

# Endokrinoloji

## Somatostatin ve Diabet

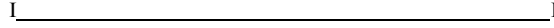
D.LAFÇI\*  
V.M.ALTAN\*

Somatostatin hipotalamustan salgılanan ve hipofizden büyüme hormonu salıverilmesini inhibe eden 14 amino asitli bir peptittir. Hipotalamusta somatostatin salgılayan nöronlarda perkürsörü olan pro-somatostatin varlığı da gösterilmiştir. Somatostatin'in öteki türü 28 amino asit içerir ve gastrointestinal kanal ile pankreastaki D hücrelerinde bulunur. Somatostatinin 14 amino asit içeren şekline somatostatin 14,28 amino asit içeren şekline de somatostatin 28 yada intestinal somatostatin denir. Gerek somatostatin 14 gerekse somatostatin 28 aynı tür etkiler oluşturlar.

1972 yılında Guilleman ve arkadaşları büyüme hormonu salıverici faktöre ilişkin çalışmaları sırasında sığır hipotalamusundan saflaştırdıkları bir maddenin kültürlenmiş sıçan hipofiz dokusunda büyüme hormonu salıverilmesini inhibe ettiğini gösterdiler. Sonrasında sözü edilen bu maddenin amino asit dizilimi aydınlatıldı ve sentetik olarak da elde edildi (17, 18,45). Maddenin zincirler arası bir disülfid köprüsü içeren 14 amino asitli siklik bir polipeptid olduğu anlaşıldı (Şekil 1).

### SOMATOSTATIN

II-ALA-GLY-CYS-LYS-ASN-PHE-PHE-TRP-LYS-THR-PIIE-THR-SER-CYS-OH



Şekil-1. Somatostatinin yapısı

Gerek sentetik, gerekse endojen somatostatin 14' ün, 10<sup>-10</sup> mol gibi çok düşük konsantrasyonlarda bile büyüme hormonu salıverilmesini inhibe ettiği gösterildi (6,52). Maddenin orijini, etkisi ve potensi değerlendirilerek o yıllarda somatostatin salıverilmesinin özgün hipotalamik bir modülatörü olduğu düşünüldü. Ancak bundan hemen sonra somatostatinin çok çeşitli biyolojik etkilere sahip olduğu, hipotalamus dışında da yaygın olarak bulunduğu anlaşılmış ve hipotalamik bir salıverici faktör niteliğinin ötesinde fizyolojik işlevleri olduğu da belirlenmiştir. Bu gözlemden hareketle yoğunlaştırılan araştırmalar, somatostatinin bilinen tüm fizyolojik ve farmakolojik uyarılara büyüme hormonunun verdiği yanıtlan gerek in vitro gerekse in vivo olarak inhibe ettiğini göstermiştir (52,27). Öte yandan somatostatin akromegalide yükselen serum büyüme hormon düzeylerini de düşürücü etkinliğe sahiptir (5.57). Buna ek olarak somatostatin bir dizi

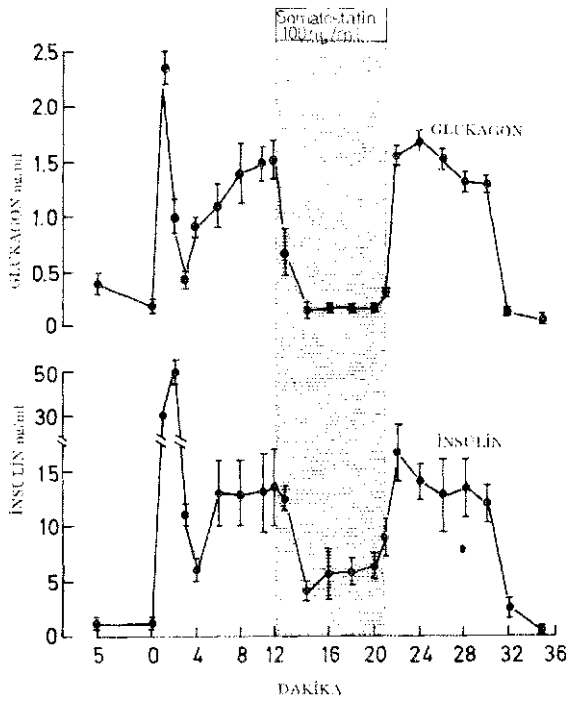
başka hormonun salıverilmesini de inhibe eder. Bunlardan bazıları.

- İnsülin
- Glukagon
- Gastrin
- Renin
- Sekretin
- Motilin

Somatostatinin bu etkileri yaklaşık olarak büyüme hormonu salıverilmesini inhibe ettiği dozlarda oluşmaktadır (5.31.34). Somatostatinin insülin ve glukagon salıverilmesini inhibe ettiği ilk kez Koerker ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (30,31). Araştırmacılar sentetik somatostatin infüzyonu sırasında maymunlarda insülin ve glukagon düzeylerinin düştüğünü saptamışlardır. Sonrasında, çok sayıda laboratuvarda gerçekleştirilen in vitro çalışmalar,

\* A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı.

somatostatin'in sözü edilen hormonların salıverilmesini pankreatik düzeyde bloke ettiğini ve bu blokajı aşağı yukarı büyüme hormonu salıverilmesini inhibe ettiği konsantrasyonlarda oluşturduğunu göstermiştir (1.M,28,33) (Şekil 2). Öte yandan bu hormonların salıverilmesini uyaran tüm faktörlerin etkisi de somatostatin ile ya tümüyle bloke edilmekte ya da kısmen inhibe edilmektedir. Ayrıca pankreatik adacık dokusu tümörleri olan haslalarm serumundaki yüksek insülin ve glukagon düzeyleri de somatostatin ile azaltılmaktadır. Gerek insülin gerekse glukagon salıverilmesi somatostatinden eşit ölçüde etkilenmektedir (33).

