

Rosiglitazonun Metformin Kullanan Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Serum Homosistein Ve Leptin Düzeylerine Etkileri

Yusuf ÖZKAN^{a1}, Süleyman Serdar KOCA², Eylem MENGÜCÜK², Vedat GENÇER², Emir DÖNDER²

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ve

² İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Kronik ilerleyici bir hastalık olan Diabetes Mellitus'un prevalansı ciddi anlamda artmaktadır. Thiazolidinedion grubunda yer alan Rosiglitazon tip 2 DM'un tedavisinde yaygın olarak kullanılan oral antidiyabetiktir. Bu çalışmada Rosiglitazon tedavisinin homosistein ve leptin düzeyine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tip 2 DM tanılı ve metformin kullanan ancak kan şekeri regülasyonu sağlanamayan (Açlık Kan Şekeri (AKŞ), Tokluk Kan Şekeri (TKŞ) ve HbA1c yüksek) 20 gönüllü hasta (5 erkek, 15 kadın, ortalama yaş 51±12 yıl ve ortalama vücut kitle indeksi 28±5 Kg/m² olan) çalışmaya alındı. Hastaların tedavide kullandıkları metformine (2 X 850 mg – 3 X 850 mgr) 4 mg/gün rosiglitazon ilave edildi. Olgularda tedavi öncesi ve 12 haftalık tedavi sonrası; AKŞ, TKŞ, HbA1c, serum lipit, homosistein ve leptin düzeyleri bakıldı.

Bulgular: 12 haftalık tedavi sonrası; AKŞ 176±68 mg/dl'den, 147±39 mg/dl'ye (P<0,05), TKŞ 'i 224±56 mg/dl'den 182±46 mg/dl'ye (P<0,05), HbA1c %8.7±2 'den %7.6±1'e geriledi (p<0,05) ve istatistiksel olarak anlam taşımaktaydı. T. Kol, TG, LDL, VLDL ve HDL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamak üzere arttı. Hcy düzeyi ortalama 10,3±2,6 µmol/L'den 5,14±2,7 µmol/L'ye geriledi (p<0,05). Leptin düzeyi ortalama 10,8±7 ng/ml'den 15,38±8 ng/ml'ye yükseldi (p<0,05). Total protein, albümin, AST ve ALT düzeyinde herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

Sonuç: Rosiglitazon tedavisi sonrasında kan şekeri regülasyonuna ilaveten homosistein ve leptin düzeylerinde anlamlı değişiklikler gözlenmiştir.

©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Rosiglitazon, metformin, homosistein, leptin.

ABSTRACT

Effects of Rosiglitazon on Homocysteine and Leptin Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Using Metformin

Objective: The prevalence of diabetes mellitus, a chronic progressive disease, is rising seriously. Rosiglitazone from the thiazolidinedion group is an oral antidiabetic extensively used in the treatment of type 2 DM. In this study we aimed to examine the effects of Rosiglitazone treatment on homocysteine and leptin levels.

Material and method: The study included 20 voluntary patients (15 female and 5 male; mean age 51±12 years; and mean body mass index 28±5 kg/m²) who were diagnosed as type 2 DM and used Metformin, but whose blood glucose could not be regulated (high fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (PBG) and HbA1c). 4 mg/day Rosiglitazone was added to Metformin (2 x 850 mg – 3 x 850 mg), which was used for treatment. FBG, PBG, HbA1c, serum lipid levels, homocysteine and leptin levels of the cases were determined before and at the end of 12-week treatment period.

Results: At the end of 12-week treatment, FBG fell from 176±68 to 147±39 mg/dl (p<0.05), PBG from 224±56 to 182±46 mg/dl (p<0.05), and HbA1c from 8.7±2% to 7.6±1% (p<0.05), all the decreases being statistically significant. T. Chol., TG, LDL, VLDL and HDL levels increased, but the increase was not statistically significant. Hcy level fell from mean 10.3±2.6 to 5.14±2.7 µmol/L (p<0.05), while leptin level rose from mean 10.8±7 to 15.38±8 ng/ml (p<0.05). No changes were observed in total protein, albumin, AST and ALT levels.

Conclusion: Rosiglitazone treatment brought about significant changes in Hcy and leptin levels, besides regulating the blood sugar. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Rosiglitazone, metformin, homocysteine, leptin.

