

**İNSÜLİN'E BAĞIMLI OLMAYAN DİABELTES MELLİTUS'LU
(NIDDM) VE DİABETİK NEFROPATİ'Lİ (DNP)
HASTALARDA GLİKLAZİD'E NİN TROMBOSİT
ADHEZYONU VE PROTEİNÜRİ ÜZERİNE ETKİSİ.**

Dr. M. Celâl APAYDIN (x)
Dr. Murat SELEK (xx)
Dr. Güngör AKÇAY (xxx)

ÖZET:

Dokuzunda diabetik nefropati (DNP) gelişmiş 30 insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus'lu (NIDDM) hastada glüklazid'in trombosit adhezyonuna ve proteinüriye olan etkisini araştırdık.

Hastalara bir yıl süreyle oral glüklazid verilerek kan şekerine, trombosit adhezyonuna ve aynı zamanda 9 DNP'li hastada da proteinüriye olan etkisini araştırdık.

Çalışmanın neticesinde; glüklazid'in kan şekerini, trombosit adhezyonunu ve proteinüriyi anlamlı ölçüde azalttığını tesbit ettik. Elde edilen sonuçları literatür sonuçları ile karşılaştırdık.

GİRİŞ VE AMAÇ :

Diabetes Mellitus (DM) çok sık rastlanan ve komplikasyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. DNP, DM'un mikroanjiopatik değişiklikler sonucunda gelişen en önemli komplikasyonlarından biridir. DNP klinik olarak hiçbir belirti vermeden önce glomerül kapillerinde DM'e özgü mikrovasküler değişiklikler ile başlamaktadır (1-5).

Hemostazda çok önemli fonksiyonları olan trombositlerin, mikroanjiopatik fenomenlerde de rolü olduğu bilinmektedir. Nitekim, DM'lu hastalarda metabolik bozuklukların gelişmesinden çok önce trombosit adhezyonunda artma olduğu gösterilmiştir (6-9).

Son zamanlarda DM'un tedavisinde daha iyi metabolik kontrolü sağlayacak gelişmeler olmasına rağmen, DM'un mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları hala daha problem olmaya devam etmektedir.

(x) : Atatürk Üni. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD. Prof. Dr.

(xx) : Erzurum SSK Hastanesi Dahiliye Kliniği. Uzm. Dr.

(xxx) : Atatürk Üni. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD. Uzm. Dr.

Günümüzde NIDDM'un tedavisinde oral antidiabetikler yaygın olarak kullanılmakta olup, bunlar arasında en çok ikinci kuşak sülfanilürea grubu ilaçlar tercih edilmektedir (5). Bu gruptan gliklazid'in hipoglisemik etkisinin yanısıra, trombosit adhezyonunu ve agregasyonunu azaltmak, fibrinolitik aktiviteyi artırmak suretiyle DM'lu hastalarda mikroanjiopatik süreçlerin gelişmesini geciktirebileceği ileri sürülmüştür (8-16). Gliklazid'in ayrıca DNP'li hastalarda idrarla protein atılımını azalttığı da ileri sürülmüştür (17).

DM'lu hastalarda uzun süreli gliklazid tedavisinin hipoglisemik dozlarda trombosit adhezyonu üzerine etkisini ve DNP'li hastalarda idrarla atılan protein miktarları üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

METARYAL VE METOD:

1989-1990 yılları arasında Erzurum ili ve çevre illerden Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniği'ne başvuran 30 NIDDM'lu hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 18'i (% 60) kadın, 12'si (% 40) erkek idi. Hastaların en genç olanı 38, en yaşlı olanı 70 yaşında olup, yaş ortalaması 51.5 ± 20.8 yıl idi.

Bu hastaların dokuzunda (%30) 150-130 mg/gün proteinüri vardı ve bu vakalara DNP tanısı kondu.

Hastalarda, DM dışında, trombosit adhezyonunu ve proteinüriyi etkileyebilecek faktörler itina ile araştırıldı ve olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmanın başlangıcında hastaların açlık kan şekeri, serum BUN (Blood Urea Nitrogen), serum kreatinin, 24 saatlik idrarda protein miktarları ve trombosit adheziviteyi tayin edildi. Daha sonra hastara 80 mg/gün gliklazid başlanarak ikişer ay ara ile bahsedilen parametrelerin takibi yapıldı. Gerekğinde, kan şekeri normal düzeyine gelene kadar gliklazid dozu artırıldı. Hastaların bütün tetkikleri hastanemiz biyokimya ve hematoloji laboratuvarlarında yapıldı. Serum glikoz ve BUN tayini için enzimatik sistem, serum kreatinin tayini için Jaffece yöntemi kullanıldı. Normal değeri % 20 olan adhezivitesine literatürde (18) belirtilen yöntemle bakıldı.

Sonuçların istatistiksel analizi için Student-t testi uygulandı.

BULGULAR :

30 hastanın tedaviye başlamadan önceki kan şekeri ortalaması 238.5 ± 86.3 mg/dl iken, tedavi tamamlandıktan sonra 177.5 ± 85.0 mg/dl bulundu. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.01$) (Tablo 1).

