

SULFONİLÜRELERE SEKONDER YANITSIZ TİP 2 DİABET VE TEDAVİSİ

Birsel KAVAKLI¹

İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus olgularının bazılarında, sulfonilürelerin etkileri birkaç aydan birkaç yıla kadar değişen bir dönemle sınırlıdır. Bu dönemin sonunda hiperglisemiyi kontrol edebilmek için insülin tedavisine gereksinim duyulur. Bu duruma, sulfonilürelerin başlangıçtan itibaren etkisiz olduğu primer yetmezlikten ayırt etmek amacıyla sekonder yetmezlik adı verilmiştir. Primer yetmezlik, sulfonilürelere başlangıçtan itibaren uygun hipoglisemik yanıtın alınmamasıdır ve olguların %25-30'unda görülür. Başlangıçtaki bu yanıtızsızlığa karar verebilmek için ne kadar süre geçmesi gerektiği konusunda görüş birliği yoktur. Primer sulfonilüre yetmezliği sıklıkla, bu ilaçların kullanılacağı hastaların uygun seçilememesinden kaynaklanmaktadır. Başka bir deyişle primer yetmezlik, gerçekte insüline bağımlı diabetes mellitusla ilişkili görülmektedir (3).

Sekonder yetmezlik, diyet ve sulfonilüre tedavisi ile belli süre iyi metabolik kontrol sağlanabilen olgularda, hızlandırıcı bir olay olmaksızın metabolik dekompanzasyon oluşması olarak tanımlanabilir. Sekonder yetmezlik oranı, 1959-1965 yılları arasında gerçekleştirilen retrospektif çalışmada %10-36 arasında bildirilmesine karşın, son yıllarda, insüline bağımlı hastalar, tedaviye uyumsuz hastalar, akut infeksiyonlar gibi olgular dışlandığında sekonder yanıtızsızlık oranı %0.7-%2.7 olarak hesaplanmaktadır. Sekonder yanıtızsızlık oranı zayıf hastalarda (%6.2), aşırı kilolu ve obez hastalara göre (sırasıyla %1.2 ve %2.5) anlamlı olarak yüksektir. Sulfonilürelere sekonder yetmezliğin oluşmasına immunogenetik faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Sekonder yetmezlik gelişen birçok hastada, adacık hücre antikoru pozitif bulunmuştur. Ayrıca, yine bu hastalarda geç başlangıçlı IDDM varlığını gösteren HLA DR3/DR4 fenotipi saptanmıştır (3).

Sekonder Sulfonilüre Yetmezliği Nedenleri:

Sekonder sulfonilüre yetmezliğinin çeşitli nedenleri vardır (Tablo I). Bazıları saptanabilir ve geri dönüşümlü iken, olguların çoğunda sebep bulunamaz. Miyokard infarktüsü, cerrahi hastalıklar, gizli infeksiyonlar, tirotoksikoz, ağır infeksiyonlar gibi araya giren hastalıklar, glukokortikoidler, beta blokerler, tiazid grubu diüretikler gibi hiperglisemi yapan ilaçlar, yan etkileri nedeniyle ilacın kendisine uyumsuzluk, diyetle uymama ve kilo alma gibi nedenler saptanabilen ve düzeltilen nedenlerdir.

İkinci grupta hastalıkla ilgili olan, çoğu kez saptanamayan ve geri dönüşümlü olmayan sebepler vardır. Beta hücre fonksiyonlarının azalması ve

insülin salınımındaki ilerleyici bozulma, tüm NIDDM'li hastalarda değil, sekonder yetmezliğin görüldüğü özellikle zayıf hastalarda ortaya çıkıyor gibi görülmektedir. Buna karşılık, sekonder yetmezlikli obez hastalarla, sekonder yetmezlik göstermeyen obez hastaların insülin sekresyonları arasında belirgin bir farklılık görülmemektedir. Beta hücre fonksiyonlarının azalması otoimmün hastalıklı ve organ spesifik otoantikoru olan kadınlarda daha sıklıkla gözlenmektedir (1).

