

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
Prof. Dr. İstemi NALBANTGİL

**İnsulin Sekresyonu ve Glukoz Homeostazı
Üzerine Kalsium Kanal Blokeri,
Nifedipin'in Etkisi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Önder KARAOĞLU

BORNOVA - İZMİR
1988

ÖNSÖZ

Bilimsel araştırma gerekliliği karşımıza iki şekilde gelebilir; Birincisi, raslantısal bir olgu ile karşılaşp bunun devamlılığını araştırma veya sadece raslantısal mı olduğuna karar vermeğe yönelik araştırma, ikincisi ise yapılmakta olan veya yapılmış bir çalışmanın sonuçları üzerinde düşünerek, daha sonra ortaya çıkabilecek olumlu veya olumsuz etkileri önceden saptamaya yönelik araştırmadır. Bilimsel açıdan daha onurlu olan da bu ikinci durumdur.

Kalsiumun hücre düzeyindeki ve değişik sistemlerdeki etkileri ortaya çıkarıldıktan sonra, araştırmacılar kalsium kanal blokerlerinin etkilerini araştırmaya yönelmiştir.

Kalsium kanal blokerlerinin insulın sekresyonu üzerindeki etkileri non diabetiklerle, insuline bağımlı olan veya olmayan diabetik kişilerde yoğun çalışmalara konu olmuştur. Ancak obes hastalarla ilgili olarak yapılan çalışmalar diğerleri kadar fazla ve yeterli değildir.

Bu yüzden, biz bu konuyu araştırmak istedik. Bu girişimde baştan sona yönlendirici olan Sayın Hocam Doç.Dr.Candeğer YILMAZ'a, Sayın Hocam Prof.Dr.Taylan KABALAK'a, iç hastalıkları endokrinoloji laboratuvarı şefi Sayın Dr.Gülgün ERGEZER'e ve diğer laboratuvar elemanlarına teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
A- İnsulin Salınımı ve Kalsiumun Rolü	3
B- Kalsium Kanal Blokerlerinin Genel İnsulin Salınımı Üzerine Etkileri	6
C- Obeslerdeki Glukoz Toleransı ve İnsulin Paterni	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	10
4. SONUÇLAR	11
5. TARTIŞMA-SONUÇ	23
6. ÖZET	30
7. KAYNAKLAR	32

GİRİŞ

Kardiovasküler hastalıklar gelişmiş toplumlarda mortalite ve morbidite yönünden birinci sırayı işgal ederler. Ateroskleroz bu grup hastalıkların en sık etiopatogenetik nedenidir. Aterosklerozun etkilediği hastalıkların başlıcaları, arteriel hipertansiyon, primer pulmoner hipertansiyon, koroner arter hastalıkları spektrumu, Raynaud hastalığı olarak sayılabilir.

Bu hastalıkların yol açtığı sorunların çözümünde uygulanan ilaçlardan biri de "kalsiyum antagonistleri" veya "kalsiyum kanal blokerleri"dir. Etkilerini extrasellüler kompartmandaki kalsiyumun hücre içine girmesini engelleyerek gösterirler. Bunun sonucunda intrasellüler kalsiyum artışıyla oluşan olaylar dizisi engellenmiş olur. Bu ilaç etkisi, vasküler yapıların düz kaslarında ve miyokard hücreleri düzeyinde yapılan çalışmalar ile kanıtlanmış, antispazmodik ve vazodilatör olarak etki yaptıkları gösterilmiştir. Günümüzde, kalsiyum kanal blokerleri, özellikle vazodilatasyon yapıcı etkilerinden dolayı kullanılmaktadır.

Diabetes mellitus (DM), ilerleyici komplikasyonlarla seyreden bir endokrin ve metabolik hastalıktır. Yaşamsal önemi olan kronik komplikasyonlarının başında da angiopati gelmektedir. Makro ve mikroangiopatinin en sık etkilediği yerler; göz, böbrek, beyin ve kardiovasküler sistemdir. Kalsiyum kanal blokerleri, diabetik hastalarda kardiovasküler semptomların giderilmesi ve komplikasyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kalsiyumun sadece kalp ve vasküler yapı elemanlarının fonksiyonunda değil, aynı zamanda endokrin sistemdeki pek çok hücrenin metabolizmasında da rol aldığı bilinmektedir.

Sıçanlarda, pankreas perfüzyon deneylerinde, glikoz ile uyarılmış insülin salınımında kalsiyumun rolü olduğu 1960'lı yılların ortalarında Grodsky ve Bennett tarafından gösterilmiştir. Belirtilen araştırmaların ışığında; kalsiyum antagonistlerinin insülin salınımını ve glukoz homeostazını etkileyebileceği düşünülmüş ve bu konudaki çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Konuyla ilgili literatürün taranmasında; ilgili çalışmaların genellikle normal kimselerde, insuline bağımlı olan veya olmayan diabetiklerde yapıldığı görülmüştür. Glukoz toleransı bozuk olan veya olmayan obes hastalarda ise bu konunun yeterince araştırılmadığını gördük.

Bu nedenle, çalışmamızda; halen ülkemizde çok kullanılmakta olan kalsium kanal blokerlerinden nifedipinin, obeslerde ki insulin sekresyonu ve glukoz toleransı üzerine etkilerini araştırdık.

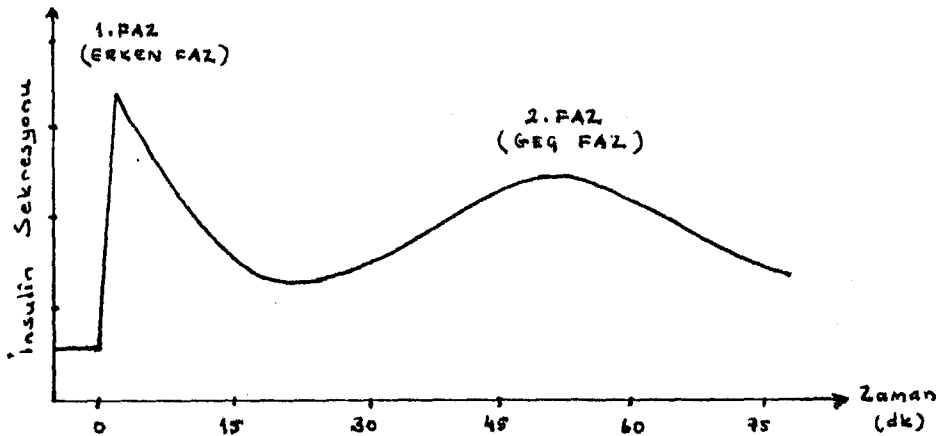


2. GENEL BİLGİLER

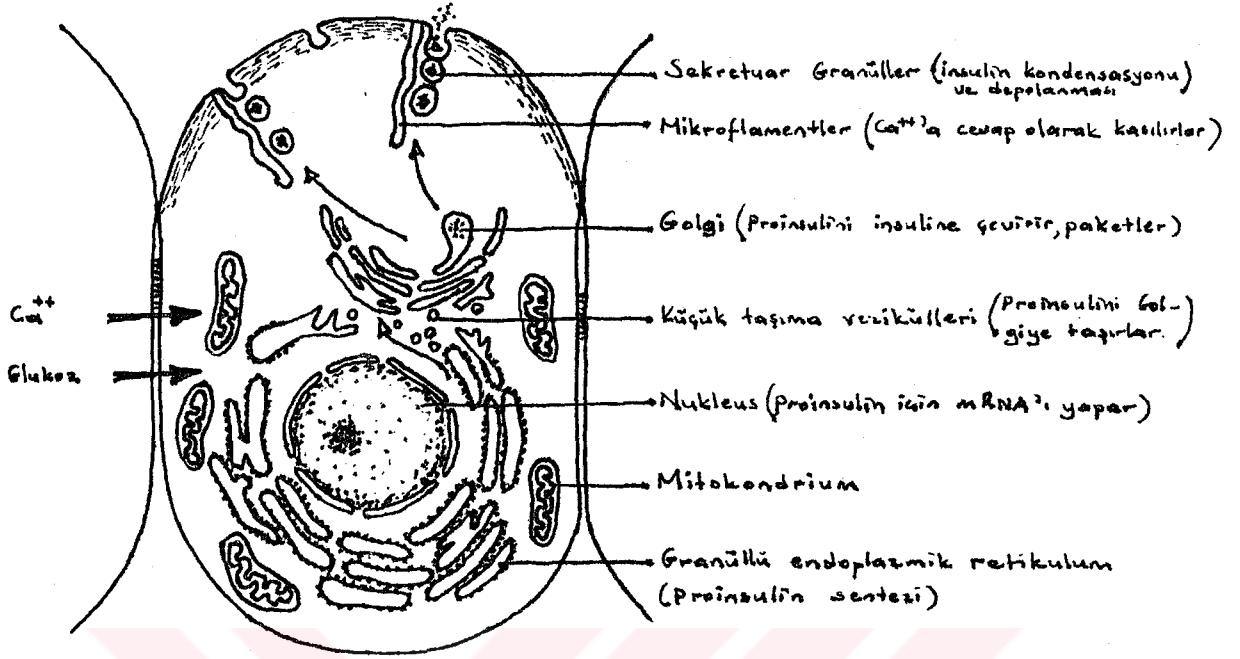
A- İnsulin Salınımı ve Kalsiumun Rolü

Pankreasın beta hücreleri insulin yapımı (sentez) ve salınımı (sekresyon)ndan sorumlu olan hücrelerdir. İnsulin, besinsel stimulus (glukoz ve aminoasit), hormonal stimulus (glucagon ve gastrointestinal hormonlar), stimülatör ve inhibitör nörotransmitterlerin (asetilkolin, norepinefrin, epinefrin) karşılıklı etkileşmeleri ile sentez edilir ve salınır (32). Norepinefrin, epinefrin ve somatostatın insulin sekresyonunu inhibe eder (3, 11). Sekresyonun en etkili uyarıcısı ise glikozdur (3, 11, 14, 31, 32). K^+ 'un yüksek konsantrasyonda olması sonucu ortaya çıkan depolarizasyonun; kalsiumun beta hücresine girişini artırdığı ve bu olayın glikoza bağımlı olmadığı kabul edilir (11).

İnsulin sekresyonu; bazal ve uyarılmış (stimüle edilmiş) insulin sekresyonu şeklinde olur (14, 31). Glukoza karşı insulin sekresyonu da iki fazlı olarak ortaya çıkar; 1-Erken faz: 3-5 dk.da ortaya çıkan ve daha önceden sentezlenmiş olan insulinin salınımıdır. 2-Geç faz: Glukoz ile uyarı devam ettiğinde, yeni sentezlenmiş olan insulinin salınımıdır ve bu faz 30-60 dk kadar sürer, sonra insulin salınımı azalmaya başlar. Birinci faz bir pik yaparken, ikinci faz kalsiumun özel kalsium kanallarından hücre içine girmesine bağlı düzgün bir eğim yapar (11, 14, 29, 31) (Şekil 1).



Şekil 1. Glukoza karşı insulin salınımı (3).



