

İKİ FARKLI ORAL ANTİDİABETİK AJANIN DİABET TAKİBİNDE ÖNEMLİ BİYOKİMYASAL TESTLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Ömer AYKUT¹, Aysel KIYICI², Serdar GÜLER¹, Aytül Ş.KILINÇ², Bekir ÇAKIR¹,
Doğan YÜCEL²

THE EFFECTS OF TWO DIFFERENT ORAL ANTIDIABETIC AGENTS ON BIOCHEMICAL TESTS IN DIABETES FOLLOW UP

Özet: Diabetes mellitus (DM), because of its early and late complications which cause high morbidity and mortality rates, is a frequently encountered disease which needs early diagnosis and treatment and a good follow up. In this study, we compared whether the disease is in control and the early markers of vascular complications are different in the patient groups who takes different oral antidiabetic agents. The post menopausal women who visited the S. B. Ankara Education and Research Hospital Outpatient Clinics of Internal Medicine are taken to our study. The patients are divided into three groups. First group who takes Gliclazide preparates (57.35±9.56 years), second group who takes Metformin preparates (54.45±9.50 years) and the third group is formed from non diabetic women (53.9±5.83 years). We analysed the fasting blood glucose, lipid profile, glycosylated hemoglobin (HbA1c), insulin levels and the amount of microalbumin in 24 hour urine specimens. When the differences between the means of the groups are compared we determined that either of the drug groups have significantly higher levels of fasting blood glucose and HbA1c levels than the control group ($p<0.05$). HbA1c, total cholesterol, and triglyceride levels significantly decreased in the second group compared with the first group; on the other hand, HDL cholesterol levels are higher in the second group than the first one ($p<0.05$). Triglyceride levels are higher in the first group than the control group and the difference is also statistically significant ($p<0.05$). Each of the drug groups have higher microalbumin levels than the control group ($p<0.05$). For the other parameters analysed we have found no statistically significant difference ($p>0.05$). As a result, findings of our study show that Metformin therapy is more effective for treatment of type 2 diabetes mellitus than Gliclazide therapy.

Anahtar Kelimeler: Gliclazide, Metformin, diabetes mellitus, lipids, glycated hemoglobin, microalbumin.

Summary: Diabet; erken ve geç komplikasyonlarının yüksek morbidite ve mortalite göstermesi nedeniyle, erken tanı, tedavi ve iyi takip gerektiren hastalıklardandır. Biz çalışmamızda iki farklı antidiabetik ajan kullanan hasta grubunda hastalığın kontrol düzeyinin ve vasküler komplikasyonların erken belirteçlerinin farklı olup olmadığını araştırdık. Çalışmamız S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniği' ne başvuran menopozdaki kadınlar üzerinde yapıldı. Hastalar 20'şer kişilik üç gruba ayrıldı. 1. Grup Gliklazid (yaşları 57.35±9.56), 2. Grup Metformin (yaşları 54.45±9.50) kullanan diabetik hastalardan oluşuyordu. Kontrol grubunu ise diabeti olmayan kadınlar (yaşları 53.9±5.83) meydana getiriyordu. Grupların açlık kan glukoz düzeyi, lipid profili, glikozile hemoglobin (HbA1c), insülin ve 24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeyleri ölçüldü. Gruplarda ortalamalar arası farklar karşılaştırıldığında kan glukoz ve HbA1c düzeyleri her iki ilaç grubunda da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). HbA1c, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri 1. grupta karşılaştırıldığında 2. grupta anlamlı olarak daha düşük, HDL kolesterol düzeyleri ise daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında 1. grupta kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Mikroalbümin düzeyleri ise her iki grupta da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Ölçülen diğer parametreler için ilaç gruplarıyla kontrol grubu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

¹ S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği

² S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı



($p > 0.05$). Sonuç olarak, çalışma bulguları Metformin kullanımının Gliklazid kullanımına göre tedavi açısından daha efektif olduğunu göstermektedir.