İnsülin direnci, NIDDM patogeneğinde anahtar rol oynamaktadır ve zaman içinde progressif olarak artar. Sekonder yetmezlikte insülin direncinin sebep mi yoksa sonuç mu olduğu çok açık değildir. İnsülin direnci obez olmayan sekonder yetmezlikli hastalara göre obezlerde daha fazla görülmektedir. Sekonder sulfonilüre yetmezliği ile ilgili bir çalışmada, %43 oranında hepatik ve periferik insülin direnci, %13 oranında beta hücre fonksiyon kaybı sorumlu tutulurken, %44 olguda sekonder yetmezlik sebebi aydınlatılmamıştır. Bu çalışmaya göre hastalığın süresiyle birlikte giderek artan insülin direnci, sekonder yetmezliğin en önemli nedeni olarak gösterilmektedir (2).

Sulfonilüre kullanımı uzadıkça, ilaca karşı direnç ve yetmezlik geliştiği ileri sürülmüştür. Bir çalışmada, oral tolazamid kullanan hastalarda, IV tolazamide insülin cevabında azalma gözlenmiş, bu etki ilacın kesilmesiyle düzelmiştir (2).

Hiperglisemi, çeşitli mekanizmalarla sulfonilüre yetersizliği meydana getirebilir. Hiperglisemi, dokuların insülin direncini artırır. Beta hücresinin glukozu insülin cevabını azaltır. Ayrıca oluşturduğu gastroparezi nedeniyle mide motilitesini ve boşalmasını azaltarak ilacın absorpsiyonunu geciktirebilir.

Sulfonilüre yetmezliği tanısı için sınır glisemi düzeyleri konusunda ortak bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bazı yazarlar, maksimal dozda oral antidiabetik ilaç kullanan hastalarda açlık glisemisinin 180 mg/dl'nin üzerinde olması durumunu, bazıları 144 mg/dl düzeyini sınır kabul etmektedirler. Hedef açlık glisemisini 110 mg/dl olarak kabul eden görüşler de bulunmaktadır. En sık kabul gören görüş, hedef açlık glisemi düzeyinin 140-180 mg/dl arasında olmasıdır. Ancak, çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, NIDDM'de makro ve mikrovasküler komplikasyonların, glisemi düzeyleri ile yakın ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Açlık glisemi düzeyi, 140 mg/dl'nin üzerinde olduğu durumlarda retinopati ve nefropati riski artmaktadır. Bu durum, bu eşik değerın diabette tanı kriteri olmasına neden olmuştur. Öte yandan, 108 mg/dl'nin üzerindeki değerler, kardiovasküler riskle ilişkili görülmektedir. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

¹ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Şef yardımcısı

Tablo I. Sekonder Sulfonilüre Yetmezliğinin Sebepleri

Hasta ile ilgili faktörler:

1. Aşırı yeme ve kilo artışı
2. Hasta uyumunun kötü olması
3. Fizik aktivitenin az olması
4. Stress
5. Eşlik eden hastalıklar (myokard infarktüsü, cerrahi hastalıklar, infeksiyonlar, hipertiroidi)

Hastalıkla ilgili faktörler:

1. Beta hücre fonksiyonlarının azalması ile insülin salınımında ilerleyici bozulma
2. İnsülin direncinin artması

Tedavi ile ilgili faktörler:

1. Uygunsuz ilaç dozajı
2. Kronik sulfonilüre kullanımı sonucu desensitizasyon, taşiflaksi
3. Hiperglisemi ve gastroparezi nedeniyle sulfonilüre absorpsiyonunun bozulması
4. Birlikte kullanılan ilaçlar
 - a) Sulfonilüre metabolizmasını arttıranlar: Barbütiratlar, Rifampin
 - b) İnsülin sekresyonunu inhibe edenler: Tiazidler, Beta blokerler, Fenitoin
 - c) İnsülin etkisini inhibe edenler: Kortikosteroidler, büyüme hormonu, östrojen, katekolaminler
 - d. Nikotinik asit

Tablo II. Sekonder Sulfonilüre Yetmezliğinde Tedavi Seçenekleri

1. Diyet, egzersiz ve kilo verme gibi yaklaşımların gözden geçirilmesi
2. Başka bir sulfonilüreye geçilmesi
3. Alfa glukozidaz inhibitörleri veya metformine geçilmesi veya bunlarla kombinasyon yapılması
4. İnsülin-sulfonilüre kombinasyonu
5. İnsülin monoterapisi
 - a) Sabah tek doz orta-uzun etkili insülin
 - b) Akşam tek doz orta-uzun etkili insülin
 - c) Sabah-akşam orta etkili insülin
 - d) Gereklikçe bunlara regüler insülin eklenmesi