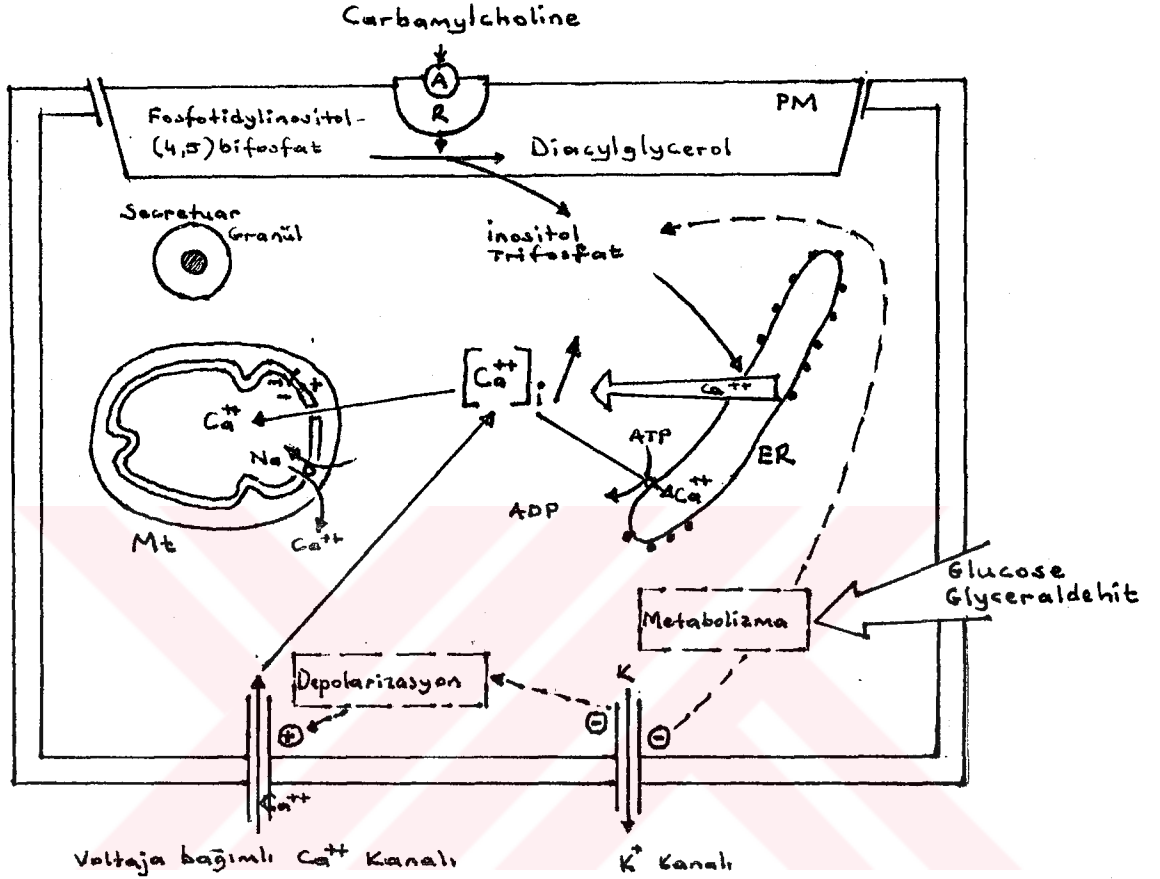
Şekil 2. İnsulin sentez ve salınımı, rol alan organeler (14).

Pankreas beta hücresi düzeyinde iki tane önemli intrasellüler (=sekunder) messenger vardır; CAMP ve Ca^{++} . Ca^{++} 'un düşük intrasellüler (yaklaşık 10^{-7} mol/L) konsantrasyonu ve kalmodulin gibi spesifik kalsium bağlayıcı protein ile birleşmesi sonucu kalsium-reseptör-protein bileşiği inaktif fosforilaz ve fosfodiesterazı aktive ederek intrasellüler olayları başlatır (14, 32).

Intrasellüler Ca^{++} 'un artması; endoplazmik retikulum ve mitokondriumdan serbest bırakılması ve hücre dışından içeriye Ca^{++} girmesi şeklinde olur (29). Bugünkü görüşlere göre; glukozun insulin salınımını uarması için Ca^{++} gereklidir (3, 14). Bu gereklilik, isole, perfuze sıçan pankreasında Grodsky ve Benett tarafından gösterilmiştir (29).

Sinir ve kas hücrelerindeki gibi, pankreas beta hücresi de membran depolarizasyonu ile açılan, voltaja bağımlı kalsium kanalları ile donanmıştır (Şekil 2, 3). Ekstrasellüler K^+ düzeyi artırılarak oluşturulan depolarizasyonda; intrasellüler kalsiumun yaklaşık 3 misli arttığı

gösterilmiştir (32). Glukoz beta hücrelerini depolarize eder ve elektrikli ritmik aktiviteyi sağlar. Glukoz artımının adacık hücreleri tarafından Ca^{++} uptake'ini artırdığı bilinmektedir (14, 31) (Şekil 3).



Şekil 3. Kalsiyumun pankreatik beta hücresi tarafından kullanılması (32).

Sonuçta ortaya çıkan intrasellüler Ca^{++} artışı; kalsiyum-calmoduline bağımlı protein kinaz, kalsiyum ve diacylglicerol ile aktive olan fosfolipide bağımlı protein kinaz C'yi aktive eder. Bunun da salgı granüllerini insulin salgılatıcı yönde etkilediği düşünülmektedir (32).

İnsulin içeren granüllerde "saltatory" (=sıçramaya benzer) hareketler olduğu, glukoz konsantrasyonu artımı ile bu hareketlerin de

arttığı ve Ca^{++} 'un ortamdan kaldırılması ile, veya colchicin veya vinblastin gibi mikrotubulus fonksiyonu ile etkileşen ajanlar kullanıldığında bu hareketlerin azaldığı gösterilmiştir (32). Bu hareketin azalması; insulin içeren granüllerin membrana doğru itilmesinin durması/ azalması demektir. Kalsiumun insulin sekresyonuna esas etkisinin bu şekilde olduğu düşünülmektedir (32).

B- Kalsium Kanal Blokerlerinin Genel ve İnsulin Salınımı Üzerine Etkileri

Hücre düzeyinde, temel etkilerini; ekstrasellüler kalsiumun hücre zarındaki voltaja bağımlı kalsium kanallarından intrasellüler kompartmana geçişini engelleyerek gösterirler (27).

Tüm kalsium kanal blokeri ilaçlar kalsium kanalı blokajı yaparak etki göstermelerine rağmen; yapısal, farmakolojik ve elektrofizyolojik özellikleri ile birbirinden ayrılırlar. Bunlardan nifedipin bir dihidropridin derivativesi, verapamil fenilalkilamin, diltiazem de bir benzothiazepin derivativesidir (15). Nifedipin iyi bir koroner ve sistemik vazodilatör olmasına rağmen kardiyak iletim sistemine etkisi yoktur. Halbuki verapamil ve diltiazem; nifedipinden daha az dilatasyon oluşturur, kardiyak iletim sisteminde (özellikle sinoatriyal ve atrioventriküler nodal bozukluklarda) düzeltici etkileri vardır (15, 27, 28). Bu üç ilacın diğer farmakolojik etkileri; koroner kan akımının bölgesel redistribüsyonu, kardiyoproteksiyon, hücre ölümünü geciktirme ve ateroskleroz gelişmesini önleme şeklindedir (28).

Kalsium; adele kontraksiyonu, nörotransmitter ve hormon sekresyonu, çeşitli enzimlerin aktivitesi gibi olaylarda rol almaktadır (27). Bu nedenle kalsium kanal blokerleri sadece kardiyak hastalıklarda değil, çeşitli hastalıklarda da etkili olur (27)(Tablo I, II).

Tablo 1. Kalsium kanal blokerlerinin olumlu etkileri (27).

A- Kardiovaskuler hastalıklar;

- Angina pectoris (Prinzmetal ve/veya unstable başta olmak üzere tüm angina pectoris tipleri)
- Hipertansiyon (sistemik veya pulmoner)(primer veya sekonder olabilir)
- Supraventriküler taşikardiler
- Kongestif kalp yetmezliği
- Migren
- Myokardial iskemi
- Raynaud fenomeni

B- Nonkardiovaskuler durumlar;

- Astma
- Diare
- Özofagusun motor bozuklukları
- Myometriyum hiperaktivitesi
- Prematüre ejakulasyon
- Üriner enkontinans

Tablo 2. Kalsium kanal blokerlerinin olumsuz etkileri (15, 16, 19).

1. Atrioventriküler blok ve asistoli
2. Negatif inotropik etki (özellikle yüksek dozda)
3. Hipotansiyon (Beta blokerlerle kombine edilirse)
4. Glukoz homeostazi bozulması (tartışmalı)
5. Hipokalemi
6. İstenmeyen, ancak tolere edilebilen, bazen de ilacın bırakılmasını gerektirebilen yan etkiler;
 - Halsizlik,
 - Kızarma, ılıklik hissi,
 - Orthostatik hipotansiyon,
 - Baş ağrısı,
 - Çarpıntı,
 - Bulantı-kusma,
 - Kabızlık.

İlk çalışmalar Grodsky ve Benett'in isole, perfüze sıçan pankreasında, perfüzyondan kalsiumun çıkarılması ile; glukoza bağlı insülin sekresyonunun inhibe olduğunu gözlemlenmeye başlamış, Malaisse ve ark. bir verapamil derivesi D 600 (Gallopamil)'ün doza bağımlı ve reversibl olarak insülin sekresyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir (29). Bu sonuçlar nifedipin, nitrendipin ve diğer kimyasal olarak benzer ilaçlarla da gösterilmiştir (29).

Bugün kalsium kanal blokerlerinin; hücrenin çeşitli şekillerde depolarize olmasıyla, voltaja bağımlı olarak kalsium kanalları açılabilir, kalsiumun girişine engel olarak etki gösterdikleri düşünülmektedir (27, 28, 29, 32).

C- Obeslerdeki Glukoz Toleransı ve İnsülin Paterni

Karbonhidrat metabolizmasının değerlendirilmesi; kabaca açlık kan şekeri (AKŞ), bazal insülin değeri, glukozlanmış hemoglobin (HbA_{1c}), c-peptid düzeyi ve glukoza karşı insülin yanıtının ölçülmesi ile yapılır.

İnsülin salınımı gıdanın alınıp kana karışmasından veya test için İV (intravenöz) glukoz verilmesinden sonraki 5 dk da başlar. Bu veziküllerdeki hazır insülinin kana verilmesi ile olur. Uyarı devam ettikçe yeni insülin sentez ve salınımı (sekresyonu) başlar. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında beta hücrelerinin hem insülin salınımı, hem de yeni insülin sentezindeki becerisi ve yeterliliği hakkında bilgi edinilir. Bunun için OGTT sırasında insülin düzeyleri ve C-peptid düzeyleri de ölçülmelidir. Tip II DM'lularda insülin salınımı gecikmiştir. Dolayısıyla böyle bir hastada yalnızca açlık, ya da yalnızca tokluk sırasındaki insülin ve kan glukoz değerleri yeterli olmayabilir.

