

TÜRK DİİYABET YILLIĞI 2014-2015

Year Book of
Turkish Diabetology
2014-2015



TÜRK DİYABET CEMİYETİ

Türk Diabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı
tarafından hazırlanmıştır



TÜRKİYE DİYABET VAKFI

TÜRK DİYABET
YILLIĞI
2014-2015

TÜRK DİYABET YILLIĞI
2014-2015
(Year Book of Turkish Diabetology)

YAYIN YÖNETİM KURULU
(Executive Editorial Board)
Prof. Dr. Ahmet Kaya
Prof. Dr. Hasan İlkova
Prof. Dr. Temel Yılmaz

BİLİMSEL YAYIN KURULU
(Scientific Editorial Board)
Prof. Dr. Mustafa Kemal Balcı
Prof. Dr. Ali Rıza Uysal
Prof. Dr. Demet Çorapçıoğlu
Doç. Dr. Oğuzhan Deyneli
Doç. Dr. Ayşegiül Atmaca

YAYIN YÖNETİCİLERİ
(Executive Managing Editors)
Prof. Dr. Demet Çorapçıoğlu

İÇİNDEKİLER

KAHVERENGİ YAĞ DOKUSU <i>Prof. Dr. Ahmet KAYA</i>	7
DAYANIKLILIK SPORLARI VE DİYABET <i>Prof. Dr. Ali Murat ZERGEROĞLU</i>	13
HİPOGLİSEMİNİN FARKINA VARAMAMA <i>Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU</i>	17
YAĞ DOKUSU VE KAS DOKUSUNDA İNFLAMASYONU TEDAVİ EDEREK DİYABETİ ÖNLEMEK <i>Prof. Dr. Alper SÖNMEZ</i>	27
YAŞLILARDA DİYABET Glisemik Hedef <i>Doç. Dr. Ayşegül ATMACA</i>	31
DİYABET VE HİPOGLİSEMİ / HİPOGLİSEMİDE MORTALİTEYE NEDEN OLAN MEKANİZMALAR <i>Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN</i>	37
YENİ İNSÜLİN FORMÜLLERİ GÜNCEL UYGULADIĞIMIZ İNSÜLİNLERDEN İYİ Mİ? <i>Yard. Doç. Dr. Mütge ÖZSAN, Doç. Dr. İhsan ÜSTÜN, Prof. Dr. Cumali GÖKÇE</i>	45
TİP 2 DİYABETES MELLİTUSTA UZUN DÖNEM İZLEM SONUÇLARI <i>Prof. Dr. Demet ÇORAPÇIOĞLU, Uz. Dr. Şule CANLAR</i>	49
GEBELİKTE İNSÜLİN STRATEJİSİ <i>Prof. Dr. Engin GÜNEY</i>	59
BARİYATRİK CERRAHİ SONRASI İNSÜLİN SALGISI VE BETA-HÜCRE FONKSİYONU <i>Prof. Dr. Ş. Erol BOLU</i>	65
DİYABET VE KEMİK <i>Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR</i>	75
DİYABETİKLERDE MENTAL DURUM Mental Sağlık için Fiziksel Öneriler <i>Prof. Dr. İlhan YETKİN, Mehmet Muhittin YALÇIN</i>	83
TİP 2 DİYABETTE İNSÜLİTİS <i>Dr. Mehmet BAŞTEMİR</i>	85
DİYABETİK BİREYLERDE PREMATÜR ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ <i>Doç. Dr. Mesut ÖZKAYA, Uz. Dr. Ayten ERAYDIN</i>	91

İNKRETİN PEPTİDLERİN FİZYOLOJİSİ VE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ <i>Prof. Dr. Mitat BAHÇECİ</i>	97
METFORMİN TEDAVİSİNİN BİLİŞSEL FONKSİYONLARA ETKİSİ NEDİR? NE YAPMALIYIZ? <i>Prof. Dr. Mustafa KUTLU</i>	105
TİP 1 VE TİP 2 DİABETES MELLİTUS'DA KLİNİK VE GENETİK ÜST ÜSTE BİNMELER <i>Doç. Dr. Mustafa ŞAHİN</i>	109
TİP 2 DİABETES MELLİTUSDA PATOGENEZE YÖNELİK YENİ TEDAVİ BEKLENTİLERİ: İNSULİN DİRENCİNİ HEDEF ALAN <i>Prof. Dr. Rıfat EMRAL</i>	133
DIYABET TEDAVİSİNDE İNKRETİN TABANLI GEN TRANSFER STRATEJİLERİNİN YERİ <i>Prof. Dr. Salih ŞANLIOĞLU</i>	137
DİYABET: KLİNİK ÇALIŞMALARDAN ÖĞRENDİKLERİMİZ <i>Doç. Dr. Şevki ÇETİNKALP</i>	139
DİABETES MELLİTUSUN MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI <i>Doç. Dr. Sibel ERTEK</i>	143
DİYABETTE KALSİYUM, D VİTAMİNİ VE ATHEROSKLEROZ <i>Prof. Dr. Tamer TETİKER</i>	155
TİP 2 DİYABETTE OTOİMMÜNİTE <i>Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU</i>	159
YAŞLI DİYABETİK HASTADA EĞİTİM <i>Prof. Dr. Teslime ATLI</i>	163
ANTI DİYABETİK İLAÇLARIN KEMİK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ <i>Uzm. Dr. Muhammed KIZILGÜL, Prof. Dr. Tuncay DELİBAŞI</i>	169
YAŞLI DİYABETİKLERDE EN İYİ FARMAKOLOJİK AJAN <i>Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ</i>	181
YAŞLILARDA DİYABET: DİYABETİN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ <i>Prof. Dr. Zeynep CANTÜRK</i>	187

ÖNSÖZ

Ulusal Diyabet Kongrelerin bu yıl 51. sini düzenliyoruz. Türk Diyabet Cemiyeti'nin 2000 yılına kadar düzenlediği kongreler 2000 yılından itibaren Türkiye Diyabet Vakfı'nın katılımı ve onun getirdiği sinerji ile hem kapsamı genişlemiş hem de bilimsel düzeyi artmış ve de ülke genelinde hekimler, diyetisyenler ve de diyabet hemşirelerinin eğitimlerinde ve bilgi paylaşımlarında çok önemli bir bilimsel arena haline gelmiştir. İlaç firmalarının bilimsel

programa ve kongreye destekleri ise bunu güçlendirmiştir.

Türkiye Diyabet Vakfı ve Türk Diyabet Cemiyeti'nin bundan sonra amacı bu yıllığın yılda bir önceki kongrede tartışılan konuların yayınlandığı bir kitap olmanın yanı sıra daha sık aralıklarla yayınlanan bir dergi haline dönüştürmek ve diyabetoloji alanında ülkemizde önemli bir açığı kapatmak olacaktır.

Türkiye Diyabet Vakfı

Türk Diyabet Cemiyeti

KAHVERENGİ YAĞ DOKUSU

Prof. Dr. Ahmet KAYA

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Aşırı kilo ve obezite günümüzde pandemi halini almıştır. Halen 1 milyardan fazla aşırı kilolu, en az 300 milyon obez vardır. Çocukluk çağı için de aynı risk söz konusudur. Obezite bir denge sorunudur; alınan enerjinin harcanandan az olması obezite nedenidir. Obezite aşırı enerji alımı yanında, genetik ve çevresel davranış faktörleri ve sosyoekonomik durumla da ilişkilidir. Artmış adipoz doku insülin direnci, tip 2 diyabet (T2D), dislipidemi, hipertansiyon, uyku apne sendromu ve inme gibi sağlığı tehdit eden pek çok hastalığa neden olur. Bununla beraber yağ dokusunun total ya da parsiyel yokluğu da diğer dokularda lipotoksisiteye neden olur; bu durum da insülin direnci ve kardiyometabolik komplikasyonlarla ilişkilidir. Öte yandan birçok obez hasta yağ birikimine sahip olmasına karşın metabolik olarak sağlıklı iken, hafif-orta derecede kilo alımında bile metabolik sendrom gelişebilir. Yağ dokusunda depolama ve oksidatif kapasitesindeki bireysellik ektopik lipid birikimini ve lipotoksisiteyi tetikler. Bu lipotoksik süreç trigliseridlerin nonadipoz dokuda birikimi, seramid, diaçilgliserid gibi spesifik metabolitlerle ilişkili olup insülin etkisini baskılar.

Yakın zamana kadar adipoz doku yağ deposu olarak biliniyordu. Şimdilerde enerji depo işlevi yanında önemli bir endokrin ve metabolik organ olduğunu da bilmekteyiz. Günümüzde adipozitin fonksiyonları 3 başlık altında toplanabilir:

1. Lipid metabolizması üzerine katkı. Adipozit serbest yağ asitlerini alır ve trigliserid şeklinde depolar; 2. Enerji gereksinimine göre lipoliz sağlar; 3. Beyaz yağ doku endokrin işlevi yanında immün sistem, angiogenez ve hemostazda görevli bir dokudur. Adipsin, TNF- α , İL-6, angiotensin, leptin ve adiponektin gibi sırasıyla immün sistem, inflamasyon, vasküler süreçlerde ve sistemik etkili pek çok hormon salgılar. Obezitede bu proteinlerle ilişkili değişiklikler olur: Örneğin T2D'in başlıca nedeni adipozit disfonksiyonudur.

Adipoz doku ayrık, organ çevresinde ya da visseral depo şeklinde. Mediastinel depo kalp ve aorta çevresinde, subklavian depoda karotid ve subklavian arter çevresindedir.