Key Words: Gliclazide, Metformin, diabetes mellitus, lipids, glycated hemoglobin, microalbumin

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM); mutlak glukagon fazlalığı, relatif veya mutlak insülin eksikliği, ancak her zaman hiperglisemi ile seyreden, akut metabolik, kronik dejeneratif komplikasyonların ortaya çıktığı, karbonhidrat, lipid, protein metabolizmasını etkileyen metabolik bir sendromdur (1). Diabet tanısı konduğunda olguların bir kısmında patolojik ve fonksiyonel değişikliklerin başlamış olduğu görülür (2). Diabet, gerek akut gerekse kronik komplikasyonları ile bireyin kendisi ile direkt ilgili olmasına rağmen, organik mikro ve makro anjiyopatik, nöropatik patolojiler ve olumsuz psikolojik yapı ile toplumu da sosyal ve ekonomik açıdan etkilemektedir. Dünyada % 2-7 arasında DM'li, % 5-15 arasında glukoz tolerans bozukluğuna sahip insan olduğu bilinmektedir (3). Batı Avrupa toplumlarında her on kişiden biri diabetik hastadır. Doğrusal bir artış gösteren diabetik hasta sayısının 2010 yılında 1980 yılındaki sayının iki katına çıkacağı hesaplanmaktadır (3). Diabetin en sık görülen şekli erişkin yaşta başlayan tip 2 DM adı da verilen, en azından başlangıçta insülin gerektirmeyen, ketoz eğilimi olmayan tiptir. Tip 2 DM tüm diabetik olguların yaklaşık % 90'ını oluşturan kronik seyirli, genetiği, patogenezi ve klinik seyri yönünden heterojen bir metabolizma hastalığıdır (4,5). Sıklıkla erişkin ve yaşlı bireylerde görülür. Bu tip diabetin gelişmesinde genetik faktörlerin kesin rol oynadığı gösterilmiştir. Erişkin tip diabetin yerleşmesinde anahtar faktörün b hücrelerinin glukoz uyarısına karşı insülin cevabında bozulma olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber birincil bozukluk azalmış reseptör duyarlılığı olabileceği gibi doku insülin duyarlılığında azalma da olabilir (3,8). Türkiye'de Hatemi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada genel popülasyonda tip 2 DM oranı %1.38 bulunmuştur (6). Obesite, sedanter ya-

şam, stres ve yaşlanma gibi çevresel faktörler her ne kadar insülin direncinin ortaya çıkmasında veya ilerlemesinde etkili faktörler ise de, bazı olgularda insülin direncinin oluşumunda çeşitli kademelerdeki fonksiyonları yöneten gen hatalarının esas rolü oynadığı kanıtlanmıştır (4). Diabet, mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonları nedeniyle önemli bir mortalite ve morbitide nedenidir (4). Bu komplikasyonların oluşmasını geciktirmek diabetin kontrol altında olması ve varsa komplikasyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırıcı faktörler olan hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi durumların da tedavisi ile mümkündür (14,15).

Tip 2 diabetli hastalarda diyet tedavisi ile yeterli kan glukoz kontrolü sağlanamadığında tedavide oral antidiabetik ilaçlar denenmektedir. Halen tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çok yaygın olarak kullanılan iki oral antidiabetik ilaç grubu biguanid ve sulfonilürelerdir. Literatürde bu iki ilacın farklı etkilerini karşılaştıran pek çok çalışma vardır. Biz çalışmamızda bu iki farklı oral hipoglisemik ilaç grubunun üyeleri olan Metformin ve Gliklazid kullanan tip 2 diabet hastalarında diabetin kontrol düzeyinin ve vasküler komplikasyonların erken belirteçlerinin farklı olup olmadığını araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniği'ne başvuran menapozdaki kadınlar üzerinde yapıldı. Hastalar 20'şer kişilik üç gruba ayrıldı. 1.grup Gliklazid (yaşları 57.35 ± 9.56), 2.grup Metformin (yaşları 54.45 ± 9.50) kullanan diabetik hastalardan oluşuyordu. Kontrol grubunu ise diabeti olmayan kadınlar (yaşları 53.9 ± 5.83) meydana getiriyordu. Gliklazid kullanan 1.grup 84.60 ± 55.67 ay ve Metformin kullanan 2.grup 39.60 ± 44.38 aydır diabet tanısı ile izleniyordu. 1.grup 68.2 ± 39.07 aydır Gliklazid, 2.grup

