

NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSEBEN

Gyógyszerészet 49. 770–774. 2005.



ÚJ GYÓGYSZEREK A TERMÉSZETBŐL

1. Két antidiabetikum eredete: metformin és akarbóz

Dr. Rédei Dóra és dr. Szendrei Kálmán

Bevezetés

Ma Magyarországon szinte mindenkinek van olyan családtagja, akinek a vércukorszintje meghaladja a normál értéket, és a diabétesz – elsősorban a II. típusú, nem inzulin dependens kórkép – enyhébb vagy súlyosabb formájától érintett. A rokoni, baráti érdeklődés megszokott elemévé váltak, rögtön a „hogyan vagy?” után az „és a vérnyomásod?”, „és a cukrod?” típusú, a magyar demográfia szomorú állapotát tükröző kérdések. A leggyakrabban felírt gyógyszer-specialitások nevei is mindennapi szótárunkhoz, maguk a szerek pedig a „házipatikánkhoz” tartoznak. A nem inzulin dependens diabétesz kezelésének ún. első választású (*first-line*) gyógyszerei közé tartozik a metformin (Glucophage®)¹ és az akarbóz (Glucobay®, Acarbose-Bayer®). A metformin már több mint fél évszázados szer, míg az akarbóz újabb, és újszerű hatásmechanizmusú gyógyszer, bár ma már ez a molekula is több mint húsz éves. Ezt mindannyian tudomásul vesszük, azonban aligha gondolkodik el valaki azon, hogy vajon mi ezeknek a szereknek az eredete, története? Hogyan jött létre ez a két nagyon különböző, de egyformán sikeres gyógyszer-molekula? Mi adta az alapötletet felfedezésükhöz és miből állítják őket elő? Ezek a kérdések akkor merültek fel bennünk, amikor a népgyógyászatban és a tradicionális orvoslásban alkalmazott növényekkel kapcsolatos közleményünk anyagának összeállításakor feltűnt, hogy a kecskeruta (*Galega officinalis* L., Fabaceae), illetve egyes gyógynövények és növényi élelmiszerek speciális szerkezetű szénhidrátjai feltűnő szerkezeti és farmakológiai hasonlóságokat mutatnak a fenti gyógyszerekkel. Akkor már jeleztük, hogy ezekre az anyagokra később még visszatérünk [1].

Két jelentős antidiabetikus szer, két érdekes történet

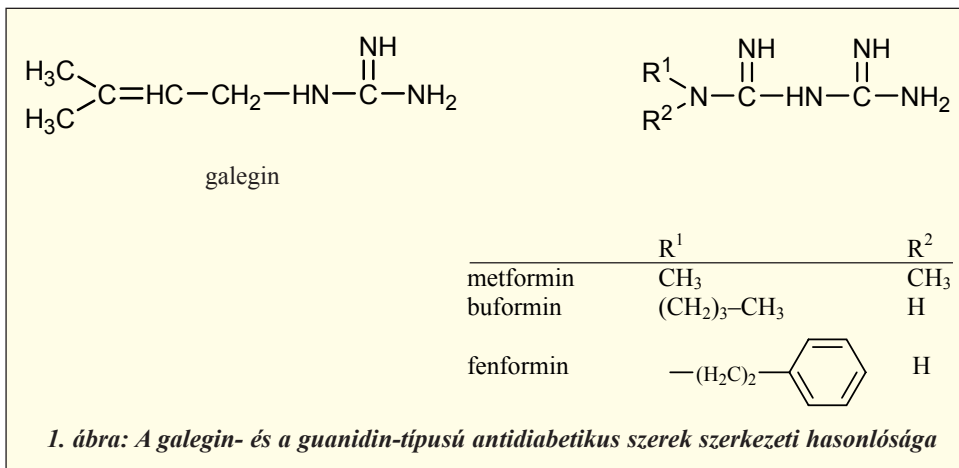
A gyógynövények és más élő organizmusok jelentőségét a terápia számára ma – közvetlen alkalmazásu-