OGTT, standart olarak 100 gm glukoz'un bir bardak suda eritilip, bazal değerler için kan alındıktan sonra, 5 dk içinde içirtilmesi yöntemi kullanılarak yapılmaktadır. OGTT'den sonraki kan glukozu (vena kanı, kapiller kan veya plazmadan ölçülen) düzeylerinin seyride insülin gibidir. Gerçek usulde kan glukoz değerleri ölçüldüğünde, bazal 70-110 mg/dl, 1.saat'de 170 mg/dl'e kadar, 2.saat'de 120 mg/dl'e kadar,

3.saat'de bazal değerlerin saptanması, normal sınırlarda kabul edilir (3, 11, 31).

Son zamanlarda "glukoz intoleransı" veya "impaired glukoz toleransı" veya "azalmış glukoz toleransı" tanımları sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tanımlar daha çok diabet tanısının yaratacağı olumsuz psikolojik etkilerden kaçınmak için ortaya atılmıştır (3). Eskiden kullanılan şimik veya latend diabet terimi yerine kullanılmakta, ancak ölçülen glukoz değerlerinden birinin dahi anlamlı yüksekliği bu tanının konmasında yeterli sayılmaktadır (3, 33).

OGTT sonucu bulunan insulin ve glukoz değerleri yorumlanırken ise, kişinin kontrinsuliner sistemi, insulin reseptörlerinin durumu/sayısı, psikolojik durumu, grosesinin olup olmaması, ek hastalığının olup olmadığının bilinmesi gereklidir. Yine de bulunan değerler salt pankreas fonksiyonu göstergesi değildir.

İnsulinin hücre düzeyinde etkisini gösterebilmesi için önce hücre zarındaki reseptörüne (glukoreseptör) bağlanması zorunludur. Reseptör sayısının veya affinitesinin azalması, insulin etkisine karşı direnç oluşturur. Sonuç hiperinsulinemidir. Burada olaya bir de "down regulation" fenomeni (kronik bir hiperinsulinemi durumunda, buna yanıt olarak reseptöre insulin bağlanmasının azalması) eklenir ve glukoz toleransı daha da bozulur (3, 17). İnsulin reseptör sayısının azalması durumuna, sosyal bir problem olan obesite'de sık rastlanır. Obeslerde hacim olarak artmış olan karaciğer, kas ve yağ hücrelerinde insulin reseptörlerinin azaldığı gösterilmiştir (3, 11, 14, 17). Ayrıca obeslerde; hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diabetes mellitus riski de artmıştır (3, 11, 17).

Yukarıda bahsedilen nedenlerle obes hastalarda genellikle normalden yüksek bazal insulin değerleri ve glukoz ile yüklemeye karşı tembel fakat normalden fazla bir insulin yanıtı elde edilir (3, 11, 14, 17, 29, 31). İnsulinin periferik olarak etki edememesine bağlı olarak da kan glukozu değerleri de normalden yüksek saptanır. Yine de, tüm bu bilgiler; bazı obeslerde glukoz toleransı ve insulinemi değerlerinin normal bulunmasını açıklamada yetersiz kalmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

I- Vakalar

Normal vakalar olarak; 5 adet laboratuvar ve klinik elemanı ile 5 adet diabeti olmayan, kitle endeksi normal olan poliklinik hastası alındı.

Çalışma vakaları olarak, hepsi obes olan 16 hasta alındı. Bunların 4'ü erkek, 12'si kadın idi. Yaş sınırı 24-65 arasında değişiyordu. Tüm vakalar, OGTT'ne yanıtları dikkate alınmadan çalışmaya dahil edildiler.

II- Yöntem

Vakalar çalışmaya alınmadan önce bazal insülin ve kan glukozu ölçümleri için venöz kanları alındı. Ardından 100 gm glukoz bir bardak suda (200 cc'lik) eritilip, limon ile çeşni katılarak 5 dk'da içirtildi. 1.,2.,3.,5. saatlerde kan glukozu ve insülin ölçümü için kan alındı. Glisemi değerleri hemen ve glukoz oksidaz yöntemi kullanılarak bakıldı. İnsülin düzeylerinin ölçümü için kanın geri kalan kısmının serumu ayrıldı, -20°C de saklandı. İnsülin düzeyleri DPC (Diagnostic products corporation) kit'i kullanılarak RIA (Radioimmunoassay) yöntemi ile ölçüldü.

OGTT tamamlandıktan sonra, hastalara kalsium kanal blokerlerinin nifedipin grubundan olan Adalat, Nidilat veya Kardilat (ülkemizde olanlar)'dan biri rastgele seçilerek; po ve 4 x 10 mg dozunda 30 gün süre ile verildi, 31. günü hastaneye/laboratuvara çağrılan hastalara yeniden OGTT uygulanarak glisemi ve insülin düzeyleri tekrar ölçüldü. Çalışma vakalarından iki tanesi yan etkiler nedeni ile ilacı bırakmak zorunda kaldığı için, kontrol çalışmaları 14 kişiyle yapılabildi.

4. SONUÇLAR

Tablo 3. Vakalar, vakaların özellikleri

H A S T A L A R							
No	Ad/Soyad	Cins	Yaş	Boy (m)	Ağırlık (kg)	Kitle* Endeksi	Obesite Derecesi
1	Ömer AKAR (ÖA)	E	65	1.68	84	29,76	Hafif
2	Cemile SEVER (CS)	K	36	1.52	72	31.16	Manifest
3	Enise DURMUŞ (ED)	K	47	1.56	86	35.33	Manifest
4	Cevher KOLAĞASI (CK)	K	42	1.52	88	38.08	Manifest
5	Turan KEKEYİ (TK)	E	58	1.77	84	28.39	Hafif
6	Ayşın NOYAN (AN)	K	24	1.59	65	25.71	Hafif
7	Naime AYDINAY (NA)	K	62	1.47	104	48.12	Morbus
8	Lütfü DURGUN (LD)	E	33	1.73	107	35.75	Manifest
9	Feride DEMİRTEKİN (FD)	K	56	1.60	80	31.25	Manifest
10	Ayla UYURKULAK (AU)	K	34	1.58	95	38.05	Manifest
11	Nuriye BOZOK (NB)	K	58	1.58	82	32.84	Manifest
12	Rabia ALKAN (RA)	K	36	1.60	104	40.62	Morbus
13	Nezihe POLAT (NP) ⁺	K	35	1.55	82	34.13	Manifest
14	Raziye SAYIN (RS) ⁺	K	56	1.55	81	33.71	Manifest
15	Bilal BALKAN (BB) ^(*)	E	60	1.66	76	27.58	Hafif
16	Fatma KARACA (FK) ^(*)	K	32	1.56	104	42.73	Morbus

* Kitle endeksi (KE); $\frac{\text{kg (Ağırlık)}}{\text{m}^2 (\text{boy}^2)} =$ 20-25 ; Normal
 25-30 ; Hafif obes
 30-40 ; Manifest obes
 40 ve üstü; Morbus obes

+; Bu hastaların kontrol değerleri, istenildiği şekilde bakılmadığı için değerlendirme dışı bırakıldılar.

(*); Nifedipin kullanırken yan etkiler nedeniyle ilaç kesildi. Bu yüzden nifedipin sonrası kontrolleri yapılamadı.

Tablo 4. İlaç öncesi ve sonrası kan glukozu değerleri

VAKALAR				Nifedipin öncesi kan glukozu düzeyleri (% mg)				Nifedipinden sonraki kan glukozu düzeyleri (% mg)					
No	Ad/Soyad	Yaş	Cins	Açlık	1. Saat	2. Saat	3. Saat	5. Saat	Açlık	1. Saat	2. Saat	3. Saat	5. Saat
1	ÖA	65	E	73	140	89	64	70	67	88	82	74	65
2	CS	36	K	73	200	150	217	82	91	241	235	217	88
3	ED	47	K	64	97	86	64	76	82	112	91	62	62
4	CK	42	K	83	148	106	104	72	83	214	188	107	82
5	TK	58	E	55	112	89	79	63	91	130	120	78	82
6	AN	24	K	54	96	91	82	68	73	100	95	71	87
7	NA	62	K	75	116	150	86	89	84	146	98	74	79
8	LD	33	E	82	140	78	75	76	188	217	200	120	120
9	FD	56	K	101	112	144	154	75	97	115	111	104	92
10	AU	34	K	78	117	104	100	96	73	64	73	71	71
11	NB	58	K	111	188	260	157	91	103	/	171	/	/
12	RA	36	K	73	/	89	/	/	81	/	189	/	/

Tablo 5. İlaç öncesi ve sonrası kan insulini değerleri

VAKALAR				Nifedipin öncesi (μ İÜ/ml) insulin değerleri					Nifedipin sonrası insulin değerleri				
No	Ad/Soyad	Yaş	Cins	Açlık	1. Saat	2. Saat	3. Saat	5. Saat	Açlık	1. Saat	2. Saat	3. Saat	5. Saat
1	ÖA	65	E	13	70	170	69	20	11	58	60	60	18
2	CS	36	K	18	95	90	95	30	20	100	110	135	35
3	ED	47	K	3,9	58	39	19	15	15	65	40	19	13
4	CK	42	K	12	60	85	11	2,7	11	38	87	33	8,9
5	TK	58	E	9	50	25	18	14	10	30	31	21	7
6	AN	24	K	14	39	110	70	12	10	50	40	12	11
7	NA	62	K	19,6	108	88,6	21,4	11,4	4,9	59	88	24	7,7
8	LD	33	E	12	70	18	15	15	11,5	135	110	39	29
9	FD	56	K	22	50	69	38	16	16,4	36,9	72,5	40,8	28,9
10	AU	34	K	59	180	158	120	74	16	18,3	45	25,6	13
11	NB	58	K	7	65	55	36	20	4	/	36	/	/
12	RA	36	K	15	/	30	/	/	10,2	/	137	/	/

Tablo 6. Kan glukoz düzeyi ortalamaları (% mg)

OGTT	Açlık	1.Saat	2.Saat	3.Saat	5.Saat
Nifedipin öncesi	76,8 ± 4,79	132,0 ± 10,40	119,7 ± 14,80	106,1 ± 14,60	76,7 ± 3,12
Nifedipin sonrası	92,2 ± 9,16	146,2 ± 19,20	131,9 ± 15,30	101,3 ± 14,60	86,3 ± 5,18
Değişim Şekli ^x	A	A	A	E	A
Değişim Yüzdesi	20	10	10	4	12

x; A: Artma, E: Eksilme

Tablo 7. İnsulin düzeyi ortalamaları (μ İÜ/ml)

OGTT	Açlık	1.Saat	2.Saat	3.Saat	5.Saat
Nifedipin öncesi	17,0 ± 4,09	77,3 ± 11,90	78,1 ± 14,30	46,9 ± 11,10	21,2 ± 5,68
Nifedipin sonrası	11,7 ± 1,33	58,0 ± 11,10	71,4 ± 10,10	40,9 ± 11,30	16,1 ± 3,22
Değişim Şekli	E	E	E	E	E
Değişim Yüzdesi	31	24	8	12	24

