

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA DİYET, SÜLFONİLÜRE GRUBU ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR VE İNSÜLİN TEDAVİSİNİN KAN ŞEKERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ⁺

Dr. Y. Furkan ÇAĞIN *
Dr. Haluk ŞAVLI *
Dr. Servet SERBEST *
Dr. Alper SEVİNÇ *
Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER*

Bu randomize prospektif çalışmada, tip 2 diyabetli hastalarda diyet, gliklazid, gliklazid ile akarboz ve insülin tedavilerinin kan şekeri üzerine etkileri araştırıldı. Açlık kan şekeri 140 ile 270 mg/dL arasında değişen ve ortalama yaşları 50.83± 6.88 (36-66) yıl olan 30 erkek (12 obez ve 18 nonobez) ve 34 kadın (20 obez ve 14 nonobez) toplam 64 hasta çalışmaya alındı. Hastalar randomize edilmeden önce iki gruba ayrıldı (obez ve nonobez) ve her iki grup kendi içinde diyet, gliklazid, gliklazid ile akarboz ve insülin tedavilerinden oluşan 4 alt gruba ayrıldı. Hastalar 14. ve 28. haftalarda tekrar değerlendirildi. Tedavi öncesinde, ortalama (±SD) açlık kan şekeri 203.43 (27.05) mg/dl, HbA_{1c} %8.38 (0.71), vücut ağırlığı 76.78 (7.25) kg, açlık plazma insülini 33.85 (7.49) µg/ml ve C-peptid 4.08 (0.76) ng/ml idi. Yedi aylık tedavi sonrasında, ortalama (±SD) açlık kan şekerinde 23.14 (10.62) mg/dl ve HbA_{1c} 'de %0.59 (0.08) düşme görüldü. Açlık plazma insülininde 1.97 (0.44) µg/ml'lik, C-peptid seviyesinde 2.03 (0.07) ng/ml'lik ve vücut ağırlığında 1.69 (0.05) kg'lık artış saptandı. Sonuç olarak, hastalarda gliklazid, gliklazid ile akarboz ve insülin tedavilerin, sadece diyet tedavisinden daha etkili olduğu görüldü. Bununla birlikte, tedavi grupları arasında metabolik durumu düzeltme açısından önemli bir fark saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diyabet, diyet, gliklazid, akarboz, insülin

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD,
MALATYA

Effects of diet, sulphonylurea group of oral antidiabetic drugs and insulin treatment on blood glucose levels in patients with Type 2 diabetes mellitus

In this randomized prospective study, we investigated the effects of diet, gliclazide, gliclazide and acarbose and insulin on blood glucose levels of Type 2 diabetic patients. Sixty-four patients, 30 males (12 obese and 18 non-obese) and 34 females (20 obese and 14 non-obese), aged 50.83±6.88 years (range 36-66) with a fasting blood glucose level of 140 to 270 mg/dL were included. Patients were divided into two groups (obese and nonobese) before randomization and both groups were divided into four subgroups consisting of diet, gliclazide, gliclazide and acarbose and insulin. Patients were re-evaluated at 14 and 28 weeks. Prior to study, mean (± SD) fasting blood glucose level was 203.43 (27.05) mg/dl, HbA_{1c} was 8.38% (0.71), body weight was 76.78 (7.25) kg, fasting plasma insulin was 33.85 (7.49) µg/ml, and C-peptide level was 4.08 (0.76) ng/ml. After seven months of treatment, mean (± SD) decrease in fasting blood glucose level was 23.14 (10.62) mg/dl and 0.59% (0.08) in HbA_{1c}. There was an increase of 1.69 (0.05) kg in body weight, 1.97 (0.44) µg/ml in fasting plasma insulin, and 4.08 (0.76) ng/ml in C-peptide levels. In conclusion, we observed that gliclazide, gliclazide and acarbose, and insulin treatments were more effective than diet alone. However, no significant difference was observed between treatment groups in terms of improved metabolic state.

Key words: Type 2 diabetes, diet, gliclazide, acarbose, insulin

Yazışma Adresi:

Dr. Haluk Şavlı
İnönü Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD
MALATYA

+ Bu çalışma, 10-15 Mayıs 1999 tarihleri arasında İstanbul'da düzenlenen XXXV. Ulusal Diyabet Kongresi ve IV. Uluslararası Obezite Sempozyumunda poster olarak sunulmuştur.