16.65±15.68 aydır Metformin kullanıyordu. Hastaların rutin öykü ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra sistolik/diastolik kan basınçları ile boy, kilo ölçümü yapıldı ve vücut kütle indeksleri hesaplandı. Vücut kütle indeksleri 1.grupta 30.721±3.889 kg/m², 2.grupta 34.454±7.631 kg/m², 3.grupta 33.754±7.72 kg/m² olarak bulundu. Sistolik kan basınçları 1.grupta 142.25±20.45 mmHg, 2. grupta 152.50±34.16 mmHg, 3. grupta 144.16±17.51 mmHg; diastolik kan basınçları ise sırasıyla 77.5±18.88 mmHg, 87.5±17.43 mmHg, 86.57±13.84 mmHg şeklindeydi. Kontrol grubundaki yüksek kan sistolik ve diastolik basıncı, kan total kolesterol, trigliserid ve insülin seviyeleri ile idrar mirolabümin değerlerine sahip olan hastalar istatistiksel farkları etkiyeceklerinden hesaplama dışında tutuldu.

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alınarak, 10 dakika bekletilip santrifüj edildikten sonra bekletilmeden analiz edildi. Serumlarda açlık kan glukozu, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol; plazmada glikozile hemogloblin (HbA1c) düzeyleri ölçüldü. Mikroalbümin analizi için hastalara 24 saatlik idrar toplatıldı. Açlık kan glukozu glukoz oksidaz, total kolesterol ve trigliserid enzimatik kolorimetrik olarak, mikroalbümin immünötürbimetric olarak ILab 1800 (Instrumentation Laboratory) otoanalizöründe, insülin kemilüminesan yöntemi ile Immulite (Diagnostic Pruduct Corporation) immüanalizöründe, HbA1c ise HPLC tekniği ile (Diamat, BioRad) ölçüldü.

Tablo1 :Grupların Demografik Özellikleri

Karakteristik özellik	Gliklazid Grubu (1. Grup)	Metformin Grubu (2.Grup)	Kontrol Grubu (3. Grup)
Sayı	20	20	20
Yaş (yıl)	57.35±9.56	54.45±9.50	53.9±5.83
VKİ (kg/m ²)	30.72±8.89	34.454±7.631	33.754±7.72
Diabet süresi (ay)	84.60±55.67	39.60±44.38	
İlaç kullanma süresi(ay)	68.20±39.07	16.65±15.68	
SKB (mmHg)	142.25±20.45	152.50±34.16	144.16±17.51
DKB (mmHg)	77.5±18.88	87.5±17.43	86.57±13.84

*VKİ:vücut kitle indeksi, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diastolik kan basıncı

Elde edilen sonuçlar 'SPSS for Windows' paket programında değerlendirildi. Gruplar arası farkın önemi bağımsız Student t testi ile saptandı.

BULGULAR

Grupların tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Buna göre hasta ve kontrol grupları yaş ortalamaları açısından benzerdir. Tüm hastalar postmenapozal kadınlardan oluşturulduğundan cinsiyet farkına bağlı oluşabilecek etkiler önceden ortadan kaldırılmıştır. Vücut kitle indeksi (VKİ) verilerine göre 2.grup biraz daha obes olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05). 1.grup hem daha uzun süredir diabet tanısı ile izlenmekte hem de ilaç kullanmaktadır. Sistolik ve diastolik kan basınçları incelendiğinde kontrol grubunda her ikisinin de sağlıklı bireylerde beklenenden daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak hem sistolik hem de diastolik kan basıncı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05).