Diabetes Mellitus (DM) kronik ilerleyici bir hastalıktır. İnsanların yaşam sürelerinin uzaması, fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması ile DM insidansı ve prevalansında ciddi anlamda artma olmuştur (1). Bozulmuş insülin sekresyonu yada insülin direnci tip 2 DM gelişiminin altında yatan temel sebeptir (2,3). İnsülin direnci; eksojen ve endojen insülinin etkilerine biyolojik yanıtın bozukluğu anlamına gelir ve tip 2 DM'nin patofizyolojisinde sebeplerden biri olarak yer alır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi aynı zamanda

artmış ateroskleroz (AS) nedeni ile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ortaya çıkarır ve hipertansiyon riski ile de ilişkilidir (2,3). Bu nedenle insülin direncini azaltmak tip 2 DM tedavisinde yaygın olarak kullanılacak tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir.

Thiazolidinedion (TZD) grubunda yer alan rosiglitazon (RSG); glukoz düzeylerini ve glukoz üretimini azaltmakta, glukoz klirensini artırmaktadır. İnsülin duyarlılığını ve pankreas beta hücre fonksiyonunu düzelterek tip 2 DM

^a Yazışma Adresi: Dr. Yusuf Özkan, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklar Bilim Dalı, 23119 ELAZIĞ
Tel: 0424 237 00 00 / 1662
e-mail: dryusufozkan@hotmail.com

tedavisinde yeni bir seçenek oluşturmaktadır (4). Klinik çalışmalar TZD 'ların tip 2 DM hastalarında HbA1c ve açlık plazma glukoz konsantrasyonundaki %20-30 azalmaya paralel olarak açlık plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunu da % 20-30 azalttığını göstermiştir (5-8).

Deneysel çalışmalarda homosisteinin (hcy) insülinin periferik etkilerini oksidatif stresi artırarak önlediği ve insülin direncini ortaya çıkardığı ve karaciğerden kolesterol sentezini artırdığı gösterilmiştir (9-12). Tip 2 DM'da hcy düzeyi normal bireylere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ve erken dönemde oluşan AS 'la ilişki olduğu ortaya konulmuştur (13,14).

Leptin düzeyi vücut yağ miktarı ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile doğru orantılıdır ve obez bireylerde yüksektir. Bununla beraber hipertansiyon gibi insülin direnci gelişen olgularda leptin düzeyi artar (15). İnsanlarda diyet ile kilo kaybının dolaşımdaki leptin düzeyini düşürdüğü ortaya konulmuştur (16). AKŞ ve HbA1c ile leptin arası ters ilişki vardır, kötü kontrollü diyabetiklerde leptin düzeyi düşüktür (16,17).

Biz bu çalışmada metformin kullanan ve kan şekeri regülasyonu sağlamamış tip 2 DM tanılı olgularda tedaviye RSG eklenmesinin kan şekeri regülasyonuna ve serum hcy ve leptin düzeylerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Nisan 2003 - Şubat 2004 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Dahiliye polikliniğine başvuran olgulardan tip 2 DM tanılı ve Metformin kullanmasına rağmen açlık kan şekeri (AKŞ), Tokluk kan şekeri (TKŞ) ve glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyi yüksek olan olgular alındı. Tüm olgulara çalışma hakkında bilgi verildi ve sözel olarak izinleri alındı. Olguların tedavide kullandıkları metformine (2 X 850 mg - 3 X 850 mgr) 4 mg/gün RSG (Avandia Glaxo-Smithkline Beacham®) peroral ilave edildi. Olgular tedavi öncesi ve 12 haftalık tedavi sonrası tekrar değerlendirildiler.

Tüm olgularda serum kreatinin düzeyi 1,2 mg/dl altında olup aşikar proteinürilerinin olmadığı çalışmaya başlanmadan gösterildi. Olguların son üç aylık kullandığı ilaç anemnezleri alındı. Fibrat benzeri kolesterol ilacı kullanmayan olgular çalışmaya alındı ve çalışma esnasında da bu ilaçlar kullanılmadı. 3 olgu önerilen diyet ve ilaç tedavisine uymadıkları için çalışma dışı bırakıldı.