Sekonder Sulfonilüre Yetmezliğinin Tedavisi:

Sekonder sulfonilüre yetmezliği gelişen NIDDM'li hastaların nasıl tedavi edilmesi gerektiği konusunda ortak bir görüş birliği yoktur. Bu hastalarda tedavi seçenekleri Tablo II'de gösterilmiştir. Öncelikle diyet, egzersiz, kilo verme gibi faktörlerin özellikle obez hastalarda gözden geçirilmesi kaçınılmazdır. İdeal vücut ağırlığının %50'sinden fazla olanlarda çok düşük kalorili diyetle kilo verdirilmesi sağlanmalıdır. Diyet ve egzersizle yeterli sonuç alınamamasına rağmen, tedavinin ilk aşamasında bu tedbirlerin uygulanmasından vazgeçilmeme-lidir. Bir çalışmada vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 'nin üzerinde olan 80 hastada, 20-24 gün boyunca 800 kcal/gün diyet uygulanması ile VKI'inde %6.3 azalma sağlandığı ve bu hastaların oglisemik oldukları gösterilmiştir (8).

Başka bir sulfonilüreye geçmek veya birinci kuşak sulfonilüreden ikinci kuşak sulfonilüreye

geçmek, çoğu zaman başarısızdır. Olguların %5-10'unda olumlu etkisi olabilir. Ancak, hastaları insülin kullanmanın gerekliliğine inandırmak için 4-8 haftalık bir süreyle denenebilir.

Bir diğer seçenek, sulfonilürelerin alfa glukozidaz inhibitörleri veya metforminle kombine edilmesidir. Ancak bu tedaviler de tatmin edici olmamaktadır.

NIDDM'de sulfonilürelerin insülinle kombine edilmesi 1950'lerde uygulanmaya başlamış, sonraları bu tedaviye ilgi azalmıştır. 1980'li yıllardan sonra tekrar gündeme gelmiştir. İnsülin tedavisine sulfonilüre eklendiğinde yemek ve glukozla uyarılan insülin sekresyonunda artma meydana gelmektedir. Sekonder sulfonilüre yetmezliğinde, sulfonilüre tedavisine eklenen insülinin, beta hücrelerinde hiperglisemiye bağlı glukotoksisiteyi gidererek bu hücreleri sulfonilüreye hassas hale getirdiği öne sürülmektedir (6). Böyle bir durumda

insülin tedavisinin, yetmezliğin erken döneminde (AKŞ 149-180 mg/dl civarında iken) başlanması önerilmektedir (4). Maksimal dozda sulfonilüre devâm edilirken, 0.15-0.20 Ü/kg orta veya uzun etkili insülin eklenip, 5-7 günde bir doz artırılması tavsiye edilmektedir (7). 10-20 Ü/gün dozda yanıt alınabilir. Eğer daha yüksek dozlar gerekirse insülin monoterapisine geçilmelidir. Ayrıca ağırlı periferik nöropati, diabetik gangren ve diğer özel durumlar söz konusu ise insülin tedavisi endikedir.

Endojen insülin salınımının belirgin biçimde azaldığı, obez olmayan, sekonder yetmezlik görülen hastalarda, glukoz metabolizmasını kontrol etmek için ekzojen insülin gereklidir. Diğer bir deyişle, IV glukagon'a C peptid cevabı 0.2 nM'den azsa insülin ihtiyacı vardır. C peptid cevabı 0.6-1.0 nM ise ekzojen insülin gereksizdir. İnsülin monoterapisinde insülin dozunu hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılabilir (1).

$$\text{İnsülin dozu (Ü/gün)} = 0.1 \cdot (\text{AKŞ mg/dl} - 50) \text{ veya} \\ = 2 \cdot (\text{AKŞ nM} - 3)$$

Bu formülden hesaplanan insülin dozu erkekler için uygundur. Kadınlarda yağsız vücut ağırlığı daha az olduğundan, hesaplanan dozun %20 oranında azaltılması gerekir (1).

