

İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus ve Oral Antidiabetikler

Armağan TUĞRUL¹

ÖZET

NIDDM (insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus)'un tedavisinde kullanılan oral antidiabetik ilaçların etki mekanizmaları ve diabet komplikasyonlarına olan etkileri literatür bilgileri ile birleştirilerek sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus, oral antidiabetikler*

SUMMARY

NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS AND ORAL ANTIDIABETICS

The effect mechanisms and their effects on diabetic complications of oral antidiabetic drugs which were used on medical treatment of NIDDM have been presented by giving different literature findings.

Key Words: *NIDDM, oral antidiabetics*

Diabetes mellitusun (DM) makrovasküler aterosklerotik komplikasyonları nedeniyle mortalite oranının % 50-60 olduğu saptandığından beri (1,2,3) tedavide kullanılan oral antidiabetikler (OAD) sadece kan şekeri ayarlayıcıları olarak değil, bu makrovasküler komplikasyonların fizyopatolojisinde rol oynayan hiperinsülinemiye olan etkileri ile de değerlendirilmeye başlanmıştır. Henüz deneme aşamasında olan çeşitli drogların yanında sülfonilüreler (SÜ), biguanidler ve α -glukozidaz inhibitörleri daha geniş klinik kullanımına sahiptirler.

SÜLFONİLÜRELER

İlk defa 1942 yılında süfonamid türevi olan bazı ilaçların hipoglisemik etkileri olduğu farkedilmiş ve modifiye edilerek I.grup SÜ'ler (Tolbutamid, Acetohexamid, Chlorpropamid) daha sonraları da yapı değişiklikleri ile II. grup SÜ'ler (Glipizid, Glyburide=Glibenclamid, Gliclazid) yapılmıştır (4).

1955'den beri kullanılan SÜ'lerin etki mekanizması, plasma membran süfonilüre reseptörünün saptanması ile daha iyi anlaşılmıştır.

SÜ'ler plasma membranındaki reseptörüne bağlandığında potasyumun dışa çıkışını sağlayan kanallar kapanır ve membran de-polarize olur. Ardından voltaja bağımlı kalsiyum (Ca^{++}) kanalları açılır ve ekstraselüler Ca^{++} hücre içine girerek insülin granüllerinin hücre yüzeyine doğru hareketini sağlar. İnsülin ve C peptid dolaşma salınır. SÜ reseptörleri β hücrelerinden başka beyin, kalp kası ve düz kas hücrelerinde de saptanmıştır (4).

SÜ'lerin reseptörleri üzerinden olmayan ekstrapankreatik etkileri de vardır. Karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusundaki bu etkiler hem insülin etkisinden bağımsız, hem de insülin etkisini artırıcı etkilerdir.

- Karaciğerde - Glikolizi artırır.
- Glikoneogenez ve yağ asidi oksidasyonunu azaltır.
- Glikojen sentezini artırır.
- Lipogenezi artırır.
- Kasta glukoz transportunu artırır.
- Yağ dokusunda lipoliz inhibisyonu yapar (4,5).

NIDDM'da akut hiperglisemi tedavisi sonucu pankreatik etki ile hem açlık insülini hem

¹ Doç. Dr., T.Ü. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, EDİRNE.

postprandiyal insülin seviyesi artar. Kronik dönemde ise açlık plasma glukoz düzeyi normale indiği için açlık ve postprandiyal insülin seviyesinde de düşme olur. Bu mekanizma içerisinde ekstrapankreatik etkilerin de rolü vardır (6). Bundan dolayı NIDDM'da SÜ'lerin kronik dönemde insülin sekresyonu ile eksojen insülin kullanımı arasında fark vardır. Eksojen insülin ile periferik hiperinsülinemi ve portal ven ile periferik venler arasında büyük insülin gradienti varken, SÜ'ler ile hiperinsülinemi ve gradient yoktur (4,7).

SÜ'ler hala yeterli β hücre fonksiyonu olan, diyet-egzersiz programları ile hedeflenen glisemi regülasyonu sağlanamayan NIDDM'larda kullanılır. 5 yıldan daha kısa süreli diabetliler, 5 yıldan daha uzun olanlardan daha iyi yanılırlar.

II. grup SÜ'lerin intrinsik antidiabetik etkileri I. grup SÜ'lerden 1000 kat fazladır (8). Serumda albümine bağlı olarak bulunurlar ve karaciğerde metabolize edilirler. Acetohexamidin metabolitleri kendinden daha aktifdir, chlorpropamidin metabolitleri kısmen etkin, diğerleri değildir. I. grup SÜ'lerin kendisi veya metabolitleri böbreklerden, II. grup SÜ'ler ise böbrek veya safra yoluyla atılır (4). Bu özellikleri nedeniyle karaciğer hastalığı ve böbrek fonksiyonu az olanlarda özellikle de klirensi 30 ml/dak altında olanlarda kasinlikle kullanılmayıp, insüline geçilmelidir (8).

