

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP II DİABETLİ HASTALARDA; DİYET, SÜLFONİLÜRE
GRUBU ANTİDİABETİK İLAÇLAR VE İNSÜLİN
TEDAVİSİNİN KAN ŞEKERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi
Dr. Yasir Furkan ÇAĞIN

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Haluk ŞAVLI

MALATYA-1998

TEŞEKKÜR

Tezimin danışmanlık görevini üstlenen, tez çalışmalarımındaki hoşgörölü yaklaşımları ve yardımları nedeniyle sayın hocam Doç. Dr. Haluk ŞAVLI'ya, tez konusunun seçiminde yardımcı olan hocam Yrd. Doç. Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER'e, çalışma ortamını daima hazır tutan sevgili eşime ve minik kızlarıma şükran duygularımı ifadeyi görev sayarım.

Asistanlığım süresince, güzellik, dostluk ve yardımlarını paylaştığım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalındaki tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve bu çalışmaya katkılarından dolayı başta sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa ŞENOL olmak üzere, sayın Doç. Dr. Ercüment ÖLMEZ'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Mücahit EĞRİ'ye, sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail TEMEL ve hiçbir özveriden kaçınmayan Uzman Biolog Nuran İŞÇİ ve biyokimya bölümünün tüm çalışanlarına sonsuz teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca çalışmamın yazım işlemlerindeki yardımlarından dolayı Hacer BAYAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yasir Furkan ÇAĞIN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür	I
İçindekiler	II
Tablo listesi	III
Şekil listesi	IV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM	10
4. BULGULAR	13
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	36
7. ÖZET	38
8. KAYNAKLAR	40

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo I. Tip II diabette, diabete bağlı komplikasyonlar	8
Tablo II. Tip II diabetli hastaların grup ve alt gruplarının özellikleri	11
Tablo III. Tip II diabetli tüm hastalarda, tedavi öncesinde kullanılan parametrelerin, ortalama ($\pm$ SD) değerleri ve tedavi sonrasında oluşan değişimler	13
Tablo IV. Tip II diabetli hastaların, 7 aylık tedavileri sonundaki demografik bulgular	14
Tablo V. Nonobez ve obez tip II diabetli hasta gruplarında ve alt gruplarda parametrelerin, tedavi öncesi ve sonrası değerleri	15
Tablo VI. Hasta gruplarında çalışma başlangıcında saptanan açlık kan şekeri değerlerinin, tedavi sonrasında oluşan değerlerle karşılaştırılması	16
Tablo VII. Hasta gruplarında çalışma başlangıcında saptanan HbA _{1c} değerlerinin, tedavi sonrasında oluşan değerlerle karşılaştırılması	17
Tablo VIII. Hasta gruplarında çalışma başlangıcında saptanan insülin değerlerinin, tedavi sonrasında oluşan değerlerle karşılaştırılması	18
Tablo IX. Hasta gruplarında çalışma başlangıcında saptanan C-peptid değerlerinin, tedavi sonrasında oluşan değerlerle karşılaştırılması	19
Tablo X. Hasta gruplarında çalışma başlangıcında saptanan vücut ağırlığı değerlerinin, tedavi sonrasında oluşan değerlerle karşılaştırılması	20
Tablo XI. Hasta gruplarında çalışma başlangıcında saptanan BMI değerlerinin, tedavi sonrasında oluşan değerlerle karşılaştırılması	21
Tablo XII. Tip II diabetli hastalarda, tedavi öncesi ile tedavi sonrasında, grup ve altgruplara ait parametrelerde meydana gelen değişiklikler	22

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil I. Nonobez ve obez tip II diabetli hastaların, alt gruplarına göre, 7 aylık zaman diliminde, ortalama açlık kan şekeri, HbA _{1c} , C-peptid, insülin ve vücut ağırlığındaki değişiklikler.....	23
Şekil II. Nonobez ve obez tip II diabetli hastalarda, çalışma başlangıcında ve tedavi sonrasında HbA _{1c} açlık kan şekeri düzeyinde oluşan değişiklikler	25
Şekil III. Nonobez ve obez tip II diabetli hastalarda, çalışma başlangıcında ve tedavi sonrasında HbA _{1c} düzeyinde oluşan değişiklikler	26
Şekil IV. Nonobez ve obez tip II diabetli hastalarda, çalışma başlangıcında ve tedavi sonrasında insülin düzeyinde oluşan değişiklikler	27
Şekil V. Nonobez ve obez tip II diabetli hastalarda, çalışma başlangıcında ve tedavi sonrasında C-peptid düzeyinde oluşan değişiklikler	28
Şekil VI. Nonobez ve obez tip II diabetli hastalarda, çalışma başlangıcında ve tedavi sonrasında vücut ağırlığında düzeyinde oluşan değişiklikler	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus, ülkemizde de en sık görülen kronik hastalıklardandır. Ülkemizde diabet sıklığının %1-2, diabetli hasta sayısının da, 1.2 milyon olduğu tahmin edilmektedir. En az bu kadar da, henüz tanısı konmamış diabetli hastanın olduğu sanılmaktadır.¹

Diabetli hastaların %10-20'sini, insüline bağımlı diabetli (IDDM) tip I hastalar oluştururken, insüline bağımlı olmayan diabetli (NIDDM) tip II hastalar ise olguların %80-90'ını oluşturmaktadır.²⁻⁴ İnsüline bağımlı olmayan diabetli hasta kadınların %70'i, erkeklerin ise %50'si obezdir.⁴ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diabet polikliniğinde 1996-1998 yılları arasında takip edilen 830 diabetli hastanın 33'ünü (%4) tip I diabetli hastalar, 797'sini de (%96) tip II diabetli hastalar oluşturmaktadır. Tip II diabetli hastaların 291 (%36.5) erkek, 506 (%63.5) ise kadındı. Hasta kadınların 293'ü (%58), erkeklerin ise 113'ü (%39) obez hastalardı.

Diabetli hastalarda, hayatı tehdit edici diabetik ketoasidoz ve nonketotik hiperozmolar koma gibi akut komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bunun yanında uzun dönemde ortaya çıkan, hastalarda morbidite ve erken mortaliteye sebep olan nefropati, nöropati, retinopati, diğer mikro ve makrovasküler kronik komplikasyonlar da gelişmektedir.⁴⁻⁶ Diabetes Mellitus'un erken ve geç komplikasyonları, hiperglisemi düzeyiyle yakından ilişkilidir.⁷ Epidemiyolojik çalışmalar, açlık kan şekerinin tedavi süresince, mümkün mertebe 140 mg/dl'nin altında tutulmasının mikrovasküler komplikasyonları önlediğini, makrovasküler komplikasyonları ise azalttığını göstermektedir.⁸

Diabetes Mellitus, yaşam boyu devam eden, birey ile birlikte toplumu da ilgilendiren bir hastalıktır. Ayrıca sosyal ve ekonomik yönden de ağır zararlar verir. Oluşturduğu komplikasyonların tedavisine, birden çok tıp dalının katılımı zorunludur. Geri dönüşümsüz ve yaşamsal hasarlar oluşturur. Bu yüzden iyi tedavi edilmesi gerekli hastalıklardan birisidir.⁹ Normale yakın metabolik kontrol sağlanan diabetli hastalarda, komplikasyonlar azalmakta veya geç ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden tedavi amaçlarından birisi, kan şekeri düzeyini kabul edilebilir düzeylere getirmek olmalıdır.

Tip II diabetes mellitusda, kan şekerinin kabul edilebilir normal düzeylere getirilmesi; farklı yollardan etki eden diyet, insülin ve oral antidiabetik tedavileri ile olur. Bu tedavi

seçenekleri ile, hastalığın tipine, hastanın kilosuna (obez-nonobez) ve hastada hastalığa eşlik eden diğer patolojilerin olup olmadığına göre, en uygun yaklaşım seçilerek ideal kan şekeri düzeyi sağlanmak üzere tedavi sürdürölür.¹⁰⁻¹³ Ancak yine de NIDDM'lu hastalar için en uygun tedavi bilinmemekte, bu konuda bir çok araştırma halen sürdürölmemektedir.⁸

Çalışmamızdaki amaç; NIDDM'da normal kan şekeri düzeyini sağlayıp, diabetin erken ve geç komplikasyonlarını önlemek ve tek başına diyet tedavisine göre daha etkili olan ilacı belirlemektir. Yalnız diyet tedavisi, yeni tanı konmuş NIDDM'da açlık kan şekeri düzeyini 110 mg/dl'den daha aşağı düşürmeye yeterli gelmiyorsa açlık kan şekeri düzeyini düşürmek için sıklıkla sülfonilüre grubu veya diğer gruplardan oral antidiabetik ilaçlar, bu da yetmezse bazal insülin desteği sağlanır. Biz bu çalışmada diyet, sülfonilüre grubu oral antidiabetik ilaçlar ve/veya akarboz ile insülinin etkilerini tedavi gruplarının kan şekeri düzeyleri üzerinde oluşan değışiklikler doğrultusunda araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNSÜLİNE BAĞIMLI OLMAYAN DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM=tip II), hayatını devam ettirmek için zorunlu olarak insülin tedavisine bağımlı olmayan diabetli hastaları kapsar. Bununla beraber tip II diabetli hastalar, C-peptid pozitifliği ile gösterilen rezidüel insüline sahip olduklarından, dışarıdan insülin verilmediğinde bile kendiliğinden ketoasidoz hali oluşmaz. Ancak ciddi enfeksiyonlar veya diğer hastalıkların presipite etmesiyle ortaya çıkabilir. Tip II diabette, tip I diabetli hastaların çoğunda görülen pankreas adacık B hücrelerinin otoimmün destrüksiyonu yoktur.^{4,5,14,15}

Tip II diabetli hastaların bir kısmında, tedavide kullanılan oral antidiabetik ilaçlar maksimal dozda dahi verildiğinde, kan şekeri kabul edilebilir düzeye gelmediğinden, insülin gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle Tip II diabetin, tip I diabetle özellikle klinik ayırımı her zaman mümkün olmamaktadır.^{2,4,6,16,18-20}

Tip II diabet, bir çok nedene bağlı olarak oluşan bir sendromdur. Tip II diabetin en sık görülen tipi, insülin direnci ve adacık B hücre yetmezliğinin beraber olduğu, dolaşımdaki insülin seviyesinin sıklıkla çok düşük olmadığı ve insülin seviyesinin özellikle başlangıçta nondiabetik aralığın üzerinde seyrettiği klinik bir durumdur. Bu olgularda artmış doku direnci nedeniyle insülin kullanımında düzensizlikler mevcuttur.^{2,4,16,20-26}

Tip II diabetin diğer sebeplerini ise; kontregülatör hormonların fazlalığı (Cushing sendromu, akromegali), diabetojenik ilaçlar ve gebelik (gestasyonel diabet) oluşturur. Son zamanlarda stres ve steroid diabeti, sınıflandırma dışında bırakılmıştır. Bunlar tip II diabetin erken subklinik evreleri olarak kabul edilmekte olup, bu tablolarda görülen kan şekeri yüksekliği, dolaşımdaki kontregülatör hormonların geçici fazlalığını maskeleyemez. Ciddi enfeksiyonlar, miyokard infarktüsü, strok ve travma, geçici hiperglisemilere sebep olmaktadır.^{2,4,27-29}

2.1.2. Tip II Diabetes Mellitus'un evrensel önemi

Tip II diabet, dünyada sıklığı giderek artan önemli bir hastalık olup, tüm diabetlilerin %85'ini oluşturur.^{5,18,25,27,28,30-33} Muhtemelen, tüm popülasyonun %5-7'sini etkiler. Bunların

yaklaşık %50'sinin henüz teşhis edilemediği tahmin edilmektedir.^{16,17} Tip II diabet çoğunlukla, orta yaş ve yaşlıları etkileyen bir hastalıktır. Ancak her yaşta görülebilir.

Tip II diabet, toplum için sosyal ve ekonomik yönden ağır yükler oluşturur. Asemptomatik hastalar, özellikle uzun süre tanı konamamış, mikro (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar oluştuktan sonra kliniğe başvurabilirler. Hızlanmış ve ciddi ateroskleroz, bu hasta grubunda en önemli problem olup, erken yaşlarda angina pectoris, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, klodikasyo intermittent ve inme oluşturabilir. Bu komplikasyonlar ölümcül seyrederler.^{2,4,6,16,18,20,34}

2.1.3. Tip II Diabetes Mellitus'un nedenleri

Tip II diabet, bir çok nedenle oluşabilen bir sendromdur. Son zamanlarda yapılan metabolik ve genetik araştırmalar doğrultusunda, patogeneze anlaşılmaya başlamıştır.^{4,5}

Tip II Diabetes Mellitus'un klinik tipleri:

1. Yaygın görülen tip
2. MODY (maturity-onset diabetes of the young) ^{21,24,26}
 - Glukokinaz bağımlı
 - Glukokinaz bağımsız
3. Gebelik (gestasyonel diabet)
4. Endokrinopatik diabet (insülin gerektirebilir)
 - Akromegali
 - Cushing hastalığı
 - Conn sendromu
 - Feokromasitoma
5. İlaçlara bağlı diabet
 - Glukokortikoidler
 - Antihipertansifler
 - Diğerleri
6. Yavaş ilerleyen tip I diabet (IDDM) 'Diabetes tip 1.5'
7. Nadir sendromlar (insülin gerekebilir)
 - Mitokondrial DNA mutasyonları (maternal geçişli)
 - İnsülin gen mutasyonları

□ İnsülin reseptör mutasyonları

2.1.4. Tip II Diabetes Mellitus'un etyopatogenezi

Genetik faktörler: Tip II diabetin, yaygın görülen tipindeki, genetik özellik, tip I diabetten daha belirgindir. Birinci derece hastalıklı akrabalarında, tip II diabetin gelişme riski, %40 artarken, ikizlerde hastalığın görülme oranı ise %60-90 artmaktadır. Tip II diabetli hastalarda, pozitif aile hikayesinin olması, diğer risk faktörlerinin de diabet yapma potansiyelini arttırmaktadır. Tip II diabetin, gelişmesinde rol aldığı sanılan genlerin, karaciğer ve iskelet kaslarında selektif olarak, insülin direncine sebep olduğu sanılmaktadır. Bu durum, kan insülin düzeylerinde artışa sebep olmaktadır.⁴ Son senelerde mitokondriyal gen defektlerine ait diyabetle seyreden çok sayıda kalıtsal sendromlar tanımlanmıştır.^{29,30,36,37} Tip II diyabette temel bozukluğun, periferik insülin direnci ile başladığı kabul edilmekle birlikte, insülin salgı kusurunun primer olduğunu ileri sürenlerde vardır.^{22,26,38,39} Bu araştırmalar, tip II diabetin, heterojen özelliğini tanımlamakta yetersiz kalmıştır. Son on yılda insülin molekülüne mutasyon, insülin reseptör (IR) ve glukokinaz enzim defekti araştırmaları, hipergliseminin açıklamasına yardımcı olmuştur.^{29,30}