Olguların 3 aylık tedavi öncesi ve sonrası AKŞ, TKŞ, HbA1c, Total kolesterol, düşük dansiteli kolesterol (LDL), yüksek dansiteli kolesterol (HDL), trigliserid, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total protein ve albümin rutin klinik yöntemlerle çalışıldı ve düzeyleri karşılaştırıldı. Aynı kontrollerde olgulardan 5 ml kan alındı santrifüj edildikten sonra serumlar -20 °C 'de tetkik edileceği güne kadar saklandı. Tüm tetkikler için 12 saat açlığı takiben sabah 08 ile 09 saatleri arasında venöz kan alındı. Bu serumlardan Leptin EL X800 ELİSA okuyucusunda insan Leptin kiti kullanılarak ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile çalışıldı ve hcy Shimadzu HPLC cihazında yüksek performanslı lipit kromatografisi (HPLC) yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel analizler

Sonuçlar Paired Sample-t testi ile incelendi. P değeri 0,05 'den küçük değerler anlamlı kabul edildi.

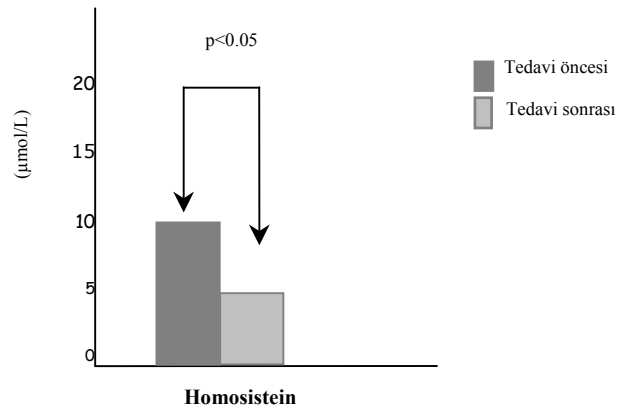
BULGULAR

Tip 2 DM tanılı ve metformin kullanan ancak kan şekeri regülasyonu sağlamamayan gönüllü 20 olgu (5 erkek, 15 kadın, ortalama yaş 51±12 yıl ve ortalama VKİ 'i 28±5 Kg/m² aralığındadır) çalışmaya alındı. Mevcut metformin tedavisine 4 mg/gün RSG ilave edildi. Tedavi öncesi ve 12 haftalık tedavi sonrası bulgular (Tablo-1); AKŞ 176±68 mg/dl 'den 147±39 mg/dl 'ye (P<0,05), TKŞ 'i 224±56 mg/dl 'den 182±46 mg/dl 'ye, HbA1c %8,7±2 'den %7,6±1 'e geriledi (p<0,05) ve istatistiksel olarak anlam taşımaktaydı. T. Kol, TG, LDL, HDL ve VLDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmamak üzere artış olduğu gözlemlendi.

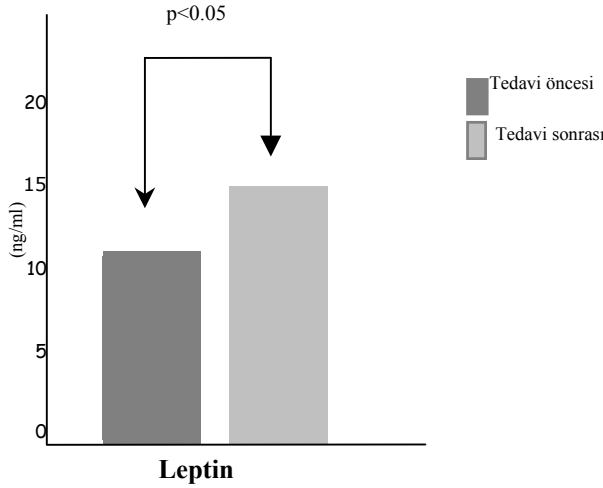
Hcy düzeyi ortalama 10,3±2,6 µmol/L'den 5,14±2,7 µmol/L 'ye geriledi (p<0,05). Leptin düzeyi ortalama 10,8±7 ng/ml 'den 15,38±8 ng/ml 'ye yükseldi (p<0,05). Total protein, albümin, AST ve ALT düzeyinde anlamlı herhangi bir değişiklik saptanmadı (Tablo-1) (Şekil 1 ve 2)

Tablo 1. Çalışmaya alınan bireylerde üç aylık tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreler.

Biyokimyasal Parametreler	Tedavi öncesi	3 aylık tedavi sonrası	P
AKŞ (mg/dl)	176±68	147±39	<0,05
TKŞ (mg/dl)	224±56	182±46	<0,05
HbA1c (%)	8.7 ± 2	7.6 ± 1	<0,05
Kolesterol (mg/dl)	192 ± 41	212 ± 26	>0,05
LDL (mg/dl)	134±33	147±27	>0,05
HDL (mg/dl)	43±10	48±10	>0,05
Trigliserid (mg/dl)	165±81	178±88	>0,05
AST (U/L)	20±7	20±9	>0,05
ALT (U/L)	26±11	25±12	>0,05
Total protein (mg/dl)	7,5±0,4	7,5±0,5	>0,05
Albumin (mg/dl)	4,4±0,4	4,6±0,3	>0,05
Hcy (µmol/L)	10,33±2,62	5,14±2,76	<0,05
Leptin (ng/ml)	10,85±7,14	15,38±8,66	<0,05



Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası homosistein düzeyleri.



Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeyleri.

TARTIŞMA

Halen dünya genelinde 150 milyon insanın diyabetten etkilendiği ve bu sayının 2010 yılında 215 milyona, 2025 yılında 300 milyona ulaşabileceği, Dünya genelinde diyabet prevalansının erişkin popülasyonda %5,4 ve bunların da %75 'inin gelişmekte olan ülkelerde olacağı tahmin edilmektedir (18). Hastaların yaklaşık yarısına tanı konulmadığı da düşünülürse rakamların korkutucu boyutu ortaya çıkmaktadır. Tip 2 DM 'de metabolik anormallikleri düzeltmek insülin sekresyonunu artırmak ve/veya insülin direncini azaltmak ile sağlanır. TZD ise insülin duyarlılığını artıran etkinliğini kanıtlamış bir antidiyabetiktir (19). Klinik çalışmalarla TZD ile tedavi edilen tip 2 DM 'lu hastaların kilo aldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte kilo almaya rağmen glisemik kontrolün sağlandığı ve pozitif ilişkili olarak HbA1c düzeyinin azaldığı rapor edilmiştir (5). TZD tedavisini takiben lipid metabolizmasında veya yağ dağılımında değişiklikler olabilir. RSG tip 2 DM hastalarında artmış kardiyovasküler hastalık riskini ortadan kaldıracak bir çok farmakodinamik etkiye sahiptir (20-23). Tedavi öncesine göre LDL kolesteroldeki artışa rağmen insülin direnci de, LDL kolesterol de daha sonra azalmaktadır. Ateroprotektif HDL kolesterol düzeyi ise artmaktadır. TG düzeylerinde ise sıklıkla klinik açıdan anlamlı olmayan değişiklikler kaydedilmektedir. RSG ile toplam vücut ağırlığı artsa da artışı visceral değil subkutan yağ depolarında olmaktadır, karaciğer yağı ise azalmaktadır (20-23). Bizim çalışma grubumuzda total kolesterol, TG, LDL ve VLDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel anlamı olmayan artışlar oldu. Bununla birlikte HDL kolesterol düzeylerinde de istatistiksel anlamı olmayan artış meydana geldi.

Hcy; metiyoninin metaboliti olan sülfürlü bir aminoasittir. İlk olarak yetmişli yıllarda hiperhomosisteinürielerde prematür AS ve tromboemboli varlığının gösterilmesi üzerine yoğunlaşan vaka kontrollü çalışmalarda hiperhomosisteineminin koroner, serebral ve periferik vasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (24,25). Sağlıklı kişilerde normal hcy 5-15 $\mu\text{mol/L}$ düzeyinde olup plazma hcy 'de 5 $\mu\text{mol/L}$ 'lik artış koroner arter hastalık riskini 1,6 ile 1,8 kat artırmaktadır (13,24,25). Hcy 'nin AS ve tromboemboli riskini arttırdığı ortaya konmuş olmakla beraber mekanizması net olarak açıklanamamıştır. AS başlangıcında endotel hasarı kritik rol üstlenir, hcy direk olarak endotelial hücreye hasar verdiği gibi endotelial antikoagulan özelliği

prokoagulan özelliğe çevirir beraberinde vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona yol açar.

Hiperhomosisteinemi ve DM kardiyovasküler hastalıklar için birer bağımsız risk faktörleridir. Hoogeveen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hcy düzeyinde her 5 $\mu\text{mol/L}$ 'lik artış ile kardiyovasküler hastalık riskini normal bireylerde 1,38 kat, glukoz intoleransı olanlarda 1,55 kat ve diyabetik olgularda 2,33 kat arttığını ortaya koymuşlardır (26). Drzewoski ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada kötü kontrollü tip 2 DM 'li olgularda iyi kontrollü tip 2 DM 'li olgulara ve normal bireylere göre anlamlı yüksek bulmuşlar ve tip 2 DM olgularda AKŞ ve HbA1c ile hcy arasında doğru, plazma insülin düzeyi ile ters ilişki olduğunu bildirmişlerdir (27).