Adipoz doku özel belirgin spesifik anatomisi olmayan konnektif ve dinamik; kompleks sitolojisi ve yüksek plastisitesi olan bir dokudur. Memelilerde 2 tip adipoz doku vardır: Beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD). Morfolojik olarak kolaylıkla ayrılır. Adipoz dokunun büyük bir kısmı BYD, küçük kısmı ise KYD'dur. Termogenez, laktasyon, immün cevap gibi bir çok organa hayati hizmeti olan BYD minimal alanda maksimal enerji depolar. Geç prenatal ve erken postnatal dönemde BYD'nun çoğu gelişir. Adipoz dokunun yılda %10'u yenilenir. Adipozit hiperplazi, alınan gıdaya bağlı olarak gelişir. "Liposuction"dan sonra rejenere olur ve obezlerde adipozit sayısı

artar. BYD visseral ve subkutan (SC) olarak yerleşir. BYD'un da yerleşim yerlerine göre morfoloji ve fizyolojileri farklı. Subkutan BYD büyük adipozit, visseral depo küçük adipozit içerir. Perikardiyal, omental, mezenterik ve SC adipoz dokuda lenfosit infiltrasyonu var. Lenfositler leptin sekrete eder. Beyaz adipozit leptin + ve S100-B immünreaktif sferik hücredir. Volümün %90'ı tek sitoplazmik büyük lipid damlacığı içerir, enerji homeostazisinin kontrolünde santral rol oynar. BYD mitokondri içeriği KYD'ya göre azdır. BYD'nun %90'ından fazlası trigliserid içeren unilokuler, büyük yağ damlacığı içerir. Özetle BYD lipid metabolizması yanında değişik hormon ve sitokinleri salar ve metabolizmayı modüle eder. Aşırı birikimi obezite nedenidir.

Kahverengi adipozit poligonal şekilli, yuvarlak nukleuslu ve sitoplazmik birçok lipid damlacığı içerir, multilokülerdir. KYD hayli dinamik bir dokudur. KYD'da mitokondri içeriği fazladır ve aktif KYD hücresinde mitokondri kristadan zengindir. Degenerasyon ve yapımla ortaya çıkar. Apoptoz degenerasyonda önemli rol oynar. Bu sırada TNF- α obezlerdeki gibi artmıştır. Genetik

obezitenin en az bir kısmı kahverengi adipozit apoptozu ile ilişkilidir. Apoptoz dokuda fonksiyon kaybına neden olur, Titremezis termogenez (NST) bozulur. Soğuk ve norepinefrin antiapoptotik etkili. KYD ve BYD arasındaki başlıca farklılıklar tablo-1'de verilmiştir.

Beyaz adipozit enerji depolar, BAT ise harcar. KYD oksidatif kapasitesi olan termojenik adipoz dokudur. Bu özelliği ile vücut ısısı ve ağırlığını kontrol eder. KYD UCP1'in etkisi ile adaptif ya da fakültatif termogenezde rol oynar. KYD, yağ dokudan çok kas dokuya benzer: Adipoz dokuda nonadrenerjik (NA) lifler, tirozin hidroksilaz enzimi ve $\beta 3$ adrenerjik reseptörler içerir. KYD yağ soğukta metabolik olarak aktiftir. KYD'da UCP-1 ekspresyonu BYD'a göre 100-1000 kat fazladır; UCP-1 NA ve diğer adrenerjik uyarılarla tetiklenir. UCP-1 ekspresyonu ısı üretir. Oksidatif fosforilasyonla ATP'den ısı üretilir. Kimyasal enerjiyi ısı enerjisine çevirir. Böylece KYD UCP1 ile enerji harcar. Tüm vücut metabolizmasını etkiler. İnsülin duyarlılığını sağlar. Kilo alımını modifiye eder. Yeni doğanda termoregülatuar, ısı üretiminde yeni doğanda başlıca primer organ.

Tablo 1: Beyaz ve Kahverengi Yağ Hücreleri Arasındaki Farklılıklar

	Beyaz Yağ Hücresi	Kahverengi Yağ Hücresi
Hücre şekli	Değişik, çoğu sferik	Poligonal
Hücre çapı	25-200 μ m	15-60 μ m
Çekirdek	Dar, periferik yerleşimli	Geniş hacimli, santral, yuvarlak, oval
Sitoplazma lipid içeriği	Tek damla, volümün %90'ı	Çoklu, küçük lipid damlacıkları
Mitokondri	Az, kaba ve düz	++++
Endoplazmik retikulum	Küçük lobullü	Lobuler, gland benzeri
Doku hücre içeriği	Çoklu hücreler	Diğer hücreler az
Damarlanma	Yeterli	Yüksek derecede

Isı üretiminde temel kaynak BAT'ta mitokondrial oksidasyondur. BAT UCP-1 ekspresyonu yanı sıra mRNA, DiO₂, PGC-1 α , PRDM16 ve β 3 ekspres eder. Hepside termogenezle ilişkilidir. Kahverengi adipozit kemirici ve küçük memelilerde bol, büyük memelilerde infanttan sonra azalır.

Soğuk hava ve kıtlık insanlık tarihinde yaşamı tehdit eden en büyük 2 faktördü. Tarihsel süreç içerisinde soyun devamında 2 doku yardım etmiştir; BYD ve KYD. BYD kıtlıkla, KYD yeni doğanın doğum sonu düşük ısıda baş etmesini sağlamıştır. Günümüzde artık pek çok yerde kıtlık yok, iklime göre giyinip, korunaklı mekânlarda yaşamayı becerebiliyoruz. Kısacası beyaz ve kahverengi yağ dokusuna daha az bağımlıyız. Ama obezite ile baş etmede tüm umutlar –şimdiye kadar önerilen tedavilerin obeziteyi azaltmadığı düşünülürse- KYD'a yönelik girişimlerde aranmalıdır. KYD 16. yüzyılda kemiricilerde gösterilmesine karşın 20. yüzyıla kadar yapısı ve işlevi tam olarak anlaşılamadı. Yaklaşık 50 yıl önce termogenezle ilişkisi bulundu.

KYD başlıca endodermal plasentalılarda gösterilmiştir; kemiriciler ve kış uykusuna yatanlarla, yeni doğanda vardır. İnsanda yaşla azalır. Erişkinlerde olmadığı sanılırdı, ancak PET/CT incelemelerde 18-FDG'la özellikle boyun ve supraspinal, intraskapüler bölgede simetrik olarak gösterilmiştir. Değişik çalışmalarda insanlarda yaklaşık 5-50 g KYD olduğu öne sürülmüştür.

Histolojik olarak beyaz ve kahverengi yağ hücresi kolaylıkla ayrılır: Beyaz yağ hücresi sferiktir. Çekirdek periferde ve stoplazmanın %90'ını oluşturan tek damla lipid içeriği vardır. Kahverengi yağ hücresi poligonal, daha küçük, çekirdek santral yerleşimli, sitoplazmada çoklu küçük lipid damlacıkları içerir. Kahverengi yağ hücresi mitokondriden çok zengindir. Adipoz doku mezenkimal kökenlidir. Kahverengi

adipozit paraksiyal mezodermden (Myf5), beyaz adipozit ise lateral mezodermden gelişir.

KYD oksidatif kapasitesi olan termojenik adipoz dokudur; adaptif ya da fakültatif termogenezde rol oynar. Kimyasal enerjiyi oksidatif fosforilizasyonla ısı enerjisine çevirir ve enerji harcar. İnsülin duyarlılığını sağlar. Kilo alımını modifiye eder. Kahverengi adipozit UCP1 ekspres eder; UCP1 aktivite yetersiz ise obezite eğilimi artar. KYD'un BYD'dan başlıca farklılığı UCP-1 ve PRDM16 + olmasıdır. KYD, UCP-1 ekspresyonu yanı sıra hepsi de termogenezle ilişkili mRNA, DiO₂, PGC-1 α , PRDM16 da ekspres eder. PRDM16 kahverengi adipozit diferansiyasyonu sağlar. KYD'un sempatik aktivasyonu vardır. Noradrenerjik liflerden ve β 3 reseptörden zengindir.

KYD da BYD gibi seksüel dimorfizm gösterir. Kadın - erkek oranı 2:1'dir. Son yıllarda beyaz yağ dokuda kahverengi adipozit adacıkları gösterilmiştir (Bej/ brite adipozit). Ayrıca adrenerjik uyarı ya da soğukla β 3 adrenoreseptör aracılı BYD'dan diferansiyasyonla kahverengi yağ hücre benzeri hücre geliştiği de saptanmıştır. Fizyolojik ya da farmakolojik uyarı ile beyaz adipozit kahverengi benzeri adipozite dönüşüm olayına kahverengileşme (browning fenomeni) denir. Yaşla beraber kahverengileşme tedricen azalır. İnsülin direnci artar. BYD'un KYD'a diferansiyasyonunda BMPs (bone morfogenik protein) önemlidir. BMP7 mezenkimal kök hücrenin kahverengi adipozite dönüşümünde etkilidir. PPAR γ kronik aktivasyonu ile bej adipozit olur. PPAR γ -co aktivatör 1 α beyaz adipozitte UCP-1 ekspres eder. PRDM16 kahverengi adipozitte beyaza göre fazla ekspres edilir. PRDM16 kahverengi adipozitte selektif ekspres olur ve PGC1 α ve PGC1 β transkripsiyonel koaktivatördür. Bunlar da kahverengileşme ve metabolik

aktif KYD dönüşümünde çok etkili substratlardır. Tiroid hormon düzeyleri ile KYD korelasyon gösterir. Tiroid hormon replasmanı yapılanlarda KYD aktivitesinin ve katekolaminlerin arttığı gösterilmiştir. Fiziksel egzersiz sırasında hasta yapılan irisin PGC1 α tarafından indüklenir: Kahverengileşme ve metabolik aktif KYD gelişir.