Tip 2 diyabet, ülkemizde de en sık görülen kronik hastalıklardandır. Ülkemizde diyabet sıklığının %1-2, diyabetli hasta sayısının da bir milyon olduğu tahmin edilmektedir. En az bu kadar da, henüz tanısı konmamış diyabetli hastanın olduğu sanılmaktadır.¹ Tip 2 diyabetli hastalar diyabetlilerin %80-90'ını oluşturmaktadır.²⁻⁴ Tip 2 diyabetin erken ve geç komplikasyonları, hiperglisemi düzeyiyle yakından ilişkilidir.⁵ Açlık kan şekerinin tedavi süresince 140 mg/dl'nin altında tutulmasının mikrovasküler komplikasyonları önlediği, makrovasküler komplikasyonları ise azalttığı gösterilmiştir.⁶ Tip 2 diyabette kan şekerinin kabul edilebilir normal düzeylere getirilmesi diyet, insülin ve oral antidiyabetik ilaç tedavileri ile olur. Çalışmamızdaki amaç, Tip 2 diyabetlilerde normal kan şekeri düzeyini sağlayıp, diyabetin erken ve geç komplikasyonlarını önlemek ve tek başına diyet tedavisine göre daha etkili olan esas ilacı belirlemektir. Bu çalışmada diyet, gliklazid, gliklazid ile akarboz ve insülinin etkilerini tedavi gruplarının kan şekeri düzeylerindeki değişiklikler doğrultusunda araştırdık.

MATERYAL VE METOD

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Diyabet polikliniğinde, 1997-1998 yılları arasında, 7 aylık bir zaman diliminde, açlık kan şekeri 140-270 mg/dl aralığında yaş ortalaması 50.83±6.88 yıl (ortalama±SD) ve yaş aralığı 36-66 yıllar arası olan, 30 erkek (12 obez ve 18 nonobez) ve 34 kadın (20 obez ve 14 nonobez) toplam 64 diyabetli hasta bu çalışmaya alındı. Çalışma randomize, prospektif bir çalışma olarak düzenlendi. Ciddi vasküler hastalık (yakında geçirilmiş miyokard infarktüsü, yeni başlayan angina pectoris veya kalp yetmezliği), kontrolsüz hipertansiyon, proliferatif veya preproliferatif retinopati, plazma kreatin düzeyi 2 mg/dl üzerinde olan renal yetmezlik, sistemik steroid gerektiren ciddi astım hastalığı, hayatı tehdit eden kanser gibi hastalıklar, insülin tedavisine engel olabilecek bir meslek (otobüs şoförlüğü gibi), dil zorlukları ve ketonürisi olanlar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar her ay önerilen diyet tedavisi [%55 karbonhidrat, %30 yağ (%10'u satüre) ve %15 protein] ile izlendi. Obez

