

Erişkin Tipi Diabetes Mellitusda Sekener Sulfonylüre Yetersizliği ve Tedavisi

Doç.Dr.Dr.Zeynel BEYHAN*,
Uzm.Dr.Arif YÖNEM**
Uzm. Dr. Ahmet ERDİL"

Erişkin tip diabetes mellitus (insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus=İBODM) çoğu batı toplumlarında %3-6 görülme sıklığıyla, oldukça yaygın bir hastalıktır (1-3). Bu sıklık bazı toplumlarda ve yaşla beraber daha da artmaktadır.

İBODM, genelde insüline bağımlı diabetes mellitustan daha kolay kontrol edilebilir gibi görünse de tedavide bazı sorunlar oluşturur (4,5). İBODM'da önerilen başlangıç tedavisi diyet ve egzersizdir (1). Eğer bu yaklaşım yeterli glisemik kontrolü sağlayamazsa, tedaviye sıklıkla sulfonylüre grubu ilaçlar eklenmektedir. Sulfonylüre grubu ilaçların yetersiz kaldığı durumlarda genellikle insülin tedavisine başlanılmaktadır (1,4,6).

Sulfonylüre grubu ilaçların uygulanmasında, başlangıçta bile, hastaların %25-30 kadarında cevap alınmamaktadır (1,5). Bu başlangıç cevapsızlığı primer sulfonylüre yetersiz olduğuna karar verebilmek için ne kadar süreyle kullanılmıyolması gerektiği konusunda görüş birliği yoktur. Primer sulfonylüre yetersizliği sıklıkla, bu ilaçların kullanılacağı hastaların uygun seçilememesinden ileri gelmektedir (5).

Başlangıçta sulfonylüre grubu oral hipoglisemik ilaçlara uygun cevap alınan (glisemik kontrol sağlanan) hastaların, çeşitli yazarlara göre değişmekle beraber, her yıl %5-10 kadarında cevapsızlık meydana gelmektedir (1,2,4,7,8). Bu duruma sekonder sulfonylüre yetersizliği denmektedir. Beş yıldan sonra sulfonylüre grubu ilaçlara hastaların ancak %50'si cevap verebilmektedir. Sekonder sulfonylüre yetersizliğinin İBODM'lu hastalarda kaçınılmaz bir fenomen olup olmadığı konusu bilinmemektedir.

Bu yazımızda 1985-1993 yıllarına alt literatür gözden geçirilerek, konuyla ilgili elde edilen bilgiler özetlenerek sunulmuştur. Ülkemizde bu konuyla ilgili literatüre rastlanılamamıştır.

SULFONİLÜRE GRUBU İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Sulfonylüre grubu oral antidiyabetikler, hipoglisemik etkilerini pankreas ve pankreas dışı dokular üzerinden oluştururlar. Ancak en önemli etkileri pankreas dokusuna olanlardır. Yapılan çalışmalarda pankreasın p hücreleri üzerinde sulfonylüre reseptörleri tespit edilmiştir. Bu reseptörler hücre zarında, ATP-duyarlı potasyum kanallarının bir parçası olarak veya onunla yakın ilişki halinde bulunmaktadır (8-10,5).

Sulfonylüre grubu ilaçlar bu reseptörlere bağlandığında, ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının elektriksel aktivitesini inhibe eder. Böylece potasyum hücre dışına çıkamaz ve hücre membran potansiyeli azalır, voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılarak hücre içine kalsiyum girer. Hücre içi kalsiyum artışı, birtakım intrasellüler reaksiyonları başlatıp, sonunda insülin eksositozunu gerçekleştirir (11,12).

Sulfonylüre grubu ilaçlar insülin sentezini uyarmazlar, sentezlenmiş insülinin sekresyonunu artırır. O halde etki gösterebilmesi için pankreas p-hücrelerinin fonksiyonlarını belli ölçüde koruyup olmaları gerekir (2,3,5,10). Sulfonylüre grubu ilaçların, bütün çalışmalarda olmamakla beraber, pankreastan glukagon salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir (2,7,10). Ancak İBODM'da bu etkinin mekanizması ve glisemi kontrolündeki önemi bilinmemektedir. Sulfonylüre grubu ilaçların, deneysel çalışmalarda somatostatin sekresyonunu stimule ettiği gösterilmiş olmakla beraber, bu durumun glisemi regülasyonundaki rolü bilinmemektedir (10).