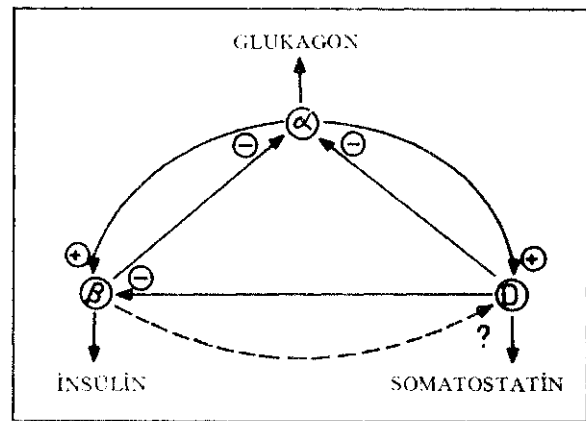


Şekil-2. İn vitro perhize sıçan pankreasından salınan somatostatinin insülin ve glukagon'a etkileri. (Gerich ve arkadaşlarından alınmıştır.)

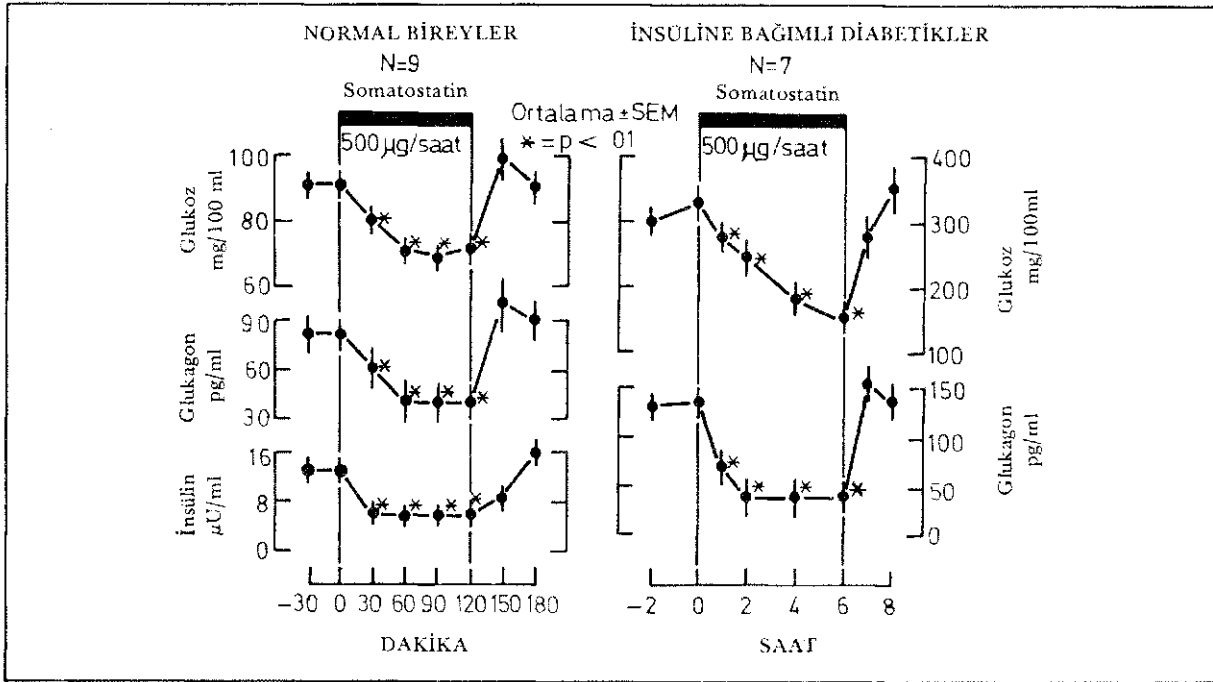
Somatostatin'in hormon salıverilmesini inhibe edici etkisinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bununla birlikte siklik nükleotit düzeylerini değiştirmenin bu etkisinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Çünkü yapılan araştırmalar somatostatinin hipofiz dokusunda cAMP düzeylerini düşürdüğü, buna karşın cGMP düzeylerini yükselttiği, yanı sıra pankreatik adacıklarda glukozun yol açtığı cAMP yükselmesini bloke ettiğini göstermiştir (11,29). Ne var ki somatostatin'in yalnızca bu mekanizma aracılığı ile etkinlik göstermesi de pek olası görünmemektedir, örneğin adenilat siklaz aracılığı ile doku cAMP düzeylerini yükselten ajanların etkisi (izoprenalin, adrenalin gibi), fosfodiesteraz inhibisyonu sonucu cAMP düzeylerini yükselten ajanların

(teofilin gibi) etkisi ile aynı ölçüde önlenmektedir. Buna ek olarak glukagon'un yol açtığı insülin salıverilmesi, somatostatin ile adenilat siklaz aktivitesi üzerinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin salıverilmesini uyaran ajanların etkisi de somatostatin tarafından engellenmektedir. Yine değişik laboratuarlarda yürütülen araştırmalar ekstraselüler  $Ca^{2+}$  konsantrasyonlarından artışın in vitro olarak somatostatin'in insülin salıverilmesi üzerindeki inhibitör etkinliğini ortadan kaldırdığını göstermiştir (10,48,16). Sözü edilen bulgu peptidin adacık dokusunda  $Ca^{2+}$  transportu ile etkileştiğinin bir göstergesidir. Gerçekten de somatostatin etkisiyle adacık dokusunda  $Ca^{2+}$ -uptake'inin bozulduğu gösterilmiştir (48).