Grupların açlık kan glukozu, HbA1c, insülin, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, 24 saatlik mikroalbümin düzeyleri Tablo 2' de görülmektedir. Gruplarda ortalamalar arası farklar karşılaştırıldığında açlık kan glukoz ve HbA1c düzeyleri her iki ilaç grubunda da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.05). İnsülin düzeyleri kontrol grubunda her iki ilaç grubundan da düşük, gliklazid grubunda metformin grubundan yüksek bulunmuştur. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05). Total kolesterol düzeyleri metformin kullanan grupta hem kontrolden hem de Gliklazid kullanan gruptan belirgin olarak düşük olup, bu fark ilaç grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında 1. grup hem kontrolden hem de 2. gruptan anlamlı olarak yüksektir (p<0.05). HbA1c düzeyleri yine 2. grupta diğerinden daha düşüktür ve fark anlamlıdır.



lıdır ($p<0.05$). HDL kolesterol ise 1. grupta kontolden anlamlı olarak düşüktür ($p<0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da 2. grubun HDL kolesterol seviyeleri 1. Gruptan yüksektir. 24 saatlik mikroalbümin değerleri için ortalamalar arası farka bakıldığında her iki ilaç grubunda da kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo2 :Çalışılan Parametrelerin Ortalamalarının Gruplara Göre Dağılımı

Parametreler	Gliklazid Grubu (1.Grup)	Metformin Grubu (2. Grup)	Kontrol Grubu (3. Grup)
Açlık kan glukozu(mg/dL)	195.9±90.14	172.85±76.80	84.4±11.87
HbA1c(%)	9.59±2.35	8.47±2.31	5.45±0.52
İnsülin (μ U/mL)	18.28±11.51	14.6±6.72	13.38±4.07
Total kolesterol(mg/dL)	225±42.22	193.7±32.79	215.18±30.90
Trigliserid(mg/dL)	200.55±87.15	146.05±79.72	138.76±42.81
HDL Kolesterol (mg/dL)	3.55±11.53	47.50±11.01	52.35±10.42
Mikroalbümin (mg/L)	58.03±76.34	49.53±66.55	11.20±6.01

TARTIŞMA

Diabetin erken ve geç komplikasyonlarının yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sebep olmasından dolayı tanı, tedavi ve takibi çok önemlidir (1, 2, 14). Kan şekerinin regüle edilmesi diabetin takibinde, komplikasyonlarını önlemede ve geciktirmede önemlidir. Bunun için tip 2 DM' de birinci önlem diyetdir, eğer bunda başarılı olunamazsa diyete oral antidiabetik ajan eklenir. Sık kullanılan iki farklı oral antidiabetik ajan vardır: Sülfonilüreler ve biguanidler. Sülfonilüre ailesinin en bilinen üyeleri Tolbutamid, Glibuzid , Glibürid ve Gliklazid' dir. Bu grubun en çok kullanılan üyesi Gliklazid'dir. Etki mekanizması pankreastan insülin salınımını artırmaktır ve hipoglisemik etkilidir. Biguanidlerden tek kullanımda olan Metformin'in etki mekanizması ise hepatik glukoz yapımını azaltmak, ayrıca iskelet kasına glukoz transportunu artırmaktır. Metformin hipoglisemiyi periferik insülin sensitivitesini artırarak azaltır ki bu sülfonilürelerde tam tersidir. Bu etki mekanizmasındaki

fark insülin resistansının söz konusu olduğu tip 2 DM grubunda önemlidir. İnsülin resistansının laboratuvar belirteci olan hiperinsülinemi artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir(11). Ayrıca klasik farmakolji kitaplarında da Gliklazid' in antilipolitik, Metformin'in ise lipolitik etkili olduğu belirtilmektedir(11,17). Bu da söz konusu iki ilacın NIDDM' lilerde etkinliğinin karşılaştırılmasını önemli kılmaktadır.