SÜ'lerin kan şekerini düşürücü ve hiperinsülinemi azaltıcı etkileri yanında diabetin komplikasyonları üzerine olan etkileri de vardır.

- İsviç'ten Sartor ve ark. tolbutamid ile tedavinin kardiyovasküler sistem (KVS) hastalığı gelişmesine karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir (9).
- Gliklazid ile yapılan klinik çalışmalarдан EKG ve kan basıncının etkilenmediğini gösterenler (5) yanında, Ca^{++} girişini artırarak miyokard fonksiyonlarını iyileştirdiğini (4) söyleyenler de vardır.
- KVS hastalığı için risk faktörü olan trigliserid, kolesterol, LDL kolesterolu azaltıcı ve HDL kolesterolu, HDL/kolesterol oranını, lipoprotein lipaz aktivitesini artırıcı etkisi (4,5,10) vardır. Ancak invitro insan düz kas hücre kültürlerinde SÜ'ler ile intrasellüler kolesterol miktarının arttığı saptanmıştır (11).
- Bir Macar çalışmasında NIDDM'luların miyokard infarktüsü sonrasında SÜ ile sürüvinin insülin ile takipteki sürviden daha kısa olduğu bildirilmektedir (12).
- SÜ'ler ile uzun dönemli multisentır çalışmalar azdır. Bunlardan birisi olan UGDP (Universite Grup Diabet Programı) çalışmasında da

tolbutamid ile KVS mortalitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (4).

- Trombosit adhezyon ve agregasyonunu azaltır, doku plasminojen aktivatörlerini (t-PA) artırarak ve plasminojen aktivasyon inhibitörlerini (PAI) azaltarak hiperkoagülabilitiyi azaltır, fibrinolitik aktiviteyi artırır (5,13).
- Prostaglandin 1 2'yi artırıp Tromboxan A2/Prostaglandin oranını azaltarak vazodi-latasyon yapar (5,14).
- Invitro ve invivo olarak da gösterildiği gibi süperoksit dismutaz enzim etkisini artırarak serbest oksijen radikallerini azaltır. Bu etki gliklazid grubu ile daha fazladır (15).
- SÜ'lerin geç dönem mikrovasküler komplikasyon olan retinopatiinin ilerleme hızını azalttığını, bu etkinin en fazla gliklazid ile olduğunu bildiren Akanuma ve ark. çalışma-sına (16) karşın, Jerums ve ark. önemli bir farklılık saptadığını bildirdiler (17).
- Nefropati için de 2 yıllık ve küçük gruptara ait sonuçlar yetersiz olup, bir değişiklik bildirilmemektedir (5).

SÜ kullanımındaki sorunlardan birisi de primer ve sekonder yetersizliktir.

Yeni tanı konmuş NIDDM'ların % 15-20'sinde primer yetersizlik (=antiglisemik yanıt yokluğu) vardır. Bu yetersizliğin ne kadar süre SÜ kullanımından sonra geliştiği konusunda görüş birliği yoktur. Çoğunluğu hasta seçiminin uygun olmamasından kaynaklanmaktadır (18).

SÜ'lere başlangıçta yanıt alınan vakalardan her yıl yaklaşık % 5 kadardan sekonder yetersizlik gelişir (4). Diyet ve en üst düzeyde SÜ kullanılmasına rağmen açlık kan şekerinin % 180mg üzerinde olması olarak tanımlanır (18). En sık nedeni pankreas β hücrelerinin sekresyon kapasitesinin tükenmesi olarak belirtilmektedir. Tedavisi konusunda önerilen çeşitli alternatifler içinde en etkilisinin kombine küçük doz insülin + SÜ tedavisi olduğu bildirilmektedir (18,19,20).

SÜ'lerin en önemli komplikasyonu, semptomları gizli seyredebileceğinden gerçek yüzdesi bilinmeyen, çeşitli çalışmalara göre % 20-50 arasında değişen oranlarda görülen hipoglisemidir. Genellikle 65 yaşın üzerinde, beslenme bozukluğu, kronik böbrek, karaciğer ve KVS hastalığı olan ve SÜ'lerin etkisini artırıcı droglerla birlikte kullanılan kişilerde gözükür.

Aspirin, trimetoprim, fibratlar, antikoagulanlar, allopürinol, β blokerler, alkol, H_2 reseptör antagonisti ilaçlar SÜ'lerin etkisini artırıp hipoglisemi yaparlar (4).