Sulfonylüre grubu ilaçların ekstrapankreatik etkileriyle de glisemi regülasyonunda rol oynadığı görüşü çok tartışmalıdır (1,2,5,8-10). Çünkü sulfonylürelerin pankreası tahrip edilmiş deney hayvanlarında veya insüline Bağımlı Diabetes Mellitus (=İBDM)'da etkisiz olduğunu gösteren çalışmaların yanısıra, İBODM'da uzun

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi
Endokrinoloji BD,

** Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD, ANKARA

sürelili kullanımda, plazma insülin düzeyini etkilemekle zsin, glisemiyi kontrol ettiğine ilişkin raporlar da mevcuttur (2,8-10).

Sülfonilüre grubu ilaçların hücrelerin insüline duyarlılığını artırmak, postreseptör olayları düzeltmek, insülin reseptör bağlanmasına katkıda bulunmak, hepatik glukoz yapımını ve hepatik insülin ekstraksiyonunu azaltmak gibi etkileri olduğu ileri sürülmüş, ancak bunların doğruluğu tam olarak gösterilememiştir (8,9,13,14, 1,4,5).

SEKONDER SÜLFONİLÜRE YETERSİZLİĞİNİN SEBEPLERİ

Sekonder sülfonilüre yetersizliğinin değişik sebepleri vardır. Bunların bir kısmı saptanabilir ve geri dönüşlü iken, olguların çoğunda nedenler aydınlatılamamıştır. Örneğin ağır bir enfeksiyon, miyokard infarktüsü, travma, cerrahi hastalıklar, gizli inleksiyonlar, tlotoksikoz, hiperglisemi yapan ilaçlar (glukokortikoidler, tiazid diüretikleri, p-blokerler vs.), yan etki nedeniyle ilacın kendisine uyumsuzluk, diyete uymama ve kilo alma gibi nedenler saptanabilen ve düzeltilebilen sekonder sülfonilüre yetersizliği nedenleridir.

ikinci grupta, yani saptanamayan ve geri dönüşlü olmayan sebepler arasında, en önemli yeri pankreas p-hücrelerinin yorgunluğu tutmaktadır. Sülfonilüre grubu ilaçların uzun süre kullanımının p hücrelerinin İV tolbutamide akut cevabında azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (15). Bu cevapsızlık, kullanılmakta olan ilacın kısa süre kesilmesiyle düzeltilebilmektedir.

Sekonder sülfonilüre yetersizliğinde ilaç toleransı veya taşıflaks olup olmadığı belirlenememiştir. Sülfonilüre grubu ilaçları aralıklarla uygulamanın sekonder yetersizliği önlemede faydalı olup olmayacağı konusu bilinmemektedir (5).

Sekonder sülfonilüre yetersizliği İBODM tedavisinde sık karşılaşılan bir sorundur. Sıklığı dabetin süresiyle orantılıdır (5,8,10). Hem hasta hem de hastalıkla ilgili faktörler sekonder sülfonilüre yetersizliği oluşmasından sorumludur. Her ne kadar diyete uyumsuzluk önemli bir faktör ise de, hastalığın kendisiyle ilgili faktörler, sülfonilüre grubu ilaçlara cevabı belirleyen majör faktörlerdir (2,3,58,10). Retrospektif bir çalışmada, uygulanan tedavi ne olursa olsun, kan glukoz düzeyinin yılda 0.25 mM (=5 mgr) artış gösterdiği tespit edilmiştir (10).

p-hücre fonksiyon azalması otoimmün hastalıklı ve organ spesifik otoantikörleri bulunan kadınlarda sıklıkla gözlenmektedir, p hücre fonksiyon kaybı İBDM'da olduğundan daha yavaş gelişmektedir. Bundan dolayı sülfonilüre grubu ilaçlara kötü cevap oluşmasında p-hücre fonksiyon kaybı dışında nedenler de katkıda bulunuyor olmalıdır (3,5,8,10).