Alınan enerjinin harcanan enerjiden az olması obezite nedenidir. Obezite tedavisinde şimdiye kadar çoğunlukla stratejiler alınan enerjiyi azaltmaya yöneliktir ve başarılı olunmadı. Harcanan enerjinin artırılmasına yönelik girişimlerin en akla yatkını bej adipozit ve metabolik aktif KYD'ü artırmaya yönelik olmalıdır. Obezitede KYD ve/veya aktivitesi düşüktür. KYD'un tedavide kullanılabileceği 1970'lerin sonunda bildirilmiştir ama aslında 1930 yılında mitokondrial uncoupling ajan DNP (dinitrofenol) obezitede kullanılmış; yan etki nedeniyle bırakılmıştır.

KYD'ün düzenlenmesinde pek çok fizyolojik ve farmakolojik yaklaşım vardır. KYD aktivasyonunda enerji büyük ölçüde ısı şeklinde harcanır. KYD bu şekilde günlük enerjinin %20'ini harcar. Soğuk, egzersiz, adrenerejik uyarı ile KYD'da mitokondrial biyogenez ve UCP-1 ekspresyonu artar. Metabolik aktif KYD gelişir. Tiroid hormon analogları, reseptör interaktif protein 140 (RIP140) ve transretinoik asit tedavisi KYD'da PGC1 α ektopik ekspresyonu ve mitokondrial UCP-1 upregülasyonuna neden olarak kilo kaybına yol açar. Bunların yanı sıra PKA aktivasyonuna neden olan kardiyak natriüretik peptid, PGE2, PGI2, PPAR γ : AMPK aktivatörleri, irisin FGF21, BMP7 gibi pek çok etken kahverengileşme ve metabolik aktif KYD gelişimine neden olur. Biyoaktif gıda komponentlerinden metionin, niasin, kapsaisin, zeytin yağı, safra asit metabolizma düzenleyiciler; konjuge linoleik asit, omega-3 yağ asidi (deniz kökenli) ve resveratrol gibi pek çok

ürün de metabolik aktif KYD gelişimine katkıda bulunarak obezite tedavisinde önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Bartelt A, Merkel M, Heeren J. A new, powerful player in lipoprotein metabolism: Brown adipose tissue. *J. Mol Med* 2012; 90:887-893
2. Cinti S. The adipose organ at glance. *Dis Model Mech* 2012;5: 588-594
3. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 277-359
4. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active Brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol. Metab* 2007; 293:E444-E452
5. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of Brown adipose tissue in adult human. *N Engl J Med* 2009; 360: 1509-1517
6. Cannon B, Nedergaard J. Nonshivering thermogenesis and its adequate measurement in metabolic studies. *J Exp Biol* 2011;214:242-253
7. Xue B, Coulter A, Rim JS, Koza RA, Kozak LP. Transcriptional synergy and the regulation of UCP1 during Brown adipocyte induction in white fat depots. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 8311-8322
8. Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. Central control of Brown adipose tissue thermogenesis. *Front Endocrinol* 2012; 3: 1- 19
9. Zafrir B. Brown adipose tissue. Research milestones of a potential player in human energy balance and obesity. *Horm Metab Res* 2013;45:774-785
10. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive

- thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev* 2013;27:234–250.
11. Schulz TJ, Tseng YH. Brown adipose tissue: development, metabolism and beyond. *Biochem J* 2013;453:167–178
 12. Townsend KL, Tseng YH. Brown adipose tissue: recent insights into development, metabolic function, and therapeutic potential. *Adipocyte* 2012;1:13–24
 13. Rogers NH, Landa A, Park S, Smith RG. Aging leads to a programmed loss of Brown adipocytes in murine subcutaneous white adipose tissue. *Aging Cell* 2012; 1074-1083
 14. Boss O, Farmer RS. Recruitment of Brown adipose tissue as a therapy for obesity-associated diseases. *Front Endocrinol* 2012;3:1-6
 15. San Martin N, Galvez BG. A new paradigm fort he understanding of obesity: the role of stem cell. *Arch Physiol Biochem* 2011; 117: 188-194
 16. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, et al. Functional Brown adipose tissue in healty adults. *N Engl J Med* 2009; 360: 1518-1525
 17. Granneman J.G, Li P, Zhu Z, Lu Y. Metabolic and cellular plasticity in white adipose tissue I: effects of beta 3-adrenergic receptor activation. *Am J Phhsiol Endocrinol Metab.* 2005; 289: E608-E616
 18. Muzik O, Mangner TJ, Granneman JG. Assessment of oxidative metabolism in Brown fat using PET imaging. *Front Endocrinol* 2012; 3: 15
 19. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, Khandekar M, Virtanen KA, Nuutila P, Schaart G, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in Mouse and human. *Cell* 2012; 150: 366-375
 20. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Itrich H, Peldschus K, Kaul MG, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med* 2011; 17: 200-205
 21. Fukuchi K, Tatsumi M, Ishida Y, Oku N, Hatazawa J, Wahl RL. Radionuclide imaging metabolic activity of Brown adipose tissue in a patient with pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol. Diabetes* 2004; 112: 601-603
 22. Pisani DF, Djedaini M, Beranger GE, Elabd C, Schneideler M, Ailhaud G, Amri E-Z. Differantiation of human adipose – derived stem cells into “Brown-in- white) adipocytes. *Front Endocrinol* 2011;2: 1- 9
 23. Bonet ML, Oliver P, Palou A. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1831:969–985.
 24. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active Brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E444-E452
 25. Kozak LP. Brown fat and the myth of diet-induced thermogenesis. *Cell Metab* 2011;96: 192-199

DAYANIKLILIK SPORLARI VE DİYABET

Prof.Dr. Ali Murat ZERGEROĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İlerleyen teknolojinin yaşamı kolaylaştırması insanları giderek daha hareketsiz yaşamalarına neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 verilerine göre (1) fiziksel inaktivite %6'lık oran ile, yüksek kan basıncı (%13), sigara kullanımı (%9), yüksek kan glukozunu (%6) takiben global mortalite risk faktörleri bakımından 4. sırada yer almaktadır(1,2,3). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de inaktif bireylerin sayısı giderek artmaktadır. Sağlık bakanlığı 2010 yılı verilerine göre ülkemizde erkeklerin %67'si kadınların % 76'sı hareketsiz yaşamaktadır. Yine aynı veriler göre ülkemizde düzenli fiziksel aktivite yapanların oranı sadece %3.5 kadardır (4). Düzenli fiziksel aktivite ile kardiyovasküler hastalıkların görülme riski azalır, başta meme ve kolon kanseri görülme riski azalır, diyabet, obezite, yüksek tansiyon , depresyon, stres ve anksiyete görülme riski önemli ölçüde azalmaktadır (5,6,7,8) Dünya sağlık örgütü 2010 verilerine göre dünyada yaklaşık 285 milyon insanda diyabet hastalığı varken, yine 2011 de yaklaşık 1.4 milyon kişi diyabet ve semptomlarından hayatını kaybetmiştir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) göre tip 2 diyabet ile ilişkilendiren risk faktörleri arasında; aile hikayesi, obezite, sağlıklı diyet, fiziksel inaktivite, yaşlılık, yüksek kan basıncı, etnisite, bozulmuş glukoz toleransı, gestasyonel diyabet hikayesi gibi sayılmaktadır (1,2,3). Çeşitli çalışmalarla kilo verme ve fiziksel

egzersizle yüksek risk gruplarında diyabeti engellemek ya da oluşumunu geciktirmenin olası olduğu gösterilmiştir (9,10).

Öte yandan Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM) ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA) verileri özellikle Tip 2 diyabetlilerde düzenli fiziksel egzersizle bozulmuş glukoz toleransında iyileşmeler, kardiyovasküler komplikasyon görülme riskinde önemli azalmalar olduğunu göstermektedir (1,2,3,11,12).

Yapılan çalışmalar hem dayanıklılık hem de kuvvet egzersizinin diyabetin önlenmesi ve tedavisinde önemli yeri olduğunu göstermektedir. Egzersiz programına başlamadan önce hastanın iyi bir fizik muayeneden geçirilip egzersiz yapmasında sakınca olup olmadığı değerlendirilir. Özellikle tip 1 diyabetlilerde diyabetinin regüle olması çok önemlidir. Regüle olmayan diyabetlilerin egzersiz sırasında hipoglisemi geçirme riski vardır. Retinopati ve nöropati komplikasyonları olan diyabetli hastalar özel önem teşkil ederler. Retinopatisi olan hastalara ağır valsalva manevrası gerektiren şiddetli egzersizler önerilmez, bu tür egzersizler vitreus kanamaları ve dekolman gibi ağır sonuçlara neden olabilir. Nöropatisi olan hastalar ise uzun süreli koşu, yürüyüş, step gibi egzersizlerden uzak durmalıdırlar, bu tip egzersizler diyabetik ayak sorununa yol açabilir. Bu hastalar yüzme, kürek, bisiklete binme gibi egzersizleri tercih etmelidir (1,2,3,10,11,12).

Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM) diyabetli hastalar için, geniş kas gruplarını içeren, ritmik, sürekli, ılımlı haftada 150 dakika, 3-5 gün, bunun da 2-3 gününe kuvvet ve esneklik egzersizlerinin eklendiği egzersiz programları ya da haftada 60 dakikalık yüksek şiddetli egzersizleri önermektedir.

İlımlı egzersizler maksimal oksijen tüketiminin (VO_2 max) % 46-63 ya da maksimal kalp atım sayısının (HR) % 64-76 'ı arasında olan egzersizleri, yüksek şiddetli egzersizler HR'nin % 75-95 arası ya da VO_2 max'ın %64-90 arasında olan egzersizleri anlatmaktadır (13).