Literatürde bu iki ilacın etkinliği ve yan etki potansiyellerini karşılaştıran pek çok çalışma mevcuttur. L.G.Mc Alpine ve arkadaşlarının 1988'de yaptığı bir çalışmada daha önce Metformin kullanmakta olan hastalara üç ay boyunca çok sıkı bir diyet ve Gliklazid tedavisi uygulanmış ve glisemik kontrolün Metformin kullanılan dönemden daha iyi olmadığı ancak daha düşük açlık kan glukozu ve HbA1c düzeylerinin yakalandığı kaydedilmiştir. Gliklazid tedavisi sırasında ortalama plazma insülin konsantrasyonu daha yüksekken laktat konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur. Yine obes tip2

DM' lilerde kilo kaybında Metformin kadar başarılı olmadığı belirtilmiştir (10). A.Collier ve arkadaşlarının 1989' da yaptıkları bir çalışmada ise iki ilaç arasında açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyleri açısından bir fark olmadığı ; total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarının da tek başına diyet uygulama periyodunu takiben daha fazla düştüğü gözlenmiştir. Yine VKİ üzerine de diyetin daha olumlu bir etki yaptığı, altı aylık tedavi sonrası Gliklazid grubunda VKİ' de küçük ama anlamlı bir artış olduğu kaydedilmiştir. Trombosit TXA2 üretimi ve plazma fibrinojen seviyeleri yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (11). Noury' nin 1991'de yaptığı üç aylık bir vaka kontrol çalışmasına göre her iki ilacın da diyetle kötü kontrol edilen hastalarda açlık kan şekerini düşürmede etkili olduğu belirtilirken ; daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak Metformin' in Gliklazid' e göre kilo kaybını indüklemeye daha etkili olduğu vurgulanmaktadır (11). Yine Metformin alan grupta açlık serum insülin seviyeleri Gliklazid kul-

lanalara göre daha düşük bulunmuştur. Bu da yine literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur (11). Gregorio ve arkadaşlarının 1999' da yaptığı çok merkezli diğer bir vaka kontrol çalışmasında da bir gruba maksimum dozda sülfonilüre uygulanırken diğerine Metformin eklenmiş; iki grup arasında glisemik kontrol açısından bir fark bulunamazken Metformin kullanan grupta HDL kolesterolde artma, trombosit fonksiyon belirteçlerinde, trombin üretimi ve fibrinolitik inhibisyonunda düşme gözlenmiştir ki bu etkiler kardiyovasküler risk faktörleri açısından Metformin kullanımının daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir (12). D.Tessier ve arkadaşlarının 1999' da yaptığı diğer bir çalışmada da yine tip 2 DM hasta gruplarında aynı ilaçların benzer parametreler üzerine etkileri yanında lipid peroksidasyonu oluşturucu etkileri de incelenmiştir. Sonuçta Gliklazidde daha yüksek serum insülin düzeyleri ve Metforminde daha fazla üst gastrointestinal şikayetler saptanmış, iki grup arasında lipid peroksidasyonu belirteçleri ve Vit E gibi antioksidan faktörler açısından fark bulunamamıştır (13).

Biz de çalışmamızda VKİ' leri karşılaştırdık. Literatürden farklı olarak Metformin grubunda daha yüksek olduğunu gördük. Ancak Metformin kullanan hastalar daha kısa süredir bu ilacı kullanıyorlardı. Hem çalışmamız prospektif bir çalışma olmadığından grupların ilaca başladıkları dönemdeki kilolarını bilemeyişimiz, hem de diyet kontrolünün yapılamayışı gibi nedenler literatürle çelişir gibi görünen bu durumu açıklayabilir.

Açlık kan glukozu, HbA1c , lipid profili ve insülin seviyeleri yönünden sonuçlarımız literatürle uyumludur. Yalnız Metformin kullanan grupta sadece HbA1c , total kolesterol ve trigliseridde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme ve HDL kolesterol'de anlamlı bir yükselme bulunması Metformin' in daha etkili olduğunu düşündürmektedir. İnsülinde ise böyle anlamlı bir farkın elde edilemeyişi, bu parametre için grupların ortalama değerlerindeki varyansların büyük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca tek başına bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilen

mikroalbümin için her iki ilaç grubunda da kontrol grubundan yüksek değerler elde edilmiştir. Mikroalbumin, diabetin renal komplikasyonlarının bir göstergesi olduğu gibi diabetik hastalarda artmış kardiyovasküler olay riski ile de ilişkilidir (15,16).