Tablo 1. Primer ve sekonder sülfonilüre yetersizliği nedenleri

- A. Primer Sülfonilüre Yetersizliği
 1. Katabolik, insülin yetersizliği olanı uygunsuz hastaya verilmesi
 2. Diyete primer uyumsuzluk (psödosülfonilüre yetersizliği)
- B. Sekonder Sülfonilüre Yetersizliği
 1. Araya giren hastalıklar
 - a. Miyokard infarktüsü
 - b. Cerrahi hastalıklar
 - c. Gizli enfeksiyonlar
 2. İlaçlar
 - a. Glukokortikoidler
 - b. Tiazid diüretikleri
 - c. p blokerler
 - d. Nikotik asid
 3. Sülfonilüre grubu ilaçlara uyumsuzluk
 4. Bireysel uyumsuzluk ve kilo alma
 5. Kronik sülfonilüre kullanımı sonucu taşıflaksi (?)
 6. Pankreas b-rücelemin sekresyon kapasitesinin tükenmesi

Sekonder sülfonilüre yetersizliğiyle ilgili bir çalışmada, %43 oranında hepatik ve perilerik insülin rezistansı, %13 oranında p-hücre fonksiyon kaybı sorumlu tutulurken, %44 olguda sekonder yetersizliğin sebebi aydınlatılamamıştır (10). Bu çalışmaya göre hastalığın süresiyle birlikte giderek artan insülin rezistansı, sekonder sülfonilüre yetersizliğinin en önemli nedeni olarak görülebilir (10).

Uzun süreli sülfonilüre kullanımıyla ilaca karşı direnç ve bundan dolayı sülfonilüre yetersizliği olduğu ileri sürülmüştür (10). Bir çalışmada, oral tolazamid kullanmakta olan hastalara iv. tolbutamid uygulandığında, bu ilacın insülin salgılatıcı etkisinde azalma gözlenmiş, bu değişiklik oral ilacın kesilmesiyle düzelmiştir (15). Ancak böyle bir sülfonilüre rezistansının klinik önemi bilinmemektedir. Çünkü kronik sülfonilüre kullanımına ara verildiğinde yllsemik kontrolde belirgin bir bozulma meydana yelmektedir. Bu durum uzun süreli kullanımda da sülfonilürelerin etkisinin devam ettiğini göstermektedir.

Hipergliserninin bizzat kendisi çeşitli mekanizmalarla sülfonilüre yetersizliği meydana getirebilir. Hiperglisemiye bağlı olarak mide motilitatesinin ve mide boşalmasının azaldığı, bunun sonucunda, sülfonilüre grubu ilaçların emiliminde gecikme olduğu ileri sürülmüştür (16). Yine hiperglisemini dokuların insülin rezistansını ve b-hücre disfonksiyonunu artırır (17,18). Deneysel çalışmalarda, hiperglisemlin florizinle düzeltilmesi, dokuların insülin rezistansında azalmaya ve B hücrelerinden insülin sekresyonunu artmaya yol açtığı gösterilmiştir (17,18).

SEKONDER SÜLFONİLÜRE YETERSİZLİĞİ TANISI NE ZAMAN KONULMALIDIR?

Sekonder sülfonilüre yetersizliği tanısı ne zaman konulmalıdır? Bu sorunun bütün yazarlarca kabul edilen ortak bir cevabı yoktur (5,10). Bazı yazarlar maksimal dozda sülfonilüre grubu oral antidiabetik alan ve uygun diyet yapan hastalarda, açlık glisemisinin %180 mg'dan yüksek kalması durumunda sekonder sülfonilüre yetersizliği tanısını kullanmayı önermektedir. Başka yazarlar ise, aynı şartlarda, açlık glisemisinin %144 mgr'dan yüksek olması durumunda sekonder sülfonilüre yetersizliği denmesini önermektedirler (5,10).

SEKONDER SÜLFONİLÜRE YETERSİZLİĞİNİN TEDAVİSİ

Sekonder sülfonilüre yetersizliği oluşmuş İBODM-'lu hastaların nasıl tedavi edileceği konusunda görüş birliği yoktur. Böyle bir durumda insülin tedavisine mi geçilmeli, sülfonilüre grubu ilaca metformin mi eklenmeli, yoksa bunların kombinasyonu mu yapılmalı? Bu soruların herkesçe benimsenen ortak cevapları yoktur.

Sülfonilüre grubu ilaçların etkinliği, insülinde de olduğu gibi diyetle uyulmadığında veya fiziksel aktivitede belirgin azalma olduğunda, son derece azalır. O halde diyet ve kilo vermenin çok iyi takibi gerekir. Özellikle ideal vücut ağırlığının %50'sinden daha ağır olanlarda çok düşük kalorili diyet uygulanması önerilmektedir. Çoğu zaman diyet ve egzersizle tatmin edici sonuç alınmamakla beraber, sekonder sülfonilüre yetersizliği tedavisinde ilk aşamada bunlar yeniden ve daha sıkı olarak gözden geçirilmelidir.