Çevresel faktörler: Yapılan çalışmalarda, tip II diabetin gelişmesinde etkili olan genetik faktörler kadar çevresel faktörlerin de, önemli olduğu gösterilmiştir. Besinlerle alınan enerji miktarı ve kentleşmenin getirdiği yaşama biçimi, batı toplumlarında tip II diabetin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Bireyin toplam vücut ağırlığı kadar, vücut yağının dağılımı da, tip II diabet gelişme riski açısından önemlidir. Trunkal ve santral yağ dağılımı olanlarda tip II diabet gelişme riski artmaktadır.^{4,26}

Uterusdaki malnutrisyonlar nedeniyle düşük doğum tartılı çocuklar ve hayatın ilk yılındaki beslenme bozukluğu tip II diabet için bir risk faktörüdür.⁴

2.1.5. Tip II Diabetes Mellitus'taki metabolik bozukluklar

Tip II diabette hipergliseminin esas sebebi, karaciğerden glukoz salınımının artmasıdır. Bu durum karaciğer de insülin direnci nedeniyle, glikojenoliz ve glukoneogenezisin artmasından kaynaklanmaktadır. Yemekten sonra normalde, iskelet kasında ve yağda glukoz alımı ve metabolizması stimüle edilirken, iskelet kasındaki insülin direncinden dolayı bu işlem gerçekleşmemekte ve hiperglisemi ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda postprandial hipergliseminin ortaya çıkmasında insülin direnci sözkonusudur.^{3,4}

2.1.6. Klinik özellikler

Tip II diabet klinikte, diabet semptomları (%53), rastlantısal bulgular (%29), infeksiyonlar (özellikle genital kandidiyazis, %16) ve diabetin uzun sürede oluşan komplikasyonları (retinopati, %2) şeklinde karşımıza çıkar. İstisnalar dışında, diabetik ketoasidoz tip II diabetde, ilk semptom olarak karşımıza çıkmamaktadır. Bu hastalarda nonketotik hiperozmolar komaya daha sık rastlanmaktadır. Bu klinik tabloda, insülin eksikliği ve kontregülatör hormonların artması sözkonusudur. Tip II diabetli hastaların çoğu semptomsuzdur. Hastaların çoğunda, çeşitli nedenlerle yapılan muayenelerde genital kandida, üriner ve deri infeksiyonlarla kliniğe başvurdularında tanı konmaktadır.^{2,4,14-16,34,40,41} Bir kısım hasta ise, miyokard infarktüsü, perivasküler hastalık veya retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonların tanı ve tedavisi sürecinde ortaya çıkmaktadır.

Klinik gözlemlerde ve hastaların tedaviye yanıtları incelendiğinde obez ve nonobez iki alt grup ortaya çıkmıştır. Obezite, insülin direncine neden olan majör bir predispozan faktördür. Tip II diabetin tedavisinde önemli bir sorundur.^{4,35} Tip II diabetli kadınların %70'i, erkeklerin ise %50'si obezdir (obezite, ideal vücut ağırlığının %120'den fazla olması halidir).⁴ Gövdedeki yağ artışı, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklarla birlikte olabilmektedir. İnsülin direnci, obez hastalarda glukoz intoleransı nedenidir. Bu hastalarda, insülin sekresyonu daha da azalmıştır. Her iki defekt, pankreas B hücre fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır.^{2,4,16,34-41}

2.1.7. Tip II Diabetes Mellitus'un tanısı

Asemptomatik hastalarda tanı yöntemi, açlık plazma glukoz düzeyinin ölçülmesidir. Açlık kan şekeri yükselmemiş olanlarda tokluk kan şekeri tanısal önem kazanmaktadır.^{2,16-18,34-41}

Açlık kan şekeri: Bir gecelik açlığı takiben, ölçülen açlık plazma glukozunun yüksek bulunmasıdır. Son zamanlara kadar en az iki farklı ölçümde kan şekeri değerinin 140 mg/dl ve üzerinde olması DM tanısı için yeterli kriter kabul edilmekteydi.^{31,34,39} Ancak kan şekeri düzeyinin sensitivitesinin %31, spesifitesinin ise %100 olduğu görülmüştür. Açlık kan şekeri sınır değeri 125 mg/dl, tanı kriteri olarak alındığında spesifite %99, sensitivite ise %50 olmaktadır.⁴³

Anlık kan şekeri: Gün boyu, herhangi bir saatte alınan plazma glukozu, 200 mg /dl'nin üzerinde bulunursa, o kişide diabetes mellitus olduğu kabul edilmektedir.²

Glikolize hemoglobin (HbA_{1c}) düzeyi: Hemoglobinopatisi olmayan bireylerde, HbA_{1c}'nin yüksek bulunması diabet tanısı için önemlidir. HbA_{1c}'nin normal değerleri, %4-6

arasındadır.⁴⁴ Normal bir HbA_{1c} değeri ise diabetes mellitusun varlığını kesin olarak ortadan kaldırmaz. Ortalamanın 3 standart sapma üstünde olan HbA_{1c} düzeyinin, diabet için spesifitesi yaklaşık %99'dur. HbA_{1c} değerinin saptanması, önceki 2-3 aylık ortalama glukoz düzeyleri ve glisemi kontrolü hakkında bilgi verir.^{2,16,44-46} HbA_{1c} 2-4 ayda bir ölçülmelidir.²⁸

İnsülin: İnsülin, pankreasta B hücrelerinden ekzositozla salınır. Salgılanması çok sayıda metabolik hormon ve nöral faktör tarafından ayarlanır. Açlık kan insülin seviyesi, diabetes mellitus patogenezi hakkında fikir verir.^{13,47-49}

C-peptid: C-peptid, insan proinsülininden insülin meydana gelmesi sırasında bir yan ürün olarak oluşmaktadır.^{13,18,48-50} C-peptid pozitifliği, tip II diabetli hastalarda, rezidüel insülin hakkında önemli bilgiler vermektedir.⁴

2.1.8. Tip II Diabetes Mellitus'un morbidite ve mortalite yönünden önemi

Hem tip II diabet, hem de tip I diabet, uzun dönemde diabete özgün mikrovasküler (retinopati, nefropati ve nöropati) ve nonspesifik oklüzif aterosklerotik makrovasküler (kalp, beyin ve bacakları tutan) komplikasyonlar oluşturmaktadır (Tablo I). Bu hasta grubunda, obezite, hiperlipidemi ve hipertansiyon daha sıktır.^{2-4,16,20,34,51}

Angina pectoris, hastaların %17'sinde ortaya çıkmaktadır. Myokard infarktüsü diabetli hastalarda daha sık olup, daha kötü bir prognoza sahiptir. Mortalite, diabetik olmayanlara göre iki kez daha fazladır. Periferik vasküler hastalıklar, intermittent klodikasyo, ayak ve bacakta gangren ve bazen de amputasyona yol açmaktadır. Perivasküler hastalık, nöropati ile birlikte diabetik ayak sendromunun majör nedenidir. Diabetik ayak, önemli bir morbidite nedenidir. Tip II diabette, diabetik olmayanlara göre serebrovasküler hastalıklar ve bunlara bağlı mortalite sıktır (Tablo I).^{2-7,16,20,33,34,41,51}

Retinopati (özellikle makülopati) ve katarakt, hastaların %15'inde ortaya çıkar. Nefropati, son dönem böbrek yetmezliğine neden olması bakımından önemli bir komplikasyondur. Nöropati, tip II diabetli hastalarda sık görülen bir komplikasyon ve ciddi bir morbidite sebebidir. Nöropatilerin %8'i ağrılı olup erkek hastaların en az 2/3'ünde impotansın varlığı saptanmaktadır.^{2,16,34,40,41}

2.1.9. Tip II Diabetes Mellitus'da mortalite

Genel nüfus ile karşılaştırıldığında tip II diabet hastalığı, yaşam süresini 5-10 yıl azalmakta ve 5 yıllık ölüm oranını 2 kat arttırmaktadır. Ölüm riski, hastalığın süresi ile ilgili

görülmemektedir. Diabetli hastalarda yeni tedavi biçimlerinin, aterosklerotik risk faktörlerini düzelterek, tip II diabet prognozunda önemli ilerlemeler sağlayacağı tahmin edilmektedir.^{2-4,16,20,33,34}

Tablo I. Tip II diabete bağlı komplikasyonlar

Retinopati	% 17
Katarakt	% 14
Ağrılı nöropati	% 8
Ayak ülserleri	% 3
Angina pektoris	% 17
Klaudikasyo intermittent	% 12

2.1.10. Tip II Diabetes Mellitus'da prognoz

Tanıdan sonraki ilk yıl içinde yapılan diyet tedavisi kilo kaybı sağlayabilirse, hayat süresinin arttığı gösterilmiştir.⁴ Kan şekeri seviyelerinin normale yakın hale getirilmesinin, mikrovasküler komplikasyonları azalttığı DCCT çalışmasıyla doğrulanmıştır.^{4,20,33,34,38,53-55}

2.1.11. Tip II Diabetes Mellitus'un tedavisi

Tip II diabetin tedavisinde ana hedefler şunlardır:

1. Diabetin semptomlarını ve akut metabolik komplikasyonların ortaya çıkmasını önlemek
2. Kronik diabetik komplikasyonlarının gelişmesini önlemek
3. Yaşam kalitesini arttırmak
4. Hastalığa eşlik edebilecek psikososyal bozuklukları düzeltmek
5. Hastaların normale yakın hayat sürdürmelerini sağlamak

Hastalığın ilaçla tedavisi yanında, kardiyovasküler risk faktörlerini önlemek ve nikotin bağımlılığını ortadan kaldırılmak ta son derece önemlidir.^{4,16,20,29,33,34}

Diyet tedavisi: Diyetteki amaç obez hastalarda kilo fazlalığını ortadan kaldırmak için günlük enerji alımının kısıtlanmasıdır. Az bir kilo kaybı bile metabolik düzelme sağlamaktadır. Günlük fiziksel aktivitedeki artış ta fazla kiloların düzeltilmesinde oldukça yararlıdır. Diyet; ağırlıklı olarak kompleks karbonhidratlardan (total enerjinin %55'i), satüre olmayan bitkisel yağlardan (total enerjinin %30'u) ve proteinlerden (total enerjinin %15'i) oluşmalıdır.^{1,4,43,52}

Obez hastalarda, geleneksel diyetten 500 kkal/gün'lük enerji alımı kısıtlanarak, haftada 0.5-1 kg kilo kaybı sağlanmaktadır. Diyet ve yaşam biçimindeki değişikliklerle ölguların %10-20'sinde açlık kan şekeri 110 mg/dl'nin altında tutulabilmektedir.⁴

Oral antidiabetik ilaçlar: Tip II diabetes tedavisinde kan şekerinin normale yakın hale getirilmesi için çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Sülfonilüre grubu oral antidabetik ilaçlar (OAD), esas olarak insülin sekresyonunu stimüle ederken, biguanidler ise glukoz kullanımını arttırarak ve hepatik glukoz yapımını azaltarak, kan şekerini istenilen seviyeye getirmektedir.^{18,56,62-71} Akarboz, barsaklarda karbonhidrat absorpsiyonunu azaltarak etkili olmaktadır.⁵⁷⁻⁵⁹ Troglitazone ise insüline karşı hücrel duyarlılığı arttırmaktadır.^{4,56,60,72-79} OAD grubu ilaçlar ve insülin, özellikle nonobez tip II diabetesli hastalarda bu ilaçların bilinen yan etkileri bulunmaması halinde egzersiz ve diyet tedavisi başarılı olmamış hastalarda önerilmektedir.⁸¹ OAD kullanan hastalarda (özellikle sülfonilüre grubunda), hastaların bir kısmında başlangıçtan beri tedaviye iyi yanıt alınamazken bir kısmında ise başlangıçta iyi olan yanıt yaklaşık 5 yılda yetersiz hale gelmektedir. Bu grup hastalarda sekonder yetersizlik söz konusu olmaktadır.^{4,72,80-84} İkinci kuşak sülfonilürelerin aralarında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, klinik etki açısından glibenklamid, glipizid ve gliklazid arasında bir fark olmadığı görülmüştür.^{60,85}

İnsülin tedavisi: Hızla kilo kaybeden hastalarda özellikle genç tip II diabeteslilerde, maksimal dozdaki OAD ilaçlarla tedavi süresinde semptomlarında gerileme olmayan ve hala kan şekeri düzeyi yüksek bulunanlarda insülin tedavisine gerek olduğu düşünülmektedir. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda, tip II diabetesli hastaların yaklaşık %15-20'sinin insülin ile tedavi edildiği saptanmıştır.⁴ Hastalarda uygulanan insülin tedavi biçimi henüz bir netlik kazanmamıştır.⁸⁶⁻⁹⁰ Özellikle genç ve nonobez tip II diabetesli hastalarda, izokalorik diyet ile sonuç alınamazsa, yoğun insülin tedavisi uygulanmaktadır.^{77,78,82,83}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diabet polikliniğinde, 1997-1998 yılları arasında, 7 aylık bir zaman diliminde, açlık kan şekeri 140-270 mg/dl aralığında ve yaş ortalaması $50,83 \pm 6,88$ (yıl ortalaması $\pm$ SD) (yaş aralığı 36-66) olan, 34 erkek (12 obez, 18 nonobez), 30 kadın (20 obez, 14 nonobez) toplam 64 diabetli hasta bu çalışmaya alındı. Çalışma randomize, prospektif ve müdahaleli bir çalışma olarak düzenlendi. Ciddi vasküler hastalık (yakında geçirilmiş miyokard infarktüsü, yeni başlayan angina pectoris veya kalp yetmezliği), hızlanmış hipertansiyon, proliferatif veya preproliferatif retinopati, plazma kreatin düzeyi 2 mg/dl üzerinde olan renal yetmezlik, sistemik steroid gerektiren ciddi astma hastalığı, hayatı tehdit eden kanser gibi hastalıklar, insülin tedavisine engel olabilecek bir meslek (otobüs şoförlüğü gibi), dil zorlukları ve ketonüri çalışma kapsamı dışında bırakılma nedeni olarak kabul edildi.

3.2. Tedavi uygulama yöntemleri

Çalışmaya kabul edilen hastaların anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra, hastalara çalışmanın amacı ve şekli hakkında gerekli bilgiler verildi. İzinleri alınarak çalışma kapsamı içine alındılar. Hastaların daha önce kullandığı lup diüretikler (furosemid), hormonal kontraseptif tablet veya replasman tedavileri, ciddi bir sakıncanın olmadığı durumlarda, 3.5 aylık izlem devrelerinde tedaviden çıkarıldı. Hastalar her ay önerilen diyet tedavisi (%55'i karbonhidrat, %30'u yağ (%10'u satüre) ve %15'i protein) ile izlendi. Obez hastalara ise düşük kalorili ayrı bir diyet uygulandı.⁴³

Hastalar tedavi için randomize edilmeden önce, nonobez ve obez olarak iki gruba ayrıldı. Her grup içinde de dört alt grup oluşturuldu (Tablo II).