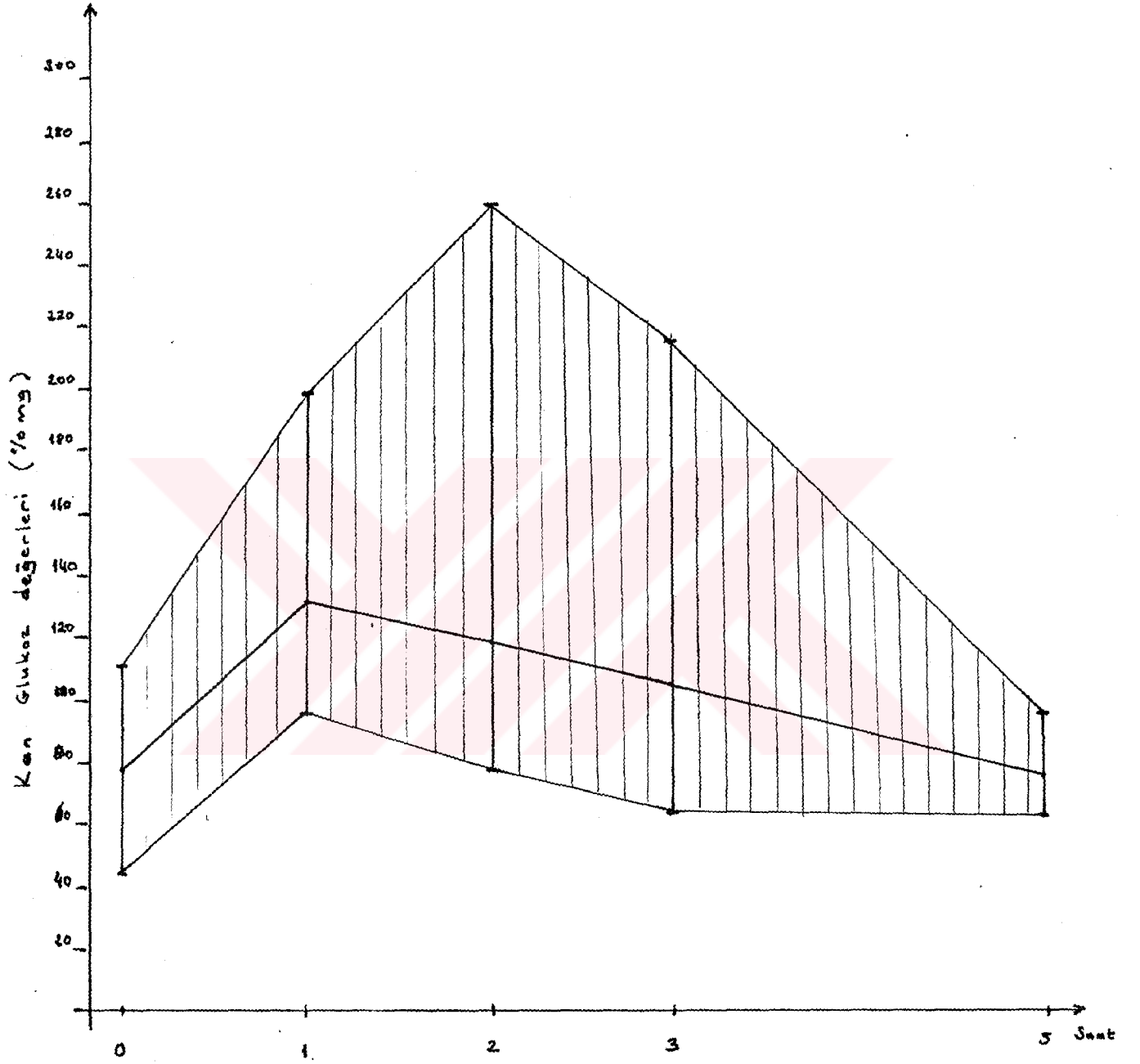
Vakalardan elde edilen sonuçların istatistikî olarak değerlendirilmesi E.Ü.Bilgisayar Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapılmıştır.

"Tesadüf blokları varyete analizi" (GENSTAT) yöntemi kullanılarak yapılan değerlendirme sonucu:

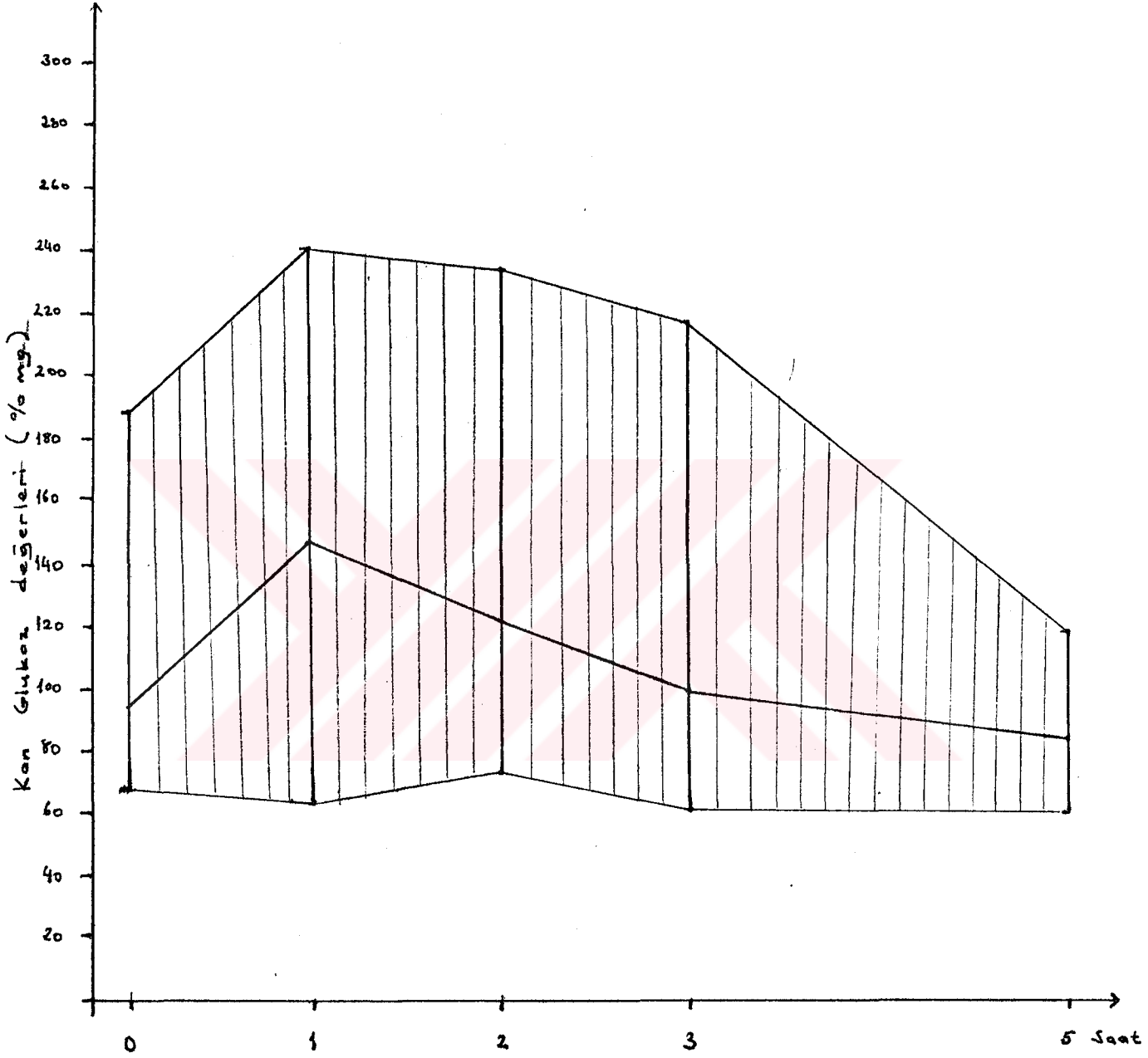
Glisemi değerleri için; ilaç öncesi bazal değer ile yüklemenin uygunluğu ($p < 0.01$), ilaç sonrası bazal değer ile yüklemenin uygunluğu ($p < 0.05$), ilaç öncesi ve sonrası yüklemenin linear uygunluğu ($p < 0.01$) istatistik olarak anlamlı, ilaç öncesi ve sonrası kan glukoz değerlerinin karşılaştırması ise anlamlı bulunmamıştır (Tablo;IV, VI, Şekil; 4,5).

Serum insulin düzeyleri içinse; ilaç öncesi bazal insulin ile yüklemeye yanıt olan insulin değerlerinin uygunluğu ($p < 0.01$) ve ilaç sonrası aynı değerlerin uygunluğu ($p < 0.01$), ilaç öncesi ve sonrası yanıt değerlerinin linear uygunluğu ($p < 0.01$) saptanarak anlamlı bulunmuş, ilaç öncesi ve insulin değerlerinin karşılaştırması ise anlamlı bulunmamıştır (Tablo; V, VII, Şekil; 6,7).