Farklı bir sülfonilüre grubu ilaca geçmek, hatta birinci kuşaktan ikinci kuşak sülfonilüreye geçmek olguların çoğunda etkisizdir. Buna rağmen böyle bir yaklaşım uygulanabilir ve yazarların çoğuna göre, %5-10 olguda olumlu cevap alınabilir. Özellikle, hastaları insülin kullanmanın gerekliliğine inandırmak için başka bir sülfonilüre grubu ilaç 4-8 hafta süreyle denenebilir (5).

Sekonder sülfonilüre yetersizliğinde a-glukozidaz inhibitörlerle de kullanılabilir (5,10). Halen bunlardan

Tablo 2. Sekonder sülfonilüre yetersizliğinde tedavi seçenekleri

1. Diyet, egzersiz ve kilo verme gibi yaklaşımların yeniden gözden geçirilmesi
2. Başka bir sülfonilüreye geçilmesi (Cevap oranı %5-10'dur)
3. Glukozidaz inhibitörlerle veya metformine geçilmesi ya da bunların kombine olarak uygulanması
4. insülin tedavisi
 - a. Sabah tek doz orta/uzun etkili insülin tedavisi
 - b. Akşam tek doz orta/uzun etkili insülin tedavisi
 - c. Sabah-akşam orta etkili insülin tedavisi
 - d. Gerekli oldukça bunlara regüler insülin eklenmesi
5. Kombine insülin+sülfonilüre tedavisi

akarboz ve miglitol mevcut olup, barsaktan karbonhidrat emilimini geciktirmek ve böylece postprandial hipergüsemiyl azaltmak yoluyla etkili olurlar. Tek başlarına kullanılan a-glukozidaz inhibitörlerle HbA1c düzeylerini %0.5-1.0 oranında azaltabilmektedir. Ancak bu ilaçların gastrointestinal yan etkileri fazladır.

Sekonder sülfonilüre yetersizliğinde tedavi için sülfonilüreye metformin eklenmesi de bir seçenek olabilir. Metformin A.B.D.'de klinikte kullanılmamakla beraber, Avrupa ve ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu şekil tedavinin tatminkar sonuç verdiği söylenemez.

İNSÜLİN TEDAVİSİ

İBODM'da hiperglisemi, karaciğerde bazal glukoz yapımının artışı ve dokuların glukoz kullanımındaki azalma sonucu meydana gelmektedir. Bu durum, disfonksiyone ve dissenkronize insülin salgılanmasıyla ve neticede nisbi veya mutlak insülin eksikliğiyle daha da belirgin hale gelmektedir (5,10,19,20).

insülin tedavisiyle plazma glukozu azaltıldıkça hastalığın fizyopatolojik sonuçları iyileşmektedir, insülin uygulamasıyla, kendi reseptörlerinde down regülasyon ve insülin duyarsızlığı oluşmasına rağmen, insülin direnci azalmaktadır (5). Ekzojen insülin uygulamasıyla karaciğerde glukoz metabolizmasının primer kusuru bilinmediğinden, ekzojen insülin uygulaması palyatif bir tedavidir.

İNSÜLİN PREPARASYONLARI

İBODM'da ve sekonder sülfonilüre yetersizliği tedavisine özgün kullanılabilecek insülin preparatı yoktur. Burada genellikle orta ve uzun etkili insülinler kullanılmaktadır. Uzun etkili olanlar akşam tek doz, orta etkili olanlar günde ikiye bölünmüş doz (sabah-akşam) şeklinde kullanılır. Glisemi takibiyle insülin dozları ayarlanır. Özellikle görme ve el koordinasyon sorunları olan hastalarda önceden karışımı yapılmış (premixst) insülinler (%70 NPH+%30 regüler) ikiye bölünmüş doz halinde verilebilir.

Bir çalışmada cıaltaltı sürekli infüzyon yoluyla verilen insülinin, konvansiyonel tedaviye oranla, kan glukoz düzeyini daha fazla düşürdüğü tespit edilmiştir (5). Ancak bu regülasyonun uzun dönemdeki sonuçları bilinmemektedir.