Ayaktan tedavi planlanan hastalarda, (normal ağırlıkta veya hafif obez olanlarda) sabah tek doz, 0.2-0.5 Ü/kg orta veya uzun etkili insülin başlanıp, uygun glisemik düzey elde edileceye kadar, haftada bir veya iki kez %10-20 oranında doz artırılır. Hastaneye yatırılarak tedavi edilenlerde, insülin dozu daha kısa aralıklarla, bir iki günde bir ve %10-40 oranında artırılabilir. Ancak hasta taburcu edilirken verilen doz, %10 oranında azaltılmalıdır.

Yatarken verilen tek doz orta veya uzun etkili insülinin sabah uygulanana göre daha iyi açlık glisemi düzeyi sağladığı bilinmektedir. Bu şekilde, gece boyu oluşan hepatik glukoz üretimi azaltılmış, daha düşük sabah açlık glisemisi sağlanmış olur. Böylece gün boyunca yemekle stimüle olan endojen insülin sekresyonu postprandial glisemiye regüle edebilir. AKŞ yüksek olan, ancak öğle ve akşam yemeğinden önce daha düşük glisemi seviyesi olan hastalar, yemekle önemli miktarlarda insülin salgılayabiliyorlardır ve bunların AKŞ'lerini düşürmek için yalnızca gece yatarken insülin yapılmasına ihtiyaçları vardır (5).

Sabah-akşam orta etkili veya premiks insülin tedavisi ve bunlara gerektiğe regüler insülin eklenmesi NIDDM'de sık ve rutin uygulanan seçenekler değildir, hastanın klinik durumuna göre tercih

nedeni olabilirler.

İnsülin tedavisinin bilinen en önemli yan etkileri hipoglisemi ve kilo almadır. Kilo alan hastada insülin rezistansı daha da kötüleşecektir. Bu nedenle diyet üzerinde önemle durulmalıdır.

Sonuç olarak, sekonder sulfonilüre yetmezliği, NIDDM tedavisinde sık karşılaşılan, tedavide güçlük yaratan bir sorundur. Bu sorunun çözümlenmesinde ortak bir görüş birliği olmamakla beraber, aşağıdaki algoritm tavsiye edilmektedir:

1. Diyet ve egzersiz, özellikle obez hastalarda gözden geçirilmeli, gerekli önlemler alınmalı.

2. Eşlik eden hastalıklar ve kullanılan diğer ilaçlar gözden geçirilmeli.

3. Sekonder sulfonilüre yetmezliği saptanan hastalarda zaman kaybedilmeden insülin tedavisine geçilmeli. İnsülin tedavisinde hedef: AKŞ<140 mg/dl, TKŞ<200 mg/dl, HbA1<%8 olmalı.

4. İnsülin tedavisini kabul etmeyen hastalarda, iki aylık süreyle ikinci kuşak bir sulfonilüre preparatı denenebilir. Burada amaç sulfonilüre yetmezliği konusunda hastanın ikna edilmesidir.

5. Günlük insülin dozu 70 üniteyi geçiyorsa ve multiple insülin enjeksiyonları sorun yaratıyorsa sulfonilüre ile kombinasyon tedavisi denenebilir. Yine bu amaçla uygun hastada biguanidler ve alfa glukozidaz inhibitörleri ile kombinasyonlar denenebilir.

KAYNAKLAR

1. Genuth S. Management of the adult onset diabetic with sulfonylurea drug failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21: 351-70,1992.
2. Gerich JE. Oral hypoglycemic agents. *N Eng J Med* 321: 1231-41,1989.
3. Groop L, et al. Characteristics of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy. *Am J Med* 87: 183-90,1989.
4. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 15: 737-54,1992.
5. Lawrance AM, Agrawal L. Comparison of morning or bedtime insulin with or without glyburid in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 16:891-901,1993.
6. Longnecker MP, et al. Insulin and sulfonylurea agents in NIDDM. *Arch Intern Med* 146: 673-76,1986.
7. Pontiroli AE, et al. Weight loss reverses secondary failure of hypoglycemic agents in obese NIDDM patients independently of the duration of the disease. *Diabetes Metabol (19)1: 30-5,1993.*
8. Stenman S, Saloranta CG, et al. Effect of combination of insulin and glibenclamide in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. *Diabetologia* 31: 206-13,1988.