hastalara ise düşük kalorili ayrı bir diyet uygulandı.⁷ Hastalar tedavi için randomize edilmeden önce, nonobez ve obez olarak iki gruba ayrıldı. Her grup içinde de dört alt grup oluşturuldu (Tablo 1). 150 cm boyundaki kadının ideal vücut ağırlığı, 45 kg olarak kabul edildi. Her bir ilave 5 cm boy için 4.5 kg eklenerek bireyin ideal vücut ağırlığı bulundu.⁸ 150 cm boyundaki erkeğin ideal vücut ağırlığı ise 47.5 kg olarak kabul edilip her bir ilave 5 cm için 5.5 kg eklendi. İdeal vücut ağırlığı için bazal kalori, 20 kalori/kg olarak hesaplandı. Sakin bir hayat süren hastaya bazal kalorisinin %10'u, orta derecede aktif olana %20'si, ağır iş yapana ise %40'ı eklenerek günlük kalori gereksinimi belirlendi. Obez hastalara günlük kalori ihtiyacından (500-1000 kalori/gün) daha az almaları önerildi.⁸ Total kalorisinin %55'i karbonhidratlardan, %30'u yağlardan, %15'i ise proteinlerden sağlandı. Obez hastaların kalori eksikliği kompleks karbonhidratlardan tamamlandı. Diyet tedavi grubu sadece diyetle tedavi olmaktan ısrar edenlerden oluşturuldu. Obez hastaların hedef kiloya erismeleri sağlanamamışsa, diyet yeniden düzenlendi. Oral antidiyabetik (gliklazid ve akarboz) tedavi grubunda, gliklazid dozu başlangıçta 80 mg/gün olarak önerildi. Daha sonra hastaların kendi ölçtükları açlık kan şekerinin sonuçları 140 mg/dl oluncaya kadar, haftada bir kez denetlendi ve gliklazid, gerektiğinde maksimum doza (320 mg/gün) kadar arttırıldı. Akarboz günde bir kez 50 mg olarak başlandı. Gastrointestinal yan etkileri görülmeyen hastalarda, iki hafta içinde günde üç kez 100 mg'lık dozlara geçildi. Denetlemelerde tedaviye rağmen açlık kan şekeri 270 mg/dl ve üzeri olan hastalar, metformin veya insülin başlanılarak çalışma dışı bırakıldı^{9,10}. İnsülin tedavi grubunda hastalar yatırılarak tedaviye başlandı. Preprandiyal olarak, saat 07, 12, 17 ve 22'de yapılan ölçümlere göre gerekli doz uygulanarak, günlük kristalize insülin ihtiyacı hesaplandı. Dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam olmak üzere, kısa ve orta etkili insülin karışımından [NPH/kristalize insülin=70/30] uygulandı. İnsülin dozu %10'luk değişikliklerle açlık kan şekeri 140 mg/dl oluncaya kadar ayarlandı. Hastaların kan şekeri ölçümlerinde hipoglisemi (<60 mg/dl ve semptomlarla beraber başka

Tip 2 diyabetli hastalarda diyet, sülfonilüre grubu oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin tedavisinin kan şekeri üzerindeki etkileri

Tablo 1. Tip 2 diyabetli hastaların grup ve alt gruplarının özellikleri.

Parametre	Nonobez hasta grubu (BMI<30) (İVA=%80-120)	Obez hasta grubu (BMI>30) (İVA ≥%120) ⁹³	Toplam
Hasta sayısı	36	28	64
Yaş (Ort. yıl)	50.92 (±7.26)	50.71 (±6.49)	50.83 (±6.88)
Cinsiyet			
Erkek	18	12	30
Kadın	14	20	34
Alt Gruplar			
Yalnız diyet	7 (%20)	6 (%21)	13 (%20.3)
Gliklazid	12 (%33)	8 (%29)	20 (%31.3)
Gliklazid+Akarboz	11 (%30)	7 (%25)	18 (%28.1)
İnsülin	6 (%17)	7 (%25)	13 (%20.3)

Tablo 2. Tip 2 diyabetli tüm hastalarda, tedavi öncesinde kullanılan parametrelerin, ortalama (±SD) değerleri ve tedavi sonrasında oluşan değişimler.

Parametre	Ortalama ± SD	Değişiklik	Değer aralığı
Açlık kan şekeri (mg/dl)	203.43 ± 27.05	23.14 ± 10.62	166 - 242
HbA _{1c} (%)	8.38 ± 0.71	0.59 ± 0.08	6.13 - 8.68
İnsülin (µg/ml)	33.8 ± 7.49	1.97 ± 0.44	24.10 - 46.48
C-peptid (ng/ml)	4.08 ± 0.76	2.03 ± 0.07	2.88 - 5.28
Vücut ağırlığı (kg)	76.78 ± 0.76	1.69 ± 0.05	66.82 - 87.28

birinin müdahalesi gerekmiş ise) oluştuğunda hastaneye başvurmaları önerildi. Hastalar 3.5 aylık aralarla iki defa polikliniğe çağrılarak toplam 7 ay izlendi. Her muayenede vücut ağırlığı, sistemik arter basıncı (5 dakika dinlenme sonrası), nabız ve ilaçların yan etkileri değerlendirildi. Sabah aç olarak alınan venöz kan örneklerinden kan hemogram, açlık kan şekeri, kreatinin, HbA_{1c}, açlık insülin ve C-peptid düzeyleri ölçüldü. BMI, vücut ağırlığının boya bölünmesiyle (kg/m²) hesaplandı. Tedavi gruplarının karşılaştırılması için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Varyans analizinde anlamlı çıkan sonuçların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırmak için se Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.