İNSÜLİN DOZU

Ayaktan tedavi planlanan, normal ağırlıklı veya hafif obez hastalarda, uzun veya orta etkili insülin 0.2-0.5 Ü/kg dozunda başlanabilir. Uygun glisemik düzey elde edilinceye kadar, haftada bir veya iki kez %10-20 oranında doz artırılabilir. Verilecek insülin dozu (erkekler için) aşağıdaki formülle hesaplanabilir (5).

insülin dozu (ünie) « 0.1 x[açlık kan şekeri (mg/dl)-50]

veya = 2x[açlık kan şekeri (mfvl)-3]

Kadınlarda, yağsız vücut ağırlıkları daha az olduğundan, bu formülle hesaplanan dozun %20 daha az kullanılabilir (5). Hastaneye yatırılarak tedavi uygulanan hastalarda insülin dozu daha kısa aralıklarla, 1-2 günde bir, %10-40 oranında artırılabilir. Ancak hasta taburcu edilirken verilen doz %10 oranında azaltılmalıdır.

AKŞAM TEK DOZ İNSÜLİN

Yatarken verilen tek doz orta etkili insülinin, sabah uygulanan tek doza göre daha iyi açlık gllsemi düzeyi sağladığı tespit edilmiştir (20). Başka bir çalışmada, akşam tek dozda verilen human ultralente insülinin, günde 3-4 kez uygulanan regüler İnsüline göre, HbA1c düzeyini daha belirgin olarak azaltmıştır (5). Akşam tek doz verilen insülin, özellikle erken dönem İBODM'lu hastalarda yararlı olmaktadır.

İNTERMİTTAN İNSÜLİN TEDAVİSİ

Bu tip bir yaklaşım, rutin olarak uygulanabilecek bir tedavi şekli değildir.

İNSÜLİN TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ

En önemli yan etkileri hipoglisemi ve kilo almadır. Kilo alan hastada insülin rezistansı daha da kötüleşecektir. Bu nedenle diyet üzerinde sıkı bir şekilde durulmalıdır, insülinin uzun süreli kullanımıyla ilgili diğer bir endişe, insülinin aterojenik olduğu iddiasıdır. Bu konudaki tartışmalar devam etmekle beraber, sülfonilüre kullanımına rağmen ciddi hiperglisemisi olanlarda, insülin verilmesinden kaçınılmamalıdır (22,23).

İNSÜLİN SÜLFONİLÜRE KOMBİNASYONU

İBODM'da kombine insülin sülfonilüre tedavisi 1950'lerden itibaren uygulanmaya başlanmıştır. Sonraları bu tedaviye ilgi azalmışsa da, 1980'lerden itibaren tekrar dikkat çekmeye başlamıştır (1-4,7,9,13,15,20,21).

insülin tedavisine sülfonilüre grubu ilaçların eklenmesiyle, yemek veya glukozla uyarılmış insülin salınımlarında artış meydana geldiği tespit edilmiştir (1,23). Eksojen insülinin B-hücreleri üzerindeki hiperglisemiyeye bağlı toksik etkileri giderek bu hücreleri sülfonilürelere duyarlı hale getirdiği görüşü ilen sürülmüştür (5). Çalışmaların çoğu sülfonilüre grubu ilaçlara sekonder yetersizlik meydana gelmiş hastalara eksojen insülin uygulaması şeklinde gerçekleştirilmiştir (8,9,15,16,22,23).

Plasebo kontrollü çalışmaların çoğunda, insülin ve sülfonilüre kombinasyonu, glisemi regülasyonunda orta derecede düzelleme sağlanmıştır (9,13,14,20,24). Plazma glukoz düzeyi 30-50 mg/dl, HbA1c düzeyi %1.0-1.5 azalma göstermiştir. Bir çalışmada sekonder sülfonilüre yetersizliği oluşan hastalarda bu ilaç kesilmiş, günde iki kez insülin uygulanmıştır. Bu şekil uygulamayla glisemi %270 mg'dan %160 mg'a inmiştir. Gll-

semi bu düzeyde iken, sülfonilüre grubu ilaç tekrar eklenmiş, glisemi %15-20 mg daha azalırken insülin dozu da %20-30 daha az tutulabilmiştir (5).

insülin sülfonilüre kombine tedavisiyle ilgili çalışmaların çoğu kısa sürelidir (8-16 hafta) ve bu nedenle uzun sürede yararları bilinmemektedir (1,5,10). Çalışmaların çoğunda insülinle kombine edilen ilaç gllburid (glibenklarıd) olmuştur (1,5,9,10,13,14,20). Sekonder sülfonilüre yetersizliği nedeniyle insüline kombine edilen gllburidin dozu 5-10 mg/gün ile başlanıp günde 20 mg'a kadar artırılmalıdır. Sülfonilüre grubu ilaç tedaviye eklenince, kullanılmakta olan insülin dozu %10 dolayında azaltılmalıdır.