Sonuç olarak; Metformin literatürde daha önce yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi hem hiperinsülinemi yaratmadan kan glukoz kontrolü sağlaması hem de kardiyovasküler olarak koruyucu etkilerinden dolayı -laktik asidoz yapıcı etkisi ve diğer yan etkileri iyi kontrol edilmek şartıyla -tip 2 DM hastalarında daha efektif bir ilaç gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Başkal, N. (1997) Diabetes Mellitus, Klinik Endokrinoloji, s.135, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANTIP A.Ş. Yayınları, Ankara.
2. Yenigün, M. (1995) Diabetes Mellitus, Kardiyovasküler Diabet, s.15-41, 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
3. Yenigün, M. (1995) Diabetes Mellitus' un Geç Komplikasyonları, Her Yönüyle Diabetes , s. 271-310, 546-584, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
4. Olefsky, JM. (1995) Diabetes Mellitus (Type 2): Etiology and Pathogenesis. Endocrinology (Ed. De Groot LJ) . s. 1436, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
5. Groop, LC. (1995) Early metabolic abnormalities in NIDDM. Diabetes Rev Int. 4, 9-12.
6. Hatemi, H. (1989) Diabetes Mellitus Tanı, Tedavi, s.183-190, Yüce Matbaacılık A.Ş, İstanbul
7. Zimmet, P. (1983) Epidemiology of diabetes mellitus, s. 451-468, New York.
8. Koloğlu, S. (1996) Diabetes Mellitus. Endokrinoloji Temel ve Klinik Kitabı , s.370, Medikal Network , Nobel Tıp Kitabevi, Ankara.
9. Mc Alpine, L. G., Mc Alpine, C. H., Wacłowski, E.R., Storer, A.M., Kay J. W., Frier, B.M. (1988) A Comparison of Treatment with Metformin and Gliclazide in Patients with Non- Insulin- Dependent Diabetes. Eur J Clin Pharmacol. 34, 129-132.
10. Collier, A., Watson, H.H.K., Patrick, A.W., Ludlam, C.A., Clarke B.F. (1989) Effect of Glycaemic Control, Metformin and Gliclazide on Platelet Density and Aggregability in Recently Diagnosed Type 2 (Non-Insulin- Dependent) Diabetic Patients. Diabete & Meatabolisme (Paris). 15, 420-425.



11. Noury, J., Nandeuil, A. (1991) Comparative Three Month Study of the Efficacies of Metformin and Gliclazide in the treatment of NIDD. *Diabete & Meatabolisme (Paris)*. 17, 209-212.
12. Gregorio, F., Ambrosit, F., Manfrini, S., Velussis, M., Carlell, F., Testa, R., Merante, D., Flippori, P. (1999) Poorly Controlled Elderly Type 2 Diabetic Patients : The Effect of Increasing Sulphonylurea Dosages or Adding Metformin. *Diabetic Medicine*. 16, 1016-1024.
13. Tesier, D., Maheux, P., Khalil, A., Fulop, T. (1999) Effects of Gliclazide versus Metformin on the Clinical Profile and Lipid Peroxidation Markers in Type 2 Diabetes. *Metabolism*. 48(7), 897-903.
14. Szmidi-Adjide, V., Bredert-Bangou, J., Benabdallah, S., Kangambega, P., Pileire, B. (1999) Microalbuminuria : Relationships with clinical and biological parameters. A study of diabetic patients admitted to the University Hospital in Guadeloupe. *Diabete & Metab*. 25, 65-67.
15. Kenna, K.Mc., Thompson C. (1997) Microalbuminuria : A marker to increased renal and cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Scott Med J*. Aug 42 (4), 99-104.
16. Feldt- Rasmussen, B. (2000) Microalbuminuria, Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Risk. *Diabete & Meatabolisme (Paris)*. 26 Suppl 4, 64-66.
17. Kayaalp, S.O. (1983) *Temel Farmakoloji*, s. 1971-1980, 2. Baskı , Ankara.