BULGULAR

Tedavi öncesinde, ortalama (±SD) açlık kan şekeri 203.43 (27.05) mg/dl, HbA_{1c} %8.38 (0.71), vücut ağırlığı 76.78 (7.25) kg, açlık plazma insülini 33.85 (7.49) µg/ml ve C-peptid

4.08 (0.76) ng/ml idi. Yedi aylık tedavi sonrasında, tüm Tip 2 diyabetli hastaların ortalama (±SD) açlık kan şekerinde 23.14 (10.62) mg/dl, HbA_{1c}'de %0.59 (0.08) düşüş, açlık plazma insülin seviyesinde 1.97 (0.44) µg/ml'lik, C-peptid düzeyinde 2.03 (0.07) ng/ml'lik ve vücut ağırlığında 1.69 (0.05) kg'lık artış saptandı (Tablo 2).

İzleme süresinde yapılan ölçümlerde, ortalama (±SD) açlık kan şekeri, 185.47 (20.95) mg/dl, HbA_{1c} düzeyi 7.92 (0.56), açlık kan insülin düzeyi 35.67 (7.34) µg/ml, C-peptid düzeyi 4.26 (0.85) ng/ml, vücut ağırlığı 77.32 (7.26) kg ve vücut kitle indeksi 26.6 (1.55) kg/m² olarak saptandı (Tablo 3).

Yedi aylık denetimler sonunda, ilaçla tedavi gruplarında (gliklazid, gliklazid ile akarboz, insülin) açlık kan şekeri, HbA_{1c}, vücut ağırlığı, insülin ve C-peptid değerleri açısından belirgin değişiklikler oluştu. Yalnız diyet alt grubunda, tüm parametrelerde, ilaçla tedavi grubuna göre anlamlı kötülemeler görüldü (Tablo 4).

Çağın ve ark

Tablo 3. Tip 2 diyabetli hastalarda kullanılan parametrelerin 7 aylık tedavi sonunda grup/alt gruplara ait demografik ayrıntıları.

Parametre	Nonobez	Obez	Toplam
Hasta sayısı	36	28	64
Yaş	50.92 (±7.26)	50.71(±6.49)	50.83 (±6.88)
Cinsiyet			
Erkek	18	12	30
Kadın	14	20	34
Vücut ağırlığı (kg)	68.32 (±7.26)	86.83 (±7.07)	77.32 (±7.26)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	23.22(±1.98)	29.98(±1.12)	26.6 (±1.55)
Açlık kan şekeri (mg/dl)	182,52(±20.93)	188.43 (±20.97)	185.47 (±20.95)
Glikolize hemoglobin	7.84 (±0.55)	8.0 (±0.57)	7.92 (±0.56)
Açlık plazma insülini (µg/ml)	32.15 (±0.35)	39.19 (±7.33)	35.67 (±7.34)
C-peptid (ng/ml)	3.36 (±0.88)	5.16 (±0.82)	4.26 (±0.85)
Randomizasyon			
Yalnız diyet	7	6	13
Gliklazid	12	8	20
Gliklazid+Akarboz	11	7	18
İnsülin	6	7	13

Tablo 4. Nonobez ve obez tip 2 diyabetli hasta grup ve alt gruplarında parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri.

Gruplar	Vücut ağırlığı (kg)		Açlık kan şekeri (mg/dl)		HbA _{1c} (%)		İnsülin (µg/ml)		C-peptid (ng/m)
Nonobez hastalar									
Yalnız diyet	68.14	69.14	153.86	172.57	7.07	7.60	31.78	30.26	2.94
Gliklazid	67.25	70.33	213.58	173.83	8.64	7.62	27.45	31.81	2.86
Gliklazid+Akarboz	66.00	67.82	217.36	177.00	8.76	7.72	32.01	36.15	3.17
İnsülin	68.33	71.00	216.00	181.83	8.77	7.82	28.19	34.73	3.49
Obez hastalar									
Yalnız diyet	81.33	81.83	170.17	184.67	7.53	7.92	39.28	34.50	5.22
Gliklazid	91.50	94.00	221.38	190.38	8.88	7.93	41.82	42.12	5.40
Gliklazid+Akarboz	87.00	88.00	215.29	179.71	8.74	7.79	35.43	35.84	5.09
İnsülin	84.71	85.71	219.86	186.43	8.70	7.99	34.88	41.22	4.51

Tablo 5. Nonobez ve obez tip 2 diyabetli hasta grup ve alt gruplarında, tedavi öncesi ve sonrasındaki parametreler arasındaki değişiklikler.