kon túl – a belőlük származó tiszta gyógyszermolekulák jelzik a legjobban. Elemzések újra és újra megállapítják, hogy az új gyógyszermolekulák mintegy kétharmadának felfedezésében játszott közvetlen vagy közvetett (ötletadó, nyersanyag) szerepet a természet. A biológia növekvő szerepe a gyógyszerkutatásban és gyártásban ezt az arányt várhatóan tovább fogja változtatni a természetes eredetű anyagok javára. Rögtön hozzátehetjük, hogy kevés olyan jelentős területe van a terápiának, ahol a természet-eredetű gyógyszerek annyira fontosak lennének, mint éppen a diabéteszben, azonban az inzulintól eltekintve ez csak a szűkebb terület szakemberei számára ismert. Míg a természetes szteroidok, az anarozs-, az ópium- és más alkaloidok ma sem csökkenő jelentősége a gyógyszeres terápiában közismert, sok fontos gyógyszermolekula biológiai eredete gyakran rejtve marad. Ezek közé tartozik a metformin (és rokona a buformin), valamint az akarbóz is. *Newman és munkatársai* 2002-ben vizsgálat tárgyává tették az 1981–2002 között regisztrált új gyógyszerek eredetét. Megállapították, hogy meglepően magas azoknak az új gyógyszereknek az aránya, amelyeket ma is élő organizmusokból állítanak elő, vagy a molekula létrehozásához a természetből (növény, állat, mikroba) előállított vegyület szerkezete vagy hatása adta az alapötletet, modellt. Az összes fontosabb terápiás csoportot áttekintve a diabéteszben alkalmazott gyógyszerek között feltűnően magas (23 vegyületből 15!) a természet-eredetű anyagok aránya [2]. Ezért a metformin és az akarbóz felfedezésének ismertetésével valódi szándékunk annak bemutatása, hogy hasonló újszerű gyógyszer-molekulák felfedezése ma is lehetséges a természetadta alapokon. Két vegyület, két tanulságos történet, egymástól több mint fél évszázados távolságban.

A kecskerutától a metforminig – a természet, mint ötletadó

A metformin története azt a klasszikusnak mondható utat követte, amelyben egy ígéretes növényi hatóanyag kémiai szerkezetét szintetikus úton úgy módosítják, hogy terápiás tulajdonságai előnyösebbek legyenek. Eredményként nem az eredeti természetes anyag, hanem annak szintetikus módosulatai jelennek meg a terápiában. A történet egy vadon nálunk is elő-

¹ A metformin eredeti védjegyzett neve Glucophag® volt, s ez a mai napig forgalomban van a világ jelentős részén. Időközben újabb gyártóktól újabb készítmények egész sora jelent meg és nyert törzskönyvezést Magyarországon, pl. Adimet®, Gluformin®, Meforal®, Meglucon®, Merckformin®, Metfogamma®, Metrivin®.



származék (1. ábra)³. A galegin egyike volt a legősibb növényi alkaloidoknak. Hamarosan igazolták, hogy a galegin felelős a növény állatkísérletekben igazolt vércukorszint-csökkentő hatásáért. Jóval később megtalálták a növényben a galegin hidroxiszármazékát is. Rövid ideig abban is bíztak, hogy a növényből nyert, vagy a szintetikus galegin, más alkaloidhoz hasonlóan, alkalmazható lesz a terápiában.

forduló növényvel, a kecskerutával kezdődött. A kecskeruta hosszú ideje szerepelt füveskönyvekben és fitoterápiás kézikönyvekben, mindig és mindenütt ugyanazon alkalmazási javaslatokkal: vércukorszint-csökkentőként és az anyatej-elválasztás fokozására [3]. A mai, korszerűbb munkák és nagyobb monográfiák azonban már ritkábban említik a bizonyított hatású, a humán terápiában alkalmazható gyógynövények között [4]. Ez ellentétben a megszokott történettel, hogy a régóta bevált gyógynövények nagy többsége ma is értékes része a *materia medicana*-nak. Miért tűnt el a kecskeruta? Mi indokolja a fenti tiltást? Erre is választ várunk az alábbi történettől.