Tüm hastaların diyeti, hastane diyetisyenleri tarafından hazırlandı. Diyete uyumlarının denetlenmesi amacıyla da, aynı diyetisyenle her ay görüşmeleri sağlandı. Hastalar, Amerikan Diabet Birliği'nin diyet önerileri doğrultusunda izlendi.

150 cm boyundaki kadının ideal vücut ağırlığı, 45 kg olarak kabul edildi. Her bir ilave 5 cm boy için 4.5 kg eklenerek o bireyin ideal vücut ağırlığı bulundu.⁵²

Tablo II. Tip II diabetli 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)

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.⁵² Total kalorisinin %55'i karbonhidratlardan,%30'u yağlardan,%15'i ise proteinlerden sağlandı. Obez hastaların kalori eksikliği kompleks karbonhidratlardan tamamlandı.

3.3. Diyet tedavi grubu

Bu grup, sadece diyetle tedavi olmakta ısrar edenlerden oluşturuldu. Bu hastalara ilaçla tedavinin gerekleri anlatıldı, fakat diyet tedavisini tercih ettiler. Bu hastalar, 3.5 aylık izlem devrelerinde denetlendi. Obez hastaların hedef kiloya erişmeleri sağlanamamışsa, diyet yeniden düzenlendi.

3.4. Oral antidiabetik (gliklazid ve akarboz) tedavi grubu

Gliklazid dozu başlangıçta 80 mg/gün olarak önerildi. Daha sonra hastaların kendi ölçtükleri açlık kan şekerinin sonuçları ≤140 mg/dl oluncaya kadar, haftada bir kez denetlendi ve gliklazid, gerektiğinde maksimum doza (320 mg/gün) kadar arttırıldı. Hedef kan şekerine ulaşıldıktan sonra, 3.5 aylık devrelerle izleme gelmeleri önerildi.

Akarboz günde bir kez 50 mg olarak başlandı. Gastrointestinal yan etkilerine tahammül edebilen hastalara, iki hafta içinde günde üç kez 100 mg'lık dozlara geçildi. Denetlemelerde tedaviye rağmen açlık kan şekeri ≥ 270 mg/dl olan hastalar, metformin veya insülin başlanılarak çalışma dışı bırakıldı.^{75,89}

3.5. İnsülin tedavi grubu

Bu 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, açlık kan şekeri ≤ 140 mg/dl oluncaya kadar, 2 günde bir %10'luk değişikliklerle ayarlandı. Hedeflenen kan şekeri düzeyine ulaştıktan sonra hastalar, 3.5 aylık aralarla muayene edildi. Hastaların kan şekeri ölçümlerinde ya da genel durumlarında kabul edilemez değişiklikler olduğunda veya hipoglisemi (< 60 mg/dl ve semptomlarla beraber başka birinin müdahalesi gerekmiş ise) oluştuğunda hastaneye başvurmaları önerildi.

3.6. Takip sürecinde olguların değerlendirilmesi

Hastalar 3,5 aylık aralarla iki defa polikliniğe çağrılarak toplam 7 ay izlendi. Her muayenede vücut ağırlığı, sistemik arter basıncı (5 dakika dinlenme sonrası), kalp dakika vurum sayısı, ilaçların yan etkileri değerlendirildi. Sabah aç olarak alınan venöz kan örneklerinden kan hemoglobin düzeyi, beyaz küre, hematokrit, sedimentasyon hızı, açlık kan şekeri, karaciğer enzimleri, BUN, kreatinin ve hormon tetkikleri (Hb A_{1c}, açlık insülin ve C-peptid düzeyi) ölçüldü. BMI, vücut ağırlığının (kg), metre kare cinsinden boya bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı.

Biyokimyasal ölçümlerinden kan glukozu, heksokinaz yöntemiyle Olympus AU 600 markalı otoanalizörle ve bu markanın kendi kitiyle ölçüldü. HbA_{1c}, Poli Industria Chimica-Italy firmasından temin edilen mikrokolon kromatografik spektrofotometrik analiz kiti kullanılarak manuel olarak ölçüldü. İnsülin ve C-peptid ölçümleri ise Diagnostic Products Corporation (DPC)-USA firmasından sağlanan I¹²⁵ işaretli kitlerle, RIA yöntemiyle ölçüldü. Bu RIA testlerinin analizinde DPC Gama Counter marka cihaz kullanıldı.

3.7. İstatistik

Tedavi gruplarının karşılaştırılması için Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Varyans analizinde anlamlı çıkan sonuçların karşılaştırılması ise, Mann Whitney U testi ile yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırmak için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Tedavi öncesinde, ortalama ($\pm$ 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) μ g/ml aralığında ve C-peptid 4.08(0.76) ng/ml idi. Tüm tedavi gruplarında bu parametreler 7 aylık tedavi sonrasında belirgin düşüş gösterdi. Tüm tip II diabetli hastaların, ortalama ($\pm$ SD) açlık kan şekerinde 23.14 (10.62) mg/dl, HbA_{1c}'de %0.59 (0.08) düşme, açlık plazma insülin 1.97 (0.44) μ g/ml'lik, C-peptid 2.03 (0.07) ng/ml'lik ve vücut ağırlığında 1.69 (0.05) kg'lık artma saptandı (Tablo III).

Tablo III. Tip II diabetli tüm hastalarda, tedavi öncesinde kullanılan parametrelerin, ortalama ($\pm$ SD)ğerleri ve tedavi sonrasında oluşan değişimler

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

Çalışmaya katılan tüm tip II diabetli hastalar,3.5 aylık aralarla toplam 7 ay izlendi. İzleme süresinde yapılan ölçümlerde, ortalama ($\pm$ 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) μ g/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 saptandı (Tablo IV).

7 aylık denetimler sonunda, ilaçla tedavi gruplarında (gliklazid,gliklazid +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 kötüleşmeler görüldü (Tablo V).

Tablo IV. Tip II 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 (±3.5)	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

4.1. Kan şekeri düzeylerindeki değişiklikler

Nonobez ve obez tip II diyabetli hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrasında ortalama açlık kan şekeri düzeyleri yönünde, yalnız diyetle tedavi edilen gruplar ile ilaçlarla tedavi edilen gruplar karşılaştırıldığında, ilaçla tedavi edilen gruplarda belirgin bir düşme görüldü ($p<0.01$) (Tablo VI) (Şekil I ve II). Yalnız diyet ile tedavi edilen grupta, ortalama açlık kan şekeri düzeyleri, tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı bir artma saptandı ($p<0.05$) (Tablo VI). Nonobez ve obez tüm tip II diyabetli hastaların, ortalama açlık kan şekeri düzeyleri incelendiğinde en fazla düşmenin gliklazid+akarboz tedavi gruplarında olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo VI). Nonobez diyabetli hastalarda ortalama açlık kan şekeri düzeyleri, yalnız diyet ile tedavi edilen gruplar dışındaki ilaçla tedavi gruplarının tümünde düşme gösterdi. Ancak en belirgin düşüşün (40.36 mg/dl) gliklazid+akarboz ile tedavi edilen grupta olduğu gözlemlendi (Tablo XII). Yalnız diyet ile tedavi edilen grupta yükselme görüldü ($p<0.05$) (Tablo VI). Obez diyabetli hastalarda ortalama açlık kan şekeri düzeyleri, yalnız diyet ile tedavi edilen grup dışındaki ilaçla tedavi gruplarının tümünde düşme gösterdi. Ancak en belirgin düşüşün (35.58 mg/dl) gliklazid+akarboz ile tedavi edilen grupta olduğu gözlemlendi (Tablo XII). Nonobez ve obez hasta gruplarında, yalnız diyetle

tedavi edilen gruplarda açlık kan şekeri düzeyleri incelendiğinde, tedavi sonrasında öncesine göre belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı artma (18.7 ve 14.50 mg/dl) gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo XII).

Tablo V. Nonobez ve obez tip II 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/ml)		
Nonobez hastalar											
Yalnız diyet	68.14	69.14	153.86	172.57	7.07	7.60	31.78	30.26	2.94	2.51	
Gliklazid	67.25	70.33	213.58	173.83	8.64	7.62	27.45	31.81	2.86	3.28	
Gliklazid+Akarboz	66.00	67.82	217.36	177.00	8.76	7.72	32.01	36.15	3.17	3.82	
İnsülin	68.33	71.00	216.00	181.83	8.77	7.82	28.19	34.73	3.49	4.19	
Obez hastalar											
Yalnız diyet	81.33	81.83	170.17	184.67	7.53	7.92	39.28	34.50	5.22	4.19	
Gliklazid	91.50	94.00	221.38	190.38	8.88	7.93	41.82	42.12	5.40	5.42	
Gliklazid+Akarboz	87.00	88.00	215.29	179.71	8.74	7.79	35.43	35.84	5.09	5.13	
İnsülin	84.71	85.71	219.86	186.43	8.70	7.99	34.88	41.22	4.51	5.39	

4.2. Kan HbA_{1c} düzeylerindeki değişiklikler

Nonobez ve obez tip II diyabetli hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrasında, ortalama HbA_{1c} düzeyleri yönünden, yalnız diyetle tedavi edilen gruplar ile ilaçlarla tedavi edilen gruplar karşılaştırıldığında, ilaçla tedavi edilen gruplarda belirgin bir düşme görüldü ($p<0.01$) (Tablo VII) (Şekil I ve III). Yalnız diyet ile tedavi edilen grupta, ortalama HbA_{1c} düzeylerinde, tedavi sonrasında, öncesine göre anlamlı bir artma saptandı ($p<0.05$) (Tablo VII). Nonobez ve obez tüm tip II diyabetli hastaların ortalama HbA_{1c} düzeyleri incelendiğinde, en fazla düşmenin gliklazid+akarboz veya gliklazid tedavi gruplarında olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo VII). Ortalama HbA_{1c} düzeyleri, yalnız diyet ile tedavi edilen nonobez diyabetli hastalar dışında, ilaçla

tedavi gruplarının tümünde düşme gösterdi. Ancak en belirgin düşüşün (%1.04) gliklazid+akarboz ile tedavi edilen grupta olduğu gözlemlendi (Tablo XII).

Tablo VI. Hasta gruplarındaki başlangıçta saptanan açlık kan şekeri (mg/dl) değerlerinin, 7 aylık tedavi sonrasında oluşan değerlerle karşılaştırılması

Gruplar	Tedavi öncesi ortalama±SD AKŞ (mg/dl)	Tedavi sonrası ortalama±SD AKŞ (mg/dl)	p
Nonobez hasta grubu			
Yalnız diyet	153.86±15.19	172.57±11.41	< 0.05
Gliklazid	213.58±29.01	173.83±16.82	< 0.01
Gliklazid+Akarboz	217.36±38.72	177.00±22.47	< 0.01
İnsülin	216.00±27.48	181.83±20.56	< 0.05
Obez hasta grubu			
Yalnız diyet	170.17±17.07	184.67±10.88	< 0.05
Gliklazid	221.38±34.90	190.38±17.53	< 0.05
Gliklazid+Akarboz	215.29±32.04	179.71±14.68	< 0.05
İnsülin	219.86±21.99	186.43±17.15	< 0.05

Yalnız diyetle tedavi edilen grupta ise yükselme görüldü ($p<0.05$) (Tablo VII). Obez diabetli hastalarda, ortalama HbA_{1c} düzeyleri, yalnız diyet ile tedavi edilen gruplar dışında, ilaçla tedavi gruplarının tümünde artma gösterdi. Ancak en belirgin artışın gliklazid ve gliklazid+akarboz ile tedavi edilen grupta olduğu gözlemlendi (Tablo XII). Nonobez ve obez hasta gruplarında, yalnız diyetle tedavi edilen grupların HbA_{1c} düzeyleri incelendiğinde tedavi sonrasında, öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artma (%0.53 ve %0.39) gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo XII).

4.2. Kan insülin düzeylerindeki değişiklikler

Nonobez ve obez tip II diabetli hastalarda, yalnız diyetle tedavi edilen gruplar ile ilaçlarla tedavi edilen grupların tedavi öncesi ve 7 ay sonrasındaki ortalama açlık insülin düzeyleri

karşılaştırıldığında, ilaç ile tedavi edilen gruplarda belirgin bir artma görüldü ($p<0.05$) (Tablo VIII) (Şekil I ve IV).

Tablo VII. Hasta gruplarındaki başlangıçta saptanan HbA_{1c} (%) değerlerinin, 7 aylık tedavi sonrasında oluşan değerlerle karşılaştırılması

Gruplar	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
	ortalama±SD HbA _{1c} (%)	ortalama±SD HbA _{1c} (%)	
Nonobez hasta grubu			
Yalnız diyet	7.07±0.43	7.60±0.34	< 0.05
Gliklazid	8.64±0.77	7.62±0.46	< 0.01
Gliklazid+Akarboz	8.76±1.05	7.72±0.63	< 0.01
İnsülin	8.77±0.72	7.82±0.49	< 0.05
Obez hasta grubu			
Yalnız diyet	7.53±0.48	7.92±0.34	< 0.05
Gliklazid	8.88±0.93	7.93±0.66	< 0.05
Gliklazid+Akarboz	8.74±0.83	7.79±0.40	< 0.05
İnsülin	8.70±0.48	7.99±0.45	< 0.05

Yalnız diyet ile tedavi edilen grupta, ortalama insülin düzeylerinde, tedavi sonrasında, öncesine göre anlamlı bir düşme saptandı ($p<0.05$) (Tablo VIII). Nonobez ve obez tüm tip II diabetli hastaların ortalama açlık insülin düzeyleri incelendiğinde, en fazla artmanın insülin tedavi gruplarında olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo VIII). Nonobez diabetli hastalarda, ortalama açlık kan insülin düzeyleri, yalnız diyet ile tedavi edilen gruplar dışında, ilaçla tedavi gruplarının tümünde artma gösterdi. Ancak en belirgin artışın (6.54 µg/ml) insülin ile tedavi edilen grupta olduğu gözlemlendi (Tablo XII). Obez diabetli hastalarda, ortalama açlık insülin düzeyleri, yalnız diyet ile tedavi edilen gruplar dışında, ilaçla tedavi gruplarının tümünde artma gösterdi. Ancak en belirgin artışın (6.34 µg/ml) insülin ile tedavi edilen grupta olduğu gözlemlendi (Tablo XII). Nonobez ve obez hasta gruplarında, yalnız diyetle tedavi edilen gruplarda, açlık kan insülin

incelendiğinde, tedavi sonrasında, öncesine göre belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir düşme (1.52 ve 4.78 µg/ml) gözlemlendi (p<0.05) (Tablo XII).