Uzun süreli metformin alan tip 2 DM 'li olgularda vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyinin azaldığı ve buna bağlı hiperhomosisteinemi geliştiği bildirilmiş olmasına rağmen Hoogeveen ve arkadaşları yapmış oldukları çalışma sonucunda metformin tedavisinin kan hcy düzeyine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (25). Bizim çalışmaya aldığımız olgular hcy düzeyinde azalma ile beraber 12 haftalık tedavi süresince metformin kullanmaya devam ettiler.

Derosa ve arkadaşları tip 2 DM olgularda glimeprid ve repaglinid ile kan şekeri regülasyonu sağlandığında hcy düzeyinin anlamlı azaldığını bildirmişlerdir (28). Bizim sonuçlarda başlangıçta hcy düzeyleri normal kabul edilebilir sınırlar içindeydi ancak mevcut tedaviye üç aylık RSG tedavisi ilave edildiğinde hcy düzeyinde anlamlı gerileme olduğu gözlemlendi.

Leptin yağ doku hücreleri tarafından üretilen 16 kilo dalton moleküler ağırlıklı bir proteindir (29). Tek zincirli bir polipeptid olan leptinin N terminal bölgesi biyolojik aktiviteden ve reseptöre bağlanmadan sorumludur. Leptin reseptörleri en fazla hipotalamusta olmak üzere pankreas, böbrek ve akciğerde, kısa formları karaciğer ve intestinal sistemi içine alan pek çok dokuda bulunur (30). Leptin diüurnal bir ritimle salınır gece yarısı ve sabah erken saatlerde en yüksek; öğle saatlerinde en düşük konsantrasyona sahiptir (30). Leptin enerji balansına oldukça duyarlıdır; diyet ve fizik aktivite leptin konsantrasyonunu etkilemektedir (31).

İnvitro olarak insülinin yağ doku hücrelerinden leptin salınımını artırdığı ortaya konmuş (32) ve bu klinik çalışmalarla desteklenmiştir. İnsülinin Leptin üzerine etkisi açıktır, ancak leptinin insülin üzerine etkisi açık olmamakla beraber Cohen ve arkadaşları leptinin insülin reseptör substrat 1 aktivitesini dolayısıyla insülinin metabolik etkilerini artırdığını, obezite ilişkili DM riskini azalttığını bildirmişlerdir (32). Leptin glukozun periferik dokulara uptakeni artırır (32), leptin düzeyi azaldığında periferik dokularda glukoz kullanımı azaldığı için insülin direncini indükleyebilir. Leptin insülin duyarlılığı ile ters ilişkilidir, insülin duyarlandırıcı ilaç olan RSG leptinin düzeyini etkileyebilir. Leptin insülin sekresyonuna ve aktivasyonuna direk olarak etkilemesi nedeniyle sadece obezite ile değil tip 2 DM gibi diğer metabolik hastalıklarla da ilişkilidir. Amerikan Pima yerlilerinde yaş, cinsiyet ve VKİ 'ndeki farklar ortadan kaldırıldıktan sonra diyabetiklerde non-diyabetiklere göre düşük leptin düzeyi gösterilmiştir (31,33,).

Maruyama ve arkadaşları Japon tip 2 DM 'li olgularda Troglitason tedavisi sonrası serum leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir artış olduğunu bildirmişlerdir (19). Nolan ve arkadaşları (34) diyabetik

olgularda Troglitason tedavisi sonrası serum leptin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını bildirmelerine rağmen, Zhang ve arkadaşları (35) *zucker* ratlarda Troglitason tedavisi sonrası leptin mRNA düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığını bildirmişlerdir. Halle ve arkadaşları (36) kalorisi kısıtlanmış diyet ve ekzersiz ile serum leptin düzeyinin tip 2 DM 'li bireylerde azaldığını ve sadece kilo kaybı ile ilişkili olmadığını ortaya koymuşlardır. Williams ve arkadaşları (37) sülfonüre tedavisi sonrası serum leptin düzeyinin arttığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda alınan olgular uzunca yıllardır DM tanısı almış, tedavide metformin kullanan ve kan şekeri yeterli kadar regüle olmamış olgulardı. Hiperinsülinemi durumları ve