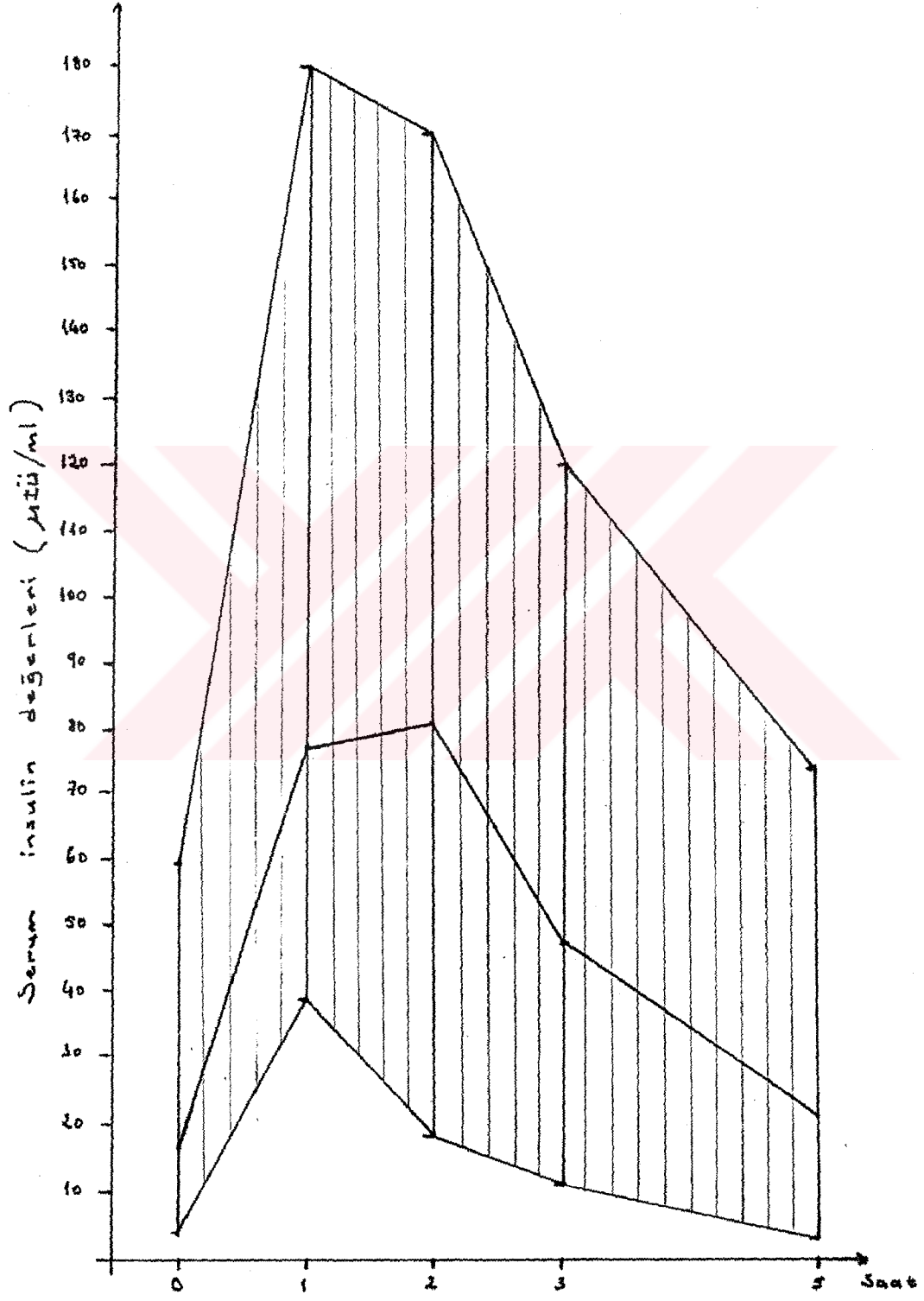
Elde edilen veriler; bir aylık 4 x 10 mg nifedipin uygulamasından sonra 3.saatdeki glisemi değerlerindeki % 4 lük eksilme dışında, tüm glisemi değerlerinin artması, buna karşılık tüm insulin değerlerinin, nifedipin öncesi değerlerine göre eksilmesi şeklinde-dir (Tablo; VI, VII, Şekil; 4,5,6,7).



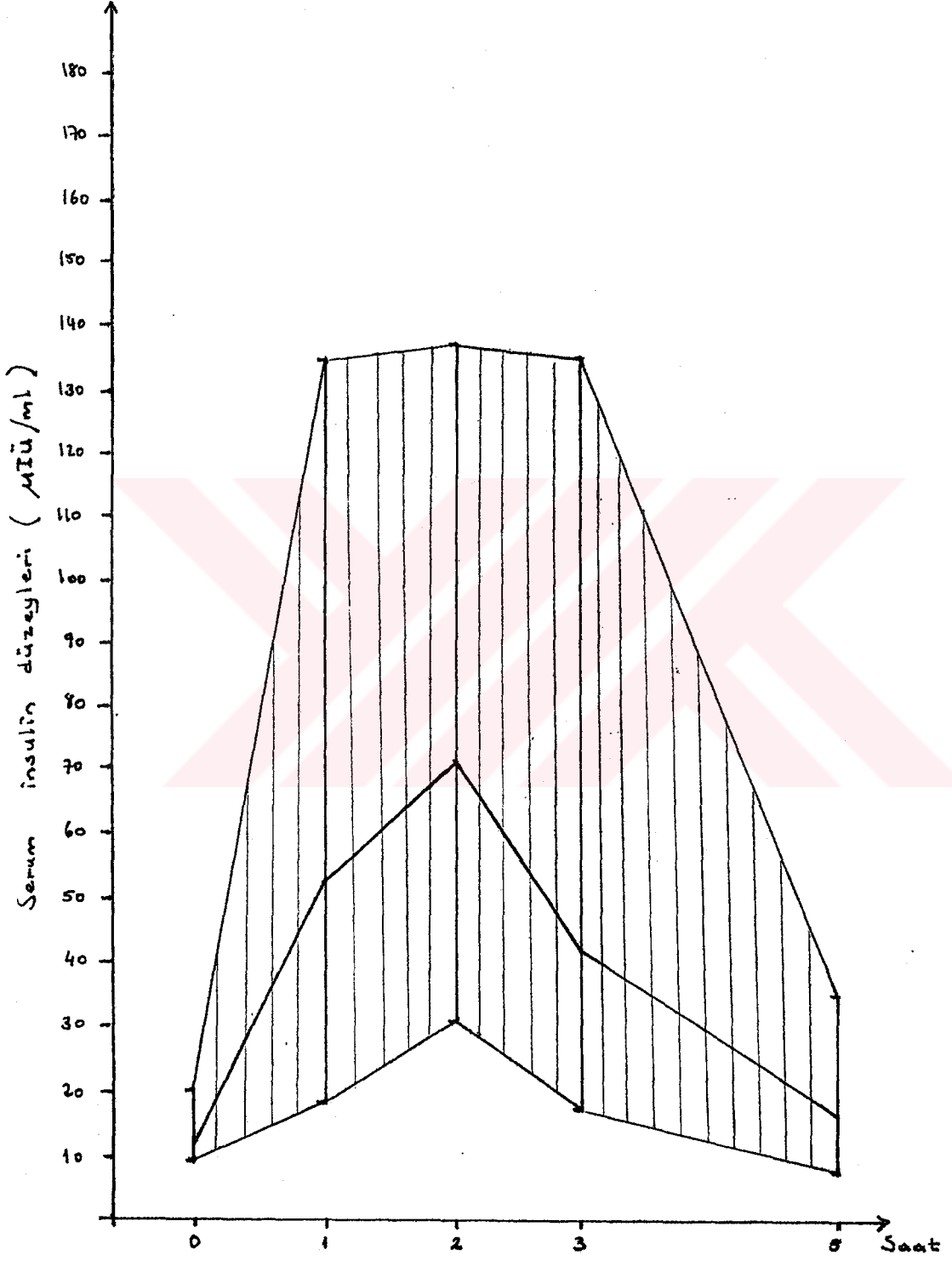
Şekil 4. Nifedipin öncesi OGTT sonuçları



Şekil 5. Nifedipin sonrası OGTT sonuçları



Şekil 6. Nifedipin öncesi OGTT'e insülin yanıtı sonuçları



Şekil 7. Nifedipin sonrası OGTT'e insulin yanıtı sonuçları

Tablo 8. İlaç öncesi ve sonrası min., max. değerleri, sapma, ortalama değerleri

	Nifedipin Öncesi Glisemi Değerleri İçin					Nifedipin Sonrası Glisemi Değerleri İçin					Nifedipin Öncesi İnsulin Değerleri İçin					Nifedipin Sonrası İnsulin Değerleri İçin					
	8	1	2	3	5	8	1	2	3	5	8	1	2	3	5	8	1	2	3	5	
Minimum (En düşük)	54,	96,	78,	64,	63.	67,	64,	73,	62,	62,	62,	3,	39.	18,	11,	2,	4,	18,	31,	12,	7,
	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	90	00	00	00	00	70	00	30	00	00
Maximum (En yüksek)	111,	200,	260.	217,	96,	188,	241.	235.	217,	120.	59,	180,	170,	120,	74,	20,	135,	137,	135,	35,	00
	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
Mean (Aritmetik Ortalama)	76,	132,	119,	106,	76,	92,	146.	131,	101,	86,	17,	77,	78,	46.	21,	11,	58,	71,	40,	16,	10
	80	00	70	10	70	20	20	90	30	30	00	30	10	90	20	70	00	40	90	10	
Stdey (Standart Sapma)	16.	34.	51.	48.	10.	31.	60	52.	46.	16.	14.	39.	49.	36.	18.	4.	35.	35.	35.	10.	17
	59	50	40	40	35	72	70	90	00	39	18	60	60	70	83	62	00	00	80	17	
Semean (Standart Ortalama)	4.	10.	14.	14.	3.	9.	19.	15.	14.	5.	4.	11.	14.	11.	5.	1.	11.	10.	11.	3.	22
	79	40	80	60	12	16	20	30	60	18	09	90	30	10	68	33	10	10	30	22	

Tablo 9. Nifedipin öncesi ve sonrası glisemi düzeylerinin obes gruplardaki değişimleri (% mg)

No	Ad/Soyad	Yaş	Cins	Obesite Derecesi	NİFEDİPİN ÖNCESİ GLİSEMİ DÜZEYLERİ					NİFEDİPİN SONRASI GLİSEMİ DÜZEYLERİ				
					B	1	2	3	5	8	1	2	3	5
1	ÖA	65	E	Hafif	73	140	89	64	70	67	88	82	74	65
5	TK	58	E	"	55	112	89	79	63	91	130	120	78	82
6	AN	24	K	"	54	96	91	82	68	73	100	95	71	87
HAFİF OBESLERDEKİ ORTALAMA					60,60	116.	89,66	75	67	77	106	99	74,33	78
2	CS	36	K	Manifest	73	200	150	217	82	91	241	235	217	88
3	ED	47	K	"	64	97	86	64	76	82	112	91	62	62
4	CK	42	K	"	83	148	106	104	72	83	214	188	107	82
8	LD	33	E	"	82	140	78	75	76	188	217	200	120	120
9	FD	56	K	"	101	112	144	154	75	97	115	111	104	92
10	AU	34	K	"	78	117	104	100	96	73	64	73	71	71
11	NB	58	K	"	111	188	260	157	91	103	/	171	/	/
MANİFEST OBESLERDEKİ ORTALAMA					84,57	143,14	132,57	124,47	81,14	102,24	160,50	152,71	113,50	85,83
7	NA	62	K	Morbus	75	116	150	86	89	84	146	98	74	79
12	RA	36	K	"	73	/	89	/	/	81	/	189	/	/
MORBUS OBESLERDEKİ ORTALAMA					74	116	119,5	86	89	82,50	146	143,50	74	79
GENEL ORTALAMALAR					76,8	132,0	119,7	106,1	76,7	92,2	146,2	131,9	101,3	86,3

Tablo 10. Nifedipin öncesi ve sonrası insülin düzeylerinin obes gruplardaki değişimleri (M IU/ml)

No	Ad/Soyad	Yaş	Cins	Obesite Derecesi	NİFEDİPİN ÖNCESİ İNSÜLİN DÜZEYLERİ					NİFEDİPİN SONRASI İNSÜLİN DÜZEYLERİ				
					B	1	2	3	5	B	1	2	3	5
1	ÖA	65	E	Hafif	13	70	170	69	20	11	58	60	60	18
5	TK	58	E	"	9	50	25	18	14	10	30	31	21	7
6	AN	24	K	"	14	39	110	70	12	10	50	40	12	11
HAFİF OBESLERDEKİ ORTALAMA					12	53	101,6	52,3	15,3	10,3	46,0	43,6	31	12
2	CS	36	K	Manifest	18	95	90	95	30	20	100	110	135	35
3	ED	47	K	"	3,9	58	39	19	15	15	65	40	19	13
4	CK	42	K	"	12	60	85	11	2,7	11	38	87	33	8,9
8	LD	33	E	"	12	70	18	15	15	11,5	135	110	39	29
9	FD	56	K	"	22	50	69	38	16	16,4	36,9	72,5	40,8	28,9
10	AU	34	K	"	59	180	188	120	74	16	18,3	45	25,6	13
11	NB	58	K	"	7	67	55	36	20	4	/	36	/	/
MANİFEST OBESLERDEKİ ORTALAMA					19,1	82,8	77,7	47,7	24,6	13,4	65,5	59,0	48,7	21,3
7	NA	62	K	Morbus	19,6	108	88,6	21,4	11,4	4,9	59	88	24	7,7
12	RA	36	K	"	15	/	30	/	/	10,2	/	137	/	/
MORBUS OBESLERDEKİ ORTALAMA					17,3	108	59,3	21,4	11,4	7,5	59	112,5	24	7,7
GENEL ORTALAMA					17,0	73,3	78,1	46,9	21,2	11,7	58,0	71,4	40,9	16,1

5. TARTIŞMA-SONUÇ

İnsulin salınımı bifaziktir; ilk faz sitosolik kalsium artması ile oluşan erken fazdır ki sitosolik kalsiumun artması, hücre içindeki endoplazmik reticulum, mitokondrium gibi organallerden kalsium mobilizasyonu ile ve/veya kalsiumun hücre dışına çıkmasının engellenmesi ile sağlanabilir. Daha sonra ise kalsiumun özel kalsium kanallarından hücre içine girmesine bağlı olan ve grafik olarak daha düzgün bir eğimin ortaya çıktığı ikinci faz gelir (3, 29, 32).