Tablo VIII. Hasta gruplarındaki başlangıçta saptanan insülin (µg/ml) değerlerinin, 7 aylık tedavi sonrasında oluşan değerlerle karşılaştırılması

Gruplar	Tedavi öncesi ortalama±SD insülin (µg/ml)	Tedavi sonrası ortalama±SD insülin (µg/ml)	p
Nonobez hasta grubu			
Yalnız diyet	31.78±5.81	30.26±5.30	< 0.05
Gliklazid	27.45±7.04	31.81±6.16	< 0.01
Gliklazid+Akarboz	32.01±7.73	36.1±7.76	< 0.01
İnsülin	28.19±8.81	34.73±8.18	< 0.05
Obez hasta grubu			
Yalnız diyet	39.28±5.41	34.50±3.96	< 0.05
Gliklazid	41.82±8.70	42.12±8.35	< 0.05
Gliklazid+Akarboz	35.43±7.61	35.84±7.62	< 0.05
İnsülin	34.8±8.81	41.22±8.85	< 0.05

4.4. Kan C-peptid düzeylerindeki değişiklikler

Nonobez ve obez tip II diabetli hasta gruplarının ortalama C-peptid düzeyleri yönünden, yalnız diyetle tedavi edilen gruplar ile ilaçlarla tedavi edilen gruplar karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve 7 aylık tedavi sonrasında ilaç ile tedavi edilen gruplarda belirgin bir artma görüldü (p<0.05) (Tablo IX) (Şekil I ve V). Yalnız diyet ile tedavi edilen grupta, ortalama C-peptid düzeylerinde, tedavi sonrasında, öncesine göre anlamlı bir düşme saptandı (p<0.05) (Tablo IX). Nonobez ve obez tüm tip II diabetli hastaların ortalama C-peptid düzeyleri incelendiğinde en fazla artmanın (0.70 ve 0.88 ng/ml) insülin tedavi gruplarında olduğu gözlemlendi (p<0.05) (Tablo IX). Nonobez diabetli hastalarda ortalama C-peptid düzeyleri, yalnız diyetle tedavi edilen grup dışında, ilaçla tedavi gruplarının tümünde artma gösterdi. Ancak en belirgin artışın (0.70

ng/ml) insülin ile tedavi edilen grupta olduğu gözlemlendi (Tablo XII). Obez diabetli hastalarda ortalama C-peptid düzeyleri, yalnız diyet ile tedavi edilen grup dışında, ilaçla tedavi gruplarının tümünde, artma gösterdi. Ancak en belirgin artışın (0.88 ng/ml) insülin ile tedavi edilen grupta olduğu gözlemlendi (Tablo XII). Nonobez ve obez hasta gruplarının yalnız diyetle tedavi edilen gruplarında, ortalama C-peptid düzeyleri incelendiğinde, tedavi sonrasında, öncesine göre, belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir düşme (0.43 ve 1.03 ng/ml) gözlemlendi ($p<0.05$) (TabloXII).

Tablo IX. Hasta gruplarındaki başlangıçta saptanan C-peptid (ng/ml) değerlerinin, 7 aylık tedavi sonrasında oluşan değerlerle karşılaştırılması

Gruplar	Tedavi öncesi ortalama±SD C-peptid (ng/ml)	Tedavi sonrası ortalama±SD C-peptid (ng/ml)	p
Nonobez hasta grubu			
Yalnız diyet	2.94±0.49	2.51±0.45	< 0.05
Gliklazid	2.86±0.70	3.28±0.60	< 0.01
Gliklazid+Akarboz	3.17±1.41	3.82±1.32	< 0.01
İnsülin	3.49±0.77	4.19±1.17	< 0.05
Obez hasta grubu			
Yalnız diyet	5.22±0.84	4.19±0.92	< 0.05
Gliklazid	5.40±0.58	5.42±0.52	< 0.05
Gliklazid+Akarboz	5.09±0.76	5.13±0.71	< 0.05
İnsülin	4.51±1.24	5.39±0.99	< 0.05

4.5. Vücut ağırlığı değerlerindeki değişiklikler

Yalnız diyet ile tedavi edilen obez hastalarda kilo artışı gözlenmezken, diğer tüm gruplarda anlamlı kilo artışı saptandı (Tablo X) (Şekil I ve VI). Nonobez ve obez tüm tip II diabetli hastaların ortalama vücut ağırlığı değerleri, incelendiğinde en fazla artmanın (3.08,2.50 kg) gliklazid tedavi gruplarında olduğu gözlemlendi (Tablo X) (Tablo XII). Obez diabetli hastalarda

ortalama vücut ağırlığı değerleri, yalnız diyet ile tedavi edilen grupta değişiklik göstermezken, ilaçla tedavi gruplarının tümünde artma gösterdi.

Tablo X. Hasta gruplarındaki başlangıçta saptanan vücut ağırlığı (kg) değerlerinin, 7 aylık tedavi sonrasında oluşan değerlerle karşılaştırılması

Gruplar	Tedavi öncesi ortalama±SD vücut ağırlığı (kg)	Tedavi sonrası ortalama±SD vücut ağırlığı (kg)	p
Nonobez hasta grubu			
Yalnız diyet	68.14±8.23	69.14±7.56	< 0.05
Gliklazid	67.25±8.68	70.33±8.89	< 0.01
Gliklazid+Akarboz	66.00±6.10	67.82±5.83	< 0.01
İnsülin	68.33±6.71	71.00±7.78	< 0.05
Obez hasta grubu			
Yalnız diyet	81.33±7.89	81.83±7.66	< 0.05
Gliklazid	91.50±5.68	94.00±5.93	>0.05
Gliklazid+Akarboz	87.00±7.77	88.00±8.12	< 0.05
İnsülin	84.71±6.97	85.71±6.78	< 0.05

4.6. Vücut kitle indeksi değerlerindeki değişiklikler

Nonobez ve obez tip II diabetli hastaların, yalnız diyet ile tedavi edilenlerle, ilaçlarla tedavi edilenlerin, tedavi öncesi ve sonrasındaki, ortalama vücut kitle indeksi (BMI) değerleri karşılaştırıldığında, ilaç ile tedavi edilen gruplarda belirgin bir artma görüldü ($p < 0.01$) (Tablo XI). Nonobez ve obez tüm tip II diabetli hastaların ortalama BMI'i değerleri incelendiğinde, en fazla artmanın, gliklazid tedavi gruplarında olduğu gözlemlendi (Tablo XI). Obez diabetli hastalarda ortalama BMI'i değerleri, yalnız diyet ile tedavi edilen grupta, değişiklik göstermezken, ilaçla tedavi gruplarının tümünde artma görüldü. Ancak en belirgin artışın, gliklazid ile tedavi edilen grupta olduğu saptandı.

Tablo XI. Hasta gruplarındaki başlangıçta başlangıcında saptanan BMI (kg/m²) değerlerinin, 7 aylık tedavi sonrasında oluşan değerlerle karşılaştırılması

Gruplar	Tedavi öncesi ortalama±SD BMI (kg/m ²)	Tedavi sonrası ortalama±SD BMI (kg/m ²)	p
Nonobez hasta grubu			
Yalnız diyet	23.03±2.29	23.38±2.13	< 0.05
Gliklazid	23.09±1.49	24.15±1.44	< 0.01
Gliklazid+Akarboz	22.58±2.37	23.20±2.29	< 0.01
İnsülin	23.01±1.67	23.89±1.77	< 0.05
Obez hasta grubu			
Yalnız diyet	29.34±1.39	29.52±1.27	< 0.05
Gliklazid	30.12±0.95	30.94±0.75	>0.05
Gliklazid+Akarboz	29.49±1.41	29.83±1.50	< 0.05
İnsülin	30.05±0.83	30.42±0.81	< 0.05

4.7. 7 aylık izleme sonrası gerçekleşen takip bulguları

Yalnız diyet ile tedavi edilen hastalar nonobez tip II diabetli hastaların,%20'sini (7 hasta), obez hastaların ise %21'sini (6 hasta) oluşturdu (Tablo II). Yalnız diyet ile tedavi edilen nonobez tip II diabetli hastaların, açlık kan şekeri bir hastada en fazla 188 mg/dl'e ulaştı. Obez hastalardan, yalnız diyet ile tedavi edilen yine bir hastada, en fazla 196 mg/dl'e kadar yükseldi.

Gliklazid ile tedavi edilen alan hastalar, nonobez hastaların %33'ünü (12 hasta), obez hastaların ise %29'unu (7 hasta) oluşturdu (Tablo II). Bu hastalarda ilave ilaca ihtiyaç duyulmadı. Bu grup hastalarda yan etki olarak en sık dispeptik şikayetler görüldü. Deri döküntüleri saptanmadı.

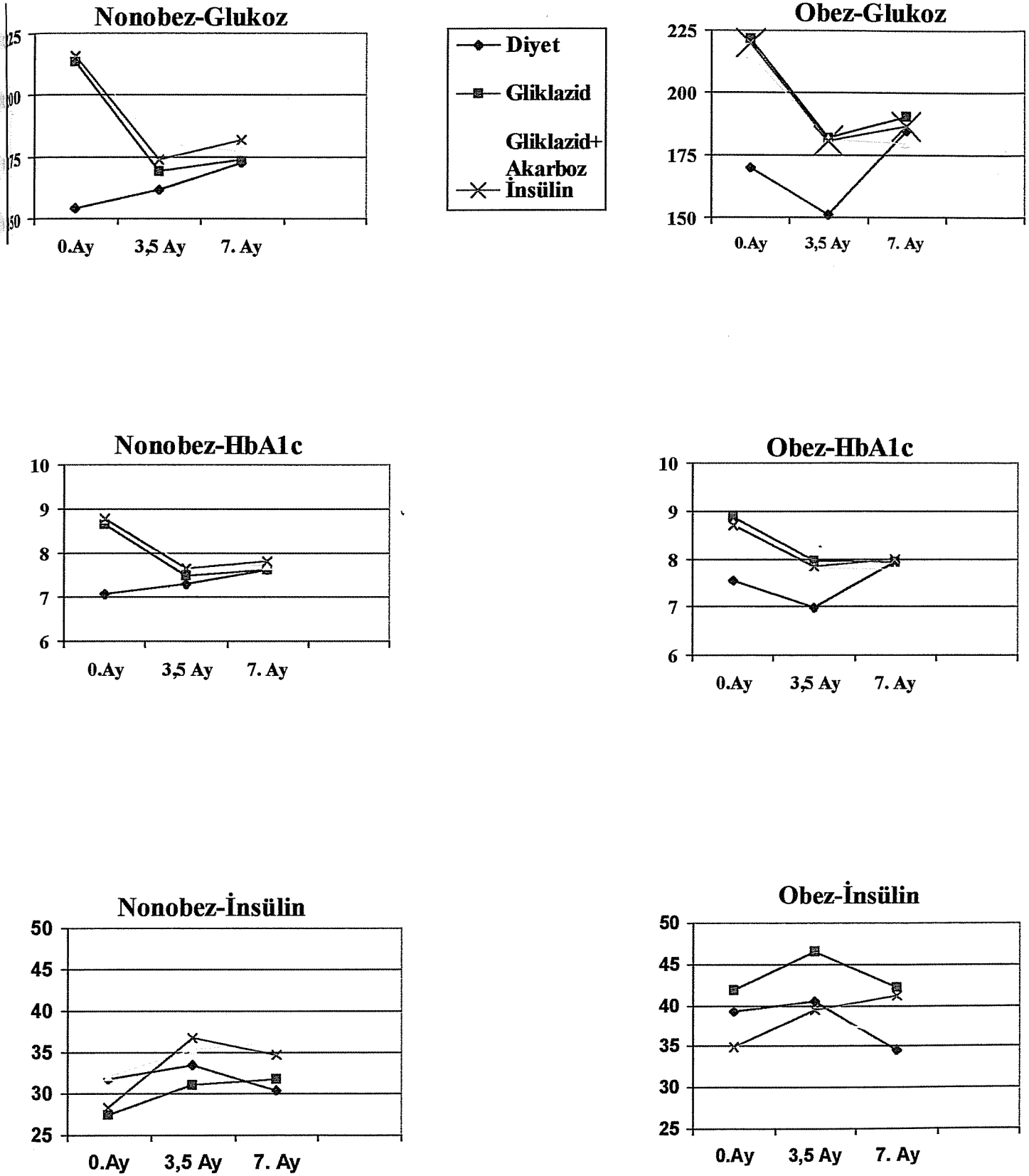
Gliklazid+akarboz ile tedavi edilenler, nonobez tip II diabetlilerin, %30'unu (11 hasta), obez hastaların ise %25'ini (7 hasta) oluşturuyordu (Tablo II). Hastalarda daha çok abdominal dolgunluk, aşırı gaz hissi belirlendi ve bu da tedavi süresi içinde zamanla kayboldu. Oral antidiabetik ilaçlarla tedavi edilen gruplarda, hipoglisemi semptomları belirtilmedi.