KAYNAKLAR

1. Songer TJ, Zimmet PZ. Epidemiology of type II diabetes: an international perspective. *Pharmacoeconomics* 1995;8:1-11.
2. Chaour M, Theroux P, Gilfix BM. True fasting serum insulin resistance syndrome and coronary heart disease. *Coron. Artery Dis* 1997; 8:683-688.
3. Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 217-226.
4. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62: 1805-1837.
5. Fonseca VA, Foyt HL, Whitcomb R. Longterm effects of troglitazone: open-label extension studies in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2000 23: 354-359.
6. Suter SL, Nolan JJ, Wallece P, Gumbiner B, Olefsky JM. Metabolic effect of new oral hypoglycaemic agent cs -045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1992;15:193-203.
7. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128: 176-185.
8. Fonseca VA, Valiquett TR, Huang SM, Ghazzi MN, Whitcomb RW, The Troglitazone Study Group. Troglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3169-3176.
9. Sanchez-Margalet V, Valle M, Ruz FJ, Gascon F, Mateo J, Goberna R. Elevated plasma total homocysteine levels in hyperinsulinemic obese subjects. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 75-79.
10. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. *Atherosclerosis* 1998; 139: 197-198.
11. Najib S, Sanchez-Margalet V. Homocysteine thiolactone inhibits insulin signaling, and glutathione has a protective effect. *J Mol Endocrinol* 2001; 27: 85-91.
12. Lynn EG, Chung YH, Siow YL, Man RY, Choy PC. Homocysteine stimulates the production and secretion of cholesterol in hepatic cells. *Biochim Biophys Acta*, 1998; 1393: 317-324.
13. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin dependent diabetes mellitus: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:133-138.
14. Fonseca VA, Mudaliar S, Schmidt B, Fink LM, Kern PA, Henry RR. Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 1998; 47: 686-689.
15. Agata J, Masuda A, Takada M et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1171-1174.
16. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
17. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Relationship of leptin level with metabolic disorders and hypertension in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 57-62.
18. King H, Aubert RF, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-20025; prevalence numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
19. Maruyama S, Yanagisawa K, Kanamuro R, Teno S, Iwamoto Y. Serum leptin level as an indicator to predict the clinical efficacy of troglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 53: 161-164.
20. Viberti GC. Rosiglitazone: potential beneficial impact on cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 128-134.
21. Fuchtenbusch M, Standl E, Schatz H. Clinical efficacy of new thiazolidinediones and glinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 151-163.
22. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 280-288.
23. Horton ES, Whitehouse F, Ghazzi MN, Venable TC, Whitcomb RW. The Troglitazone Study Group. Troglitazone in combination with sulfonylurea restores glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1462-1469.
24. Audelin MC, Genest J Jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2001; 159: 497-511.
25. Boushey CJ, Beresford SA, Omen GS, Motulsky AG. A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
26. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer CD. Does metformin increase the serum total homocysteine level in non-insulin-dependent diabetes mellitus? *J Intern Med* 1997; 242: 389-394.
27. Drzewoski J, Czupryniak L, Chwatko G, Bald E. Total plasma homocysteine and insulin levels in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral agents. *Diabetes Care* 1999; 22: 2097-2099.

28. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: A one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther*, 2003; 25: 472-484.
29. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-543.
30. Imagawa K, Numata Y, Katsuura G, et al. Structure-Function Studies of Human Leptin. *J Biol Chem* 1998; 273: 35245-35249.
31. Fox C, Esparza J, Nicolson M et al. Plasma leptin concentrations in Pima Indians living in drastically different environments. *Diabetes Care* 1999; 22: 413-417.
32. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185-1188.
33. Moriya M, Okumura T, Takahashi N, Yamagata K, Motomura W, Kohgo Y. An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A1c in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 187-191.
34. Nolan JJ, Olefsky JM, Nyce MR, Considine RV, Caro JF. Effect of troglitazone on leptin production. Studies in vitro and in human subjects. *Diabetes* 1996; 45: 1276-1278.
35. Zhang B, Graziano MP, Doebber TW et al. Down-regulation of the expression of the obese gene by an antidiabetic thiazolidinedione in Zucker diabetic fatty rats and db/db mice. *J Biol Chem* 1996; 271: 9455-9459.
36. Halle M, Berg A, Garwers U, Grathwohl D, Knisel W, Keul J. Concurrent reductions of serum leptin and lipids during weight loss in obese men with type II diabetes. *Am J Physiol* 1999; 277(2 Pt 1): E277-282.
37. Williams KV, Mullen M, Lang W, Considine RV, Wing RR. Weight loss and leptin changes in individuals with type 2 diabetes. *Obes Res* 1999; 7: 155-163.

Kabul Tarihi:23.09.2004