Gruplar	Vücut ağırlığı (kg)	Açlık kan şekeri (mg/dl)	HbA _{1c} (%)	İnsülin (µg/ml)	C-peptid (ng/ml)
Nonobez hastalar					
Yalnız diyet	1.00 ↑	18.71 ↑	0.53 ↑	1.52 ↑	0.43 ↑
Gliklazid	3.08 ↑	39.75 ↑	1.02 ↑	4.36 ↑	0.42 ↑
Gliklazid+Akarboz	1.82 ↑	40.36 ↑	1.04 ↑	4.14 ↑	0.65 ↑
İnsülin	2.67 ↑	34.17 ↑	0.95 ↑	6.54 ↑	0.70 ↑
Obez hastalar					
Yalnız diyet	0.00	14.50 ↑	0.39 ↑	4.78 ↑	1.03 ↑
Gliklazid	2.50 ↑	31.00 ↑	0.95 ↑	0.30 ↑	0.02 ↑
Gliklazid+Akarboz	1.00 ↑	35.58 ↑	0.95 ↑	0.41 ↑	0.04 ↑
İnsülin	1.00 ↑	33.43 ↑	0.71 ↑	6.34 ↑	0.88 ↑

İlaçlarla tedavi edilen gruplar içinde AKŞ yönünden en fazla iyileşmenin gliklazid ile

akarboz tedavi gruplarında olduğu saptandı. Yalnız diyet ile tedavi edilen grupta ise bu

parametrelerde, tedavi sonrasında anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0.05$). Nonobez ve obez tüm Tip 2 diyabetli hastaların ortalama HbA_{1c} düzeyleri incelendiğinde, en fazla düşmenin gliklazid ve gliklazid ile akarboz tedavi gruplarında olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Nonobez ve obez Tip 2 diyabetli hastalardan, yalnız diyet ile tedavi edilen gruplar ile ilaçlarla tedavi edilen grupların tedavi öncesi ve 7 aylık tedavi sonrasında, ortalama açlık insülin ve C-peptid düzeyleri karşılaştırıldığında, ilaçlarla tedavi edilen gruplarda belirgin bir artış görüldü ($p<0.05$). Yalnız diyet ile tedavi edilen grupta, ortalama insülin ve C-peptid düzeylerinde tedavi sonrasında anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.05$). Nonobez ve obez tüm Tip 2 diyabetli hastaların, ortalama açlık insülin ve C-peptid düzeyleri incelendiğinde, en fazla artışın insülin tedavi grubunda olduğu gözlemlendi ($p<0.05$)(Tablo 5).

TARTIŞMA

Açlık kan şekeri normal değerlere yaklaştırmanın, sülfonilüre, akarboz ve insülin tedavisiyle, yalnız diyetle tedavi edilenlere göre daha kolay olduğu görülmektedir. Tip 2 diyabetli hastaların ancak küçük bir kısmı diyet uygulamasını yaşama biçimi haline getirebilirken büyük bir kısmı ise diyet uygulayamamaktadır. Bu durum aşırı kilo alımı, hiperglisemi ve hiperlipidemi ile sonuçlanmaktadır. Bizim çalışmamızda da yalnız diyet ile tedavi edilenlerde, diyetle uyum sürekli kontrol edilmesine rağmen, hastaların diyet uygulamasını gerçekleştirememesi nedeniyle kilo artışı ve hiperglisemi görüldü. Yapılan diğer bir çok çalışmada da benzer veriler elde edilmiştir^{6,11}. Sülfonilüre grubuna akarboz ilavesiyle nonobez ve obez hastalarda vücut ağırlığındaki artışın daha aza indirilebildiği gösterilmiştir¹². Bu nedenle Tip 2 diyabetli hastaların tedavisi için ilaç seçimi yapılırken, sadece açlık kan şekeri değerleri göz önünde bulundurulmamalı, aynı zamanda hastanın nonobez ve obez olması ile hastanın ek bir patolojisinin olup olmaması da dikkate alınmalıdır. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group) tarafından yapılan çok merkezli randomize ve kontrollü