Von Meering ve Minkowski'nin köpekte pankreatik klominin kalıcı diabete yol açtığını göstermelerinden sonra insülin'in karbonhidrat homeostazının düzenleyicisi olduğu anlaşılmıştır. Ancak son yıllarda elde edilen bulgular diabetes mellitusun patogenezinde insülin yanında glukagon ve somatostatinin de rollerinin yeniden değerlendirilmesi gerektiği görüşü gündeme gelmiştir. Özellikle son yıllarda yürütülen araştırmalar pankreatik adacıklarda insülin, glukagon ve somatostatin salıverilmesinin resiprokal denetimine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir (49,50). Örneğin a hücrelerinin sekretuar fonksiyonu,  $\beta$  hücrelerinden insülin salıverilmesinin artmasıyla inhibe edilmektedir (4). Öte yandan izole  $\alpha$  hücreleri glukoz'a pankreasın öteki hücreleriyle temas halinde olduğundan çok daha az yanıt vermektedir (39). Sözü edilen resiprokal ilişkiler Şekil 3'de ayrıntılı biçimde görülmektedir. Glukagon insülin salıverilmesini arttırmakta buna karşın insülin glukagon salıverilmesini azaltmaktadır. Somatostatin ise her iki hormonunda salıverilmesini inhibe etmektedir. Buna ek olarak glukagon, somatostatin salıverilmesini stimüle etmektedir. Ancak insülinin somatostatin salıverilmesini üzerindeki etkinliği ise henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.



Şekil-3. Langerhans adacıklarından hormon salıverilmesinin parakrine denetimine ilişkin model (Goodman ve Gihman'dan alınmıştır.)



Şekil-4. Normal bireylerde ve insüline bağımlı diabetiklerde somatostatinin plazma glukoz düzeylerine etkisi

(Gerich ve arkadaşlarından alınmıştır).

İnsanlarda yapılan araştırmalar non-diabetik bireylerde somatostatin infüzyonunun insülin ve glukagon salıverilmesini inhibe etmesi yanında açlık plazma glukoz düzeylerini % 20-30 oranında düşürdüğü ve infüzyonun kesilmesinden sonra da çabucak eski değerlere yükselttiğini göstermişlerdir (Şekil 4). Kan şekerindeki bu düşüklüğün aşağıda belirtilen nedenlerden ötürü yalnızca glukagon salıverilmesinin inhibisyonuna bağlı olması olasıdır.

— Somatostatin'in glukoz oluşumu ve kullanılışı üzerine doğrudan hiç bir etkisi yoktur (19).

— Aynı etki hipofizektomili ve adrenektomili bireylerde de elde edilmiştir ki, bu da somatostatinin sözü edilen etkisinde hipofiz ve adrenal hormonlarının rolü olmadığını göstermektedir (20).

— Pankreatektomili bireylerde (plazma glukagon düzeyleri saptanamayacak kadar düşük olan bireylerde) somatostatin bu tür bir etki göstermemektedir (21).

— Somatostatin'in bu etkisi fizyolojik konsantrasyonlarda glukagon infüzyonundan sonra (fakat büyüme hormonu infüzyonundan sonra değil) geri dönmektedir (22).

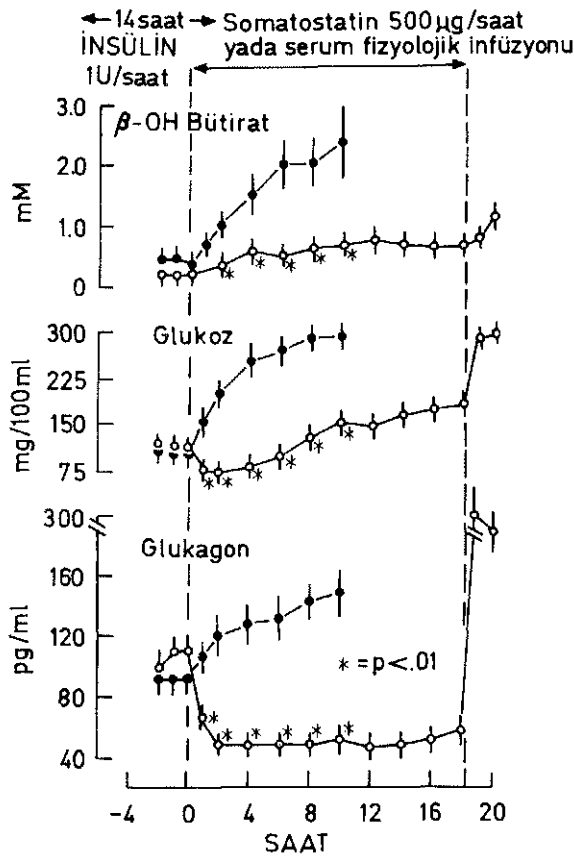
Eğer bunlar doğru varsayılırsa; somatostatin infüzyonu sırasında gözlenen plazma glukoz düzeylerindeki düşüş, büyük bir olasılıkla hepatik glukoz üretiminin azalmasından kaynaklanmaktadır (3,8). Bu yaklaşım oldukça ilginç deneysel sistemlerden elde

edilen bulgulara dayanmaktadır. Eğer insanlara somatostatin ile birlikte insülin infüze edilirse glukagon yetersizliği; somatostatin ile birlikte glukagon infüze edilirse insülin yetersizliği oluşturulur. Cherrington ve arkadaşları bu tür deneyler sonucu oluşturulan glukagon yetersizliğinin hepatik glukoz üretiminde %50 oranında bir azalmaya yol açtığını, öte yandan kan glukoz düzeylerinin de düştüğünü göstermiştir (8). Araştırmacılar insülin yetersizliğinin ise hepatik glukoz üretiminde artmaya ve hiperglisemiye neden olduğunu saptamışlardır. Yalnızca somatostatin infüze edilerek oluşturulan kombine insülin ve glukagon yetersizliğinde ise hem hepatik glukoz üretiminde hem de periferik glukoz kullanımında bir azalma ortaya çıkmaktadır. Bu sonuçlar glukagon'un normal karbonhidrat homeostazında hepatik glukoz üretimini artırarak çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Bilindiği gibi diabetes mellitusta nisbi ya da mutlak insülin yetersizliği, nisbi ya da mutlak glukagon fazlalığı vardır (51). Diabette bozulan karbohidrat homeostazına glukagon'un katkısı (insüline ek olarak) günümüzde bile bir spekülasyon konusu olmayı sürdürmektedir. Ancak somatostatin ile yapılan araştırmalar bu konuya bir ölçüde açıklık getirmiştir. Normal bir insana ılımlı bir hiperglukagonemi oluşturacak konsantrasyonlarda (150-250 pğ/ml) yani fizyolojik konsantrasyonlarda glukagon, somatostatin ile birlikte infüze edilirse hiperglisemi oluşur

(2). Bu konsantrasyonlarda glukagon'un yalnız başına infüze edilmesinden sonra ise genellikle glukoz konsantrasyonları değişmez (2,47). Bu deney şunu göstermektedir: *p* hücrelerinin işlevleri eğer sınırlandırılmamışsa, glukagon infüzyonuna yanıt olarak insülin salgıverilir ve glukagon'un hiperglisemik etkisinin üstesinden gelinir. Ne var ki *p* hücrelerinin işlevleri eğer sınırlandırılmışsa (diabet, somatostatin, adrenerjik tonuste artma gibi) bu kez glukagonun hiperglisemik etkisi belirginleşir.