A *Galega officinalis* a múltban sem volt Európa-szerte egyformán népszerű. Míg Franciaországban herbáját az orvosok is rendelték cukorbetegnek, sőt a tejelválasztás fokozására is [5]², a legtöbb országban megmaradt a népiesen alkalmazott gyógynövények szintjén. Arra utaló jelek, hogy nem teljesen ártalmatlan, régóta ismertek voltak, a növényt legelő állatoknál néha mérgezési tüneteket figyeltek meg.

A kecskerutából *Tanret* francia gyógyszerész 1914-ben előállított egy alkaloidszerű anyagot, a galegint, amelyről később kiderült, hogy egy egyszerű guanidin-

idhoz hasonlóan, alkalmazható lesz a terápiában. Azonban hamarosan kiderült, hogy a viszonylag gyenge hatékonysághoz toxicitás és olyan mellékhatások társulnak, amelyek megakadályozzák a gyógyszerként való alkalmazást [6, 7]. A galegin szintézisét követően még sok egyszerű, N-szubsztituált vércukorszint-csökkentő hatású biguanidszármazékot állítottak elő a következő időszakban [8–10]. Az inzulin megjelenésével az érdeklődés a biguanidok iránt gyakorlatilag megszűnt. Érdekes módon a szulfonilkarbamid-típusú orális antidiabetikumok megjelenése után az ötvenes évektől ismét megjelent a már ismert és újabb biguanidszármazékok farmakológiai és humán vizsgálata. Gyors egymásutánban három ilyen származékot is bevezettek a terápiába: a fenformint (1960), a buformint (1964) és a metformint (1968) (1. ábra). Később a fenformint kivonták a forgalomból, a buformin és metformin viszont a mai napig forgalomban van, és az utóbbit tekintik a vegyületcsalád legsikeresebb tagjának. A metformint tartalmazó készítményt elsőként forgalmazó francia Liplha cég munkatársa, *Jean Sterne* (akit a metformin atyjának neveznek) a készítménynek a Glucophage® (glükózfaló) fantázianevet adta.

1996 óta a Glucophage® talán a legjelentősebb orális antidiabetikum a világ gyógyszerpiacán; évente kb. 1700 tonna metformint gyárt a francia Liplha cég (ma a Merck család tagja), közel 8 millió beteg számára mintegy 100 országban. 1994-ben a szer megjelent az Egyesült Államok piacán is a Bristol-Myers Squibb gondozásában⁴. 1996 végén már az amerikai orális antidiabetikum piac 26%-át adta, és a jelentős elemzések egész sora foglalkozik a szer sikerével [11–13].

² A *Galega officinalis* ezirányú ismertségére jellemző a következő történet. A nyolcvanas évek első felében egy magyar védőnő az általa összeállított (vagy füveskönyvből átvett) teakeverékekkel kívánt segíteni azokon a kismamákön, akik nem tudták ellátni csecsemőjüket elegendő anyatejjel. Tapasztalatai kedvezőek lévén, engedélyt kért és kapott a tea kontrollált kipróbálására nagyobb számú kismamán egy ismert gyermekgyógyász főorvos szakmai felügyeletével. Az eredmény ismét pozitív volt. Ezek után javaslatot tettek a teakeverék fejlesztésére. Néhány év múlva a készítmény Fitolac néven forgalomba is került, de benne később a kecskerutát más összetevővel helyettesítették. Több hasonló alkalmazású tea (Herbária Laktoherb teakeverék, Herbalakt teakeverék, Naturland Fitolac teakeverék) *Galega officinalis* nélkül ma is engedélyezett, és forgalomban van Magyarországon.

³ A guanidin szerkezetű anyagok előfordulása nagyon szűk körű a növényvilágban. Ezideig kevés növényfajban találtak ilyen vegyületeket és ezek közül csak a kecskerutáról tartja úgy a néphagyomány, hogy vércukorszint-csökkentő. Annál meglepőbb, hogy a *Galega officinalis* ezen tulajdonságát az empiria milyen korán felfedezte [6, 7].