Malaisse ve Boschero yaptıkları hayvan deneylerinde nifedipine bağlı insulin salınımı inhibisyonunun doza bağımlı olduğunu, hatta 10^{-6} M konsantrasyonunda, insulin salınımının total olarak suprese olduğunu belirtmişlerdir (8, 29).

Dominic JA ve ark.intravenöz (İV) glukoz ve verapamili köpeklere beraber vererek immunreaktif insulin (İRİ) ölçümü yapmışlar; verapamilin insulin salınımını bir miktar azalttığını ve kan glukoz değerlerini bir miktar yükselttiğini bulmuşlardır. Bu da verapamil ve benzeri etkiye sahip diğer kalsium kanal blokerlerinin gözetimsiz kullanımına karşı dikkatli olmak gerektiğini ortaya koymuştur (29).

Petralito ve ark. 5 normal olguya 40 mg/G nifedipini 7-8 gün süreyle PO vermişler; açlık ve stimüle kan glukozunun, bazal ve stimüle insulin değerlerinin değişmediğini bildirmişlerdir (29). Bu 70'li yıllarda saptayabildiğimiz 100 gm glukoz ve PO nifedipin verilmesi ile yapılan tek çalışmadır (29).

Guigliano ve ark.nın, 30 mg/G nifedipin vererek ve 100 gm glukoz ile yaptıkları OGTT'de nifedipinin bazal kan glukozu ve insulin düzeylerini etkilemediğini, ancak hem stimüle insulin, hem de stimüle glukoz düzeyini düşürdüğünü bulmuşlardır (29).

Yine Guigliano ve ark.ları 240 mg/G verapamili 10 gün süreyle kullanılarak yaptıkları OGTT ve insulin değerlerinde bir değişme bulamamışlardır (29). Benzer bir sonuç aynı yıl içinde Lacché ve ark. tarafından bildirilmiştir. Charles ve ark. ise bunlara tamamen ters olan; açlık ve stimüle kan glukozunda artma, bazal ve stimüle insulin düzeylerinde azalma

şeklindeki sonuçlarını, 60 mg/G nifedipini üç gün verdikten sonra elde etmişlerdir (10, 29).

Anderson DEH ve ark., insulin salınımı üzerine hiperkalseminin ve kalsium kanal blokerlerinin (verapamil ile) etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak; hiperkalseminin normoglisemiklerde oral glukoz toleransı azalttığını, karbonhidrat metabolizması bozuk olanlarda ise bunun daha da bozulmasına neden olduğunu, diabetiklerde hiperkalseminin neden olduğu bu bozulmayı verapamilin düzelttiğini bulmuşlardır. Bu azalmayı da glukozun karaciğerden out-put'unun azalmasına ve periferik kullanımının artmasına bağlamışlardır (5, 29). Aynı yılda yayınlanan Greenwood RH ve ark.larının çalışmasında ise 40 mg/G nifedipin verilmiş; PO: 50 gm glukoz ve 0,5 gm/kg İV glukoz ile test edilmiş, ayrıca test öncesi ve sonrası 20 mg/kg tolbutamid testi de uygulamışlardır. Çalışmalarının sonucunda da; OGTT'den sonra glukoz değerlerinin değişmediğini, erken insulin yanıtının azaldığını, ancak bunun da istatistik olarak önemsiz olduğunu bulmuşlar ve 30-40 mg/G gibi terapotik bir doz verildiğinde, nifedipinin glukoz toleransı üzerine etkisinin minimal olabileceği sonucuna varmışlardır (10, 29).

Semple ve ark., 240 mg/G verapamili 1 ay vererek yaptıkları çalışmanın sonucunda ne kan glukozu, ne de insulin değerlerinde bir değişiklik saptamamışlardır (29).

Deedwania ve ark., 10 kişiye 20-30 mg/G nifedipini 2 hafta süre ile vermişler ve bu süre sonunda sadece bazal insulin ve açlık kan glukozunda artma olduğu, stimüle değerlerde bir değişme olmadığını bildirmişlerdir (29). Zzulka ve ark.ise, 1979-1984 yılları arasında hipertansiyon kliniklerine başvuran 235 hastaya 20-80 mg nifedipin verdiklerini, bu hastalardan daha önce hiperglisemisi olmayan üç hastada (ki 40 mg nifedipin retard kullanmaktaymışlar) aşkar diabet geliştiğini bildiriyorlardı (34).

Oehman ve ark.nın çalışması, 1985 yılı içinde yapılanlardan ve yöntem olarak bizim çalışmamıza benzeyen tek çalışmadır. Burada 2 x 20-40 mg nifedipin 6 hf.verilmiş; açlık kan glukozunun arttığı, bazal insulin düzeyinin değişmediği ve stimüle değerlerinin bakılmadığı bildirilmiştir (21). Shmoon H ve ark.larının 320 mg verapamil ile yaptıkları çalışmada ise hiçbir ölçümde değişiklik olmadığını açıklamışlardır (29).

Ravens ve ark., 30 mg/G nifedipinin 10 günlük bir uygulamadan sonra ne glukoz ne de insulin değerlerinin değiştiğini göstermişler (29). Riegel ve ark. alışmalarında ise bazal insulin ve glukoz değerlerinin düştüğü, stimüle değerlerinin ise değişmediğini bildirmişlerdir (23). Schulte ve ark.da esansiel hipertansiyonlu 40 hastadaki çalışmalarında bir değişme olmadığını yayınlamışlardır (26, 29).

Son olarak, 1987'de; normallerde yapılmış ve yayınlanmış iki tane yayın vardır. Bunlar da nifedipin ile yapılmamıştır. Örneğin, Hedner ve ark.nın hipertansiyon hastalardaki çalışması felodipinle yapılmıştır ve bunun sonucunda glukoz ve insulin değerlerinin değişmemiş olduğu bildirilmiştir (12).

Kawamura ve Aoki, 7 diabetik vakada 50 gm glukozlu tolerans testini kullanarak 180 mg/G diltiazemin 2 ay kullanılmasından sonraki glukoz ve insulin düzeyleri ölçümlerini 1977 yılında gerçekleştirmişler; bazal insulin ve kan glukozu ile stimüle kan glukozu değerlerinin değişmediğini, sadece stimüle insulin değerinin düştüğünü saptamışlardır (29).

Petralito ve ark. 1978'de, 40 mg/G nifedipinle 100 gm OGTT kullanarak, 7-8 günlük bir medikasyondan sonra kan glukozu ve insulin değerlerinde herhangi bir değişiklik bulamadıklarını bildirmişlerdir (29).

Donnelly ve Harrower ise, 1980'de, 50 gm'lık OGTT ni kullanarak, 30 mg/G nifedipini 8 hastalarına, bir ay süre ile verdiklerinde, hiçbir hastada; çalışma sonu kan glukozu ve insulin değerlerinin değişmediğini yayınlamışlardır (29). Aynı yıl Gigliano ve ark.nın 100 gm OGTT ile ve 10 gün süreyle 30 mg/G dozunda nifedipin verdikleri hastalarda bazal insulin ve kan glukozu düzeylerinde bir değişiklik olmadığını, stimüle kan glukozunun arttığını, buna karşılık stimüle insulin düzeyinin azaldığını saptadıklarını görüyoruz (29).

Anderson ve Rojdmarm'ın 1981'de insuline bağımlı olmayan (NİDDM) diabetiklerde yaptıkları denemeler sonucu, verapamilin OGTT'ni iyileştirdiğini fakat insulin yanıt değerlerini etkilemediğini yayınlamışlardır (4). Ferlito ve ark. 20 mg nifedipin vererek, standart OGTT'ni kullanarak, nifedipin öncesi ve sonrası bazal, 180 dk insulin ve kan glukozu

düzeylerini ölçmüşler, bazal değerlerde bir değişiklik olmadığını, 180. dk kan glukozunun arttığını, buna karşılık stimüle insulin düzeyinin azaldığını saptadıklarını bildirmektedirler (29).

Yaptığımız taramada, 1982 yılında, yine Ferlito ve ark.nın bu kez 160 mg verapamil ile yaptıkları 180 dk.lık çalışmalarını görüyoruz. Bu çalışmalarında ise yayıncılar, ölçülen değerlerin hiçbirinde değişiklik olmadığını açıklamışlardır (29).

Sando ve ark.nın, 1983 yılında, 30 mg/G nifedipin vererek yaptıkları 3 günlük medikasyon sonrası çalışmalarında; grubun obes hastalarında nifedipinin glukoz tolerans testini bozduğunu (burada açlık ve stimüle kan glukozu azalmış olarak bulunmuş), 60 mg/G nicardipin verilenlerde ise açlık ve stimüle kan glukoz değerlerinin arttığını, bazal insulin yanıtının ise azaldığı (stimüle değer bildirilmemiş) belirtilmektedir (29).

Deedwania ve ark., 60-90 mg/G nifedipini 2 ay verdiklerinde, hastaların bazal insulin ve glukoz değerlerinin yükseldiğini, buna karşılık stimüle değerlerinin değişmediğini bildirmişlerdir (29). Bhatnagar ve ark. ise nifedipin tedavisi altında (20-30 mg/G) olan biri diabetik, diğeri normal iki hastadan; birincisinin diabetinin ağırlaştığını, diğerrinin ise diabetik hale geldiğini bildirmişlerdir (6).