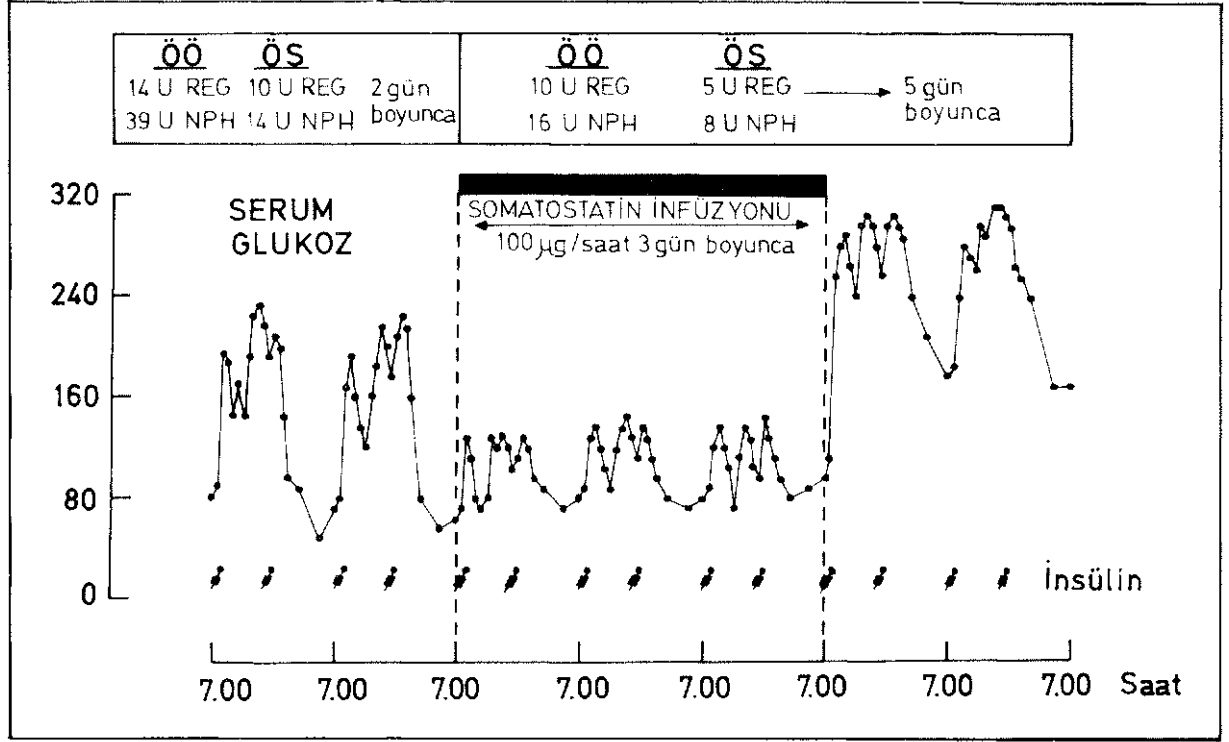
Somatostatin'in tip-I diabetiklerde, son NPH insülin dozundan 24 saat sonra infüzyonu plazma glukoz düzeylerinin 260 mg/100 ml'den 6 saat içinde 140 mg/100 ml'ye düşmesini sağlar (23) (Şekil 5).



Şekil-5. İnsüline bağlı diabetiklerde insülin tedavisinin kesilmesinden hemen sonra uygulanan somatostatin infüzyonunun hiperglisemi ve hiperketonemi üzerine etkisi (Gerich ve arkadaşlarından alınmıştır).

Benzer sonuçlar deneysel olarak diabetik yapılmış köpeklerde de yürütülen araştırmalardan elde edilmiştir (46). İnsülin infüzyonu ile normoglisemik olarak tutulan hastalarda insülin infüzyonunun kesilmesinden hemen sonra somatostatin uygulanması başlangıçta kan şekerini belirgin bir şekilde düşürür, sonrasında giderek arttırarak insülin kesilmesinden yaklaşık 18 saat sonra sonra 150 mg/100 ml gibi bir düzeyde sabitleştirmiştir (24). Aynı hastalara somatostatin yerine serum fizyolojik infüze edildiğinde insülin infüzyonunun kesilmesinden 10 saat sonra plazma glukoz düzeyleri 300 mg/100 ml gibi oldukça yüksek bir düzeye ulaşmıştır. Somatostatinin sözü edilen etkileri fizyolojik konsantrasyonlarda glukagon infüzyonu ile (fakat büyüme hormonu ile değil) geri döndürülmüştür (22) (Şekil 5).