çalışmada, 3 yıl boyunca yeni tanı konmuş nonobez ve obez tip 2 diyabetli hastalar, yalnız diyet ve ilaç alan gruplara ayrılarak tedavinin etkisi araştırılmıştır. İlaçla tedavi edilen gruplarda ortalama açlık kan şekeri ve HbA_{1c} düzeyleri, yalnız diyetle tedavi edilen gruplara göre önemli düşüşler göstermiştir. Vücut ağırlığı, ilaçla tedavi edilenlerde artarken yalnız diyetle tedavi edilenlerde bu durum saptanmamıştır. Açlık kan insülin değerleri de ilaçla tedavi edilen gruplarda yalnız diyet ile tedavi edilen gruplara göre artmıştır.⁶ Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Yukarıdaki çalışmadan farklı olarak sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerle tedavi edilen hastalardan bir bölümüne tedavide akarbozun eklenmesiyle sülfonilüre grubunda görülen vücut ağırlığındaki belirgin artış daha da aza indirilmiştir. Özellikle obez hastalarda açlık kan şekeri düzeyleri ve açlık kan insülin değerlerinde, vücut ağırlığındaki daha az değişmeye (obezitenin düzeltilememesine) paralel olarak belirgin iyileşme sağlanamamıştır. Yalnız diyetle tedavi edilenlerin %83'ünde diyet bir yıl içinde yetersiz kalmıştır. Bizim çalışmamızda da yalnız diyet ile tedavi edilen nonobez ve obez hastalarda açlık kan şekeri, HbA_{1c} ve açlık kan insülin değerleri yönünden bir iyileşme görülmemiştir. Ancak diyetle beraber diğer tedavi ajanları kullanıldığında, UKPDS çalışmalarında da gösterilen daha iyi metabolik kontrol gözlenmiştir.¹³ Primer veya sekonder diyet yetmezliğinden sonra araştırma kapsamına alınan 3687 hastanın, UKPDS çalışmasında 3 yıllık tedavi sonrasında, sülfonilüre ve insülin grubunda açlık kan şekeri ve HbA_{1c} düzeyleri yönünden, diyetle tedavi gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Bizim çalışmamızda olduğu gibi hastaların vücut ağırlıklarında (BMI) belirgin artışın olduğu gözlenmiştir.¹⁴ Yaptığımız çalışmada sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerin nonobez ve obez hastalarda açlık kan şekeri ve HbA_{1c} düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$, $p<0.05$) düzelmeler yaptığı gösterilmiştir. Literatüre uyumlu olarak, açlık plazma insülin ve C-peptid değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$, $p<0.05$) artışlar saptanmıştır. Yapılan bir çok çalışmada bizim yaptığımız

çalışmanın sonuçları ile uyumlu veriler elde edilmiştir.^{6,13-16} Bunun yanında akarbozun sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklere eklenmesiyle tedavi edilen hastalarda, metabolik düzelmenin daha belirgin bir şekilde olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çok çalışmada da akarbozun sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklere eklenmesiyle belirgin metabolik düzelmeye sağladığı gösterilmiştir.¹⁷⁻²⁴

Çalışmamızda hem insülin, hem de sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerle tedavi edilen gruplarda açlık kan şekeri ve HbA_{1c} düzeylerinde iyileşme gösterilmiştir. İnsülin ile meydana gelen kilo artışı, nonobez ve obez hasta gruplarında, sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerle tedavi edilen gruptan daha fazla olmamıştır. 3687 hastalık UKPDS çalışmasında da belirtildiği gibi insülin ile tedavi edilen grupta, kan şekeri metabolizmasının regülasyonu, yalnız diyet alan gruptan daha üstün olduğu, ancak sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerle tedavi edilen gruptan farklı olmadığı gösterilmiştir.¹⁴ Bu ve buna benzer bir çok çalışmada, bizim yaptığımız çalışmayla uyumlu veriler elde edilmiştir.²⁵ İnsülinle tedavi edilen hasta gruplarında, sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerle tedavi edilen hasta gruplarına benzer, açlık kan şekeri ve HbA_{1c} değerlerinde iyileşme sağlanırken, nonobez ve özellikle obez hasta gruplarında, açlık plazma insülin ve C-peptid değerleri yönünden sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerle tedavi edilen gruplara göre belirgin iyileşme saptanmıştır. Sülfonilüre grubu ilaçlarda, kardiyovasküler mortalitenin yüksek olduğu, tartışmalı da olsa gösterilmiştir.²⁶ Bu potansiyel riskin bu grup ilaçların tedavideki yararı ile daima karşılaştırılması gerektiği unutulmamalıdır. Sülfonilüre ile tedavi edilenlerde, pankreas adacık hücrelerinde amiloid maddesinin depolanmasına bağlı olarak β hücrelerinin fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir.²⁷ Bu ilaçlar, glukoz metabolizmasını, öncelikle insülin sekresyonunu stimüle ederek düzeltmektedirler. Bu nedenle bu ilaçlar endojen insülin salınımı yeteneğinde olan hastalarda tedavi edici özelliğe sahiptirler. Bazı hastalarda ise gaz ve şişkinlik nedeniyle, akarboza tahammül edilemediği bilinmektedir. İnsülin ile yapılan tedavilerde insülin kullanım