⁴ Talán a nagy gyógyszerpiacok közötti versengést és kölcsönös bizalmatlanságot fejezik ki az alábbi tények: a Glucophage® amerikai regisztrációja egy évtizedes erőfeszítés eredménye volt, minden idők legnagyobb mennyiségű dokumentációjával. A 412 kötetnyi, kb. 165.000 oldalnyi dokumentáció 35 év európai toxikológiai és terápiás tapasztalat, kb. 2000 publikáció és mintegy 100 klinikai tanulmány összegzését tartalmazta, több mint 60 millió dollár összköltséggel [16]! Az FDA-engedélyezés óta az amerikai piacot a Bristol-Myers Squibb cég látja el a szerrel.

I. táblázat
A metformin (és buformin) sikertörténetének fő állomásai

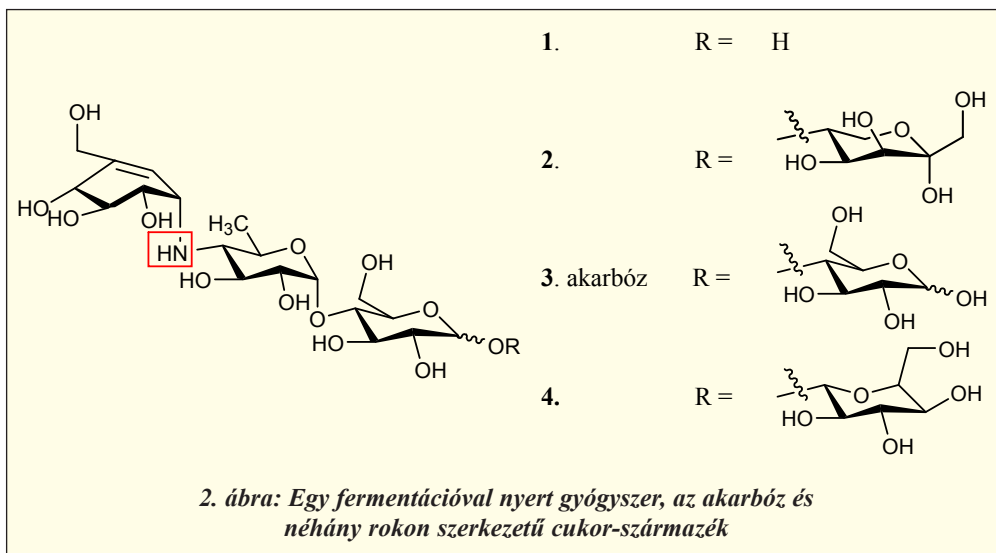
Év	Történes
Középkortól	A kecskeruta népies (és orvosi) alkalmazása vércukorszint csökkentőként
1814	Tanret, francia gyógyszerész előállítja a kecskeruta főalkaloidját, a galegint
1928	A galegin vércukorszint csökkentő hatásának vizsgálata
1957	A metformin első klinikai vizsgálata
1959	Piacra kerül a metformin (Glucophage®)
1960	Piacra kerül a fenformin (1976-ban megszűnik)
1964	Piacra kerül a buformin (Adebit®)
1994	A metformin az amerikai piacra kerül

A metformint a francia eredeti gyógyszerfejlesztés egyik legnagyobb sikerének tartják. Egy Franciaországban népszerű gyógynövényből végül is egy világszerte alkalmazott gyógyszer lett. Vizsgálata új ismeretekkel gazdagította a diabétesz okaira, kialakulására, az inzulin szerepére és az alkalmazható szerek támadáspontjára vonatkozó ismereteket is. E vizsgálatok során derült fény arra, hogy a II. típusú diabéteszben a magas vércukorszint oka nem az inzulinhiány, hanem a megnövekedett szöveti inzulinrezisztencia, s az ebből eredő glükózfelhasználás-csökkenés. A metforminon kívül hasonló alkalmazási javallattal piacra került két analóg származék, a fenformin és a buformin is. Előbbi amerikai, utóbbi francia terméként (mai gyártója a Sanofi Synthelabo, a hazai készítmény az Adebit®). A fenformint a gyakori mellékhatások miatt a hetvenes években kivonták a forgalomból, a buformint ma is sok ország-