Egzersizlerin düzenli yapılması son derece önemlidir. Horowitz (2007) insulin duyarlılığı üzerine yapmış olduğu çalışmada bireylere 10 haftalık antrenman yaptırmış, bu süre sonunda insulin sensitivitesinde ciddi bir düzelme görülürken, bu etki sadece egzersiz yapılmayan 6 gün sonunda tamamıyla geri dönmüştür (14). Yine ACSM ve ADA diyabetli bireylere 2 günden fazla inaktiviteyi önermemektedir.

Son yıllarda giderek artan çalışmalar yüksek şiddetli aralıklı egzersizin (HİIE) aynı şiddette yapılan dayanıklılık egzersizine göre daha etkili olduğunu ileri sürmektedir. HİIE kısaca, birkaç şiddetli, patlayıcı egzersiz ve onu takip eden daha düşük şiddetli egzersizleri tanımlar. Örneğin, tekrarlayan Wingate protokolünde 30 saniyelik tüm gücünüzle bisiklet çevirip, 4 dakika dinlenip, bu yüklenme 4-5 kez tekrar edilmektedir. HİIE protokollerinde, genellikle yüksek şiddette egzersiz 10 dakikadan az, toplam egzersiz süresi de ısınma ve toparlanma dahil 30 dakikadan az sürmektedir.

Trapp ve ark. (2008) 18-30 yaşları arasındaki kadınlarda 15 hafta boyunca,haftada 3 kez 20 dakika süren HİIE ile %60 şiddetinde 40 dakika süren aerobik egzersizi karşılaştırdıkları çalışmalarında, total vücut yağı, bacadaki derialtı yağ dokusu, abdominal yağ dokusu ve insulin rezistansını değerlendirmişler,

tüm bulgularda HİIE lehine büyük fark saptamışlardır (15).

Yine Little ve ark. (2011) tip 2 diyabetlilerde bisiklette 2 hafta süre ile hafta da 3 kez,10 tekrardan oluşan 60 saniyelik HR'in %90'na gelen şiddette HİIE uygulamışlar, HİIE'nin çok hızlı bir şekilde hem ortalama kan glukoz düzeyini düşürdüğü hem de kas mitokondri kapasitesini artırdığını saptamışlardır (16). Bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. HİIE'lerin en büyük dezavantajı da daha önce hiç egzersiz yapmamış bireylere uygulanmasının zorluğudur.

İnsülin kullanan hastalar için, insülinin pik yaptığı saatlerde egzersiz yapmak hipoglisemi riskini artırmaktadır. Egzersiz öncesi ideal kan glukoz düzeyi 120-180 mg/dl.dir. Kan glukozu 200 mg/dl üstünde olduğunda idrarda keton cisimcikleri görülmesi veya kan glukozunun 300 mg/dl.nin üzerinde olduğu durumlarda egzersiz ertelenmelidir. Kan glukozu 100 mg/dl. altında ise karbonhidrat alınması önerilir.

Egzersizler, bireylerin hoşlanabileceği, kendi kondisyon düzeylerine uygun seçilmeli ve ömür boyu sürdürülmelidir.

Kaynaklar

1. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization, 2009.
2. Global Recommendations on Physical Activity for Health, World Health Organization 2010
3. Gilmour H. Physically active Canadians. Health Reports (Statistics Canada, Catalogue 82-003) 2007; 18(3): 45-65.
4. Sağlık Bakanlığı,Türkiye Beslenme Ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010, Sağlık Bakanlığı Yayınları, 2014
5. Kesaniemi YK, Danforth E Jr., Jensen MD, et al. Dose-response issues concerning physical activity and health: an evidence-based symposium. Medicine and Science in Sports and Exercise 2001; 33(suppl): S351-8.
6. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical

- activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Journal of the American Medical Association* 1995; 273: 402-7.
7. U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; 1996.
 8. Warburton DER, Charlesworth S, Ivey A, Nettlefold L, Bredin SSD. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2010; 7: 39.
 9. Hu G, Eriksson J, Barengo NC et al. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to total and cardiovascular mortality among Finnish subjects with type 2 diabetes. *Circulation* 2004;110 (6) 666- 673
 10. Hu G, Jousilahti, P, Barengo NC, Qiao, Q, Lakka, TA, Tuomilehto J. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28 (4) 799- 805
 11. Haskell, WL, Lee IM, Pate RR et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39 (8) 1423- 1434
 12. Sigal, RJ, Kenny, GP, Wasserman, DH, Castaneda-Sceppa, C, White, RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29 (6) 1433- 1438
 13. Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., Franklin, B.A., Lamonte, M.J., Lee, I., et al. 2011. American College of Sports Medicine position stand: Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43(7): 1334–135
 14. Horowitz, J.F. Exercise-induced alterations in muscle lipid metabolism improve insulin sensitivity. *Exerc. Sport Sci. Rev.*, Vol. 35, No. 4, pp. 192Y196, 2007.
 15. Trapp, EG, Chisholm, DJ, Freund, J, and Boutcher, SH. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *International Journal of Obesity* (2008) 32, 684–691.
 16. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, Jung ME, Gibala MJ. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 111: 1554–1560, 2011

HIPOGLİSEMINİN FARKINA VARAMAMA

Prof.Dr. Alpaslan Kemal TUZCU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Hipoglisemi özellikle insulin kullanan diyabet hastalarının iyi bilinen bir komplikasyonudur. Tekrarlayan ciddi hipoglisemiler hastada ve ailesinde belirgin bir anksiyeteye neden olabilir. Sıkı glisemik kontrolü de sınırlandıran bir faktördür. Hipoglisemi sıkı glisemik kontrolün önündeki en önemli engellerden biridir. DCCT çalışmasında sıkı glisemik kontrol grubunda hipoglisemi 3-4 kez fazla gözlenmiştir (1) Hangi biyokimyasal değerin hipoglisemi olarak kabul edilmesi gerektiği tam olarak bilinmemektedir(2,3). Klinik olarak tanımlandığında hafif hipoglisemi, hastanın kendi kendini tedavi edebileceği durum olarak tarif edilirken, ciddi hipoglisemi hastanın başkasının yardımı ihtiyacı duyduğu durum olarak kabul edilir. Hipogliseminin biyokimyasal tanımı farklı kuruluşlarca farklı olarak yorumlanabilmektedir (tablo 1-de gösterilmiştir).

Hipoglisemiye yetersiz, geciktirilmiş veya atlanmış yemek, eksersiz, çok fazla insulin veya oral anti-diyabetik ilaç almak, ilaç/alkol tüketimi, artmış insulin sensitivitesi, azalmış insulin klirensi neden olabilir(4,5). Hipoglisemi için risk faktörleri ise; yaş, insulin tedavisinin süresi, sıkı glisemik kontrol hipoglisemiye fark edememe durumu (HFED), uyku, daha önce ciddi hipoglisemi geçirme hikâyesi böbrek yetersizliği şeklinde sıralanabilir(6,7)

Tip 1 diyabetli hastalar ortalama olarak haftada 1-2 hipoglisemi atağı geçirirler.

Yılda da 3 hastadan 1'i ciddi hipoglisemi geçirir. Her iki diyabet tipinde de 1 yıldan sonra ciddi hipoglisemi oranında belirgin bir artış olurken. Tip 1 diyabet hastalarının akrabaları ciddi hipoglisemileri hastaların kendisinden daha fazla rapor ederler.

Tip 2 diyabetlerde gelişen sulfanilürelerle bağlı oluşan hipoglisemiler gereğinde daha az rapor edilirler genellikle de glibenklamid gibi uzun etki süreli sulfanilürelerle oluşurlar. UKPDS sulfanilürelerle bağlı hipoglisemi %7 oranında gözlenmiştir, 2 yıldan daha fazla az süredir insulin kullanan hastalarla mukayese edilebilir düzeydedir(8)

Hipogliseminin semptomatolojisinde 3 türlü cevap gözlemlenebilir: otonomik cevaplar, nöroglükopenik cevaplar ve non-spesifik cevaplar (Edinburgh hipoglisemi semptom skalası ile saptanabilir). Hipoglisemi açısından kardinal semptomları araştırıldığında otonomik ve nöroglükopenik semptomların eşit düzeyde sorumlu olduğu düşünülmüştür. Yaşlı tip 2 diyabetik hastalarda ataksi ve görme bozukluğu en sık görülen hipoglisemi semptomlarıdır ve bundan dolayı bazı hastalar yanlış tanı alabilirler(9). Yaşlı tip 2 diyabetik hastalar kontur regülatuar cevapları normal olmasına karşın hipoglisemiye karşı düşük semptom skorları gösterirler. Semptomların az olmasının nedeni end organların katekolaminlere sensitivitesinin azalması olabilir(10,11). Yaşlılarda hipoglisemi cevapları düşük kan şekeri

düzeyinde oluşurken kognitif bozukluklar gençlerle kıyaslandığında daha yüksek kan şekerlerinde ortaya çıkar (12). Semptomatik hipoglisemi ile kognitif bozukluğun birlikte olması nedeni ile semptomatik uyarının koruyucu etkisi kaybolmaktadır. Hastaların semptom skorları ile diyabeti tanımları doğru orantılıdır. Hastalar diyabeti ne kadar bilirlerse hipoglisemiyi o kadar iyi ayırt edebilirler(13).