Aynı araştırmalar da insülin infüzyonunun kesilmesinden sonra uygulanan somatostatin infüzyonu sırasında keton cisimleri konsantrasyonundaki yükselmenin serum fizyolojik infüzyonu sırasında görülene oranla çok daha az olduğu saptanmıştır. Sözü edilen bulgular Mc Garry ve arkadaşlarının ketogenezisin başlatılmasında glukagon'un çok önemli bir rol oynadığına ilişkin kuramını desteklemektedir (35). Buna ilişkin bir başka çalışmada ise somatostatin insülin kesilmesinden 6 saat sonra yani keton cisimleri konsantrasyonu yüksekken infüze edilmeye başlanmış ve 12 saatlik infüzyon süresi içinde keton cisimleri düzeyinin beklendiği gibi artık yükselmediği, yani sıra glukoz düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir (Şekil 5). Somatostatin ile yürütülen araştırmalardan elde edilen sonuçlar glukagonun diabetik postprandial hiperglisemiye katkısı konusunda çelişkili yorumlar yapılmasına yol açmaktadır (25,55). Normal bireylerde somatostatin infüzyonu sırasında glukoz toleransı bozulmaktadır (37). Bu sonuç insülinin eksojen karbohidratın dağılımında en etkin rolü oynadığını göstermektedir. Ne var ki yemekten önce insülin uygulanan bireylerde postprandial glukoz toleransı, somatostatin infüzyonu sırasında düzelmekte ve de bazı özel deneysel koşullar altında plazma glukoz düzeyleri de artmamaktadır. Deneyin sonuçları, glukagonun karaciğerde insülin etkisini antagonize ederek postprandial hiperglisemide en azından bir ölçüde rol oynadığını göstermektedir. Öte yandan somatostatin gastrik boşalmayı geciktirmekte, pankreasın eksokrin fonksiyonunu inhibe etmekte, splanknik kan akımını ve ksilozun absorpsiyonunu azaltmaktadır (31, 55). Sözü edilen etkilerin somatostatin'in diabetik postprandial hiperglisemiyi düzeltici etkinliğinde ne denli önemli rol oynadığı henüz bilinmemektedir. Ancak şurası da vurgulanmalıdır ki somatostatin'in uzun süreli infüzyonu malabsorpsiyona yol açmamakta, çünkü 5 gün süreli infüzyondan sonra bile hastalarda diare, kilo kaybı ve feçesde yağ içeriğinde değişiklik gözlenmemektedir (26,27).



Şekil-6. Uzun süreli somatostatin infüzyonunun insüline bağımlı bir diabetik bireyde diabetik kontrol üzerine etkisi.

(Gerich ve arkadaşlarından alınmıştır).

Diabetes mellitusta insülin tedavisinden amaçlanan başlıca hedefler, normoglisemiyi sürdürmek ve de hastalığın uzun süreli komplikasyonlarını önlemektir. Büyüme hormonu fazlalığı diabetteki mikrovasküler komplikasyonlarda rol oynadığından ve de glukagon fazlalığı diabetik hiperglisemiyi şiddetlendirdiğinden, somatostatin gibi hem glukagon hem de büyüme hormonu salıverilmesini inhibe eden bir hormonun diabet tedavisinde insüline yardımcı bir ajan olarak düşünülmesi mantıksal bir yaklaşımdır (26, 44,36).

Gerich ve arkadaşları insüline bağımlı diabetik hastalarda 3 gün süreli somatostatin infüzyonunun etkilerini değerlendirmişlerdir (26). Araştırmacılar bu çalışmalarında hastalarında oldukça yüz güldürücü sonuçlar elde etmişlerdir. Bu hastalardan biri ile elde edilen sonuçlar Şekil 6'da görülmektedir. Somatostatin 39 ünite NPH insülin/gün tedavisi tek başına verilen insülinin aynı dozu, hatta 2 kat dozuna oranla serum glukoz düzeylerinin çok daha iyi denetimine olanak vermiştir. Bu tür sonuçlar eğer çok daha fazla sayıda hastada elde edilirse somatostatinin diabet tedavisinde etkin bir ajan olarak kullanılmasını sağlayacaktır.

Somatostatin'in eliminasyon yarılanma ömrünün çok kısa olması (1-2 dakika), çok sayıda etki göster-

mesi bu aşamada tek başına kullanılmasının pek pratik olmayacağı izlenimini uyandırmaktadır. Ancak etki süresi uzun analoglarının tip-1 diabette tek başına etkinlik göstermesi olasıdır. Çünkü tip-1 diabetikler de hücrelerinde zaten insülin bulunmamaktadır. Kaldı ki uzun etki süreli ve insülin salıverilmesini etkilemeksizin yalnızca glukagon ve büyüme hormonu salıverilmesini inhibe eden türevlerinin sentezlenmesi ise tip II diabette bile geniş çaplı bir uygulama alanı bulabilecektir. Somatostatin'in diabetes mellitusta kullanılabilirliğine ilişkin bir başlıca çarpıcı yaklaşım da pankreatik D hücrelerinden endojen somatostatin salıverilmesini uyarıcı ilaçların geliştirilmesidir. Pankreatik D hücreleri A hücrelerinin yanında lokalize olduğundan bu tür bir ajan büyük bir olasılıkla insülin salıverilmesini etkilemeksizin glukagon salıverilmesini azaltacaktır (17).

Sonuç olarak somatostatin'in bulunuşu ve üzerinde yoğun araştırmalar yürütülmesi pankreatik adacıkların fonksiyonları arasındaki ilişkiler ile insülin ve glukagon'un metabolik rollerine ilişkin yeni kavramların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Somatostatin'in büyüme hormonu ve glukagon salıverilmesini inhibe ettiğinin anlaşılması bazı uzun etkili ve daha özgün etkiler içeren analoglarının diabetes mellitus tedavisinde kullanılabilme umudunu doğurmuştur. Sözü

edilen nitelikleri taşıyan türevlerden biri akromegali tedavisinde kullanılan SMS 201-995 dir. Bu madde somatostatin'in sentetik oktapeptid analogudur ve inaktivasyona karşı korunmak amacıyla N-ucunda D-fenilalanin rezidüsü içermektedir (53). Plazmada eliminasyon yarılanma ömrü somatostatin'in yaklaşık 20 katıdır. Bu nedenle etkisi daha uzun sürmektedir. Büyüme hormonunun selektif inhibitörü olmamasına karşın bu hormon salgılanmasını insülin ve glukagon salgılanmasına oranla çok daha düşük dozlarda inhibe etmektedir (32).