ban alkalmazzák, így nálunk is (**I. táblázat**). Történetünk szempontjából tanulságosak a galegin és a kecskeruta toxicitására vonatkozó adatok és azok értékelése is. A növény alkalmazását ugyanis ezekre való utalással szokták indokolatlannak tartani. Ha azonban figyelembe vesszük, hogy a galegin-szulfát LD₅₀ értéke 122 mg/kg (egéren) és a növény földfeletti részében a galegintartalom alacsony (kb. 0,1%) [14], joggal vehető fel a kérdés, hogy miért tartják a kecskerutát „mérgező” növénynek? Miért sorolták be az Egyesült Államokban a toxikus növények közé, és miért szerepel a Mérgező Növények Adatbázisában? Válaszként álljon itt *Bailey és Day* múlt évi cikkének konklúziója: „talán az a leghelyesebb, ha emlékeztetünk az ismert elvre: a gyógyszert a méregtől a korrekt dózis különbözteti meg” [15].

Akarbóz – egy fermentációval nyert „nem-antibiotikum”

Az akarbóz-történet mintegy fél évszázaddal későbbi, ennek megfelelően teljesen különbözik az előzőtől. Nem a diabétesz és nem egy gyógynövény vércukorszint-csökkentőként való alkalmazásával kezdődik. A vegyület felfedezése a biokémiai kutatás és a fermentációs technológia egyik sikere. Az a felismerés, hogy ez a fermentációs termék a diabétesz-terápiában is alkalmazható, szinte csak „melléktermék” volt az eredetileg más céllal folytatott ipari kutatásnak. Az úttörő munkát japán és német csoportok végezték a hetvenes évek elejétől kezdve. A Bayer AG egyik kutatócsoportja előbb növényekben (pl. búza), majd baktérium-fermentlevekben (*Streptomyces* és *Actinoplanes* törzsek) keresett szelektív és nem-szelektív amilázinhibitorokat. A kutatások célja többirányú volt. Egyik cél az ipari keményítő és maltóz fer-



II. táblázat
Az akarbóz sikertörténetének fő állomásai

Év	Történes
1970–1973	Amilázgátlók kimutatása és előállítása <i>Streptomyces</i> és <i>Actinoplanes</i> törzsekből
1972–1977	Akarbóz és rokon szerkezetű amilázgátlók szerkezetének meghatározása
1974–1989	Preklinikai és klinikai vizsgálatok az akarbózzal II. típusú diabéteszben
1990	Piacra kerül az akarbóz (Glucobay®)

mentlevekben (*Streptomyces* és *Actinoplanes* törzsek) keresett szelektív és nem-szelektív amilázinhibitorokat. A kutatások célja többirányú volt. Egyik cél az ipari keményítő és maltóz fer-

mentációban használható regulátorok keresése volt. A különböző glükózpolimerek hidrolízisét több iparágban glükoamilázzal végzik, a keletkezett glükóz szirupot további fermentációs lépésekben alakítják olyan jelentős termékekké, mint az etanol, élelmiszer-édesítők és a könnyű sör („light beer”) [17]. Egyidejűleg olyan amiláz-inhibitorokat is kerestek, amelyek befolyásolni képesek az emlősök cukorháztartását. Mind a japán, mind a német kutatások sok jelentős új természetes anyaggal gazdagították a tudományt (pl. iminocukrok) és az ipari hasznosítás számos területét (antibiotikumok, más hatású gyógyszerek, agrokemikáliák) [18–23]. Ezekre későbbi közléseinkben még visszatérünk.

Frommer és munkatársai, a Bayer cég kutatói rövid idő alatt nagyon sok *Streptomyces* és *Actinoplanes* törzsben találtak amiláz-inhibitorokat. Az egyik törzs által termelt új anyagkeverékről később kiderült, hogy szokatlan szerkezetű N-tartalmú cukrok keveréke, s abban a legfontosabb komponens egy N-tartalmú tetraszacharid. Ezt az anyagot később akarbóznak nevezték el [18, 19]. A munka folytatása a nyolcvanas évek közepére egy mikrobiális eredetű teljesen új vegyületcsaládot eredményezett (**2. ábra**). Felismerve a könnyen előállítható és újszerű hatásmechanizmusú, alacsony toxicitású akarbóznak rejlő lehetőségeket, a Bayer cég gazdaságos fermentációs technológiai megoldást dolgozott ki az üzemi méretű termelésre. Később az is kiderült, hogy a *Streptomycesek* rokon egyes *Actinoplanes* törzsek jóval kedvezőbb források. Ipari fermentációval több, mint 2 gramm akarbózt is produkálnak literenként. Közel húszéves fejlesztés eredményeként a Bayer cég 1990-ben forgalomba hozta az első specifikus α -amiláz-inhibítort, az akarbózt Glucobay® védjegyzett néven.