Barbitüratlar, rifampisin, tiazid ve loop diüretikleri, β blokerler, koptikosteroidler, büyümeye hormonu, östrojenler, katekolaminler SÜ'lerin etkisini azaltıp hiperglisemi yaparlar (4).

Gastrointestinal sistem intoleransı, cilt döküntüsü, hemolitik anemi, kolestatik sanlılık insidensi çok düşüktür (% 1-3).

BİGUANİDLER

1950'li yıllarda guanidin deriveleri olarak bulunan biguanidler NIDDM tedavisine girmiştir. Etki mekanizmaları içinde bilinenler (4):

- Anoreksi yapması,
- Glukozun barsak emilimini azaltması,
- Hepatik glukoz yapımını azaltması,
- Kas ve yağ dokusunda glikoz uptake'ini artırması,
- İnsüline duyarlı hücrelerde glukoz transportunu sağlayan GLUT-4'ü artırması (21),
- Bazal ve postprandiyal insülin sekresyonunu artırmamasıdır.
- SÜ'lere benzer şekilde plazma trigliseridlerini, LDL kolesterolü azaltır, fibrinolitik aktiviteyi uyarır (4,8).

Biguanidler serum proteinlerine bağlanmaz, karaciğerde metabolize edilmez, böbreklerden atılırlar.

Metformin için primer yetersizlik % 12, sekonder yetersizlik % 5 olarak bildirilmektedir (22,23).

Barsak duvarında glikozun anaerobik kullanımı ile artan laktatlar karaciğerde glikoneogenezde kullanıldığı için hipoglisemi gelişmez (4). Ancak atılımı engelleyen böbrek hastalığı, laktat kullanımını bozan karaciğer hastalığı ve laktat yapımını arturan ağır hipoksiden laktik asidoz gelişir. Yılda 100 000'de 1 oranında, nadirdir (4,8).

Gastrointestinal sistem intoleransı % 5-20 oranındadır ve genellikle geçicidir.

α -GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ (AKARBOZ)

1970'li yıllarda Puls ve ark barsak enterositlerindeki oligosakkaridazları inhibe eden α -glukozidaz inhibitörlerini geliştirdiler.

Bir oligosakkarid olan bu drog, oligosakkaridazlara kompetitif inhibisyon yoluyla reversibl bağlanır. Gidalardaki oligosakkaridlerin bu enzimler ile bağlanarak parçalanmasını ve emilmesini geciktir. Böylece postprandiyal hiperglisemi azalır ve postprandiyal hiperinsülinemi de azalır (4,24). Laktazlara etkili değildir. Özellikle nişasta ve sükroz içeren gıdalarla alınanca daha etkilidir (24).

Ayrıca gastrointestinal peptid ve diğer emilimi sağlayan peptid hormonlarının da sekresyonunu azaltır (25).

Farelerde de, insanlarda da trigliserid, LDL kolesterol azalması, HDL kolesterol artması yapar (24,26).

Emilimi bozmadığı için kilo kaybı yapmaz (4).

SÜ ve biguanidler ile kombinasyonu HbA1c ve hiperglisemiyi belirgin düşürmüştür (24), insülin ile birlikteliginde başlangıçta insülin dozunu değiştirmeden kan şekeri regülasyonu sağlamış ve 6 aylık uzun kullanımından sonra da insülin dozunda belirgin azalma yaptığı saptanmıştır (27).

Absorbe edilenin tamamı böbrekten, kendisi ve metabolitleri barsaktan fezesle atılır. Bu nedenle ağır böbrek ve barsak hastalığı olanlarla, gebelik ve laktasyon döneminde kullanılması kontrendikedir (4).

Absorbe edilmemiş karbonhidratların barsak-taki fermentasyonu ile gaz, ishal, ilaç kesilince azalan karaciğer enzimlerindeki yükselmeler, demir eksikliği anemisi gibi scyrek görülen bazı yan etkileri de vardır.