Tablo XII. Nonobez ve obez tip II diyabetli hasta grup ve alt gruplarında, parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki değişiklikler

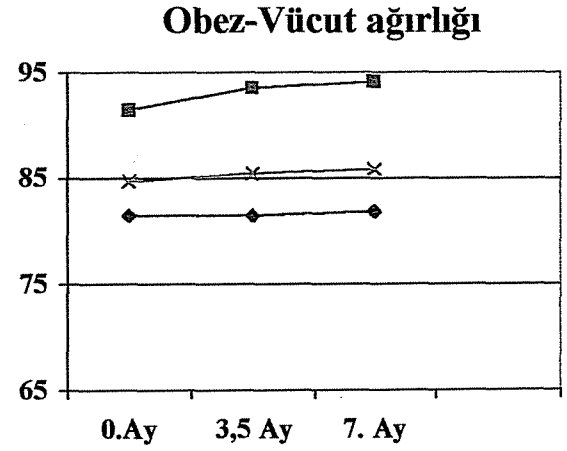
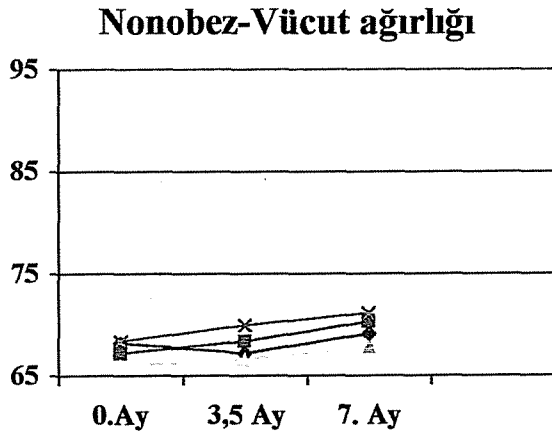
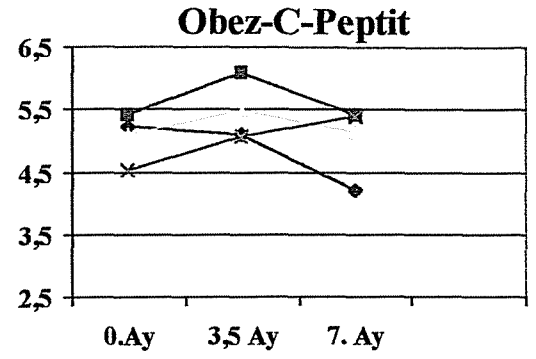
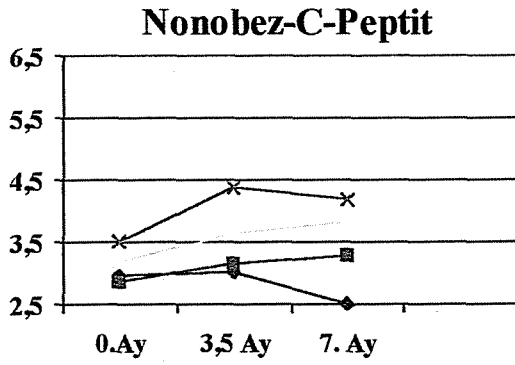
Gruplar	Vücut ağırlığı (kg)		Açlık kan şekeri (mg/dl)		HbA _{1c} (%)		İnsülin (µg/ml)		C-peptid (ng/ml)	
Nonobez hastalar										
Yalnız diyet	1.00	↑	18.71	↑	0.53	↑	1.52	↓	0.43	↓
Gliklazid	3.08	↑	39.75	↓	1.02	↓	4.36	↑	0.42	↑
Gliklazid+Akarboz	1.82	↑	40.36	↓	1.04	↓	4.14	↑	0.65	↑
İnsülin	2.67	↑	34.17	↓	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	↑

İnsülin ile tedavi edilen hastalar, nonobez hastaların %17'sini (6 hasta), obez hastaların ise %25'ini (7 hasta) oluşturdu (Tablo II). Bu hastaların tümünde, orta etkili insülin ile kısa etkili insülin (70/30) karışımı kullanıldı. İki hastada hipoglisemi şikayetleri oluştu. Bu hastalarda semptomlar oluştuğunda, kan şekeri ölçümlerinin 60 ve 57 mg/l olarak saptandığı, hastalar tarafından belirtildi. Bunun dışında bazı hastalarda, klinik önemi olmayan enjeksiyon bölgesinde karıncalanma yakınmaları belirtildi.

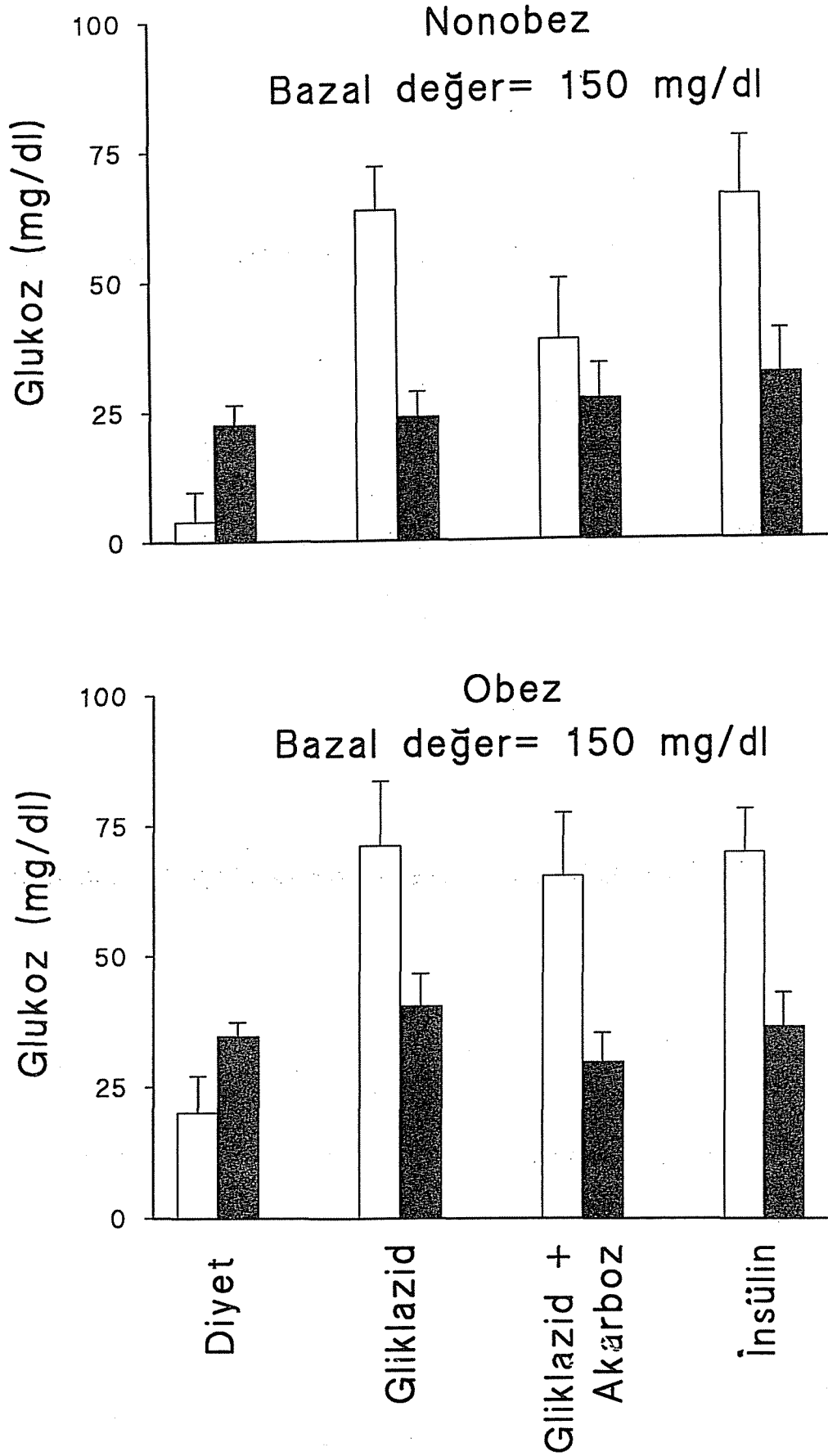
Şekil I. Nonobez ve obez tip II diabetli hastaların, alt gruplarına göre 7 aylık zaman diliminde, ortalama açlık kan şekeri, HbA_{1c} ve insülin düzeylerindeki değişiklikler



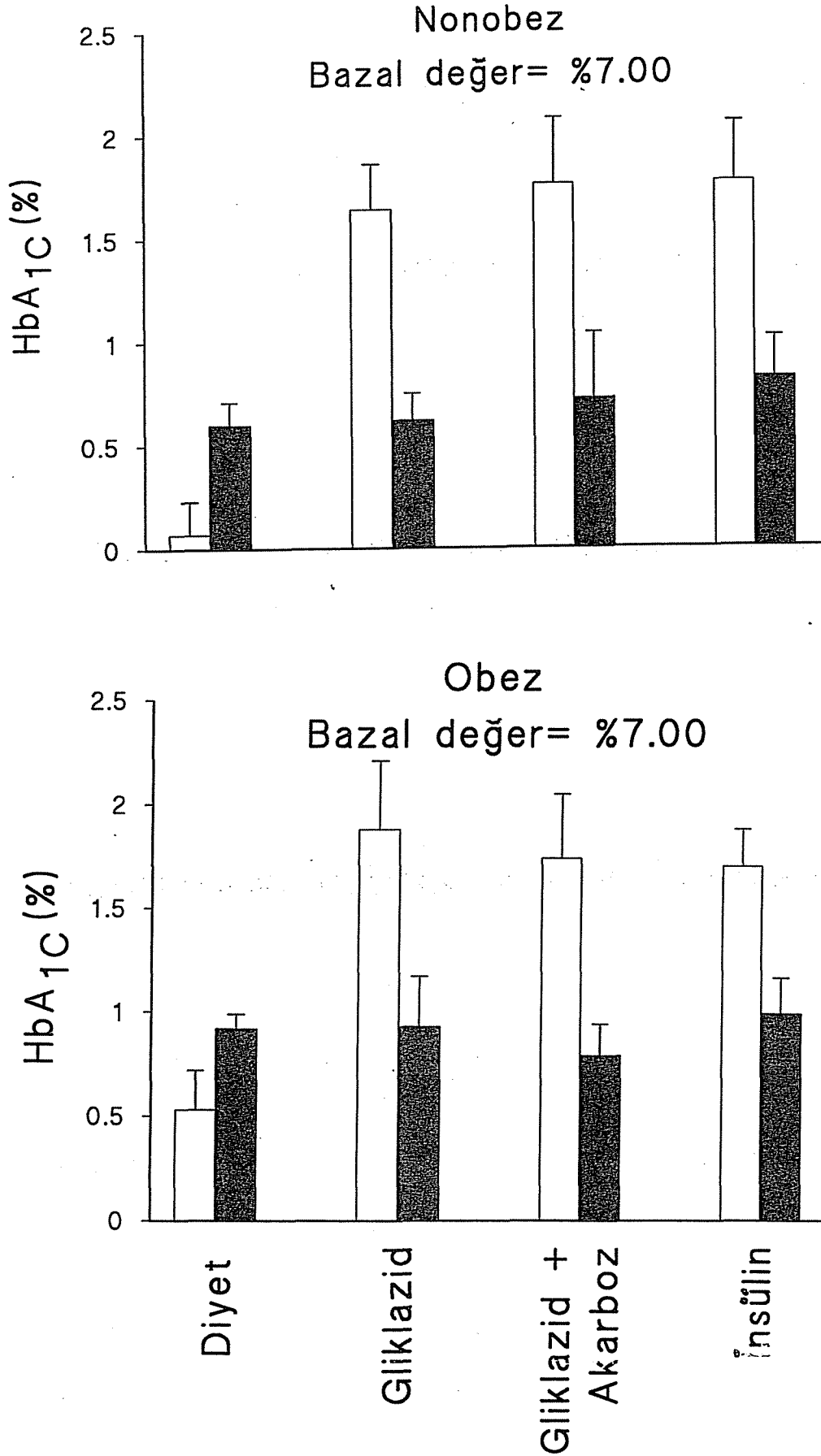
Şekil I. (devam) Nonobez ve obez tip II diabetli hastaların, alt gruplarına göre 7 aylık zaman diliminde, ortalama C-Peptid düzeyleri ve vücut ağırlığındaki değişiklikler



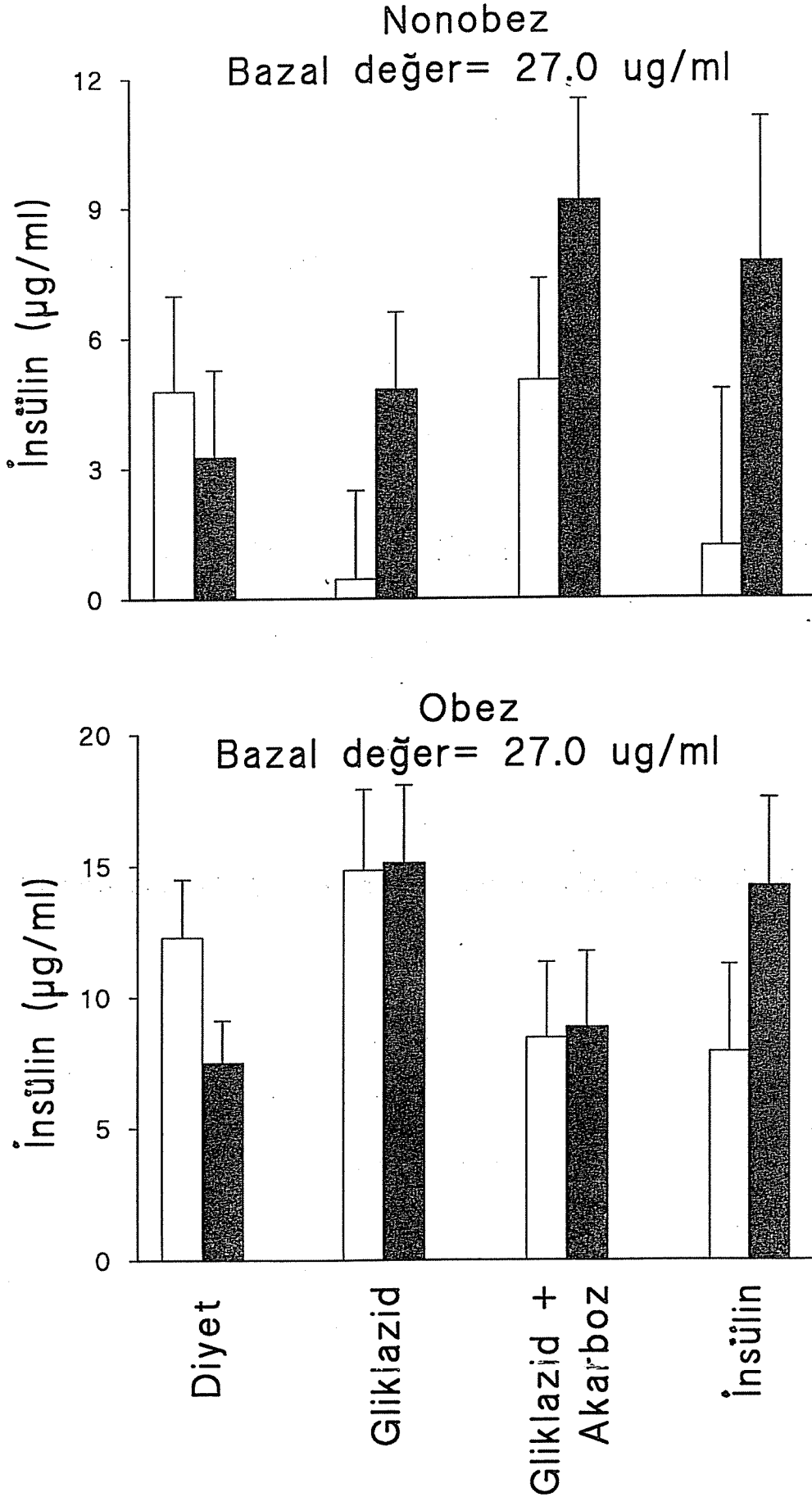
Şekil II. Nonobez ve obez tip II diyabetli hastalarda çalışma başlangıcında ve tedavi sonrasında açlık kan glukoz düzeyinde oluşan değişiklikler