Az akarbóz sikere 1990 óta töretlen (**II. táblázat**) annak ellenére, hogy a kezeltek egy részénél jelentkeznek tipikus mellékhatások: hányinger, hasmenés, fokozott bélgázképződés. Külön érdekessége a szernek, hogy csak elenyésző mértékben (kb. 2%) szívódik fel a bélből, hatását a bélfalon fejt ki. Az akarbóz alkalmazását a diétás kezelés kiegészítésére, más típusú szerekre (szulfanilurea-származékok, inzulin) rosszul reagáló II. típusú diabeteszeseknél tartják indokoltnak. Azóta több fermentációval előállított, hasonló szerkezetű és hatásmechanizmusú szer (miglitol, voglibóz) került forgalomba Európában, Japánban, majd Észak-Amerikában is. Ezek közül a miglitol (Diasabol®) ma már nálunk is forgalomban van.

A két történeten túlmutató tanulságok



A két történet iróniája, hogy a metformin felfedezéséhez kiindulási pontot adó növényt, a kecskerutát, mint gyógynövényt ma már régen nem ajánlja a korszerű irodalom közvetlenül sem vércukorszint-csökkentőnek, sem anyatej-elválasztást fokozóként, az akarbózt pedig nem növényben, hanem

egy mikroorganizmusban fedezték fel, és azzal termeltetik ma is. Kérdés, milyen tanulságok adódnak a két történetből a fitoterápia, és általában a természetes anyagok gyógyászati célú kutatása és felhasználása számára?



1. Az első, sokat hangoztatott tanulság kétségtelenül az, hogy a növények, és általában a természet nem csupán a múltban volt ötletadó és közvetlen gyógyszerforrás, de elfogulatlan és eredeti megközelítéssel ma is az, és a jövőben is az lesz. A mai napig jelennek meg a gyógyszerpiacon a természetből közvetlenül vagy közvetve származó új vegyületek. Ezek sora az antidiabetikumok között is folytatódik.



2. Előző munkánkban dokumentáltuk, hogy a világ különböző részein vércukorszint-csökkentőnek tartott több száz növénynek ezideig csak tört része esett át adekvát ellenőrző vizsgálaton. Mégis az tapasztalható, hogy a növénykémi, farmakológiai kutatás, valamint a szaporodó és egyre színvonalasabb humán ellenőrző vizsgálatok több olyan növény értékét – és ezáltal alkalmazásának lehetőségét a korszerű terápiában – igazolták, amelyekről eddig csak hagyományon alapuló ismereteink voltak. Ez a növekvő ismerethalmaz éles kontrasztban áll a vércukorszint-csökkentő hagyományos szerekek kapcsolatban a világ fejlett részén tapasztalható erőteljes fenntartásokkal [1]. A fitoterápiás szerek más alkalmazási területein (a központi idegrendszerre, a keringésre, az anyagcsere egyes folyamataira ható szerek) elért haladás sokkal ismertebb, a megjelenő termékek népszerűsége növekszik. Ugyanakkor a diabetesz terápiában esetleg alkalmazható növények értékének ellenőrzése és termékekké fejlesztése évtizedek óta nem sokat haladt előre a világ ún. fejlett részén. Ez sajátos ellentmondásban áll azzal a felfogással, amely a növényi táplálékoknak alapvető szerepet tulajdonít a vércukorszint egyensúlyban tartásában és ezzel a diabetesz prevencióban [24]. A területet övező szkepticizmus, amely a ma rendkívül sikeres metformin általánosabb alkalmazását is hosszú évtizedeken át késleltette, erősen érezhető ezekkel a gyógynövényekkel kapcsolatban. Pedig a két bemutatott példa lehet a legjobb érv ennek ellenkezőjére. A Galegagalegin-metformin hármas ismerete nélkül ma kevés fogalmunk lenne az inzulinrezisztenciáról és az erre kedvezően ható szerekről. Úgy véljük, a ma még nem kielégítően dokumentált növények, természet-eredetű anyagok mélyebb megismerése a jövőben is eredményezni fog a metforminhoz, akarbózhhoz hasonló, eredeti anyagokat a diabetesz-terápia számára. Az ide vezető úton, mintegy közti állomásként, az aktív növények standardizált kivonatai is szolgálhatnak a terápia számára hasznos termékekkel.