Birbaşka yaklaşım ise, yetersiz kalan sülfonilüre grubu ilacı maksimal dozda vermeye devam ederken, tedaviye insülin eklenmesidir. Orta veya uzun etkili insülin 0.15-0.20 ü/kg dozunda başlanıp, 5-7 gün aralıklarla ve gllsemi takibiyle beraber artırılabilir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sülfonilüre grubu ilaca (glibürid) insülinin sabah veya akşam eklenmesiyle elde edilecek sonuçların farklılığı incelenmiş ve sonuçlar aynı olmakla beraber sabah tek dozun akşam tek doza göre hlpogllsemik reaksiyonlara daha fazla yolaçtığı bildirilmiştir (22).

Sekonder sülfonilüre yetersizliğinin tedavisinde insülinle kombine edilebilecek ilaçlar sadece sülfonilürelere değildir. Burada insülinle biguanidler, u-glukozidaz inhibitörleri de kullanılabilir, a-glukozidaz inhibitörlerinin (akarboz ve miyhtol) postprandial hiperglisemi ve HbA1c düzeylerini azalttığı, aynı zamanda, postprandial hiperinsülinemi ve hipertrigliserideiniyi de düşürdüğü gösterilmiştir (23).

Çift kör plasebo kontrollü pilot bir çalışmada, insülin veya sülfonilüre tedavisine cevap vermeyen diabetik hastalarda, glisemik kontrolün iyileştirilmesinde hidrok-siklorokinlinin etkili olduğu gösterilmiştir (23).

insülin sülfonilüre kombinasyonundan bazı özellikleri olan hastalar daha fazla yarar görebilirler. Bunlar orta derecede obez, İBODM süresi nisbeten kısa ve açlık C-peptid düzeyleri daha yüksek olan hastalardır.

Sekonder sülfonilüre yetersizliğinin tedavisinde kombine tedavi yerine tek başına insülinle tedavinin daha yararlı olacağını savunanlar yanında, kombinasyonun lehine olanlar da vardır. Kombine tedaviyle eksojen insülin dozunda %20-30 azaltma yapılabilirken, maliyeti tek başına insüline göre daha fazla olmaktadır. Yine kombine tedavi serum lipid anormalliklerini tek başına insüline göre daha fazla düzeltmemektedir (5). Kombine tedavinin yan etkileri biraz daha fazladır. Herkes tarafından kabul edilmemekle beraber hiperinsülinemi ateioskieroz için bir risk faktördür. Kombine tedavinin, daha az insülin verilmesiyle, bu yönden yararlı olabileceği varsayılmaktadır (1,5,10).

Sonuç olarak sekonder sülfonilüre yetersizliği İBODM tedavisinde sık karşılaşılan ve tedavide güçlük yaratan bir sorun olmaya devam etmektedir. Sekonder sülfonilüre yetmezliğinin tedavisinin nasıl olacağı konusunda henüz bir görüş birliği de sağlanabilmiş değildir. Ancak aşağıdaki yaklaşım bir öneri olarak sunuyoruz:

1. Diyet ve ekzersizin bütün hastalarda daha sıkı şekilde yeniden gözden geçirilmesi ve hastaların diyetle uymanın zorunluluğuna inandırılması.

2. Gizli enfeksiyon, hipertiroidizm ve diğer hekimlerce önerilmiş hiperglissemi yapabilen ilaçların araştırılması, varsa enfeksiyon ve hipertiroidizmin tedavi edilmesi, hiperglissemi yapan ilaçların mutlak gereklilik dışında kullanımına engel olunması.