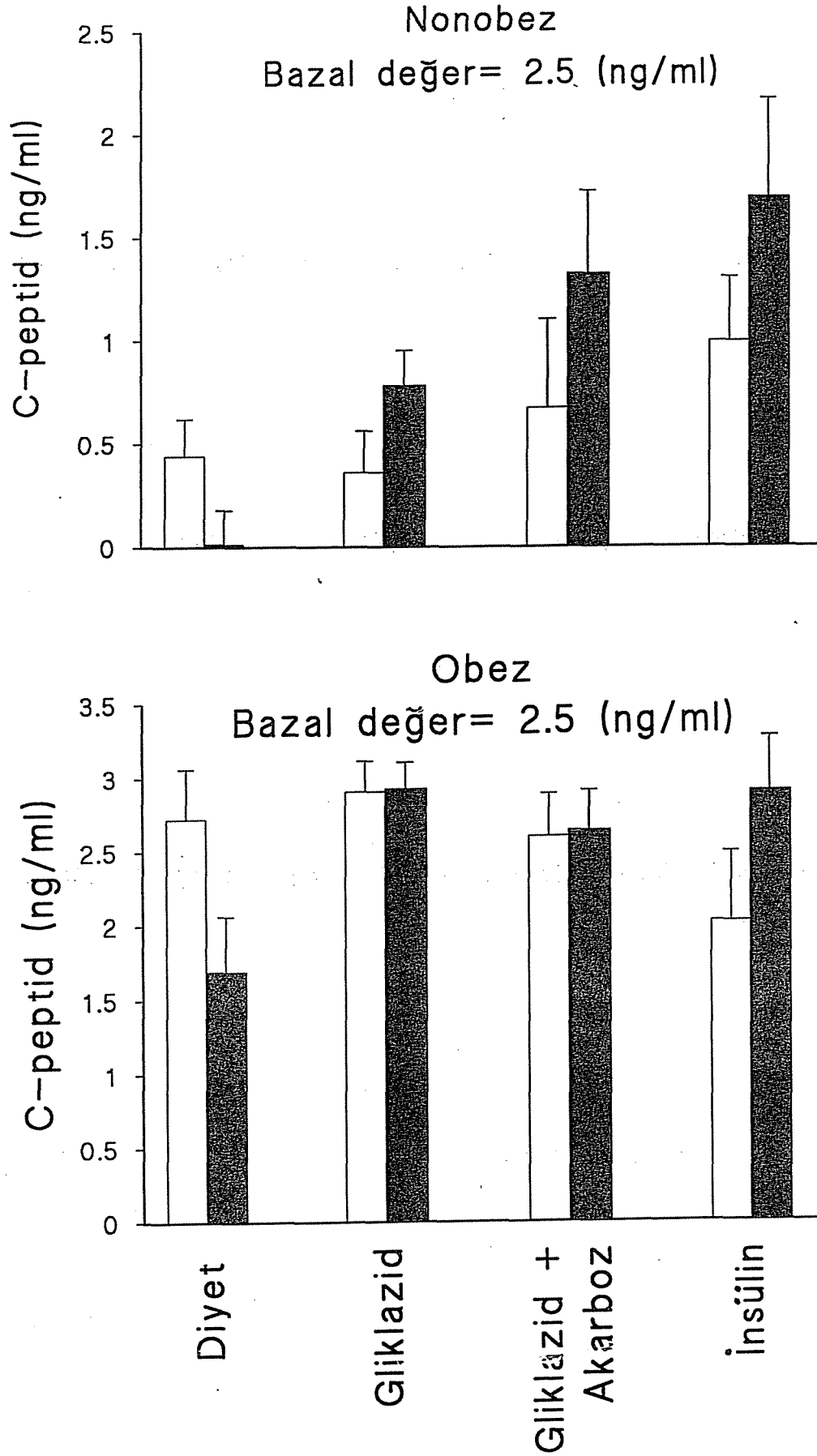
Şekil III. Nonobez ve obez tip II diyabetli hastalarda, çalışma başlangıcında ve tedavi sonrasında HbA_{1c} düzeylerinde oluşan değişiklikler



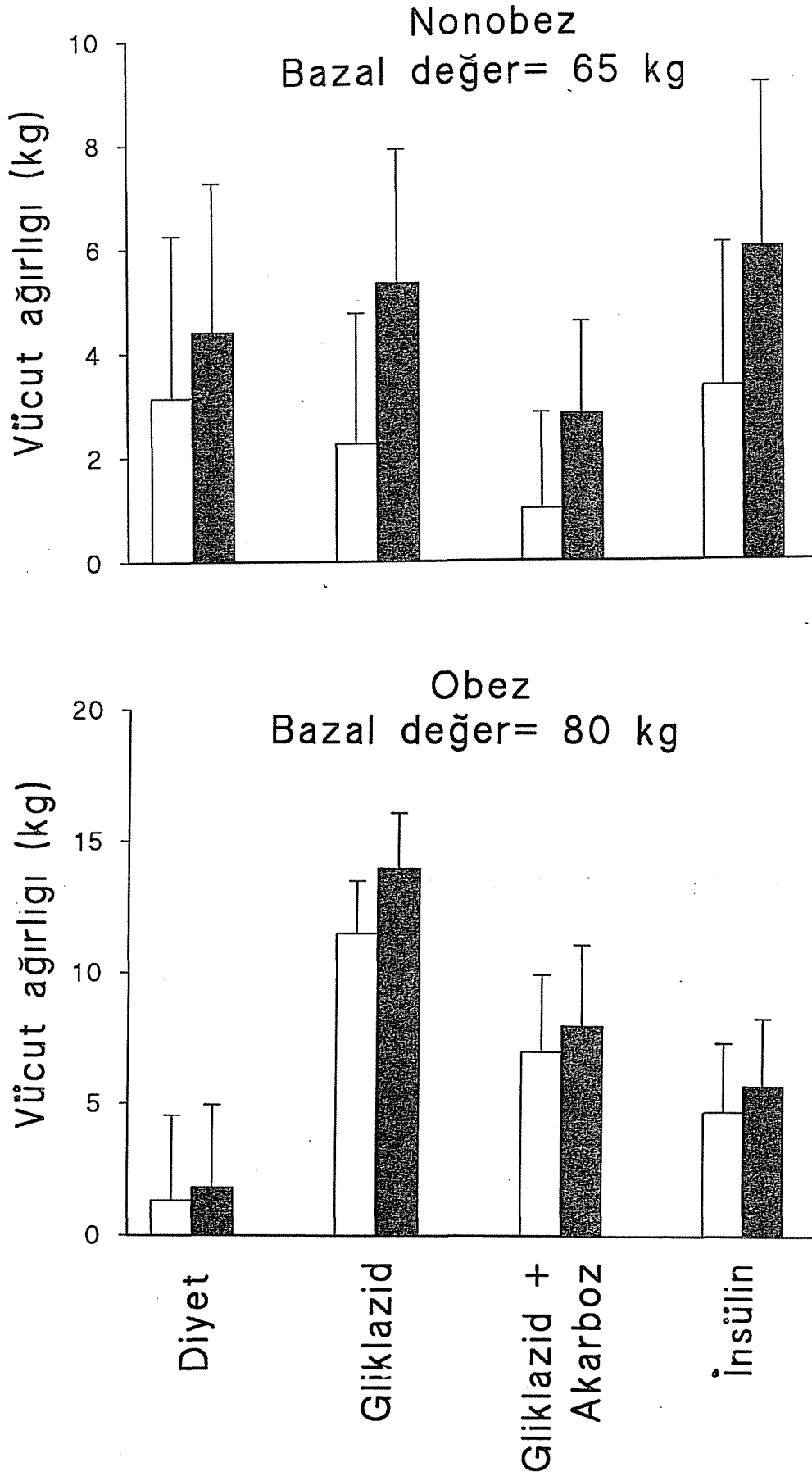
Şekil IV. Nonobez ve obez tip II diyabetli hastalarda, çalışma başlangıcında ve tedavi sonrasında açlık kan insülin düzeyinde oluşan değişiklikler



Şekil V. Nonobez ve obez tip II diyabetli hastalarda, çalışma başlangıcında ve tedavi sonrasında kan C-peptid düzeyinde oluşan değişiklikler



Şekil VI. Nonobez ve obez tip II diyabetli hastalarda, çalışma başlangıcında ve tedavi sonrasında vücut ağırlığında oluşan değişiklikler



5. TARTIŞMA

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diabet polikliniğinde, tip II diabetli 64 hastada, 7 ay süren, prospektif, randomize, müdahaleli çalışmada, hastalar nonobez ve obez tip II diabetli olarak ayrıldı. Her grup, dört alt grup şeklinde (yalnız diyet, diyet+gliklazid, diyet+gliklazid+akarboz, diyet+insülin) sınıflandırıldı. Çalışma süresince hastalar; açlık kan şekeri, HbA_{1c}, insülin ve C-peptid düzeyleri, vücut ağırlığı ve BMI yönünden araştırıldı. Tedavi öncesi, tedavi süresi ve tedavi sonrası değerleri incelendiğinde, tüm gruplarda yukarıdaki parametrelerde belirgin farklılıklar olduğu saptandı.

Tüm gruplar açlık kan şekeri yönünden incelendiğinde; yalnız diyet ile tedavi edilen grupların, ortalama açlık kan şekeri düzeyleri, nonobez tip II diabetli hastalarda tedavi sonrasında, öncesine göre %12.1'lik, obez tip II diabetli hastalarda ise %8.5'luk anlamlı bir artma gösterdi. Nonobez ve obez tip II diabetli hastalarda ortalama açlık kan şekeri düzeyleri, ilaçla tedavi gruplarının tümünde düşme gösterdi. Ancak en belirgin düşüşün gliklazid+akarboz ile tedavi edilen nonobez ve obez hasta gruplarında (%18.5 ve %16.5) olduğu gözlemlendi.

Tüm gruplar HbA_{1c} düzeyleri yönünden incelendiğinde; yalnız diyet ile tedavi edilen grupların ortalama HbA_{1c} düzeyleri, nonobez tip II diabetli hastalarda tedavi sonrasında, öncesine göre %7.49'luk, obez tip II diabetli hastalarda ise %5.17'lik anlamlı bir artma saptandı. Nonobez ve obez tip II diabetli hastalarda ortalama HbA_{1c} düzeyleri, ilaçla tedavi gruplarının tümünde düşme gösterdi. Ancak en belirgin düşüşün, nonobez hastalarda gliklazid ve gliklazid+akarboz ile tedavi gruplarında (%11.8 ve %11.8) olduğu gözlenirken, obez hastalarda ise gliklazid+akarboz ile tedavi edilen grupta (%10.86) olduğu gözlemlendi.

Tüm gruplar açlık kan insülin düzeyleri yönünden incelendiğinde; yalnız diyet ile tedavi edilen grupların ortalama açlık kan insülin düzeyleri, nonobez tip II diabetli hastalarda tedavi sonrasında, öncesine göre %4.78'lik, obez tip II diabetli hastalarda ise %12.16'lık anlamlı bir düşme saptandı. Bu düşmenin obez hastalarda daha belirgin olduğu gözlemlendi. Nonobez ve obez tip II diabetli hastalarda ortalama açlık kan insülin düzeyleri, ilaçla tedavi gruplarının tümünde artma gösterdi. Ancak en belirgin artış, insülin ile tedavi edilen gruplarda (%23.19 ve %18.17) olduğu gözlemlendi. İnsülin düzeylerindeki artışın, obez hastalarda belirgin olarak daha az olduğu saptandı.

Tüm gruplar ortalama kan C-peptid düzeyleri yönünden incelendiğinde; yalnız diyet ile tedavi edilen grupların ortalama C-peptid düzeyleri, nonobez tip II diabetli hastalarda tedavi sonrasında, öncesine göre %14.62'lik, obez tip II diabetli hastalarda ise %19.73'lük anlamlı bir düşme gösterdi. Obez hastalarda düşmenin daha belirgin olduğu gözlemlendi. Nonobez ve obez tip II diabetli hastalarda ortalama kan C-peptid düzeyleri, ilaçla tedavi gruplarının tümünde artma gösterdi. Ancak en belirgin artış, nonobez hastalarda gliklazid+akarboz ve insülin ile tedavi edilen gruplarda (%20.50 ve %20.05) olduğu gözlenirken, obez hastalarda ise en belirgin artışın insülin ile tedavi edilen grupta (%19.51) olduğu saptandı. İnsülin düzeylerindeki artışın, obez hastalarda daha az olduğu gözlemlendi.

Yalnız diyet ile tedavi edilen obez hastalarda kilo artışı gözlenmezken, diğer tüm gruplarda anlamlı kilo artışı saptandı. Nonobez ve obez tüm tip II diabetli hastaların, ortalama vücut ağırlığı değerleri incelendiğinde, en fazla artmanın gliklazid tedavi gruplarında olduğu (%4.57 ve %2.73) belirlendi. İlaçla tedavi edilen gruplar arasında en az artma ise gliklazid+akarboz tedavi grubunda olduğu saptandı.

Yalnız diyet ile tedavi edilen obez hastalarda BMI'inde artış gözlenmezken, diğer tüm gruplarda anlamlı kilo artışı saptandı. Nonobez ve obez tüm tip II diabetli hastaların ortalama BMI değerleri incelendiğinde; en fazla artmanın gliklazid tedavi gruplarında olduğu belirlendi. İlaçla tedavi edilen gruplar arasında en az artma ise gliklazid+akarboz tedavi grubunda olduğu saptandı.

Çalışma sonuçlarımıza göre; açlık kan şekerini normal değerlere yaklaştırmanın, sülfonilüre, akarboz ve insülin tedavisiyle, yalnız diyetle tedavi edilenlere göre daha kolay olduğu görülmektedir. Tip II diabetli 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 muhtemelen hastaların diyet uygulamasını tam anlamıyla gerçekleştirememesi nedeniyle, kilo artışı ve hiperglisemi görüldü. Yapılan diğer bir çok çalışmada da benzer veriler elde edilmiştir.^{8,35}

Karakoç ve arkadaşlarının tip II diabetli hastalarda oral antidiabetik ilaç (OAD) seçim endikasyonunun doğru olup olmadığını araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, OAD başlanan 180 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerle tedavi edilen

hastaların tedavinin başlangıcında obezite sınırları içinde BMI'e sahip oldukları saptanmış. Bu bulgular, tedavi için sülfonilüre grubu OAD'lerin seçiminde sadece hastaların kan şekeri değerleri göz önünde bulundurularak yapıldığı sonucunu düşündürmektedir. Oysa sülfonilüre grubu OAD'lerle, çalışmamızda da olduğu gibi, obezitenin daha da artarak, oluşacak insülin direncinin ihmal edildiği bildirilmiştir. Nitekim bizim çalışmamızda da sülfonilüre grubuna akarboz ilavesiyle nonobez ve obez hastalarda vücut ağırlığındaki artmanın daha aza indirilebildiği gösterilmiştir.⁹¹ Bu nedenle tip II diabetli 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 tip II diabetli randomize ve kontrollü çalışmada, 3 yıl boyunca yeni tanı konmuş 2520 nonobez ve obez tip II diabetli hasta, 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 göstermişlerdir. Vücut ağırlığı, ilaçla tedavi edilenlerde artarken yalnız diyetle tedavi edilenlerde bu durum saptanmamıştır. Açlık kan insülin değerleride ilaçla tedavi edilen gruplarda yalnız diyet ile tedavi edilen gruplara göre artmıştır.⁸ Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Yukarıdaki çalışmadan farklı olarak sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerle tedavi edilen hastalardan bir bölümüne tedavide akarbozun eklenmesiyle sülfonilüre grubunda görülen vücut ağırlığındaki belirgin artma daha da aza indirilmiştir. Özellikle obez hastalarda açlık kan şekeri düzeyleri ve açlık kan insülin değerlerinde, muhtemelen vücut ağırlığındaki daha az değişmeye (obezitenin düzeltilememesine) paralel olarak belirgin iyileşme sağlanamamıştır.