Hipoglisemiyi Fark Edememe Durumu (HFED)

Hipoglisemiyi Fark Edememe Durumu (HFED) otonomik aktivasyon olmadan gözlenen nöroglikopeninin olmasıdır. Bu hastalarda hipoglisemiye karşı oluşması gereken semptomatik ve kontr-regulatuvar cevapların oluşturulmaması olarak adlandırılabilir. Hipoglisemiye farkındalığın azalması DCCT çalışmasında hastalar uyanırken oluşan ciddi hipoglisemilerin % 36'sını oluşturmuştur(14,15). Ciddi Hipogliseminin nörolojik bulguları çok önemlidir. Özellikle 5-6 yaşından önce tanı almış tip 1 diyabetik hastalarda hipoglisemi nörokognitif fonksiyonlarda bozulmalara neden olabilirler(16,17). Tekrarlayan hipoglisemik nöbetler beyinde yapısal bozukluklara neden olabilirler. Ciddi hipoglisemiler

aileler arasında anksiyeteye, uyku bozukluklarına, hastaneye yatışlarda artışa, insülin dozlarını fazlaca düşürmeye ve nihayetinde glisemik kontrolün bozulmasına neden olabilir (18-20). Hipoglisemiyi fark edememe durumu tip 1 diyabetik yetişkinlerde %20-25, insülin ile tedavi olan tip 2 diyabetiklerde %10 gözlenir. Bu durumda hipoglisemi riski 3-6 kat artar. Karşılaşılan hipoglisemilerin ciddiyeti de katlanarak artar(21-23).

Hipoglisemiyi Fark Edeme Durumunu anlayabilmek için geliştirilmiş anketler kullanılabilir veya experimental bir hipoglisemi geliştirip cevap eşliğini ve kontr-regulatuvar hormon cevaplarına bakılabilir. Clark ve ark. geliştirdiği anket valide edilmiş iyi bir ankettir. Ankette 3 puan ve altı normal kabul edilirken 4 puan alan olgularda HFED olduğu düşünülür(24).

1922 de insülinin keşfinden kısa bir süre sonra ilk kez Elliot Joslin hipogliseminin hiçbir uyarıcı semptom olmadan oluşabileceğinin farkına varır(25). Ciddi hipoglisemilerinin üçte biri uyanık olduğumuz saatlerde gerçekleşir bunlara uyarıcı semptomlar eşlik edebilir(26). Birçok insülin ile tedavi edilen hastada hastaların hipoglisemiyi fark edebilme yetisi zamanla kaybolur. Hipoglisemiyi fark edememe hipoglisemiyi algılama mekanizmasının bozulmasını veya

Tablo 1: Hipogliseminin Biyokimyasal Tanımı

Öneren kuruluş	Hipoglisemi sınırı (mmol/L)	Hipoglisemi sınırı (mg/dL)
(EMA) ¹	3.0 mmol/L	<54.1 mg/dL
(ADA) ²	3.9 mmol/L	≤70 mg/dL
(CDA) ³	4.0 mmol/L	<72 mg/dL

¹European Medicines Agency(EMA), ² American Diabetes Association(ADA), ³Canadian Diabetes Association(CDA)

tümüyle ortadan kalması kastedilir.

T1DM hastalarda hipoglisemiye cevabın bozulması

Sağlıklı insanlarda kan şekeri kognitif bozukluğa yol açacak seviyeye düştüğünde kontur-regulatuvar cevap ortaya çıkar. Kan şekeri normalin alt sınırına düştüğünde tetiklenme başlar ve olay endojen insülinin suprese olması ile ilerler. Glukagon ve adrenalın akut hipoglisemiye cevabın oluşmasında rol oynayan en önemli iki hormondur. Ancak tip 1 diyabetiklerde hipoglisemiye glukagon cevabı hızlıca azalır, tanıdan sonraki 5 yılda bu cevap kaybolur(27). Adrenalinin adrenomeduller cevabı önemli hale gelir(28). Tip1 diyabetik hastalarda baskılacak bir insülin salınımının olmaması ve glukagon cevabında kaybolması nedeni ile ciddi hipoglisemi gelişme riski 4 kat artar(29). Uygulanan insülinler nedeni ile tip 1 diyabetiklerde ve çok ilerlemiş tip 2 diyabetiklerde sıklıkla hiperinsulinemi oluşur bu da düşük kan şekere neden olur. Zamanla sempato-adrenal aktivasyon beyini hipoglisemiden kurtarmaya çalışan en önemli mekanizma haline gelir. Otonomik cevaplar katekolaminlerin salınması ile ortaya çıkar. Maalesef insülinin yol açtığı hipoglisemiler adrenal cevabını bozar ve cevapların daha düşük kan glikozu değerlerinde oluşmasına neden olabilir, bu iki durum yani adrenal cevabının bozulması ve salınımın eskisinden daha düşük kan şekeri düzeylerinde oluşmasından dolayı hipoglisemi riski artar ve semptomların yoğunluğu azalır(30). Kortizol cevabında azalması da kontur regulatuvar yetersizliği daha da kötü hale getirir(31). Tekrarlayan hipoglisemiler hipoglisemiye cevabı her geçen gün daha da bozar ve hipoglisemiye algılama yeteneği de bozulmaya devam eder.

Bu progresif kontur regulatuvar cevap yetersizliği fenomeni ve hipoglisemiye uyarıcı semptomların kaybolmasının nedeninin Cryer tekrarlayan hipoglisemilere maruz kalmanın

oluşturduğu yan etki ile santral otonomik merkezlerin düşen kan şekere gereken şekilde cevap verememesi olarak açıklanmaktadır. Cryer bu sendroma hipoglisemi ile ilişkili otonomik yetersizlik, "Hypoglycaemia Associated Autonomic Failure (HAAF)" demektedir (32,33)

Hipoglisemi ile ilişkili otonomik yetersizliğin merkezi kontr-regulasyonun bozulması sonucunda oluştuğunu söyleyebiliriz. Ancak kontr-regulatuvar hormonal yetersizlik hipoglisemiye fark edememenin direkt nedeni değildir, hipoglisemiden kaçınıldığında normal kontr-regulatuvar cevaplar oluşmadan da semptomlarda düzeltilmeler olabilir. Bu iki olay yakından ilişkilidir ve muhtemelen aynı patogenezi paylaşılmaktadır

Cevapların bozulmasından periferik otonomik nöropatinin sorumlu olduğu düşünülmüştür. Ancak bir çok çalışma göstermiştir ki otonomik disfonksiyon primer neden değildir ancak otonomik nöropatinin varlığı semptom yoğunluğunun azalmasına neden olabilir. Bunu destekleyen en önemli argüman hipoglisemiye fark edememenin kazanılmış bir durum olduğu tekrarlayan hipoglisemilerle birlikte daha da kötüleştiği veya hipoglisemiden kaçınıldığında tablonun düzelmesidir. Halbuki bir kez otonomik nöropati gelişti mi bu kalıcı bir komplikasyon olur ve her geçen gün daha da kötüleşir.

Hipoglisemiye fark edemeyen hastalarda beyinde adaptasyon olur. Bilinçsel bozukluk oluşması için vücutta çok daha derin bir hipoglisemi olması gerekir hale gelir. Glisemik eşikler değiştiği için semptomların oluşması için daha da derin hipoglisemilerin olması gerekir.

Hipoglisemiye cevabın oluşması gereken uyarıcı cevapların oldukça bozulması veya hiç oluşmaması, belirgin nöroglikopeninin gelişmesi, hipoglisemiye fark edemeyen hastalarda ciddi hipoglisemilerin oluşmasına neden olur. Tersine kötü glisemik kontrolü olan hastaların

hipoglisemi oluşturma eşikleri yükselir. Bu hastalar iyi kontrollü hastalara göre daha yüksek kan şekeri düzeylerinde bile alarm semptomları oluşturabilirler(34). Yüksek kan şekeri düzeylerinde semptomatik cevapların oluşmasına görece Hipoglisemi denir(35). İnsulin ile tedavi edilmeyen iyi glisemik kontrollü Tip 2 diyabetik hastaların hipoglisemi eşiği non-diyabetik kişilerden ve tip 1 diyabetik hastalardan yüksektir(36,37).Bu durumda ciddi hipoglisemilerden korunmayı sağlar.

Glikozu Algılama

Ventromedial talamus (VMH) hipoglisemiye algılayan en önemli bölgedir(38). Sistemik hipoglisemi varlığında serebral öglisemiye sağlamak için kontr-regulatuvar cevap oluşturulur(39). Ventromedial talamus (VMH)bölgesine glikoz verilmesi sistemik hipoglisemi varken bile kontr-regulatuvar cevapları belirgin bir şekilde baskılar(40). Glikoz sensörleri beyin dışında portal ven, bağırsaklar, karotid cisim ve pankreatik beta hücrelerinde vardır(41). Hayvan çalışmalarında portal vendeki glikoz sensörleri kontur regulatuvar cevabın oluşturulması açısından elzemdir(42).İnsanlarda bu durum daha az önemlidir. İnsanlarda portal hipoglisemi gelişme bile hormonal ve semptomatik cevaplar oluşturulabilir(43). İnsanlarda ki periferik glikoz sensörlerinin de akut hipoglisemiye kontur regulatuvar cevabın oluşturulmasında önemli değildir. Ancak beyindeki glikoz sensörlerinin ciddi HFED'li hastalarda irreversible olarak hasarlanıp hasarlanmadığı bilinmemektedir.

Tip 2 diyabetik hastalardaki hipoglisemiye değişken duyarlılık.

Tip 2 diyabetik hastalar heterojen bir gruba oluştururlar örneğin. İnsulin rezistansından ileri insulin eksikliğine kadar olan bir hasta grubunu kapsar. Tip2 diyabetik hastaların değişken insulin sekresyon kapasitesi vardır. Özellikle oral anti-diyabetik kullanmakta olan tip2 diyabetik

hastalarda olağan beta hücre fonksiyonu ve glukagon sekrete etme durumu korunduğu için bu hasta grubunda ciddi hipoglisemi gelişme ihtimali düşüktür(44,45). Artmış insulin rezistansı eksojen insulinin yol açabileceği iyatrojenik hipogliseminin çok ciddi olmasının önüne geçer.