3. Sekonder sülfonilüre yetersizliği tespit edilen hastalarda, vakit kaybetmeden insülin tedavisine geçil-

melidir. insülin tedavisinde hedef, açlık kan glukozunun 140 mg/dL, postprandial kan glukozunun 200 mg/dL düzeylerinden ve HbA_{1c}'nin %8'den daha az olmasıdır, insülinin orta veya uzun etkili preparatları kullanılmalı, uzun etkili insülin gece tek doz, orta etkili insülin günde İkiye bölünmüş doz şeklinde verilmelidir.

4. insülin tedavisini kabul etmeyen hastalarda, iki aylık süreyle İkinci kuşaktan bir sülfonilüre preparatı denenebilir. Burada amaç yeni başlanan sülfonilürenin de yetersizliği konusunda hastaya inandırıcılık sağlamaktır.

5. Eğer günlük total insülin dozu 70 üniteyi geçiyorsa ve multipl insülin injeksiyonları sorun yaratıyorsa, tedaviye sülfonilüre eklenmesi denenebilir. Yine bu amaçla biguanidler ve *c/-glukozidaz* Inhibitorien de kullanılarak, İkili, üçlü kombinasyonlar yapılabilir.

KAYNAKLAR

- Pugh JA, et al. Is combination sulfonylurea and Insulin therapy useful in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1992; 8:953-9.
- Gerich JE. Oral hypoglycemic agents. *N Eng J Med* 1989; 321:1231-41.
- Galloway EJ. Treatment of NIDDM with insulin agonists or substitutes. *Diabetes Care* 1990; 13:1209-39.
- Peters AL, Davidson MB. Insulin plus sulfonylurea agents for treating type 2 diabetes. *Ann Int Med* 1991; 115:45-53.
- Genuth S. Management of the adult onset diabetic with sulfonylurea drug failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:351-70.
- Stenman S, Saloranta CG, et al. Effects of combination of Insulin and glibenclamide In type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. *Diabetologie* 1988; 31:206-13.
- Lebowitz HE, Pasmantler RM. Combination insulin sulfonylurea therapy. *Diabetes Care* 1990; 13:667-79.
- Groop L, et al. Characteristics of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy. *Am J Med* 1989; 87:183-90.
- Gutniak M, Karlander SG, Efendic S. Effects of short and long term combined treatment in secondary failure to sulfonylurea. *Diabetes Care* 1987; 10:545-54.
- Groop LC. Sulfonylureas In NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15:737-54.
- Boyd EA. Sulfonylurea receptors, Ion channels, and fruit flies. *Diabetes* 1988; 37:847-50.
- Sturgess NC, Ashford MLJ, Cook DL, Halet NC. The sulphonylurea receptor may be an ATP-sensitive potassium channel. *Lancet* 1985:474-5.
- Bailey ST, Mezitis ME. Combination therapy with insulin and sulfonylureas for type II diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13:687-95.
- Schade SD, Mitchell WJ, Griego RN. Addition of sulfonylurea to insulin treatment in poorly controlled type II diabetes. *JAMA* 1987; 257:2441-5.
- Karam JH, Sanz N, Salaman E, Nolte MS. Selective unresponsiveness of pancreatic B-cells to acute sulfonylurea stimulation during sulfonylurea therapy In NIDDM. *Diabetes* 1986; 35:1314-20
- Groop LC, et al. Hypoglycemia and absorption of sulfonylurea drugs. *Lancet* 1989:129-30.
- Rossetti L, Smith D, Sculinaran GI, De Fronzo HA. Collection of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79:1510-5.
- Rosetti L, Schulman GI, Zawahch W, De Fronzo RA. Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion partially pancreatized rats. *J Clin Invest* 1987; 80:1037-44.
- Golay A, De Fronzo RA, et al. Oxidative and non-oxidative glucose metabolism in non-obese type II diabetic patients. *Diabetologia* 1985; 31:585-91.
- Longnecker MP, et al. Insulin and sulfonylurea agents in NIDDM. *Arch Intern Med* 1986; 146:673-6.
- Jennings MA, et al. Randomized trial comparing CSII and CIT in type II. Diabetic patients poorly controlled with sulfonylurea. *Diabetes Care* 1991; 14:738-44.
- Lawrence AM, Agrawal L. Comparison of morning or bedtime insulin with or without glyburid In secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1993; 16:891-901.
- Quatraro A, Grugluano D. The combination of insulin and oral hypoglycemic drugs. A continuous challenge. *Diabetes et Metabolism* 1993; 19:219-24.