biçimi henüz netlik kazanmamıştır. Nitekim bizim çalışmamızda da daha az düzelmeye ve komplikasyonların önlenmesi açısından da daha az etkin olduğu bilinen konvansiyonel tedavi biçimi (günde 1-2 defa uygulanan subkutan insülin) kullanılmıştır. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda, yoğun insülin tedavisi, preprandiyal insülin kullanımı ve sürekli insülin infüzyon pompası tedavisinin sonuçları görülecektir. Ancak DCCT çalışmasında da görülebileceği gibi bu tedavi biçimlerinin daha fazla başarı sağlayacağı tahmin edilmektedir.²⁸ Obez hastalarda uygulanan tedavilerin ortalama açlık kan şekeri, HbA_{1c}, insülin ve C-peptid düzeyleri ile vücut ağırlığında daha az düzelmeye sağladığı gözlenmiştir.²⁹ Bu bulgular, obezitenin tedavi programlarında ayrıca dikkat edilmesi gereken bir durum olduğunu göstermektedir. Bu konuda diyet ile birlikte akarbozun da özellikle sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerle tedavi edilen hastalarda, obezitenin artışı önleyen bir tedavi aracı olarak kullanılmasının yararlı olabileceği görüşünü de pekiştirdiği gözlenmiştir.