Somatostatin ile karşılaştırıldığında büyüme hormonu ve glukon sekresyonu üzerindeki inhibitör etkinliğinden daha fazla olduğu saptanmıştır (55).

Bu bilgilerin ışığı altında somatostatin'in özellikle tip-I diabetiklerde metabolik denetimin sağlanmasında terapötik etkisinin olacağı düşünülmüştür. Somatostatin hem insülin hem de glukagon salınımını azaltmaktadır. Ne var ki tip-I diabetiklerde salıverilmesi engellenecek insülin zaten yoktur. Bu nedenle somatostatin'in etkisi yalnızca büyüme hormonu ve glukagon'a yönelik olmaktadır. Kaldı ki insülin'le beraber injekte edildiğinde somatostatin postprandial kan glukoz düzeylerini hem glukagon hem de büyüme hormonu sekresyonunu inhibe ederek, gastrointestinal absorpsiyonu yavaşlatarak düşürmektedir. Öte yandan tip-I diabetiklerde SMS 201-995'in de postprandial hiperglisemiyi azalttığı gösterilmiştir. Plewe ve arkadaşları 50 Mg dozda günde üç kez verilen SMS 201-995'in tipil diabetikler de hormon sekresyonu ve de metabolik kontrol üzerindeki etkilerini araştırmışlardır (40,41,42). Bu hastalarda SMS 201-995'in etkisiyle metabolik kontrol bozulmaksızın insülin gereksiniminin %28 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu hastaların kan glukoz profilleri ise postprandial düzeylerinin SMS 201-995 tedavisi sırasında azaldığını kanıtlamaktadır. Buna ek olarak büyüme hormonu ve somatostatin-C düzeyleri de yaklaşık %30 oranında inhibe edilmektedir. Metabolik kontrolün daha iyi düzenlenmesi ve insülin gereksiniminin azalması yanında tip-I diabetikler somatostatin tedavisinden bir başka şekilde daha yararlanmaktadır. Yapılan araştırmalar diabetik bireylerin büyük çoğunluğunun yaşamları süresince yüksek plazma büyüme hormonu düzeylerine maruz kaldığını göstermiştir. Büyüme hormonu düzeyi yüksekliğinin tip-I diabette ortaya çıkan retinopatinin patogenezinde önemli rol oynadığına ilişkin çok sayıda yayın bulunmaktadır (32). Kaldı ki ağır retinopatisi olan hastalarda somatostatin-C gibi büyüme faktörlerinin kan konsantrasyonlarının oldukça yüksek olması da tip-I diabetiklerin insülin somatostatin analogu kombinasyonu ile uzun süre tedavisinin en azından retinopatinin önlenmesinde oldukça etkili olabileceğini söylemek olasıdır.

Özet olarak somatostatin çok sayıda dokunun ekzokrin ve endokrin salgılarını, bu sırada ön hipofiz-

den büyüme hormonu ve pankreasdan insülin ve glukagon salgılanmasını inhibe etmektedir. Çok çeşitli etkilere sahip olmasına karşın bir bütün olarak ele alındığında bu etkilerin fizyolojik önemi tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak daha önce de belirtildiği gibi somatostatin bazı hücre tiplerinde cAMP sentezini önlemektedir. Bu ve benzeri bulgulara dayanarak somatostatin'in depolandığı ve salıverildiği hücrelerin yakın çevresinde lokal etkiler oluşturabileceği de öne sürülmektedir.

Somatostatin'in sözü edilen çeşitli etkileri oldukça şaşırtıcı olmasına karşın bazıları klinik uygulama alanı da bulmuştur. Örneğin somatostatin akromegali tedavisinde ve yukarı gastrointestinal kanamaların durdurulmasında günümüzde ilaç olarak kullanılmaktadır (53). Mide ve duodenum kanamalarında genellikle simetidin ya da ranitidin gibi histamin H<sub>2</sub> reseptör blokerleri ile beraber kullanılmaktadır. Bu tür kanamalar peptik ülserli hastalarda ve glukokortikoidler ya da aspirin benzeri antiinflamatuar ilaçlarla uzun süreli tedavi sırasında sık olarak ortaya çıkmaktadır. Somatostatin'in bu indikasyonda terapötik etkinliği mide asid ve pepsin salgılanmasını inhibe etmesine, vazkonstriksiyon oluşturmasına ve mide barsak motilitesini azaltmasına bağlıdır. Öte yandan somatostatin tip-I diabetik hastalarda insülin infüzyonunun kesilmesine karşın glukagon salınımını inhibe ederek ketoasidosiz gelişimini engellemektedir (24). Buna ek olarak pankreasın endokrin tümörlerinden insülin ve glukagon salgılanmasını da önlemektedir (9). Ne var ki yarılanma ömrünün çok kısa olması, ancak i.v infüzyon yolu ile kullanılmasına olanak vermekte, böylece terapötik etkinliği bir ölçüde sınırlanmaktadır. Bu sorunu çözmek amacıyla daha uzun süreli etki göstermemektedir. Bu analoglardan bazıları belirli hormonlar üzerinde ötekilere oranla daha selektif inhibisyon yapmakta ve somatostatin için yukarıda sayılan indikasyonlarda denenmektedirler.

Bu analoglardan biri somatostatin'in siklik heksapeptid analogu olan siklo (pro-Phe-D-Trp-Lys-Phe), I'dir. Bu bileşik oral verildiğinde büyüme hormonunun salınımı üzerindeki inhibitör etkinliğinin somatostatin'den daha güçlü olduğu gösterilmiştir (12). Siklik heksapeptid serisinden yeni bir bileşik olan siklo (N-(N-me, Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe), II, nin de sentezi yapılmış ve bu bileşiğin patensinin I'den 10 kez daha fazla olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak glukagon, insülin ve büyüme hormonu salınımı üzerindeki inhibitör etkinliğinin de somatostatin'den 50-100 kat daha güçlü olduğu yapılan biyolojik testlerle gösterilmiştir (13). Yapılan çalışmalarda s.c insülin ile sözü edilen bileşiğin oral olarak birlikte verilişlerinde diabetik hayvanlarda post prandial hipergliseminin denetim altına alındığı saptanmıştır (13).