Normallerde, Zezulka grubundan Abadie ve ark., arada bildirilen üç olguyu takiben, 16 iyi kontrollü diabetikte 30 mg/G nifedipin ile 3 ayda glukoz toleransında ve insulin yanıtlarında değişiklik bulamamışlar, yine de yüksek doz nifedipin kullanıldığında; bu hastaların takip edilmesi düşüncesinde olduklarını bildirmişlerdir (1, 2). 5. Uluslararası Adalat simpozyumunda, Ebner ve ark.nifedipinin standart dozda uzun süre kullanılması durumunda glukoz toleransına bir etkisinin olmayacağını, akut ve kısa süreli uygulamada kan glukozunun hafifçe yükselmesini nifedipinin periferik rezistans ve kan basıncına etkisiyle olabileceğini belirtmektedirler (8). Kanatsuna ve ark., 14 hipertansif tip II diabetikte, 20-60 mg/G nifedipinin 12-75 hf. süresince verilmesinin kan glukozu, insulin, HbA_{1c} düzeylerini etkilemediğini rapor etmişlerdir (13, 29). Vincenzi ve ark. da 5 normal ve 5 diabetik hastada verapamil uygulamasının glukoz, insulin, glucagon seviyelerinde değişikliğe yol açmadığını, NİDDM'lülerde görülen

hafif glisemi düşmesinin de glucagondan bağımsız olduğunu bildirmişlerdir (30). Marre ve ark.da nicardipin ile yaptıkları çalışmalarda; 90 mg/F dozunda, glukoz intoleranslı 7 hipertansif hastada, ilacı iki hf. vererek, glukoz toleransında ve insulin pikinde değişiklik olmadığını söylemişlerdir (18).

Ravens ve ark., 6. Uluslararası Adalat simpozyumunda, bozuk glukoz toleransı olan koroner kalp hastalıklı hastalarda nifedipin öncesi ve sonrası glukoz toleransında bozulma olmadığını, hatta 60, 120, 180.dk.da kan glukoz düzeylerinin düştüğünü; bu iyileşmenin nifedipinin periferik etkisine bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Benzer hasta grubunda Rawens ve ark. uyarılmış insulin düzeylerinde düştüğünü, bazal değerlerin değişmediğini belirtmişlerdir (22, 29). Rodjmark ve ark. ise verapamil ile farklı iki sonuç bildirmişlerdir; bunlardan birincisi IV verapamil infüzyonunun tip II DM lularda insulin salınımını etkilemeden oral glukoz toleransını düzelttiğini, ikincisi ise, PO alınan glibenclamid'in hipoglisemik etkisinin artmadığıdır (24). Odigwe ve ark. ise nisoldipin ile NİDDM'lu hipertansif hastalarda, 75 gm OGTT ile insulin ve glukoz yanıtlarının değişmediğini bildirmişlerdir (20, 29). Sanke ve ark.nın 2 idiyopatik, 2 alimenter olmak üzere 4 tane reaktif hipoglisemi semptomlu, hiperinsulinemi olgusuna 90 mg/G nicardipin, 30 mg/G nifedipin ve yine 60 mg/G nicardipini 2 ay süre ile kullanarak plazma insulin ve C-peptid düzeylerinin önemli derecede düştüğünü, hipoglisemi semptomlarının kaybolduğunu ve ilaç kesildikten 1 ay sonra değerlerin tekrar yükselerek semptomların geri geldiğini bildirmişlerdir (25). Colins ve ark. 30-90 mg/G nifedipinin OGTT'ye insulin ve kan glukoz değerlerini değiştirmedini yayınlamışlardır (29).

Son olarak, 1987 yılına ait yapılan çalışmalardan bulabildiğimiz Gill ve ark.; diabetik ve nondiabetik hastalarda yaptıkları, 11,5 aylık nifedipin tedavisinden sonra her iki grupta da bazal insulin, glukoz, OGTT'ne insulin yanıtlarının değişmediğini bildirmektedirler (9).

Literatürde sadece obes hastalarda yapılan bir çalışma bulamadık. Obes hastaların glukoz toleransları normal veya hasarlı olabilmektedir (Sayfa 7,8). Biz bu nedenle vakalarımızdan elde ettiğimiz sonuçları, hem normallerle, hem de bozuk glukoz toleransı (veya aşikar diabeti)

olanlarda yapılan çalışma ve çalışma sonuçlarıyla karşılaştırdık.

Malaisse ve Boschero (8, 28) ile Dominic ve ark.nın (29) yaptıkları hayvan deneyleri, bizim bulgularımızla tam bir uyum içindedir.

Normallerde yapılan çalışmalardan Charles (10, 29), Anderson (5, 29), Zezulka (34) ve ark.nın sonuçları ile bizim sonuçlarımız tam uyum halindedir. Buna karşılık, olgularında hiçbir değişiklik saptamayan Petralito (29), Guigliano (29), Lacché (29), Greenwood (10, 29), Ravens (29), Schulte (26, 29) ve ark.nın bulguları ile uyumlu değildir. Bunların dışında bazı değişik sonuçlar içeren çalışmalarda bildirilmiştir. Örneğin; Deedwania ve ark. (29), 1984'deki yayınlarında sadece bazal kan glukozu ve insulin düzeylerinde beraberce artma olduğunu, stimüle değerlerde ise herhangi bir değişiklik olmadığını belirtiyorlar. Benzer şekilde Oehman (21), Riegel (23) ve ark.da değişik sonuçlar bildirmişlerdir ki, bunlar da çalışmamızla uyumlu değildir.

Diabetik veya bozulmuş glukoz toleransı olanlarla yapılan çalışmalardan ise Sando (29) ve ark.nın nicardipin ile buldukları sonuçlar, Bhatnagar (6) ve ark.nın bildirdiği sonuçlar, Sanke (25) ve ark.nın reaktif hipoglisemili hiperinsulinemik vakalarında elde ettikleri sonuçlar bizim bulgularımız ile tam bir uyum halindedir. Kawamura ve Aoki (29), Guigliano (29), Ferlito (29), Ebner (8), Ravens (22, 29), Rodjmark (24) ve ark.nın bulguları ile bizim bulgularımız arasında kısmi bir uyumluluk vardır. Glukoz homeostazisinin düzeldiği yolunda; bizim bulgularımıza tamamen ters düşen Deedwania (29), Anderson ve Rojdmak (4)'ın çalışmaları gösterilebilir. Bunların dışında Abadie (1, 2), Kanatsuna (13, 29), Marre (18), Collins (29), Gill (9) ise glukoz homeostazisinin değişmediği şeklinde raporlar yayınlamış olup, bizim çalışmamıza uymamaktadır.

Biz hastaları hafif-belirgin (manifest) ve ileri (morbus) obesler diye ayırıp, nifedipin öncesi OGTT ve insulin değerlerinin, nifedipin kullanımı sonrası değişimlerinin, hastaların buldukları obesite grubu ile anlamlı olarak değişip değişmediğini de araştırmak istedik, ancak böyle bir sonuç elde edebilmek için daha çok sayıda hasta içeren gruplara gereksinim vardır. Çalışma grubumuzdaki obes hastalar arasında glukoz toleranslarının ve insulin düzeylerinin, nifedipinden etkilenimleri bakımından bir ilişki bulunamamıştır (Tablo; 9, 10).

Literatürde, her ne kadar bulgularımıza ters düşen sonuçlar bildirilmişse de, destekleyen yayınlar oldukça net, çarpıcı ve önemlidir. Bizim bulgularımız hiçbir kuşkuya yer vermeyecek şekilde, insulin salınımının kalsium kanal blokerlerinin kullanımı ile azaldığını, dolayısı ile glukoz toleransının olumsuz yönde etkilendiğini kanıtlamıştır (Tablo; 6, 7, Şekil; 4, 5, 6, 7). Ancak şunu da belirtmek gerekir ki, bu olumsuz etkilenim, 2 olgu dışında; verilen doz ve sürede nondiabetik bir obesi, aşikar diabetli bir obes haline getirecek düzeyde değildir (Tablo; 4).

Bu çalışmanın bir ileri aşaması, ilacın bırakılmasından 1 ay sonraki insulin ve OGTT değerlerinin ölçülmesi şeklinde olabilirdi. Çeşitli nedenlerle böyle bir çalışmayı yapamadık.

Çalışmamızda, ortalama olarak elde edilen nifedipin öncesi ve sonrası değerler şu şekilde saptanmıştır: Kan glukozu değerleri; bazal olarak $76,8 \pm 4,79$ dan $92,2 \pm 9,16$ (Artma % 20), 1.saatde $132,0 \pm 10,40$ dan $146,2 \pm 19,20$ 'a (Artma % 10), 2.saatde $119,7 \pm 14,80$ den $131,9 \pm 15,30$ 'a (Artma % 10), 3.saatde $106,1 \pm 14,60$ dan $101,3 \pm 14,60$ 'a (Eksilme % 4), 5.saatde de $76,7 \pm 3,12$ den $86,3 \pm 5,18$ mg/dl'e (Artma % 12) değişim göstermiştir. Serum insulin değerleri de; bazal olarak $17,0 \pm 4,09$ 'dan $11,7 \pm 1,33$ 'e (Eksilme % 31), 1.saatde $77,3 \pm 11,90$ 'dan $58,0 \pm 11,10$ 'a (Eksilme % 24), 2.saatde $78,1 \pm 14,30$ dan $71,4 \pm 10,10$ 'a (Eksilme % 8), 3.saatde $46,9 \pm 11,10$ 'dan $40,9 \pm 11,30$ 'a (Eksilme % 12) ve 5.saatde de $21,1 \pm 5,68$ 'den $16,1 \pm 3,22$ mikro IU/ml'e değişim göstermiştir (Eksilme % 24).

Sonuç olarak, kalsium kanal blokeri kullanan bir kişi bir gün karşımıza bozuk bir glukoz toleransı veya diabet ile veya diabetik semptomlarla gelirse; mutlaka bu grup ilaçlar da hatırlanmalı ve gereken önlemler alınmalıdır.

6. ÖZET

Kalsiumun çeşitli hücrelerin fonksiyonunda yer aldığı öğrenilmesi, kalsium kanal blokerlerinin karşı yönde etkilerinin olup olmadığı sorusunu akla getirmiş ve bu konudaki araştırmalar başlamıştır.

Kalsiumun etkilediği hücrelerden biri de pankreasın beta hücreleri olup, kalsium kanal blokerlerinin, beta hücre fonksiyonu olan insülin sentez ve sekresyonuna etkisi konusundaki çalışmalarda gecikmemiştir. Öncelikle yapılanlar hayvan deneyleri olup, özellikle Malaisse, Boschero ve Dominic'in deneyleri insülin sekresyonunun azaldığını gösterince, insanlardaki durumun incelenmesine geçilmiştir.

Biz tartışmamıza özellikle nifedipin ile yapılanları ve kendi çalışma yöntemimize benzeyen ve birkaçta ilginç çalışmayı dahil ettiğimiz halde, oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır ve halen yapılmaktadır.

Literatürde verilen sonuçlar tam bir uyumluluk içinde değildir. İnsülin sekresyonunun azaldığını ve dolayısıyla glukoz homeostazının bozulduğunu belirten sonuçlar olduğu gibi, tam tersi bulgular ve hiçbir değişikliğin olmadığını bildiren sonuçlar vardır.