Sonuç olarak açlık kan şekeri normal değerlere yaklaştırmanın, sülfonilüre, akarboz ve insülin tedavisiyle, yalnız diyet ile tedavi edilenlere göre daha kolay olduğu görülmektedir. Yalnız diyet ile tedavi edilenlerde, diyetle uyum sürekli kontrol edilmesine rağmen, hastaların diyet uygulamasını tam anlamıyla gerçekleştirememesi nedeniyle, kilo artışı ve hiperglisemi görülmüştür. Yalnız diyet ile tedavi edilen nonobez ve obez hastalarda açlık kan şekeri, HbA_{1c} ve açlık kan insülin değerleri yönünden bir iyileşme görülmemiştir. Ancak diyetle beraber diğer tedavi ajanları kullanıldığında, daha iyi metabolik kontrol gözlenmiştir. Sülfonilüre grubuna akarboz ilavesiyle obez ve nonobez hastalarda vücut ağırlığındaki artışın daha aza indirilebildiği gösterilmiştir. Yedi aylık bu çalışmada, gliklazid, gliklazid ile akarboz ve insülin tedavisinin, yalnız diyet ile tedaviden daha etkili olduğu görülmüştür. Ancak çalışmamızda, ilaçlar arasında metabolik bozuklukların düzeltilmesi açısından öncelikli olmaya hak kazandıracak önemli bir farklılık ortaya çıkmamıştır. Kesin bir yargı için daha uzun süreli ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Özer E. Diyabet eğitimi ve önemi. Aktüel Tıp Dergisi 1996;1(8):566-9.
2. Groop LC. Early metabolic abnormalities in NIDDM. Diabetes Rev 1995; 4:9-12.
3. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. BMJ 1995;310:83-8.
4. Yılmaz C. Tip 2 Diabetin medikal tedavisi. Aktüel Tıp Dergisi 1996;1(8):560-5.
5. Thomas HA, Lean MEJ. Diet in NIDDM. Pickup J, Williams G (eds), Diabetes, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, 1997;1: 37.1-15.
6. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) V2I. Study design, progress and performance. Diabetologia 1991;34:877-90.
7. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) Group. Diabet Med 1998;15(4):297-303.
8. Soonthornpun S, Rattarasarn C, Thamprasit A, Leetanaporn K. Effect of acarbose in treatment of type 2 diabetes mellitus: a double-blind, crossover, placebo-controlled trial. J Med Assoc Thai 1998; 81(3):195-200.
9. Gudat U, Bungert S, Kemmer F, Heinemann L. The blood glucose lowering effects of exercise and glibenclamide in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 1998;15(3):194-8.
10. Multi-centre study: UK Prospective study of therapies of maturity onset diabetes. Effect of diet, sulphonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year. Diabetologia 1983;24:404.
11. Ligtenberg JJ, Venker CE, Sluiter WJ, Reitsma WD, Van Haeften TW. Effect of glibenclamide on insulin release at moderate and high blood glucose levels in normal man. Eur J Clin Invest 1997;27 (8):685-9.
12. Sakamoto N, Uno T. Oral hypoglycemic agents. Nippon Rinsho 1997;55:94-8.
13. Johnson PS, Coniff RF, Hoogwerf BJ, et al. Effects of the carbohydrate inhibitor miglitol in sulphonylurea treated NIDDM patients. Diabetes Care 1994;17:20-9.
14. Ertürk E, İmamoğlu Ş. İnsülin tedavisi prensipleri. Galenos 1997;1:4-7.
15. Edelman SV. New oral antidiabetic agents for the prevention and management of NIDDM. Int Diab Monitor 1995;8(4):1-8.
16. Azal Ö, Yöner A, Önde ME, Çorakçı A. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda sülfonilüre tedavisine akarboz ilavesinin etkinliği. Türk Diabet Yıllığı 1997-1998;229-33.
17. Düzceker Ö, Sermez Y, Cankurtaran C. Alfa glukozidaz inhibitörü akarbozun tip 2 diabetes mellitus tedavisindeki etkinliği. Ulusal Diabet Kongresi. Kayseri, 1995:119.
18. Dağ A, Örük G, Yıldırım Y. Tip 2 diabetes mellitusun tedavisinde akarbozun etkinliği. Ulusal Diabet Kongresi. Kayseri,1995:124.
19. May C. Efficacy and tolerability of stepwise increasing dosage of acarbose in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus treated with sulphonylureas. Diabetes Stoffwechsel 1995;4:3.
20. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, et al. Multicenter, placebo controlled trial comparing acarbose with placebo, tolbutamid, and tolbutamid-plus acarbose in noninsulin dependent diabetes mellitus. Am J Med 1995;98:443.
21. Bayraktar M, Adalar N, Van Thiel DH. A comparison of acarbose versus metformin as an adjunct therapy in sulphonylurea treated NIDDM patients. Diabetes Care 1996;19:252.
22. Garcia RM, Mujica V, Munoz S, Durruty P, Larenas G. Clinical experience with an alpha glucosidase inhibitor (acarbose) in the treatment of noninsulin dependent diabetes. Multicenter study. Rev Med Chill 1997;125(8):856-62.
23. Birkeland KI, Rishaug U, Hanssen KF, Vaaler S. NIDDM: a rapid progressive disease. Results from a long-term, randomized, comparative study of insulin or sulphonylurea treatment. Diabetologia 1996;39(12):1629-33.
24. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-2 Study. Am J Med 1997;103(6):483-90.
25. Costa B, Pinol C. Acarbose in ambulatory treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus associated to imminent sulphonylurea failure: a randomised-multicentric trial in primary health-care. Diabetes and Acarbose Research Group. Diabetes Res Clin Pract 1997; 38(1):33-40.
26. Simits P, Bijlstra PJ, Russel FG, Lutterman JA, Thien T. Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives. Diabetes Res Clin Pract 1996;31:55-9.
27. Rachman J, Payne JM, Levy JC, Barrow BA, Holman RR, Turner RC. Changes in amylin and amylin-like peptide concentrations and β -cell function in response to sulphonylurea or insulin therapy in NIDDM. Diabetes Care 1998; 21(5):810-5.
28. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
29. Jones DB, Gill GV. Management of NIDDM. Pickup J, Williams G (eds). Diabetes, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, 1997;1:17.10-1.