Tip 2 diyabetik hastalarda diyabete yatkınlık farklı oranlarda oluşur. Bir kez insulin eksikliği oluşumu aynen tip1 diyabetik hastalarda gözleendiği üzere glisemik eşiklerde aşağıya doğru değişim oluşur. Bu nedenden dolayı bu hasta grubunda da kontur-regulatuvar cevapların başlaması ve glukagon cevabının oluşturulması bozulur (46). Bir çalışmada insulin ile tedavi edilen tip 2 diyabetik hastaların A1c düzeyleri %10,2'den %6,7'e düşürülmüş, bu hasta grubunda hipoglisemiye karşı oluşan kontr-regulatuvar ve semptomatik cevapların bozulduğu ve bu hasta grubunda ciddi hipoglisemi riskinin 3 kat arttığı gözlenmiştir(47). Hipoglisemiye karşı oluşan cevabın bozulmasında glisemik kontrolün düzelmesinin mi etkili olduğu yoksa önceden gelişmiş hipoglisemilerin mi bu durumdan sorumlu olduğu bilinmemektedir.

Hipoglisemiye fark edememe durumunun (HFED) saptanması ve prevalansı HFED'in kabul edilebilir klinik bir tarifinin olmaması prevalansın net olarak ortaya konulmasının sınırlamaktadır.

Hipoglisemiye klinik skorlama sistemleri ile tanımaya çalışınca 3 grupta incelenebilir.

1-Normal farkındalık

2-Parsiyel eksiklik

3-Farkındalılığın hiç olmaması

Parsiyel ve tam eksikliği olan HFED'li tip1 diyabetik hastalar 302 hastanın katıldığı bir çalışmada %25 olarak saptanmıştır(48). Başka bir çalışmada ise random olarak seçilen 518 tip 1 diyabetik hastada bu oran % 19.5 olarak saptanmıştır(49).İnsulin kullanan tip 2 diyabetik hastalarda ise bu oran %8-10 olarak bulunmuştur(50,51). HFED'in sulfanilüre kullanan hastalardaki

sıklığı ile bilinmemektedir, ancak tip2 diyabetik hastaların her geçen gün daha da fazla insulin kullanıyor olması ilerde bu durumun önemini daha da arttıracaktır

HFED için risk faktörleri

Ciddi hipoglisemi epizotlarının birçoğu görüldüğünden daha az sayıda rapor edilmektedir. Eğer kan şekeri ölçümleri sık değilse asemptomatik(veya biyokimyasal) hipoglisemilerin birçoğu saptanamaz. Tip 1 diyabetik hastalarda HFED ile ilgili risk faktörleri: ilerlemiş yaş, diyabetin süresi, sıkı glisemik kontroldür(52,53). Bu hastalar hipoglisemiden çok korktuklarını ifade ettikleri halde HFED’li hastaların hipoglisemi riskini azaltmak için yapmaları gereken davranış değişikliklerini yapmadıkları gözlenmiştir(54). Hipoglisemi farkındalığını etkileyen faktörler tablo-2 de gösterilmiştir.

Sempato-adrenal cevabı bozan veya katekolamin salınımını değiştiren bütün ilaçlar HFED etkileyebilir. Teorik olarak beta blokerler adrenoseptör cevapları

baskılayarak kontur regulasyonu azaltabilir adrenerjik cevabı bozabilir. Selektif beta blokerlerin çok önemli bir etkisi olamadığı düşünülmektedir. Glikoz klemp çalışmaları beta blokerlerin otonomik cevapların oluşmasındaki eşik glikoz seviyesinin aşağıya doğru indiğini ancak nöroglikopenik cevaplar ve kognitif fonksiyonların ise etkilendiğini ortaya koymuştur (55). Non-selektif beta blokerlerin ciddi hipoglisemi riskini ise arttırdığı ortaya konulmuştur(56). Orta düzeydeki hipoglisemi durumunda beta blokerler farkındalığı veya semptomların yoğunluğunu modifiye etmezler(57).

HFED’in Klinik Olarak Saptanması Glikoz klemp çalışmaları HFED ortaya koymak için kullanılmaktadır. Kan şekeri düştüğü zaman oluşan cevaplar nasıl olduğu ortaya konulmaktadır. Otonomik cevaplar nöroglikopenik cevaplardan yaklaşık 9 mg/dl daha önce oluşur(58,59). Ancak bu yapay ve kontrollü deney ortamı ile etkilen kişileri tam olarak ortaya

Tablo 1: Hipoglisemi Farkındalığını Etkileyen Faktörler

Fizyolojik Yakın zamandaki glisemik kontrol Nöroglikopeninin derecesi Semptomların sıklığı ve sensitivitesi
Psikolojik Dikkatini toplayabilme durumu Uyum: reddetme Yarışma açıklaması
Eğitim Bilgi durumu
İlaçlar Beta bloker Hipnotik ve trankilizanlar Alkol

koymak o kadarda kolay değildir. HFED'i saptamak için kullanılacak en kullanışlı metod, çok dikkatli bir hikâye almaktır. Hipoglisemi deneyimlerini ortaya koyan bir anket çalışmasında hikâyeye yardımcı olabilir. En basit metod likert skalasıdır tek soru ile hastanın farkındalığı sorgulanır ve 1 ile 7 arasında bir puan verilir. Düşük puanlar normal farkındalığı düşündürürken yüksek puanlar ise farkındalığın kaybını gösterir (21). Değerlendirmenin efektif olması için kişinin bir yıllık bir peryotta bir hipoglisemi yaşamış olması ve gece yaşanan hipoglisemileri hasta tarif ederken tam olarak durumu yansıtamama ihtiyacına karşılık gündüz yaşanan (uyanırken) hipoglisemilerin dikkate alınması daha uygundur.

Clarke and Gold metodları HFED'i saptamak için kullanılabilir, ancak bu metodların ingilizcenin dışında başka dillere çevrilmesi beraberinde bazı sorunlara yol açabilir. Clarke metodu Hollanda çalışmasında valide edilmiştir(60). Clarke ve Gold metodunda skoru 3 olan vakaların gerçekten HFED'li olup olmadığını tam olarak söylemeyebilir. Danimarkada yeni bir metotta geliştirilmiştir ancak bu metodla HFED prevalansı olduğundan fazla gösterilmekte ve nerdeyse hastaların üçte ikisine HFED tanısı konulmaktadır (61). Danimarka metodunun üç bölünmüş halinde hastalar:

farkında, orta düzeyde etkilenmiş ve bozulmuş olarak değerlendirildikleri için diğer iki metodla nispeten daha iyi uyum sağlamaya başlamışlardır(62). Danimarka metodunun terminolojisi hastaların yanlış anlamalarına daha da açıktır.

HFED'li hastalarda asemptomatik biyokimyasal hipoglisemiye 2-4 kat daha fazla(kapiller kan şekerinin 63 mg/dl altı) rastlanabilir(21,63). Sürekli glikoz monitorizasyonu HFED'li hastalarda birçok hipogliseminin hiç fark edilmediği ve fark edilmeyen hipoglisemi sıklığının normal farkındalığı olan bireylere göre 4 kat fazla olduğu saptanmıştır(64,65). Bu hasta grubunda CGMS tetkikleri de her zaman HFED çok iyi tanımlayamazlar, ancak geliştirilmekte olan sofistike CGMS cihazları belki konuda yardımcı olabilir(66).

HFED'li Hastalarda Morbidite ve Mortalite

HFED'i olan hastalarda ciddi hipoglisemi riski 6 kat kadar artmıştır(21,66). Ciddi hipoglisemi nöbet, koma, kırık, çıkık ve kardiyak aritmiler (bazen ölümcül) neden olabilir. HFED'li hastalarda her ne kadar bu aritmilere sık rastlanıyorsa da bu morbiditelerin frekansının ciddi hipoglisemi ile ilişkisi tam olarak ortaya konulmamıştır. Gestasyonel diyabetli hastalarda sıkı glisemik istendiğinden

Tablo 1: HFED'li Hastada Tedavi Stratejisi

Sık glikoz monitorizasyonu (gece de dahil)
Kan şekerinin 64mg/dl'nin altına düşmesine izin verilmez
Glisemik hedefler daha yüksek düzeylere çıkarılır yemek öncesi 108-216mg/dL gece yatarken 144mg/dL
HbA1c'nin non-diyabetik düzeyde olmasından kaçınılır
Bazal bolus tedavisi veya pompa tedavisi kullanılır
Yemekler arasında yatma zamanı unrefine karbohidrat tüketmesini önerilir
Nöroglikopenini oluştuğunu gösteren ancak ilk anda fark edilmeyecek ipuçları saptamaya çalışılır.
Eksersiz sırasında insulin doz düzeltilmesi yapılır

insulin sık olarak kullanılır. Gestasyonel diyabetlilerde belli oranda HFED görülür ve bu durumda ciddi hipoglisemi riski ile ilişkilidir. Diyabetli hamile kadınlar özellikle ilk trimestirde hipoglisemi ile ilişkili morbiditelerle karşılaşır.

Alkol ve uykunun HFED üzerine etkisi Alkol hipoglisemi için önemli bir risk faktörüdür(67). Bu durum alkol intoksikasyonu olarak algılanırsa tedavi gecikebilir. Alkol alan kişilerde kontr-regulatuvar cevaplar alkol alamayanlara göre artmış olduğu halde deneysel hipoglisemi esnasında kişiler hipoglisemik olduklarını algılayamazlar(68).