3. Az utolsó tíz évben intenzíven tanulmányozott vércukorszintet csökkentő növények és a belőlük előállított vegyületek botanikai, kémiai és farmakológiai szempontok szerinti rendszerezésekor feltűnik egyes növénycsoportok (*Cucurbitaceae*, *Fabaceae*, *Moraceae*) és vegyülettípusok (pl. cukorszármazékok, szaponin-glikozidok) nagy gyakorisága a kísérletesen és klinikailag is aktívnak talált növények és hatóanyagaik között. Sok ilyen növényben találtak neutrális vagy savanyú, komplex felépítésű poliszacharidokat, illetve polipeptideket és glikopeptideket. Ide sorolhatjuk a ma divatos és kémiailag sokszor pontatlanul a növényi rostanyagok közé besorolt komplex összetételű poliszacharidokat is. Több ilyen növény és hatóanyag farmakológiai viselkedése mutat rokonságot a metforminéval, és egyre többről állapítanak meg inzulinszerű, vagy α -glükózidáz-gátló tulajdonságot.



4. A klasszikus ipari fermentációs technológia alkalmazásának érdekes példája a gyógyszergyártásban az akarbóz gyártása. Kiválóan mutatja, hogy a szokványos antibiotikum előállításon túl ennek a technológiának a lehetőségei szinte kime-

ríthetetlenek, amennyiben megfelelő biológiai organizmust és olyan magas terápiás értékű hatóanyagot sikerül találni, amely ezen az úton gazdaságosan előállítható. A flexibilisen változtatható és szigorúan szabályozott állandó paraméterek viszonylag olcsó termelést, GMP feltételeket tesznek lehetővé, a termelt vegyület egyszerű kinyerhetősége pedig biztosítja a versenyképességet más alternatív eljárásokkal szemben.



5. Az akarbóz történetnek a gyógynövénykutatás és -hasznosítás számára is nagyon fontos következményei lettek. A hetvenes éveket követően egymás után fedeztek fel egyes növényekben is hasonló kémiai szerkezetű és farmakológiai hatású (amilázgátló) aminocukrokat és más speciális cukorszármazékokat. Az már talán nem is meglepő, hogy ezeknek a növényeknek egy részét a hagyományos orvoslás a diabétesz kezelésére alkalmazta. Az α -amiláz gátló képesség meglepő gyakorisága a növényvilágban azt sejteti, hogy a humán (emlős) cukoranyagcsere egyes specifikus regulátorai vagy azokkal rokon anyagok valószínűleg jelen vannak az emlősökön kívül az élővilág számos más nagy egységében, így sok növényben is.

IRODALOM

Az 1–24. sz. irodalom az MGYT honlapjáról (www.mgyt.hu) letölthető és kérésre a szerkesztőség az érdeklődőknek megküldi.

D. Rédei and K. Szendrei: *New drugs from nature*.
1. *The origin of two antidiabetics, metformin and acarbose*.

In spite of the well-known achievements in the manufacture and medicinal use of entirely synthetic drugs, nature's con-

tribution to therapy continues to be surprisingly high; 40–60% of all registered new drugs originate directly or indirectly from Mother Nature, with occasional spectacular new discoveries. A less visible, yet significant contribution to pharmacotherapy has been the introduction of new natural products (extracted from various plants or microorganisms) into the treatment of diabetes. Biguanides (metformin, buformin), and aminosugars (acarbose) have not only contributed to the effectiveness and great popularity of oral antidiabetics, but also to our advancing knowledge concerning the pathological processes underlying non-insulin dependent diabetes.