Somatostatin'den yaklaşık 3-4 kez daha uzun etki süreli bir başka analog WY 41-747'dir. Bu analog özel-

likle glukagon salıverilmesini inhibe etmektedir (15). WY 41-747 100 Mg/kg dozda alloxan diabetik köpeklerde etkili bulunmuştur. Öte yandan günde 2 kez s.c olarak insülinle kombine kullanıldığında diabetik köpeklerde postprandial hiperglisemiye belirgin ölçüde düşürdüğü gözlenmiştir (11). Üzerinde yoğun araştırmalar sürdürülen RC-121 ve RC-160 adlı somatostatin analogları ise büyüme hormonu salınımını uzun süreli ve oldukça etkili bir şekilde inhibe etmelerine karşın insülin, glukagon ve gastrik asid sekresyonu üzerinde zayıf inhibitor etkinliğe sahiptir (43). Öte yandan RC-121 ve RC-160'ın tip-I diabetiklerin tedavisinde ve diabetik retinopatide terapötik etkinliğe sahip ola-

bileceğide yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır (38). Yanı sıra son yıllarda yapılan klinik araştırmalar SMS 201-995'in diabetik diare ve ortostatik hipotansiyonun ortaya çıktığı otonomik nöropatileri bulunan diabetik hastalarda etkili olabileceği gösterilmiştir (54).

Araştırmaların bu aşamasında ulaşılan bu nokta ilerisi için umut vericidir. Büyük bir olasılıkla bu çalışmalar sonunda elde edilecek daha selektif ve güçlü etkinlik gösteren somatostatin analogları yakın bir gelecekte diabetes mellitus, bazı hipofiz hastalıkları ve endokrin pankreas tümörleri, VIPomalar ve karsinoid tümörlerin tedavisinde etkili terapötik ajanlar olarak tedavideki yerlerini alacaklardır.

### KAYNAKLAR

- Albert K, Cliristiensen S, Iversen J et al: Inhibition of insulin secretion by somatostatin, *Lancet* 2: 1299-1301, 1973.
- Alford F, Bloom S, Nabarro S, et al: Glukagon control of fasting glucose in man. *Lancet* 2:974-976, 1976.
- Altszuler N, Gottlieb B, Hampshire J: Interaction of somatostatin, glukagon, and insulin on hepatic glucose output in normal dog. *Diabetes* 25: 116-121, 1976.
- Asplin CM, Paguette TL, and Palmer JP: in vivo inhibition of glukagon secretion by paracrine cell activity in an. *J. Clin. Invest*, 1981, 68, 314-318.
- Besser CM, Mortimer CII, Carr D, et al: Growth hormone release inhibiting hormone in acromegaly. *Br Med J* 1: 352-355, 1974.
- Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al: Hypothalamic peptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179: 77-79, 1973.
- Brown M, Rivier J, Vale VV: Biologic activity of somatostatin analogues on inhibition of arginine-induced insulin and glukagon release in the rat. *Endocrinology*. 98: 336-343, 1979.
- Cherrington A, Chiasson J, Liljenguij J, et al: Therole of insulin glukagon in the regulation of basal glucose production in the postabsopptive dog. *J Cm Invest* 58: 1407-1418, 1976.
- Curnow RT, Carey RC, Taylor A, Johanson A, and Murad F: Somatostatin inhibition of insulin and gastrin hypersecretion in pancreatic islet cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 292, 1385-1386, 1975.
- Curry DL, Bennet LI.: Reversal of somatostatin inhibition of insulin secretion by calcium. *Biochem biophys Res commun* 60: 1015-1019, 1974.
- Martin C, Wallum B, Krom B, Hall L and Gerich J: *Life Sciences*, 35 2627-253.3, 1984.
- Veber DF: *Nature*, 292, 55-58, 1981
- Veber DF: *Life sciences*, 34, 1371-1378, 1984.
- Efendic S, Grill V, Luft R: Inhibition by somatostatin of glucose induced 3:5-monophosphate (cyclic AMP) accumulation and insulin release in isolated pancreatic islets of the rat. *FEBS Lett* 55: 131-133, 1975.
- Lien E and Sarantakis D, *Diabetologia* 17, 59-64, 1977.
- Fujimoto VV, Ensineck J: Somatostatin inhibition of insulin and glukagon secretion in rat islet cultures. Reversal by lonophore A 23187. *Endocrinology* 98: 259-262, 1976.
- Gerich JE: Somatostatin: It's possible role in corbohydrate homeostasis and the rtreatment of diabetes mellitus. *Arch Item Med.* 137, 659-665, 1977.
- Gerich JE: Somatostatin and diabetes. *A m. J. Med.* 70: 619-626, 1981.
- Gerich J, Bier D, Haas R, et al: In vitro and in vivo effect of somatostatin on glucose, alanine, and ketone body metabolism in the rat. Read before the 57 th annual meeting of the endocrine Society, New York, June 19, p. 128, 1975.
- Gerich JE, Lorenzi M, Schneider V, et al: Effects of somatostatin on plazma glucose and glukagon Levels in human diabetes mellitus. *N. Engl. J Med.* 291:544-547, 1974.
- GercihJEi, KaramJII, Lorenzi M: Diabetes without glukagon. *Lancet* 1: 85, 1976.
- Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM, et al: Effects of physiologic Levels of glukagon and growth hormone and human carbohydrate and lipid metabolisim. Studies involving administration of exogenous hormone during supression of endogenous hormone secretion with somatostatin. *J din Invest* 57: 875-884, 1976.
- Gerich JE, Schneider VS, Lorenzi M, et al: Role of glukagon in human diabetic ketoacidosis: Studies using somatostatin. *Clin Endocrinonol* 5 (Suppl): 299-305, 1976.
- Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM, et al: Prevention of human diabetic katoaediosis by somatostatin: Evidence for on essential role of glukagon. *N. Engl, J Med.* 292: 985-989, 1975.

