklerde metabolik kontrolü düzelttiğini göstermiştir. OAD grubunda roziglitazon 4mg/gün tedavisi HbA1c seviyelerini başlangıca göre %1.63 oranında düşürürken insülin grubunda bu düşüş oranı %0.83 oranındaydı. OAD grubundaki hastaların %84.6'sı hedef HbA1c %8 ya da daha düşük düzeylere ulaştı. Hedef HbA1c düzeyleri %7 ve altı alındığında hastaların % 53.8'i bu değere ulaştı. İnsülin grubundaki hastaların %49.0'u hedef HbA1c %8 ya da daha düşük düzeylere ulaştı. Hedef HbA1c düzeyleri %7 ve altı alındığında hastaların %28.9'u bu değere ulaştı.

Roziglitazonun plazma lipidleri üzerine olan etkisi daha önce bildirilen çalışmalarla uyumlu değildi. Her iki grupta da HDL seviyeleri anlamlı düzeyde artış gösterdi. Roziglitazon LDL ve HDL seviyelerini arttırırken ve trigliserid düzeylerini etkilemez (13-15). Çalışmamızda LDL ve trigliserid düzeyleri azladı ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu etki hastaların diyabette artmış kardiyovasküler risk nedeniyle tüm hastaların atorvastatin tedavisi altında olmalarıyla açıklanabilir. Bu nedenle bu sonuçların roziglitazon tedavisinin sonucu olduğunu düşünmemekle birlikte roziglitazon tedavisinin, statin kullanan hastalarda uygun bir

seçenek olduğunu ve uzun dönemde statinlerin lipid düşürücü etkilerini engellemediğini söyleyebiliriz.

OAD grubunda hastalarda 0.69 kilogramlık bir ağırlık artışı gözlemlendi, ancak bu artış anlamlı değildi. İnsülin tedavisi alan grupta herhangi bir değişiklik olmadı.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda roziglitazon maleat tedavisinin tek başına ya da metformin veya sulfonilüre veya insülin tedavisiyle birlikte verildiğinde kötü kontrollü tip 2 diyabetiklerde etkili olduğu bildirilmiştir. Fonseca ve arkadaşları roziglitazon-metformin kombinasyonunun glisemik kontrolü, insülin duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonunu tek başına verilen metformin tedavisinden daha etkili biçimde düzelttiğini ortaya koymuşlardır (16).

En düşük etkin dozda roziglitazonun (1 veya 2mg, günde 2 kere) mevcut sulfonilüre tedavisi (glibenklamid, gliklazid veya glipizid) ile combine edilmesi tip 2 diyabetiklerde glisemik kontrolü anlamlı olarak düzeltmektedir (17). Çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada Lebovitz ve arkadaşları tip 2 diyabetiklerde roziglitazon tedavisinin etkin ve güvenilir bir monoterapi olduğunu göstermişlerdir (18). Raskin ve arkadaşları çok merkezli, randomize bir çalışmada insüline eklenen roziglitazon tedavisinin kötü kontrole sahip olan insülin tedavisi altındaki tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrolde anlamlı bir düzelme sağladığını göstermişlerdir (19). Önceki çalışmalarda roziglita-

zon sadece bir oral antidiyabetik tedavisine eklenmiştir. Bu çalışmada biz roziglitazonun kombine oral antidiyabetik tedavisine ekledik. Bir hastada oral antidiyabetiğe başlangıçta iyi metabolik yanıt alınırken bu kişide oral tedavinin giderek etkisiz hale gelmesi (sekonder yetersizlik) durumunda bir insülin tedavi rejimine ihtiyaç duyulur (20). Sekonder ilaç yetersizliğinin yıllık oranı %3-30 arasındadır ve diyabet süresi ile birlikte artış gösterir (21,22). Altta yatan mekanizmalar henüz tam kesinlik kazanmamış olsa da bazı araştırmacılar ilerleyici beta hücre sekresyon harabiyeti sebep olarak ileri sürmüşlerdir. Bazıları bu durumun direk oral ajanlara bağlamışlardır. Diğerleri ise kronik glikoz toksisitesi ve kalıcı abartılı insülin sekresyonunu (Beta hücre tükenmesi) sebep göster-

mişlerdir (23). Çalışmamız roziglitazon tedavisinin sekonder yetersizliği olanlarda etkili olduğunu göstermiştir.

Bizim çalışmamızda roziglitazon aynı zamanda insülin tedavisi altında uygun kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetiklerde de etkili bulunmuştur. Bu etki insülin ihtiyacı gelişen hastalarda beta hücre fonksiyon kaybının yanı sıra insülin direncinin de kötü metabolik kontrol üzerinde etkili olduğuyla açıklanabilir. Roziglitazon sadece endojen insülin rezistansını değil aynı zamanda eksojen insülin rezistansını da azaltır.

Çalışmamız roziglitazon tedavisinin oral antidiyabetik ya da insülin tedavisi altında olan kötü kontrole sahip tip 2 diyabetiklerde etkili olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

- DeFronzo RA: Lilly Lecture1987: the triumvirate:β-cell, muscle, liver. Diabetes 37:667-687, 1988
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 22(suppl 1):S5-S19, 1999
- Reaven GM: Pathophysiology of insulin resistance in human disease. Phys Rev 75:473-486, 1997
- Klein R, Klein BE, Moss SE: Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. Ann Intern Med 124: 90-96, 1996
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group: Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 281: 2005-2012, 1999
- Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA: An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma. J Biol Chem 270: 12953-12956, 1995
- Saltiel AR, Olefsky JM: Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. Diabetes 45: 1661-1669, 1996
- Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G: Metabolic effects of metformin in NIDDM. N Engl J Med 333:550-554, 1995
- Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA: Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 81: 4059-4067, 1996
- Bailey CJ, Turner RC: Drug therapy: metformin. N Engl J Med 334: 574-579, 1996
- Riddle M: Combining sulphonylureas and other oral agents. Am J Med 108 (Suppl6a): S15-22, 2000
- Charpentier G: Oral combination therapy for type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 18(Suppl3): S70-6, 2002
- Thomas JC, Taylor KB: Effects of thiazolidinediones on lipoprotein subclasses in patients who are insulin resistant. Diabetes 50(suppl2): A455, 2001
- Ovvalle F, Bell DSH: Differing effects of thiazolidinediones on LDL subfractions. Diabetes 50(suppl2): 453-454, 2001
- Khan MA, St Peter JV, Xue JL: A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. Diab Care 25: 708-711, 2002
- Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A: Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. L JAMA 283:1695-1702, 2000
- Wolffenbuttel BHR, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN: Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. Diab Med 17:40-47, 2000
- Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI: Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 86:280-288, 2001
- Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rodenstock J: A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin treated type 2 diabetes. Diab Care 24:1226-1232, 2001
- DE Delwater, JM Moss, S Tyroler: Secondary failure of response of tolbutamide treatment. JAMA 171:1786-1792, 1966
- LP Krall, RF Bradley: Secondary failure in the treatment of diabetes mellitus with tolbutamide and with phenformine. Diabetes 11: 88-91, 1962
- SW Shen, R Bressler: Clinical pharmacology of oral antidiabetic agents. N Eng J Med 296: 787-793, 1977
- L Rossetti, A Giaccari: Glucose toxicity. Diab Care 13: 610, 1990