UKPDS tarafından yapılan bir diğer çalışmada diyet, sülfonilüre ve insülinle tedavi edilen 1000'den fazla hastada yalnız diyetle tedavi edilenlerin %83'ü 1 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.⁹²

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 sağlanmıştır. Bu çalışmada da ilaçla tedavi edilen gruplarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi hastaların vücut ağırlıklarında (BMI) belirgin artışın olduğu gözlenmiştir.⁹³

Şimdiye kadar yapılan bir çok çalışmada; tip II diabetli hastaların sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerle tedavisinde, açlık kan şekeri ve HbA_{1c} değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelmenin ve açlık plazma insülin değerlerinde ise yükselmenin olduğu gösterilmiştir.⁹⁴⁻⁹⁶

Bizim yaptığımız çalışmada sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerin nonobez ve obez hastalarda açlık kan şekeri ve HbA_{1c} düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01, p<0.05$) düzeltilmeler 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 çalışmalarda bizim yaptığımız çalışmanın sonuçları ile uyumlu veriler elde edilmiştir.^{8,92,93,96,97}

Sülfonilüre tedavisinde glisemik kontrol sağlanamadığında tedaviye eklenen alfa glukozidaz inhibitörleri ile tokluk kan glukoz değerlerinde 3 mmol/l ve HbA_{1c}'de %0.6'lık bir düşüş sağlanabildiği gösterilmiştir.⁹⁷⁻⁹⁹ Bizim çalışmamızda da akarbozun sülfonilüre grubu oral antidiabetiklere eklenmesiyle tedavi edilen hastalarda, metabolik düzeltilmeyi daha belirgin bir şekilde düzelttiği gösterilmiştir. Diğer bir çok çalışmada da akarbozun sülfonilüre grubu oral antidiabetiklere eklenmesiyle belirgin metabolik düzeltilme sağladığı gösterilmiştir.^{87,101-107}

Hoffmann ve arkadaşlarının yaptığı Essen-II çalışmasında akarbozun diyetten üstün olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁹ Bizim çalışmamızda da akarbozun sülfonilüre grubu oral antidiabetiklere eklenmesiyle, diyetle elde edilen metabolik düzeltilmenin daha belirgin bir şekilde iyileştiği hem obez hem de nonobez hastaların 7 aylık çalışma sonrasındaki açlık kan şekeri ve HbA_{1c} düzeylerindeki iyileşme ile gösterilmiştir.

Birkeland ve arkadaşlarının sülfonilüre ve insülin ile yaptıkları uzun dönem randomize karşılaştırmalı bir çalışmada; HbA_{1c} seviyeleri sülfonilüre ile artarken, insülin tedavisi ile azalmıştır. Ancak insülin tedavisi ile daha fazla kilo artışı görülmüştür.¹⁰⁸ Bizim çalışmamızda açlık kan şekeri ve HbA_{1c} düzeyleri hem insülin hem de sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerle tedavi edilen gruplarda iyileşme gösterilmiştir. İnsülin ile meydana gelen kilo artışı, nonobez ve obez hasta gruplarında, sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerle 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 antidiabetiklerle tedavi edilen gruptan farklı olmadığı gösterilmiştir.⁹³ Bu ve buna benzer bir çok çalışmada, bizim yaptığımız çalışmayla uyumlu veriler elde edilmiştir.¹¹⁰

Bizim çalışmamızda insülinle tedavi edilen hasta gruplarında, sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerle 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 antidiabetiklerle tedavi edilen gruplara göre belirgin iyileşme saptanmıştır.

Sülfonilüre grubu ilaçlarda, kardiyovasküler mortalitenin yüksek olduğu, tartışmalı da olsa gösterilmiştir.¹¹¹⁻¹¹² 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.¹¹³ Bu ilaçlar, glukoz metabolizmasını, öncelikle insülin sekresyonunu stimüle ederek düzeltmektedirler. Bu nedenle bu ilaçlar endojen insülin salınımı yeteneğinde olan hastalarda tedavi edici özelliğe sahiptirler. Bizim yaptığımız çalışmadaki hastalarda görülmemiş olsa da; bu ilaçların deri döküntüsü, hematolojik bozukluklar, kolestatik sarılık gibi ciddi yan etkileri söz konusudur. Yan etkileri insüline göre daha fazladır.

Bazı hastalarda gaz ve şişkinlik nedeniyle, akarboza tahammül edilemediği bilinmektedir.

İnsülin ile yapılan tedavilerde insülin kullanım biçimi henüz netlik kazanmamıştır. Nitekim bizim çalışmamızda da daha az düzelme ve komplikasyonların önlenmesi açısından da daha az etkin olduğu bilinen konvansiyonel tedavi biçimi (günde 1-2 defa uygulana subkutan insülin) kullanılmıştır. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda, yoğun insülin tedavisi, preprandial insülin kullanımı ve sürekli insülin infüzyon pompasının tedavide ne gibi sonuçlar çıkaracağı bilinmemektedir. Ancak DCCT çalışmasında da görülebileceği gibi bu tedavi biçimlerinin daha fazla başarı sağlayacağı tahmin edilmektedir.⁵⁵

Obez hastalarda uygulanan tedavilerin ortalama açlık kan şekeri, HbA_{1c}, insülin ve C-peptid düzeyleri ile vücut ağırlığında daha az düzelme sağladığı gözlenmiştir.⁴ Bu bulgular, obezitenin tedavi programlarında ayrıca dikkat edilmesi gereken bir durum olduğunu

göstermektedir. Bu konuda diyet yanında akarbozunda özellikle sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerle tedavi edilen hastalarda, obezitenin daha da artmasını önleyen bir tedavi aracı olarak kullanılmasının, yararlı olabileceği görüşünü pekiştirdiği gözlenmiştir.

6. SONUÇ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diabet polikliniğinde 1997-1998 yılları arasında, 7 aylık bir zaman diliminde, açlık kan şekeri 140-270 mg/dl aralığında ve yaş ortalaması 50.83 ± 6.88 (yıl ortalaması $\pm$ SD) olan (yaş aralığı 36-66), 34 erkek (12 obez, 18 nonobez), 30 kadın (20 obez, 14 nonobez) toplam 64 diabetli hasta bu çalışmaya alındı.

Açlık kan şekerini 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 muhtemelen hastaların diyet uygulamasını tam anlamıyla gerçekleştirememesi nedeniyle, kilo artışı ve hiperglisemi görüldü. 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 nonobez ve obez hastalarda vücut ağırlığındaki artmanın daha aza indirilebildiği gösterilmiştir. Sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerle tedavi edilen hastalardan bir bölümüne tedavide akarbozun eklenmesiyle sülfonilüre grubunda görülen vücut ağırlığındaki belirgin artma, daha da aza indirilmiştir. Özellikle obez hastalarda açlık kan şekeri düzeyleri ve açlık kan insülin değerlerinde, muhtemelen vücut ağırlığındaki daha az değişmeye obezitenin düzeltilememesine paralel olarak belirgin iyileşme sağlanmamıştır. Akarbozun sülfonilüre grubu oral antidiabetiklere eklenmesiyle tedavi edilen hastalarda, metabolik düzelmeyi daha belirgin bir şekilde düzelttiği gösterilmiştir.

İlaçla tedavi edilen gruplarda, hastaların vücut ağırlıklarında (BMI) belirgin artışın olduğu gözlenmiştir.

Sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerin nonobez ve obez hastalarda açlık kan şekeri ve HbA_{1c} düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$, $p<0.05$) düzelmeler yaptığı görülmüştür. Açlık plazma insülin ve C-peptid değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$, $p<0.05$) artışlar saptanmıştır.

Açlık kan şekeri ve HbA_{1c} düzeyleri hem insülin hem de sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerle tedavi edilen gruplarda iyileşme gösterilmiştir. İnsülin ile meydana gelen kilo

artışı, nonobez ve obez hasta gruplarında, sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerle tedavi edilen gruptan daha fazla olmamıştır. İnsülin ile tedavi edilen grupta, kan şekeri metabolizmasının regülasyonu, yalnız diyet alan gruptan daha üstün olduğu, ancak sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerle tedavi edilen gruptan farklı olmadığı gösterilmiştir. İnsülinle tedavi edilen hasta gruplarında, sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerle 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 antidiabetiklerle tedavi edilen gruplara göre belirgin iyileşme saptanmıştır.

Obez hastalarda uygulanan tedavilerin, ortalama açlık kan şekeri, HbA_{1c}, insülin ve C-peptid düzeyleri ile vücut ağırlığında daha az düzelme sağladığı gözlenmiştir. Obezitenin tedavi programlarında ayrıca dikkat edilmesi gereken bir durum olduğu görülmüştür. Bu konuda diyet yanında akarbozunda özellikle sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerle tedavi edilen hastalarda, obezitenin daha da artmasını önleyen bir tedavi aracı olarak kullanılmasının yararlı olabileceği görüşünü pekiştirdiği görülmüştür. Tip II diabetli 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.

Sonuç olarak; 7 aylık bu çalışmada, gliklazid, gliklazid+akarboz ve insülin tedavisinin, yalnız diyet ile tedaviden daha etkili olduğu görüldü. Fakat çalışmamızda, ilaçlar arasında metabolik bozuklukların düzeltilmesi açısından öncelikli olmaya hak kazandıracak önemli bir farklılık ortaya çıkmamıştır. Ancak kesin bir yargı için daha uzun süreli ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

TİP II DİABETLİ HASTALARDA; DİYET, SÜLFONİLÜRE GRUBU ANTİDİABETİK VE İNSÜLİN TEDAVİSİNİN KAN ŞEKERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diabet polikliniğinde 1997-1998 yılları arasında, 7 aylık bir zaman diliminde, tip II diabetes mellitusda normal kan şekeri düzeyini sağlayıp, diabetin erken ve geç komplikasyonlarını önlemek, yalnızca diyet tedavisinden daha iyi olan esas ilacı değerlendirmek amacıyla yaş ortalaması 50.83 ± 6.88 (ortalama $\pm$ SD) olan, 34'ü erkek (12 obez, 18 nonobez) ve 30'u kadın (20 obez, 14 nonobez) olmak üzere toplam 64 diabetli hasta bu çalışmaya alındı. Tüm hastaların anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Sabah aç olarak alınan venöz kan örneklerinden; hemoglobin, beyaz küre, hematokrit, sedimentasyon, açlık kan şekeri, karaciğer enzimleri, BUN, kreatinin, Hb A_{1c}, açlık kan insülini ve C-peptid düzeyleri ölçüldü. BMI, vücut ağırlığının, vücut yüzeyine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı.

Nonobez ve obez tip II diabetli hasta grupları, ortalama açlık kan şekeri düzeyleri ve HbA_{1c} yönünden değerlendirildiğinde, diyetle tedavi edilen gruplara göre, ilaçlarla tedavi edilen gruplarda belirgin bir iyileşme görüldü ($p < 0.01$). Nonobez ve obez tüm tip II diabetli hastaların ortalama açlık kan şekeri düzeyleri incelendiğinde, en fazla iyileşmenin gliklazid+akarboz tedavi gruplarında olduğu gözlemlendi. Yalnız diyet ile tedavi edilen grupta, ortalama açlık kan şekeri ve HbA_{1c} düzeyleri, tedavi sonrasında anlamlı olan bir artma gösterdi ($p < 0.05$). Nonobez ve obez tüm tip II diabetli hastaların ortalama HbA_{1c} düzeyleri incelendiğinde, en fazla düşmenin gliklazid+akarboz ve gliklazid tedavi gruplarında olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Nonobez ve obez tip II diabetli 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 artma görüldü ($p < 0.05$). Yalnız diyet ile tedavi edilen grupta, ortalama insülin ve C-peptid düzeylerinde, tedavi sonrasında anlamlı bir düşme saptandı ($p < 0.05$). Nonobez ve obez tüm tip II diabetli hastaların, ortalama

açlık insülin ve C-peptid düzeyleri incelendiğinde, en fazla artmanın insülin tedavi gruplarında olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

Yalnız diyet ile tedavi edilen obez hastalarda kilo artışı gözlenmezken, diğer tüm gruplarda anlamlı kilo artışı saptandı. Nonobez ve obez tip II diabetli hastalardan, yalnız diyet ile tedavi edilenler, ilaçlarla tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve 7 aylık tedavi sonrasında, ilaçlarla tedavi edilen grupların ortalama vücut kitle indeksi değerlerinde belirgin bir artma görüldü ($p<0.01$). Nonobez ve obez tüm tip II diabetli hastaların ortalama vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değerleri incelendiğinde, en fazla artmanın gliklazid tedavi gruplarında olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak; 7 aylık bu çalışmada, gliklazid, gliklazid+akarboz ve insülin tedavisinin, yalnız diyet ile tedaviden daha etkili olduğu görüldü. Fakat çalışmamızda, ilaçlar arasında metabolik bozuklukların düzeltilmesi açısından öncelikli olmaya hak kazandıracak önemli bir farklılık ortaya çıkmamıştır. Ancak kesin bir yargı için daha uzun süreli ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Özer E. Diyabet eğitimi ve önemi. Aktüel Tıp Dergisi 1996;1(8):566-9.
2. Gürlek A. Diabetes mellitus: tipleri, sınıflandırması ve tanısı. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K (ed). Temel İç Hastalıkları, Güneş kitabevi, Ankara, 1997; 2:1-16.
3. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation and products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. N Eng J Med 1988;318:1315-9.
4. Jones DB, Gill GV. Management of NIDDM. Pickup J, Williams G (eds). Diabetes, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, 1997;1: units 17.10-17.11.
5. Kutlu M. İnsüline bağımsız (NIDDM=TipII DM) diabetes mellitus etyopatogenezi. Aktüel Tıp Dergisi 1996; 1(8):550-5.
6. Büyükdevrim S. Diabetes mellitus. Atamer T, Kaysı A (ed). İç Hastalıkları, Nobel kitabevi, İstanbul, 1992;1:190-206.
7. Groop LC. Early metabolic abnormalities in NIDDM. Diabetes Rev Int 1995; 4:9-12.
8. 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
9. Yılmaz C. Tip II Diabetin medikal tedavisi. Aktüel Tıp Dergisi 1996;1(8):560-5.
10. Sayınalp S. Diabetes mellitus tedavisi. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K (ed). Temel İç hastalıkları, Güneş kitabevi, Ankara, 1997; 2:5-16.
11. Keen H, Barnes DJ. The OGTT and its interpretation. Pickup J, Williams G (eds). Diabetes, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, 1997;1: unit 2.4.
12. Bonadonna R, Groop L, Kraemer N, DeFronzo RA, Obesity and insulin resistance in man. A Dose Response Study. Metabolism, 1990;39:452-9.
13. Howell SL. The biosynthesis of insulin. Pickup J, Williams G (eds). Diabetes, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, 1997;1: units 8.2-8.3.
14. Oefsky JM. Diabetes mellitus (Type II): Etiology and Pathogenesis. De Groot LJ (ed), Endocrinology, WB Saunders, Philadelphia, 1995;1436.
15. Williams G. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1994;343:95-100.