Uyku fizyolojik bir epizottur, bu dönemde hipoglisemi semptomları genellikle yoktur. Tip1 diyabetli hastalarda birçok ciddi hipoglisemi atağı uykuda ve özellikle gece olduğu için bu hasta grubu için önemlidir. Supin pozisyonda hipoglisemiye karşı oluşması gereken semptomatik cevaplar azalır. Uzanırken plazma adrenalin cevabı azalır. Tip 1 diyabetik hastalarda uyku esnasında hipoglisemi geliştiğinde uyanıklık durumuna göre daha az katekolamin salınımı olur. Tip1 diyabetik hastalar hipoglisemi esnasında uyku kalitesinde bir bozukluk olmadığını belirtmişlerdir. Hipoglisemi esnasında tip1 diyabetik hastalardan 16 tanesinden biri uyandığı halde diyabet olmayan hastaların 16 tanesinden 10'u uyanmıştır. Fark edilmeyen gece hipoglisemileri glisemiye algılama eşiğini aşağıya çekiyor olabilir. HFED'in tedavisi

Bu durumun en önemli tedavisi tümüyle hipoglisemiden uzak durmaktır ki bunu gerçekleştirmek o kadar kolay değildir. Hipoglisemilerin frekansının azaltılması için bazı durumlar denenebilir. HFED'li hastalarda hipoglisemiden titiz bir şekilde kaçınılmaya çalışılır ancak bu durum bazen glisemik kontrolümüzü tehlikeye koyabilir. Hipoglisemiden kaçınılırsa daha sonra gelişen hipoglisemi semptom skorlarında düzelme gözlelenebilir. Genel

tedavi stratejisi tablo-3 de gösterilmiştir. Tablo-3 HFED'li hastada tedavi stratejisi Hipoglisemiden sakınma programlarının uzun dönem etkilerini araştıran bir araştırmada 3 ay hipoglisemiden kaçınma tedavisi uygulanan bireylerde 3 yıl sonra semptom skorlarının bazale göre yüksek olduğu ancak hipoglisemiden kaçınma tedavisinden hemen sonraki semptom skorlarından daha kötü olduğu ortaya konulmuştur(69). Hipoglisemiden kaçınma programları hem hastanın hem de klinisyenin gayretini gerektirir. Semptom skorlarda düzelme olmasına rağmen gelişen hipoglisemiye kontur regulatuvar cevaptaki eksiklik devam eder(70).

HFED'li hastalarda beta agonistlere olan sensitivitenin azaldığı iddia edilmesini rağmen bir çalışmada bir çalışmada beta agonistlere sensitivitenin korunduğu gözlenmiştir. Terbutalin (beta agonist) kullanımının nokturnal hipoglisemiye belirgin olarak azalttığı ancak sabah hiperglisemisine neden olduğu bildirilmiştir(71,72). Beta agonist kullanımı bir terapodik yaklaşım olarak kullanılabilir. Kafeinin semptomların yoğunluğunu arttırdığı ve kontur-regulatuvar cevapları düzelttiği düşünülmektedir.(73). Akut hipoglisemi sırasında normalde kaybolması gereken bölgesel beyin aktivitesini kafeinin arttırdığı fonksiyonel MR ile gösterilmiştir(74). Gerekli olan günlük dozlar HFED'li hastaların kafein ile tedavisini yapılmasını pratik kılmamaktadır.

Uzun etkili insulin analoglarının en önemli özelliği nokturnal hipoglisemiye nisbeten daha az rastlamalarıdır. İnsulin detemir ile oluşan hipoglisemi insan insulin kullanımına göre daha fazla semptom skoruna neden olur. İnsulin pompaları ile infüzyon NPH insuline göre daha az hipoglisemi oluşmasına neden olur. Uyarıcı semptomlar ve kontur regulatuvar cevaplar sonradan gelişen akut hipoglisemilerde düzelebilir.

Pompa tedavisi bir çalışmada 24 ay boyunca HFED'li hastalarda uygulanmış ve bu hastalarda 2 veya daha fazla sayıda dökümente edilmiş ciddi hipoglisemi saptanmıştır(75) Bu hasta grubunda daha az sayıda ciddi hipoglisemi olduğunu, hayat kalitelerinin arttığı, glisemik kontrolün değişmediği, deneysel hipoglisemiye semptomatik cevabın düzeldiği saptanmıştır. Beklenen hipoglisemi sırasında glukagon uygulanmasının da hipoglisemi frekanslarını azalttığı gösterilmiştir(76). Adacık hücre naklinden sonra HFED insidansı %87 den %13'e düştüğü, hipoglisemi oluşması için tetikleyici kan şekeri düzeyi 41mg/dL den 58mg/dL'e yükseldiği gözlenmiştir (77).

Sonuçlar

Farkındalığın azalması insulün kullanımı ile ilişkilidir ve kazanılmış bir sendromdur. Daha çok tip 1 diyabetik hastalarda olur. İnsulün kullanan tip 2 diyabetik hastalarda daha az gözlenir. Hipogliseminin geldiğinin anlaşılması yeteneği kaybolur, hipoglisemiye karşı oluşması gereken semptomları yoğunluğunda, sayısında semptomların profilinde değişiklikler olur. Asemptomatik biyokimyasal hipoglisemi bu hastalarda daha sık oluşur ve saptanmış HFED'li hastalarda ciddi hipoglisemi gelişme riski oldukça artmıştır. Akut hipoglisemi sırasında kognitif disfonksiyon daha az görülür ve bunun düzelmesi daha hızlıdır. Semptomların oluşması, kontur-regulatuvar hormon sekresyonu ve kognitif bozukluğun oluşması için gerekli kan şekeri tetikleme eşiği serebral adaptasyon sonucunda daha düşük düzeylere iner. HFED'in gelişmesinde daha önce hipoglisemilere tekrarlayan sayıda maruz kalmak önemlidir. Önceki hipoglisemiler HFED için önemlidir, hipoglisemiden kaçınılması HFED'in gelişmesi ve progresyonunu düzeltir.

Kaynaklar

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Engl J Med 1993;329:977-86.
2. Cryer P. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? Diabetologia 2009;52:35-7.
3. Frier B. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? Diabetologia 2009;52:31-4.
4. Briscoe and Davis. Clin Diabetes 2006;24(3):115-21;
5. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28(5):1245-9;
6. Frier. Diabetes Metab Res Rev 2008;24(2):87-92;
7. Cryer. Diabetes 2008;57(12):3169-76
8. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia 2007;50:1140-7.
9. Jaap A, Jones G, McCrimmon R, Deary I, Frier B.. Diabet Med 1998;15:398-401.
10. Bremer J, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Diabetes Care 2009;32:1513-7.
11. Brierley E, Broughton D, James O, Alberti K. QJM 1995;88:439-45.
12. Matyka K, Evans M, Lomas J, et al.. Diabetes Care 1997;20:135-41.
13. Murata G, Duckworth W, Shah J, et al. Diabetes Res Clin Pract 2004;65:61-7.
14. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. Diabetologia 2002;45:937-948
15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986
16. Rovet JF, Ehrlich RM, Czuchta D. J Pediatr Psychol 1990;15:775-788
17. Ryan C, Vega A, Drash A.. Pediatrics 1985;75:921- 927
18. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, et al. Diabetes Care 2001;24: 1541-1546
19. Ho MS, Weller NJ, Ives FJ, et al. J Pediatr 2008;153: 385-390
20. Tupola S, Rajantie J, Akerblom HK. EurJPediatr 1998;157:625-627
21. Gold et al. Diabetes Care 1994;17:697-703
22. Geddes et al. Diabetic Med 2008;25: 501-4
23. Pramming et al. Diabetic Med 1991;8:217-

- 22
24. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et al. *Diabetes Care* 1995; 18:517-522
25. Joslin E, Gray H, Root H. *J Metab Res* 1922;2:651-99.
26. The DCCT Research Group. The DCCT Research Group. *Am J Med* 1991;90:450-9.
27. Gerich J, Langlois M, Noacco C, Karam J, Forsham P. *Science* 1973;182:171-3.
28. Galan B, Schouwenberg B, Tack C, Smits P. *Neth J Med* 2006;64:269-79.
29. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U. *Diabetologia* 1998;41:1274-82
30. Davis M, Shamoon H. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:995-1001.
31. Davis S, Shavers C, Costa F, Mosqueda-Garcia R. *J Clin Invest* 1996;98:680-91
32. Ryder R, Owens D, Hayes T, Ghatei M, Bloom S. *BMJ* 1990;301:783-7.
33. Cryer P. *Diabetes* 2005;54:3592-601.
34. Boyle P, Schwartz N, Shah S, Clutter W, Cryer P. *N Engl J Med* 1988;318:1487-92.
35. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245-9 *Diabetes Care* 1994;17:697-703
36. Segel S, Paramore D, Cryer P. *Diabetes* 2002;51:724-33.
37. Spyer G, Hattersley A, Macdonald I, Amiel S, MacLeod K. *Lancet* 2000;356:1970-4
38. McCrimmon R. *Diabetes Care* 2009;32:1357-63.
39. Biggers D, Myers S, Neal D, et al. *Diabetes* 1989;38:7-16.
40. Borg M, Sherwin R, Borg W, Tamborlane W, Shulman G. *Local J Clin Invest* 1997;99:361-5.
41. McCrimmon R. *Diabet Med* 2008;25:513-22.
42. Matveyenko A, Bohland M, Saberi M, Donovan C. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E857-864.
43. Rossetti P, Porcellati F, Lucidi P, et al. *Diabetes* 2009;58:194-202.
44. Veneman T, Erkelens D. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1682-4.
45. Heller S, Macdonald I, Tattersall R. *Diabetologia* 1987;30:924-9.
46. Segel S, Paramore D, Cryer P. *Diabetes* 2002;51:724-33.
47. Davis S, Mann S, Briscoe V, Ertl A, Tate D. *Diabetes* 2009;58:701-9.
48. Hepburn D, Patrick A, Eadington D, Ewing D, Frier B. *Diabet Med* 1990;7:711-7.
49. Geddes J, Wright R, Zammitt N, Deary I, Frier B. *Diabetes Care* 2007;30:1868-70.
50. Henderson J, Allen K, Deary I, Frier B. *Diabet Med* 2003;20:1016-21.
51. Schopman J, Geddes J, Frier B. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:64-8.
52. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller S, Wallace TM, *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:479-8
53. Geddes J, Schopman J, Zammitt N, Frier B. *Diabet Med* 2008;25:501-4.
54. Hepburn D, Deary I, MacLeod K, Frier B. *Diabetes Care* 1994;17:1273-80.
55. Hirsch I, Boyle P, Craft S, Cryer P. *Diabetes* 1991;40:1177-86.
56. Braak E, Appelman A, van de Laak M, Stolk RP, van Haeften TW, Erkelens DW. *Diabetes Care* 2000;23:1467-71.
57. Kerr D, Macdonald I, Heller S, Tattersall R. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:685-93.
58. Schwartz N, Clutter W, Shah S, Cryer P. *J Clin Invest* 1987;79:777-81.
59. Mitakou A, Ryan C, Veneman T, Mookan M, Jenssen T, Kiss I, *Am J Physiol* 1991;260:E67-74.
60. Janssen M, Snoek F, Heine R. *Diabetes Care* 2000;23:529-32
61. Geddes J, Wright R, Zammitt N, Deary I, Frier B. *Diabetes Care* 2007;30:1868-70.
62. Høj-Hansen T, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. *J Diabetes Complications* 2010;24:392-7
63. Schopman J, Geddes J, Frier B. *Diabet Med* 2010 .
64. Kubiak T, Hermanns N, Schreckling H, Kulzer B, Haak T. *Diabet Med* 2004;21:487-90.
65. Giménez M, Lara M, Jiménez A, Conget I. *Acta Diabetol* 2009;46:291-3.
66. Choudhary P, Geddes J, Freeman J, Emery C, Heller S, Frier B. [70] *Diabet Med* 2010;27:666-72.
67. Potter J, Clarke P, Gale E, Dave S, Tattersall R. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982;285:1180-2.
68. Kerr D, Macdonald I, Heller S, Tattersall R. *Diabetologia* 1990;33:216-21.
69. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Cryer P. *Diabetes Care* 1999;22:866-7.
70. Heller S. *Diabetes* 2008;57:3177-83.
71. Raju B, Arbelaez A, Breckenridge S, Cryer P. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2087-92.
72. Cooperberg B, Breckenridge S, Arbelaez A, Cryer P. *Diabetes Care* 2008;31:2271-2.
73. Kerr D, Sherwin R, Pavalkis F, Fayad P, Sikorski L, Rife F, et al. *Ann Intern Med* 1993;119:799-804.
74. Rosenthal M, Smith D, Yaguez L, Giampietro V, Kerr D, Bullmore E, et al.