25. Gerich JE, Lorenzi M, Karam JH, et al: Abnormal pancreatic glucagon Secretion and postprandial hyperglycemia in diabetes mellitus. *JAMA* 234: 159-165, 1975.
26. Gerich JE: Metabolic effects of long term somatostatin infusion in man: *Metabolism* 25 (suppl 1): 1505-1507, 1976.
27. Guilleman R, Gerich J: Somatostatin: Physiologic and clinical significance. *Annu-Rev Med.* 27: 379-388, 1976.
28. Iversen J: Inhibition of pancreatic glucagon release by somatostatin: In vitro. *Scand J Clin lab Invest* 33: 125-129, 1974.
29. Kaneko T, Oka H, Munemura M, et al: Stimulation of guanosine 3, 5-cyclic monophosphate accumulation in rat anterior pituitary gland in vitro by synthetic somatostatin. *Biochem Biophys Res Commun* 61:53-57, 1974.
30. Koerker D, Ruch W, Chi deckel E, et al: Somatostatin: Hypothalamic inhibitor of the endocrine pancreas. *Science* 184: 482-484, 1974.
31. Konturek S: Somatostatin and the gastrointestinal secretions. *Scand J Gastroenterol* 11: 1-4, 1976.
32. Lamberts SWJ; Non pituitary actions of somatostatin. A review on the therapeutic role of SMS-201-995 (sandostatin) *Acta Endocrinologica* 276: 41-55, 1986.
33. Leslie J, Klaff and Gerald J, Taborsky JR: Pancreatic somatostatin is a mediator of glucagon inhibition by hyperglycemia. *Diabetes* 36: 592-596, 1987.
34. Lucke C, Mitzkat H, Miihmen A vonzur: Somatostatin - A review. *Klin wochenchr* 54: 293-302, 1976.
35. Mc Garry J, Wright P, Foster D: Hormonal Control of Ketogenesis: Rapid activation of hepatic ketogenic capacity in fed rats by antiinsulin serum and glucagon. *J. Clin Invest* 55: 1202-1209, 1975.
36. Meissner C, Thum C, Beischer W, et al: Antidiabetic action of somatostatin-assessed by the artificial pancreas. *Diabetes* 24:988-996, 1975.
37. Mortimer C, Carr D, Lind T, et al: Effects of growth hormone release inhibiting hormone on circulating glucagon, insulin and growth hormone in normal, diabetic, acromegalic and hypopituitary patients. *Lancet* 1: 697-701, 1974.
38. Moreau P, Defeudis VF: (1987) *Life Sciences*, 40, 419, 437).
39. Pipeleers D, Veld P, Maes E, and von De Minkel, M: Glucose-induced insulin release depends on functional cooperation between islet cell. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 79, 7322-7325, 1982.
40. Plewe G, Beyer J, Krause U, Neufeld M and del Pozo E (1984a) Long-action and selective suppression of growth hormone secretion by somatostatin analogue SMS 201-995, in acromegaly; *Lancet* 2: 782-784.
41. Plewe G, Nolken G, Krause U, del Pozo F. and Beyer J (1984b): Suppression of growth hormone and somatostatin C secretion by long-action somatostatin analogue (SMS 201-995) in type I (insulin depended) diabetes. *Diabetologia* 27: 320 A.
42. Plewe G, Nolken G, Kustner E, del Pozo E, Kalialy G, Krause U and Beyer J (1984c): Reduction of growth hormone and somatostatin C secretion by long-action somatostatin analogue SMS 201-995 in type I diabetics. *Diabetes* 33. Suppl 1: 25 A.
43. Z. Cai R, Szoke R. Lu B, Fu D, Redding TW and Schally AV: *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 83, 1896-1900 (1986).
44. Raskin P: Metabolic effects of prolonged administration of somatostatin. *Metabolism* to be published.
45. Reichlin S: Somatostatin. *N. Engl. J. Med.* 22: 1556-1562, 1983.
46. Sakurai H, Dobbs R, Linger R: Somatostatin-induced changes insulin and glucagon secretion in normal and diabetic dogs-*J Clin Invest* 54: 1395-1402, 1974.
47. Sherwin R, Fisher M, Hendler R, et al: Hyperglucagonemia and blood glucose regulation in normal obese, and diabetic subjects. *N. Engl. J. Med.* 294: 455-461, 1976.
48. Taminato T, Seino Y, Goto Y, et al: Interaction of somatostatin and calcium in regulating insulin release from isolated pancreatic islets of rats. *Biochem Biophys Res Commun* 66:928-934, 1975.
49. Unger RH, Orci LI, Glucagon and the A cell. *N. Engl. J. Med.*, 1981a, 304, 1518-1524.
50. Unger RH, Orci L. II. Glucagon and the A cell. *N. Engl. J. Med.*, 1981b, 304, 145-148.
51. Unger R: Diabetes and the alpha cell. *Diabetes* 25: 136-151, 1976.
52. Vale W, Brazeau P, Rivier C, et al: Somatostatin. *Recent Prog. Horm Res* 34: 365-397, 1975.
53. Verschoor L, Lamberts SWJ, Uitterlinden P, Pozo DE: Glucose tolerance during long-term treatment with a somatostatin analogue. *Br. Med. J.* 293: 1327-1328, 1986.
54. Vinik I, Aaron: Somatostatin analogue (SMS 201-995) in the management of gastroenteropancreatic tumors and diarrhea syndromes. 81 (suppl 6B) 23-40 (1986).
55. Wahren J, Felig P: Influence of somatostatin on carbohydrate disposal and absorption in diabetes mellitus. *Lancet* 2: 1213-1216, 1976.
56. Williams G, Fiessl HS, Burrin MJ, Chilvers E, Bloom SR: Postprandial glycaemic effects of a long-acting somatostatin analogue (octreotide) in non-insulin dependent diabetes mellitus. 20(1988) 168-170.
57. Yen S, Siler T, De Vane G: Effect of somatostatin in patients with acromegaly. *N. Engl. J. Med.* 290: 935-938, 1974.