Bütün hastaların trombosit adhezyon değerleri tedaviye başlamadan önce % 42.9 ± 13.1 iken, tedavi tamamlandıktan sonra % 13.1 ± 6.7 bulundu. Aradaki fark istatistiksel açıdan önemli idi ($p < 0.005$) (Tablo 2).

Tablo 1: Hastaların açlık kan şekeri ve trombosit adhezivite ortalamaları

	Tedaviden önce	Tedaviden sonra	p değeri
Açlık kan şekeri (mg/dl)	238.5±86.3	177.5±85.0	<0.01
Trombosit adhezivitesi (%)	42.9±13.7	13.1±6.7	<0.0005

DNP'si olan 9 hastada tedaviye başlamadan önceki 24 saatlik idrar proteini 195.0±51.1 gr/gün iken, tedavi tamamlandıktan sonra bu değer 50.0±0.0 gr/gün değerine indi. Aradaki fark istatistiki açıdan önemli bulundu ($p<0.0005$) (Tablo 2).

Tablo 2: DNP'li 9 hastada 24 saatlik idrar proteini seviyeleri

	Tedaviden önce	Tedaviden sonra	p değeri
24 saatlik idrar proteini gr/gün)	195.00±51.1	50.0±0.0	<0.0005

Çalışmamızda ayrıca trombosit adhezyonu ile proteinüri, trombosit adhezyonu ile kan şekeri ve proteinüri ile kan şekerinin düşmesi arasındaki korelasyon incelendi. Bu parametrelerin hiçbirisi arasında korelasyon kurulamadı.

TARTIŞMA :

Son 30 yılda DM'un tedavisinde daha iyi metabolik kontrolü sağlayabilecek büyük ilerlemeler olmasına rağmen, mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi hala problem olmaya devam etmektedir. Günümüzde, DM'ta komplikasyonları geciktirmekte etkili olan en önemli unsurun kan şekerini mümkün olduğu kadar normal sınırlarında tutmak olduğu kabul edilmektedir. Ancak, çoğu zaman bu da yeterli olmamaktadır.

Günümüzde NIDDM'un tedavisinde son derece önemli bir yere sahip olan oral antidiabetik ajanların hipoglisemik etkilerinin anında, DM'un mikroanjyopatik komplikasyonlarının geciktirilmesinde de rol oynadığı savunulmaktadır (8,9,11-15,19,21). Bu hususta üzerinde sıkça durulan ilaçların başında ikinci kuşak adhezyonunu ve agregasyonunu azalttığı, B-tromboglobulin düzeyini düşürdüğü, plazminojen aktivatörü seviyelerini yükseltip, prostaglandin-2 oluşumunu artırdığı bildirilmiştir (8-16). Ayrıca, gliklazid'in DNP'li hastalarda

idrarla protein atılımını da azalttığı bildirilmiştir (17).

Yaptığımız çalışmada biz de 12 ay süren gliklazid tedavisinden sonra trombosit adhezyonunun ve 24 saatlik idrarla atılan protein miktarının önemli oranda düştüğünü tesbit ettik ($p < 0.0005$, $p < 0.0005$).

Elde ettiğimiz bulgular Verry (1975), Schimizu (1976), Panori (1979), Tsu-boi (1981), Radic (1979) yaptıkları çalışmaların neticeleri ile uyumlu idi (9,11,12,19,22).

Hernandez ve Laville (1986) (10) trombosit adhezyonundaki azalmanın, tedavinin devam ettiği 36 ay boyunca sürdüğünü bildirirken, bizim çalışmamızda trombosit adhezivitesi, tedaviy sürdürdüğümüz 123 ayın sonunda % 42.9'dan %13.1 değerine düştü.

Jones ve ark. (1980) (20) gliklazid'in DNP'li hastalarda idrarla protein atılımına anlamlı etki yapmadığını bildirirken, Lagrue ve Rivelino (1980) (17) bu hastalarda gliklazid'in idrarla atılan protein miktarını anlamlı ölçüde azalttığını bildirmişlerdir. Biz de yaptığımız çalışmada, DNP'li hastalarda, gliklazid'in 24 saatlik idrarla atılan proteini anlamlı ölçüde azalttığını tesbit ettik ($p < 0.0005$).

Sonuç olarak; gliklazid'in uzun süreli tedavide hipoglisemik etkisinin yanı sıra trombosit adhezyonunu ve keza DNP'li hastalarda proteinüriyi azalttığı neticesine vardık.

SUMMARY :

THE EFFECTS OF GLICLAZIDE ON THE PLATELET ADHESIVENESS AND PROTEINURIA AT THE PATIENTS WITH NON-INSULINE DEPENDENT DIABETES MELLITUS (NIDDM) AND DIABETIC NEPHROPATHY (DNP).

We investigated the effects of gliclazide on the platelet adhesiveness and proteinuria at the 30 patients with NIDDM who was 9 patients with DNP.

We investigated the effects of gliclazide on blood glucose levels, platelet adhesiveness and, however, proteinuria at the with 9 DNP.