16. Sherwin RS. Diabetes mellitus. Bennet JC, Plum F (eds), Cecil's Textbook of Medicine, 20th ed, WB Saunders, Philadelphia, 1996:1258-77.
17. Gatling W, Houston AC, Hill RD. An epidemiological survey: the prevalence of diabetes mellitus in a typical English community. J Roy Coll Phys Lond 1985;4:248-50.
18. Kutlu M. Tip II Diabetes mellitus tedavisi. Aral Y, Ünüvar N (ed), .Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklarında Temel Tedavi. Bilimsel tıp yayınevi, Ankara, 1998;255-75.
19. Keen H. İnsulin resistance and the prevention of DM. N Eng J Med 1994;331:1224.
20. Karam JH. Diabetes Mellitus&Hypoglicemia. Tierney L, McPhee SJ, Papadakis MA (eds). Current Medical Diagnosis & Trearment, 33rd ed, Lange Medical, Norwalk, 1994; 977-1008.
21. Hattersley AT, Tattersall RB. Maturity-onset diabetes of the young, terminology and definition. Pickup J, Williams G (eds). Diabetes, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, 1997;1: unit 22.2.
22. DeFronzo RA, Ferrannini E. Syndrome of insulin resistance. Diabetes care 1991;14:173-94.
23. Tattersall RB, Mansell PJ. Maturity-onset type diabetes of the young (MODY): one condition or many? Diabet Med 1991; 8: 402-10.
24. Fajans SS. Maturity-onset type diabetes of the young. Diab Netab Rev 1989;5:579-606.
25. DeFronzo RA. The triumvirate: Beta-cell,muscle,liver: a collusion responsible for NIDDM.Diabetes 1981;37:667-87.
26. Defronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. Diabetes Care 1992;15(3):318-68.
27. Burtis CA, Ashwood ER. Diabetes mellitus. Davis B, Sacks MB (eds), Tietz's Textbook of Clinical Chemistry, 2nd ed, WB. Saunders, Philadelphia,1994:928.
28. Alberti KGMM, Gries FA. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: A concensus view. Diabetic Medicine 1988;5:275-81.
29. World Health Orginization Group. Diabetes mellitus. WHO Tech Rep Ser 1985;727:1-113.
30. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other cathegories of glucose intolerance. Diabetes 1979;28:1039.
31. Bennet PH. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Khan CR and Weir GC (eds), Joslin's Diabetes Mellitus, Lea and Febiger, Philadelphia, 1994;1993.

32. Fajans SS. Diabetes mellitus: classification and testing procedures. *Endocrinology*, De Groot J (ed), WB Saunders, Philadelphia, 1989;1346.
33. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. *Williams' Textbook of Endocrinology*. Wilson JD, Foster DW (eds), WB Saunders, Philadelphia, 1992:1255.
34. Foster DW. Diabetes mellitus. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed, .Mc Graw-Hill, New York, 1998;2:2060-80.
35. Lean MJ, Anderson A. Clinic strategies for obesity management. *Diabet Med* 1988;5:515-20.
36. Gerbitz KD. Does the mitochondrial DNA play a role in the pathogenesis of diabetes. *Diabetologia* 1992;35:1181-6.
37. Leathey JL, Boyd AE. Diabetes genes in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;328:56-.
38. Gündoğdu S, Açıbay Ö. Tip II diyabetin evreleri ve takip kriterleri. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996;1(8):557-9.
39. Mimura K, Umeda F, Hiramatsu S, et al. Effects of a new oral hypoglycemic agent (CS-045) on metabolic abnormalities and insulin resistance in type II diabetes. *Diabetic Med* 1994;11:685-91.
40. Zimmet P. Challenges in diabetes epidemiology from West to rest. *Diabetes Care* 1992;15:232-52.
41. Knowler WC, Narayan KMV, Hanson RI, Nelson RG, Bennet PH; et al. Preventing non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1995;44:483-8.
42. Keen H, Barnes D.J. Glycaemic criteria for the diagnosis of diabetes and IGT. Pickup J, Williams G (eds), *Diabetes*, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, 1997;1: units 2.3-2.4.
43. Thomas HA, Lean MEJ. Diet in NIDDM. Pickup J, Williams G (eds), *Diabetes*, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, 1997;1: units 37.1-37.15.
44. McCance DR, Ritchie CM, Kennedy L. Is HbA_{1c} measurement superfluous in NIDDM? *Diabetes Care* 1988;11:512-14.
45. Pickup J. Fructosamine and glycated albumin. Pickup J, Williams G (eds), *Diabetes*, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, 1997;1: units 30.11-30.12.
46. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA_{1c}, glycated albumin and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care* 1995;18:440-6.

47. Howell SL The insulin storage granule. Pickup J, Williams G (eds), Diabetes, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, 1997;1: units 8.3-8.6.
48. Halban P. Proinsulin processing in the regulated and the constitutive secretory pathway. *Diabetologia* 1994; 37 (Suppl. 2):65-72.
49. Ashcroft SJ, Bunce J, Lowry M, Hanson SE, Hedekov CJ. The effects of sugars on proinsulin biosynthesis. *Biochem J* 1978;174:517-26.
50. Hutton JC. Insulin secretory granule biogenesis and the proinsulin-processing endopeptidases. *Diabetologia* 1994;37 (Suppl.2):48-56
51. D'Antonio J, Ellis D, Doff B, et al. Diabetes complications and glycemic control. *Diabetes Care* 1988;11:567.
52. Kamel N. Diabetli hastalarda eğitim, diyet, egzersiz ve oral antidiabetik tedavi. *Türkiye Tıp Dergisi* 1996;3(1-ek):7-26.
53. Alberti KGMN, Gries FA, Jervell J, Krans HMJ. For the European Policy Group: A desktop guide for the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. An update. *Diabetic Med* 1994;11:899-909.
54. Lean MEJ, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss, and prognosis in NIDDM. *Diabet Med* 1989;7:228-33.
55. 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.
56. Lebovitz HE. Oral antidiabetic agents. Ronald CK, Gordon CW (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*, 13th ed, Lea & Febiger, Philadelphia, 1994:508-30.
57. Reaven GM, Lardinois CM, Greenfield MS, Schwartz HC, Vreman HJ. Effect of acarbose on carbohydrate and lipid metabolism in NIDDM patients poorly controlled by sulfonylureas. *Diabetes Care* 1990;13:541-9.
58. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with NIDDM. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Int Med* 1994;121:928-35.
59. Spengler M, Cagatay M. The use of acarbose in the primary care setting: evaluation of efficacy and tolerability of acarbose by postmarketing surveillance study. *Clin Invest Med* 1995;18:325-31.

60. Groop LC. Choice of sulphonylureas. Pickup J, Williams G(eds). Diabetes, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, 1997;1: units 38.7-38.8.
61. Tan MH. Diabetes health care delivery worldwide: a guided tour, international. Diabetes monitor 1996;8(1):1-7.
62. Erdoğan G. Diabetes mellitus'un tedavisi. Türkiye Tıp Dergisi. 1996;3: (1-ek):3-5.
63. Josephkutty S, Potter JM. Comparison of metformin and tolbutamide in elderly diabetic patients. Diabetic Med 1990;7:510-4.
64. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. Diabetes Care 1992;15(6):737-54.
65. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. Diabetes Care 1992;15(6):755-72.
66. Bressler R, Johnson D. New pharmacological approaches to therapy of NIDDM. Diabetes Care 1992;15(6):792-804.
67. Rachman J, Turner RC. Drugs on the horizon for treatment of type II diabetes. Diabetic Med 1995;12:467-8.
68. Consensus Statement. The pharmacological treatment of hyperglisemia in NIDDM. Diabetic Care 1996;19(Suppl. 1):54-61.
69. Groop LC, Ratheiser K, Luzi L, et al. Effect of sulfonylurea on glucose-stimulated insulin secretion in health and non-insulin dependent diabetic subjects: a dose response study. Acta Diabetol 1991;28:162-8.
70. Guillausseau PJ. Monitoring of metabolic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus on oral hypoglycaemic agents: value of evening blood glucose determination. Diabet Med 1997;14(9):798-802.
71. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride: A review of its use in the management of type II diabetes mellitus. Drugs 1998;55(4):563-84.
72. Çömlekçi A, Yeşil S. Oral antidiabetik ajanlar. Galenos 1997;1:27-30.
73. Gerich JE. Oral hypoglycemic agents. N Engl J Med 1989;1231-9.
74. Edelman SV. New oral antidiabetic agents for the prevention and management of NIDDM. Internet Diabetes Monitor 1996;8:1-8.
75. Melander A. Oral antidiabetic drugs: an overview. Diabet Med 1996;13(9 Suppl 6):143-7.
76. Purnell JQ, Hirsch IB. New oral therapies for type II diabetes. Am Fam Physician 1997; 56(7):1835-42.

77. Edelman SV. Type II diabetes mellitus. *Adv Intern Med* 1998;43:449-500.
78. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Oral antidiabetic agents. A guide to selection. *Drugs* 1998;55(2):225-36.
79. Wolffenbuttel BH, Graal MB. New treatments for patients with type II diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1996;72(853):657-62.
80. Groop LC, Pelkone R, Koskimies S. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1986; 9:129-33.
81. Clarke BF, Compbell IW. Comparison of metformin and chlorpropamide in non-obese maturity onset diabetics uncontrolled by diet. *BMJ* 1977; 2:1576-8.
82. Scheen AJ. Drug treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the 1990s: Achievements and future developments. *Drugs* 1997;54(3):355-68.
83. McFarland KF. Type II diabetes: stepped-care approach to patient management. *Geriatrics* 1997;52(10):22-26.
84. Jennings PE. Oral antihyperglycaemics. Considerations in older patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs Aging* 1997;10(5):323-31.
85. Birkeland KI, Furuseth K, Melander A, Mowinckel P, Vaaler S. Long term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide. *Diabetes Care* 1994;17:45-9.
86. Başkal N. Diabetes Mellitus'un tedavisinde insülin. *Türkiye Tıp Dergisi*. 1996;3(1-ek):27-37.
87. Ertürk E, İmamoğlu Ş. İnsülin tedavisi prensipleri. *Galenos* 1997;1:4-7.
88. Zinman B. The physiologic replacement of insulin. *N Engl J Med* 1989;321(6):363-70.
89. Groop LC. Insulin treatment regimens in NIDDM. Pickup J, Williams G (eds). *Diabetes*, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, 1997;1: units 38.13-38.14.
90. Trznadel-Morawska I, Malecki M, Sieradzki J. Estimation of different models of insulin therapy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Przegl Lek* 1997;54(5):308-13.
91. Karakoç A, Yılmaz M, Yetkin İ. Tip II diabetes mellituslu hastalarda oral antidiabetik ilaç seçimi: Endikasyonlar doğru mu? 34. Ulusal diabet kongresi ve 3. uluslararası obezite sempozyumu. Ankara 1998;141.

92. 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.
93. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991;34:877-90.
94. Soonthornpun S, Rattarasarn C, Thamprasit A, Leetanaporn K. Effect of acarbose in treatment of type II diabetes mellitus: a double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai* 1998; 81(3):195-200.
95. Gudat U, Bungert S, Kemmer F, Heinemann L. The blood glucose lowering effects of exercise and glibenclamide in patients with type II diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998;15(3):194-8.
96. Multi-centre study: UK Prospective study of therapies of maturity onset diabetes. Effect of diet, sulfonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year. *Diabetologia* 1983;24:404.
97. 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.
98. Sakamoto N, Uno T. Oral hypoglycemic agents. *Nippon Rinsho* 1997;55:94-8.
99. Johnson PS, Coniff RF, Hoogwerf BJ, et al. Effects of the carbohydrate inhibitor miglitol in sulfonylurea treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:20-9.
100. Edelman SV. New oral antidiabetic agents for the prevention and management of NIDDM. *Int Diab Monitor* 1995;8(4):1-8.
101. 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.
102. Düzçeker Ö, Sermez Y, Cankurtaran C. Alfa glukozidaz inhibitörü akarbozun tip II diabetes mellitus tedavisindeki etkinliği. *Ulusal Diabet Kongresi. Kayseri, 1995:119.*
103. Dağ A, Örük G, Yıldırım Y. Tip II diabetes mellitusun tedavisinde akarbozun etkinliği. *Ulusal Diabet Kongresi. Kayseri, 1995:124.*

104. May C. Efficacy and tolerability of stepwise increasing dosage of acarbose in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus, treated with sulfonylureas. *Diabetes Stoffwechsel* 1995;4:3.
105. 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.
106. Bayraktar M, Adalar N, Van Thiel DH. A comparison of acarbose versus metformin as an adjunct therapy in sulfonylurea treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:252.
107. 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.
108. 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.
109. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med* 1997;103(6):483-90.
110. Costa B, Pinol C. Acarbose in ambulatory treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus associated to imminent sulfonylurea failure: a randomised-multicentric trial in primary health-care. Diabetes and Acarbose Research Group. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 38(1):33-40.
111. Simits P, Bijlstra PJ, Russel FG, Lutterman JA, Thien T. Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;31:55-9.
112. 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 sulfonylurea or insulin therapy in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(5):810-5.
113. Matthew JO. Diabetes mellitus and related disorders. Charles FC, Hans HL, Keith FW (eds). *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 29thed, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998;396-411.