Biz de bu çalışmada, sadece obes hastalardaki insülin salınımı ve glukoz homeostazisinin kalsium kanal blokerlerinden etkilenip etkilenmediğini araştırdık. Bu çalışmada hastalar, obesite yönünden gruplandırılmaksızın çalışmaya alınmıştır. Kalsium kanal blokeri olarak nifedipin kullanılmıştır. Çalışmaya alınan vakalara başlangıçta 100 gm glukoz ile OGTT uygulanmış ve buna insülin yanıtları ölçülmüştür. Hastalara herhangi bir diet veya yaşam tarzı değişikliği önermeksizin, bir ay süre ile 40 mg/G nifedipin verilmiş ve ilaç öncesi yapılan laboratuvar ölçümleri bir ayın sonunda yinelenmiştir.

Kan glukoz değerlerindeki değişim (% mg olarak), ilaç öncesi ve sonraki değerlendirmede şu şekilde saptanmıştır; bazal olarak $76,8 \pm 4,79$ 'dan $92,2 \pm 9,16$ 'a yükselmiş, 1.saatde $132,0 \pm 10,40$ 'dan $146,2 \pm 19,20$ 'e artmış, 2.saatde $119,7 \pm 14,80$ 'den $131,9 \pm 15,30$ 'a artmış, 3. saatde $106,1 \pm 14,60$ 'dan $101,3 \pm 14,60$ 'a inmiş, 5.saatde de $76,7 \pm 3,12$ 'den $86,3 \pm 5,18$ 'e yükselmiştir.

Serum insulin değerlerindeki değişim (mikro IU/ml olarak) de; ilaç öncesi ve sonrası değerlendirmede Şu Şekilde saptanmıştır; bazal olarak 17.0 \pm 4.09'dan 11.7 \pm 1.33'e, 1.saatde 77.3 \pm 11.90'dan 58.0 \pm 11.10'a, 2.saatde 78.1 \pm 14.30'dan 71.4 \pm 10.10'a, 3.saatde 46.9 \pm 11.10 dan 40,9 \pm 11.30'a, 5.saatde de 21.2 \pm 5.68'den 16.1 \pm 3.22'e inmiştir.

Çalışmaya alınan 16 hastanın 2 tanesi; sıkıntı, sıcaklık basması, göğüste sıkışma hissi, çarpıntı gibi istenmeyen yan etkiler nedeniyle ilaçlarını bıraktılar. Bu nedenle bu 2 hastanın kontrol değerleri ölçülemedi ve değerlendirme dışı bırakıldılar. İki tanesinin ise uygulanması gereken saatlerde (bazal, 1, 2, 3, 5. saatler) ölçümleri yapılamadığı için çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışmamızın sonucunda; bir ay süre ile 40 mg/G nifedipin uygulaması ile insulin sekresyonu (tüm saatlerde) azalmış, açlık, 1., 2., 5., saat kan glukoz düzeyleri artmış olarak bulunmuştur. 3.saatdeki kan glukoz düzeyi düşmüştür, ancak buradaki düşme % 4 gibi gözardı edilebilecek düzeydedir.

Bu bulgular bize kalsium kanal blokerlerinin insulin sekresyonunu azalttığını ve glukoz toleransını bozduğunu göstermiştir. Bu nedenle biz; bu gruptan ilaçları kullanan normal ve/veya glukoz toleransı bozuk, ister obes ister nonobes olsun, tüm hastaların glukoz homeostazisi/ilac etkisi-etkilenimi yönünden yakın takibi gerektiğine inanıyor, bu Şekilde görüş bildiren araştırıcılara katılıyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Abadie, E., Passa, P.H.; A Letter. Br.Med.J.284:438, 1984
2. Abadie, E., Villette, J.M., Gauville, C., Tabuteau, F., Fiet, J., Passa, P.; Effects of nifedipine on carbohydrate metabolism in the noninsulin dependent diabetics., 11 (3), p.141-6, ISSN 0338-1684, 1985 (ABST).
3. Alp, H., Molvalilar, S.; Endokrin Hastalıklar, S. 219-225, 1987.
4. Anderson, D.H., Röjdmarm, S.; improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Acta Med. Scand., 210: 27-33, 1981.
5. Anderson, D.E.H., Röjdmarm, S., Hed, R., Sundblad, L.; Hypercalcemic and calcium antagonistic effects on insulin release and oral glucose tolerance in man. Acta Med. Scand., 211: 35-43, 1982.
6. Bhatnagar, S.K., A.Amin, M.M., Al-Yusuf A.R.; Diabetogenic effects of nifedipin. Br.Med.J., 289:19, 1984.
7. Duhaut, J., Ravel, D.; insulin secretion, a system under multiple types of regulation. Medicographia, 7 (2):30, 1985.
8. Ebner, F., Leisten, F., Lejeune, P.H., Donath, M., Rämsech, K.D.; Administration of nifedipine to patient treated with digitalis-glycosides, antidiabetic agents and beta blockers. 5 th international symposium of Adalat, p.328-337, 1985.
9. Gill, J.S., Al-Hussary, N., Zezulka, A.V., Pasi K.J., Atkins, T.W., Beevers, D.G.; Effect of nifedipine on glucose tolerance, serum insulin and serum fructosamine in diabetic and nondiabetic patients. Clin Ther (US) 9 (3) p.304-10, ISSN, 0149-2918, 1987 (ABST).
10. Greenwood, P.H.; Hyperglycaemic effect of nifedipin. Br.Med.J., 284:50, 1982.
11. Hatemi, H., Biyal, F., Korugan, Ü.; Diabetes Mellitus. Dergah Yayınları, S.1-16, 1983.

12. Hedner, T., Elmfeldt, D., Von Schenck, H., Sjögren, E., Smith, U.; Glucose tolerance in hypertensive patients during treatment with calcium antagonist, felodipin. *Br.Clin.Pharmacol. (ENGLAND)*, 24 (2): 145-9, 1987.
13. Kanatsuna, T., Nakano, K., Mori, H., Kano, Y., Nishioka, H., Kajiyama, S., Kitagawa, Y., Yoshida, T., Kondo, M., Nakamura, N., et al; Effect of nifedipin on insulin secretion and glucose metabolism in rats and in hypertensive type II (non-insulin dependent) diabetics. *Arzneimittelforschung*, 35 (2) p.514-7, ISSN 0004-4172, 1985 (ABST).
14. Karam, J.H., Salber, P.R., Forsham, P.H.; Pancreatic hormones and diabetes mellitus in *Basic and Clinical Endocrinology*, F.S. Greenspan; PH Forsham (eds), Middle East Edition, Lange, 1983. p.500-546.
15. Kenny, J.; Regular review, Calcium channel blocking agents and the heart. *Br.Med.J.* 291: 1150-1152, 1985.
16. Maclean, D., Feely, J.; Calcium antagonists, nitrates, and new antianginal drugs. *Br.Med.J.* 286: 1127-1130, 1983.
17. Malloy, M.J., Kane, J.P.; Obesity in *Basic and clinical Endocrinology*, F.S. Greenspan, PH Forsham (eds), Middle East Edition. Lange, 1983. p.588-594.
18. Marre, M., Gauville, C., Passa, P.,; Calcium antagonist and glycoregulation; dissociated effects of nifedipine on vascular tonus and insulin secretion. *Arch.Mal Coeur*, 78 (11) p.1661-6, ISSN 0003-9683, 1985 (ABST).
19. Mc Allister, R.G.; Clinical pharmacology of slow channel blocking agents. *Progress in Cardiovascular Disease*, XXV (2): 95, 1982.
20. Odigwe, C.O., Mc Culloch, A.J., Williams, D.O., Tunbridge, W.M.; A trial of the calcium antagonist nisoldipine in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Diabetic Med. (ENGLAND)*, 3 (5) p. 463-7, ISSN 0742-3071, 1986 (ABST).

21. Ohman, K.P., Weiner, L., von Schenck, H., Karlberg, B.E.; Anti-hypertensive and metabolic effects of nifedipine and labetalol alone and in combination in primary hypertension. *Eur.J.Clin. Pharmacol.* 29 (2) p.149-54, ISSN 0031-6970, 1985 (ABST).
22. Ravens, K.G.; Effect of nifedipine on glucose tolerance in man in 6th International Symposium of Adalat, Excerpta Medica Amsterdam, Hong Kong, Princeton, Sydney, Tokyo. p.365-371, 1986.
23. Riegel, W., Horl, W.H., Heidland, H.; Long-term effects of nifedipine on carbohydrate and lipid metabolism in hypertensive hemodialysed patients. *Klin. Wochenschr (GERMANY, WEST)* 64 (21) p.1124-30, ISSN 0023-2173, 1986 (ABST).
24. Rodjmark, S., Anderson, D.E.; Influence of verapamil on human glucose tolerance. *Am J.Cardiol.* 57 (7) p.39 D-43 D, ISSN 0002-9149, 1986 (ABST).
25. Sanke, T., Nanjo, K., Kondo, M., Nishi, M., Moriyama, Y., Miyamura, K.; Effect of Ca⁺⁺ antagonists on reactive hypoglycemia associated with hyperinsulinemia. *Metabolism.* 35 (10) p.924-7, ISSN 0026-0495, 1986 (ABST).
26. Schulte, K.L., Meyer-Sabellek, W.A., Haertenberg, A., Thiede, H.M., Roecker, L., Distler, A., Gotzen, R.; Anti-hypertensive and metabolic effects of diltiazem and nifedipine. *Hypertension*, 8 (10) p.859-65, ISSN 0194-911 X, 1986 (ABST).
27. Solomon, H., Synder, M.D., Ian, J., Reynolds, B.S.C.; Calcium antagonists drugs, receptor interactions that clarify therapeutic effects. *The New England J.of Med.*, 313 (16): 995-1002, 1985.
28. Théroux, P., Taeymans, Y. and Waters, D.D.; Calcium antagonists, Clinical use in the treatment of angina. *Drugs*, 25:178-195, 1983.
29. Trost, B. and Weidman, P.; Effects of calcium antagonists on glucose homeostasis and serum lipids in non-diabetic and diabetic subjects; A review. *Journal of Hypertension*, 5 (Suppl. 4) S 81-S 104, 1987.
30. Vincenzi, V., Fiorini, F., Benvegna, B., De Angelis, M., Bartolucci, L., Gradoli, C., Valori, C.; Effects of calcium antagonists on pancreatic endocrine secretion. *Minerva Med.*, 76 (19-20) p.919-21, ISSN 0026-4806, 1985 (ABST).

31. Williams, J.A.; Mechanisms in hormone secretion, action and response in Basic and Clinical Endocrinology. FS. Greenspan, D.H.Forsham (eds). Middle East Edition, Lange, 1983, p.1-18.
32. Wollheim, C.B.D.R.; The mechanism of insulin release, an example of the role of calcium in stimulus-secretion coupling in endocrine cells. Triangle 24 (3/4): 131-141, 1985.
33. Wyngaarden, J.B., Smith, L.H.; Diabetes Mellitus in Cecil textbook of medicine. 1985, p.1320-1326.
34. Zezulka, A.V., Gill, J.S., Beevers, D.G.; Diabetogenic effects of nifedipin. Br.Med.J., 289: 437-438, 1984.