At the least; we detected that gliclazide was decreased blood glucose levels, platelet adhesiveness and proteinuria. We discussed our result on the present literature.

KAYNAKLAR :

- 1) Roger HU, Fosler DW: Diabetes Mellitus. In Wilson JD ed. Williams Textbook of Endocrinology. Seventh Edi.. Philadelphia, WB. Saunders Comp. 1985: 1062.

- 2) Koçak N: Şeker Hastalığında Böbrek . Edi: A. San. Nefrolojide Yenilikler Sempozyomu. Atatürk Üni. Tıp Fakültesi Kronik Böbrek Hastalıkları Tedavi Vakfı Yayın No: 7, Erzurum, 1985: 270-282.
- 3) Olefsky JM: Diabetes Mellitus. In: Wyngaarden JB, Smith LH ed. Cecil Textbook of Medicine. 17th edi. Philadelphia, WB. Saunders Comp. 1985: 1320-1341.
- 4) Görpe A, Görpe U: Pratik Endokrinoloji. Ermete Matbaası, İstanbul, 1987, 197-217.
- 5) Akalın S: Diabetes Mellitus'un Kliniği. Edi. Gedik O, Akalın S. Modern Tıp Seminereleri: Diabetes Mellitus. 1. sayı, Güven Kitapevi, Ankara. 1988: 1-3.
- 6) Hatemi H, Urgancıoğlu İ: Diabette Bazı Güncel Konular. Edi: Öbek A. İç Hastalıkları. 3. Baskı, Atlas Ofset, 1989: 96-97.
- 7) Viinikka L: Platelet function and thrombus in diabetes. Acta Endocrinol. 272: 31-34, 1985.
- 8) Desnoyers P, Saint D: Gliclazide; Haemobiologic properties. A Synopsis with emphasis on inhibition of platelet coagulant factors. Eds. Keen et al. Gliclazide and the Treatment of Diabetes Mellitus. International Congress and Symposium Series no: 20, London, 1979: 19-27.
- 9) Verry M, Bryon BA, Dechavange M et al: Study of biochemical phenomena of platelet metabolism. Gliclazide, regulator of platelet physiology. J. Pharmacol. Clin. 4: 199-208, 1975.
- 10) Hernandez JZ, Lavielle R: Is sulphonylurea therapy effective longterm? A 3-year study with gliclazide. Current Med. Res. Opinion. 10:351-358, 1986.
- 11) Pariori O, Civardi E, Megha S et al: Antiplatelet effects of longterm therapy with gliclazide in diabetic patient. Throm. Res. 16: 191-203, 1979.
- 12) Shimizu M, Tsuboi J, Fujitani B et al: Pharmacological studies and gliclazide. Effect of gliclazide on platelet aggregation, adhesion and blood coagulation. Pharmacometrics. 12: 295-302, 1976.
- 13) Violi F, De Matia GC, Alessandri C. et al: The effects of gliclazide on platelet function in patients with diabetes mellitus. Current Med. Res. Opinion 0200-203, 1982.
- 14) Desnoyers P, Labaume J, Anstett M. et al: The pharmacology of S 1702, a new highly effective oral antidiabetic drug with unusual properties: Part III: Antistress activity, fibrinolytic properties and haemostatic parameters study. Arznei-Mittel-Forschung. 22: 1691-1695, 1972.
- 15) Kuwashima J, Tsuboi T, Komiya M et al: Inhibitory effects of gliclazide

onplatelet adhesiveness and aggregation in alloxan diabetic rabbits. *Yakugaku Zasshi*. 99: 54-64, 1979.

- 16) Holmes, B, Heel RC, Brogden RN et al: Gliclazide; A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in diabetes mellitus. *Drugs*. 27: 307-308, 1984.
- 17) Lagrue G, Rivelino B: Effects of longterm administration of gliclazide on proteinuria and renal function in patients with diabetic nephropathy. Eds: Keen et al. *Gliclazide and the treatment of diabetes. International Congress and Symposium Series no: 20, London, 1979: 219-225.*
- 18) Hartmann RC: Tests of platelet adhesiveness and their clinical significance. *Semin. Hematol*. 5: 60, 1968.
- 19) Tsuboi T, Fujitani B: Inhibitory mechanism of anti-platelet effect of gliclazide. *Blood-Vessel* 12: 211-214, 1981.
- 20) Jones RH, Parsons V, Watkins PJ: The effect of gliclazide on platelet adhesion and urinary protein excretion in diabetic nephropathy. Eds: Keen et al: *Gliclazide and the treatment of diabetes. International Congress and Symposium Series no: 20, London, 1979: 231-239.*
- 21) Schihimuzu M, Matsuno Y, Sohji Y et al: Pharmacological studies of gliclazide (3) general pharmacological effects. *Pharmacometrics*. 12: 303-317, 1976.
- 22) Radic B, Rubinjonin Z, Skarabalo Z et al: Effect of platelet adhesiveness in diabetics after longterm treatment with gliclazide. Eds: Keen et al. *Gliclazide and the treatment of diabetes. International Congress and Symposium Series no: 20, London, 1979: 183-187.*