KAYNAKLAR

1. Yüksel H, Sipahioglu F, Ersahin M ve ark. Normotansif ve normal kilolu hastalar- da koroner arter hastalığı hiperinsülinemi ilişkisi. *Türk Kardiol Dern Arş* 21:290-292,
2. Karam JH. Type II diabetes and syndrom X. Pathogenesis and glycemic management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21(2):329-350,1992.
3. Barrett RJ, Keen H, Mc Cartney P. The Whitehall Study: Ten year follow up report on men with impaired glucose tolerance with reference to worsening to diabetes and predictors of death. *Diabetic Med* :279-283,1984.
4. Lebovitz HE. Oral antidiabetic agents. In: Joslin's Diabetes Mellitus. Edited by: Kohn RC, Weir GC. A Waverly Company 1994, pages 508-529.
5. Palmer KJ, Brogden RN. Gliclazide an update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drug* 46(1):92-125, 1993.
6. Elkeles RS, Heding LG, Paisey RB. The long term effect of chlorpropamide on insulin C-peptide and proinsulin secretion. *Diabetes Care* 5:427-429,1982.
7. Lawrence AM, Abraira C. New modalities in diabetes treatment. *Am J Med* 85(5A):153-158,1988.
8. Williams G. Management of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet*343:95-100, 1994.
9. Sartor G, Schersten B, Carlström S ,et all. Ten years follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes* 29:41-49,1980.

10. Greenfield MS, Doberne L, Rosenthal M, et all. Lipid metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus : effect of glipizide therapy. *Arch Intern Med* 142:1498-1500, 1982.
11. Sobenin IA, Maksumova MA, Slavina ES, et all. Sulfonylureas induce cholesterol accumulation in cultured human intimal cells and macrophages. *Atherosclerosis* 105:159-163, 1994.
12. Pogatsa G, Simon J, Ballagi-Perdany KMZ, György A. Effect of different sulphonylurea compounds on the outcome of ischaemic heart diseases in diabetics. Abstract Giornale Italiano di Diabetologica 12 (Suppl.1): 54, 1992.
13. Almer LO. Effect of chlorpropamide and gliclazide on plasminogen activator activity in vascular walls in patients with maturity onset diabetes. *Thrombosis Research* 35:19-25, 1984.
14. Fujitani B, Maeda J, Tsuboi T, Kadokawa T, Shimizu M. Effect of gliclazide on prostaglandin I₂ formation in normal and streptozotocin induced diabetic animals. *Japan J Pharmacol* 33:965-970, 1983.
15. Jennings PE, Scott NA, Santabodi AR, Barnett AH. Effect of gliclazide on platelet reactivity and free radicals in type II diabetic patients: clinical assessments. *Metabolism* 41:36-39, 1992.
16. Akanuma Y, Kosaka K, Kanazawa Y, Kasuga M, Fukuda M, et all. Long-term comparison of oral hypoglycaemic agents in diabetic retinopathy. *Diabetes Research and Clin Pract* 5:81-90, 1988.
17. Jerums G, Murray RML, Seeman E, Cooper ME, Edley S, et all. Lack of effect of gliclazide on early diabetic nephropathy and retinopathy: a two-year controlled study. *Diabetes Research and Clin Pract* 3:71-80, 1987.
18. Beyhan Z, Yönem A, Erdil A. Erişkin tipi diabetes mellitusla sekonder sulfonyl-üre yetersizliği. *Türkiye Klinikleri Tip Bilimleri* 14(3):190-194, 1994.
19. Shank ML, Del Prato S, De Fronzo RA. Bedtime insulin / daytime glipizide. Effective therapy for sulfonylurea failure in NIDDM. *Diabetes* 44:167-172, 1995.
20. Dinçdağ N, Satman I, Yılmaz T, Karşıdag K, Özer E, Büyükkdevrim AS. Oral antidiabetiklere sekonder yanıtsızlık gösteren kötü kontrolü tip2 diabetiklerde insülin ve insülin+sulfonylüre tedavilerinin etkinliği. *Endokrinolojide Yönelişler* 2(1):12-15, 1993.
21. Klip A, Leiter LA. Cellular mechanism of action of metformin. *Diabetes Care* 13:696-704, 1994.
22. Vigneri R, Goldfine ID. Role of metformin in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 10:118-122, 1987.
23. Clarke BF, Duncan LJP. Comparison of chlorpropamide and metformin treatment on weight and blood-glucose response of uncontrolled obese diabetics. *Lancet* 1:123-126, 1968.
24. Bayraktar M. Bir ilaç değerlendirme. AKARBOZ. alfa glikozidaz inhibitörü. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 7(3):177-182, 1994.
25. Requejo F, Uttenhal LO, Bloom SR. Effects of alpha-glucosidase inhibition and viscous fibre on diabetic control and postprandial gut hormone responses. *Diabetic Med* 7:515-520, 1990.
26. Zavaroni I, Reaven GM. Inhibition of carbohydrate-induced hypertriglyceridemia by a disaccharidase inhibitor. *Metabolism* 30:417-420, 1981.
27. Dimitriadis G, Karaiskos C, Raptis S. Effects of prolonged (6 month) alpha-glucosidase inhibition on blood glucose control and insulin requirements in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 18:253-255, 1986.