- Diabet Med 2007;24:720-7
75. Giménez M, Lara M, Conget I. Diabetes Technol Ther 2010;12:517-21.
76. Castle J, Engle J, El Youssef J, Massoud R, Yuen K, Kagan R, et al. Diabetes Care 2010;33:1282-7.
77. Leitão C, Tharavanij T, Cure P, Pileggi A, Baidal D, Ricordi C, et al. Diabetes Care 2008;31:2113-5.

YAĞ DOKUSU VE KAS DOKUSUNDA İNFLAMASYONU TEDAVİ EDEREK DİYABETİ ÖNLEMELİK

Prof. Dr. Alper SÖNMEZ

GATA Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Öğretim Üyesi

İnflamasyon, vücudun patojenlere, kimyasal veya fiziksel injuriye karşı savunma yanıtı olup, klasik olarak ısı artışı, kızarıklık, şişlik, ağrı ve fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Ancak bu tanım akut inflamasyon için geçerlidir. Akut inflamasyon kısa süreli ve genellikle doku tamiri ve iyileşme ile sonlanan bir savunma yanıtıdır. Kronik inflamasyon ise uzun süreli ve maladaptif bir yanıtıdır. İyileşme ile sonlanmaz, doku harabiyeti ve disfonksiyonuna neden olur. Akut inflamasyonu başlatan ve sonlandıran mekanizmalar iyi bilinmektedir. Ancak kronik inflamasyonun nedenleri hakkındaki bilgilerimiz çok daha sınırlıdır., Antiinflatuvar stratejilerin metabolik hastalıkların tedavisinde neden araştırıldığını anlayabilmemiz için metabolizmanın inflamasyonla ilişkisini ve bunun evrimsel gelişimini iyi bilmek gerekir.

Yüksek organizmalarda temel metabolik ve immun fonksiyonları kontrol eden fonksiyonel birimler ortak geçmiş yapılardan gelişirler. Bu ilişkiyi daha iyi anlamak için 600 milyon yıl yaşındaki en eski canlılardan biri olan maye sineği *Drosophila* bize bilgi verebilir. *Drosophila*daki yağ cisimciği memelilerdeki karaciğer ve hematopoyetik ve immun sistemlerin homologlarıdır. Yağ cisimciği ilginç olarak memeli adipoz dokusu ile de benzer gelişimsel ve fonksiyonel özellikler gösterirler. Sineğin yağ cisimciği enerji ve besin varlığını

algılar ve uygun metabolik ve yaşamsal yanıtlar üretir. Aynı zamanda patojenlere yanıtı da düzenler, metabolik durumla koordine eder.

Yüksek organizmalarda karaciğer, adipoz doku ve hematopoyetik sistem farklı fonksiyonel birimler veya organlar olarak özelleşmişlerdir. Ancak bu organlar alçak organizmalardan miras olarak aldıkları gelişimsel özellikleri sürdürmüşlerdir. Bu nedenle hem metabolik hem de immun fonksiyonları regule eden ortak veya çakışan mekanizmalar olabileceğini düşünmek mümkündür. Karaciğer ve yağ dokusunun yapısal özelliklerine yakından baktığımızda önemli benzerlikler görebiliriz. Her iki dokuda da metabolik hücreler (adiposit veya hepatosit) immun hücrelerle (Kupffer hğcreleri veya makrofajlar) çok yakındırlar ve her iki dokunun da geniş bir kanlanma ağı vardır. Bu biçimsel özellik immun ve metabolik yanıtlar arasında devamlı ve dinamik bir ilişki sağlar ve pankreas adacık hücreleri ve kas dokular gibi efektör bölgelerle de iletişimi sağlar. İnflatuvar ve metabolik yollar arasında hassas bir denge bulunduğu yollardan birini etkileyen bir uyarının diğer yolak üzerinde de kısa süreli uyum göstermeye yönelik adaptif değişikliklere neden olduğunu söyleyebiliriz. Ancak yollardan birinin aşırı olarak uyarılması diğer yol üzerinde de uzun sürede zarar verici değişikliklere neden olabilir. Örneğin uzun süreli patojen ya da patojenlerle ilişkili bileşenlere maruz

kalmak metabolik fonksiyonları bozabilir (hem drosophila da hem de insan da). Aynı şekilde metabolik homeostazın kronik olarak bozulması (ör; malnutrisyon veya overnutrisyon) aşırı immun yanıtı neden olabilir.

İnflamatuvar yanıt hücre dışından sitokinler veya lipidlerin etkisi ile başlatılabileceğı gibi, hücre içinden de endoplasmic reticulum (ER) stresi ile veya mitokondiral Rreaktif oksijen son ürünleri (ROS) ile de tetiklenebilir. Tüm bu mediatörler genellikle ortak bir kinaz yolunu Janus Kinaz (JNK) veya inflamatuvar Kappa Kinaz (IKK) yolunu etkilerler. JNK ve IKK nükleer transkripsiyon ile daha fazla inflamatuvar mediatör üretebileceğı gibi insulin resptör substratı (IRS) üzerine inhibitör etki ederek insulin direncini doğurur. Nüklr PPAR ve LXR sistemleri ise antiinflamatuvar görev yapar ve besin transferini ve metabolik aktiviteyi artırır. Enerji fazlası ER'de aşırı protein sentezi ve Mitokondride artan oksidatif metabolizmaya neden olarak inflamatuvar yanıtı tetikler. Metabolik hastalıkların gelişimine neden olan inflamasyon sinyalleri aslında pozitif enerji dengesini önlemeye çalışan bir çeşit savunma yanıtı oluşturmayı amaçlarlar. Böylece artan inflamasyon sinyalleri hücrelere daha fazla enerji girmesini önlerler. Esasen pozitif enerji dengesini önlemek inflamasyon gelişimini azaltacaktır. İşte bu nedenle enerji alımını azaltan veya harcamayı arttıran yaklaşımlar metabolik olarak düzlemeye neden olacaktır.

İnflamasyonu önleyici farmakolojik yaklaşımlarının metabolik düzelmeye neden oldukları gözlenmiştir. Günümüzde diyabet tedavisinde kullanılan bazı ajanların da esasen antiinflamatuvar etkileri mevcuttur. Bunlar arasında Metformin, Pioglitazon, DPP4 inhibitörleri ve GLP-1 agonistleri sayılabilir. Bu antidiyabetiklerin yanı sıra, inflamatuvar etkileri olan ama diyabet tedavisinde kullanılmayan başka ilaçlar da mevcuttur.

Bunlar arasında da Statinler, Steroidler, İmmünsüpresanlar, NSAI ilaçlar selektif olmayan COX inhibitörleri, (İbuprofen, naproxen vb.) ve COX2 inhibitörleri (Celecoxib vb.) sayılabilir. Halen farklı tedaviler için kullanılmakta olan bu ajanlar dışında hücre içindeki inflamasyonu tedavi etmeyi hedefleyen başka stratejiler üzerinde de çalışmalar devam etmektedir. Bunlar arasında Endoplasmik retikulum (ER) stresini önleye dönük tedaviler, antioksidan ajanlar, JNK/IKK, NfKB yollarının inhibisyonu, PPAR Gama agonistleri, antiinflamatuvar ajanlar ve miRNA kullanımı sayılabilir. Ayrıca, çok sayıda vitamin ve eser elementin antioksidan özellikleri bildirilmiş olmakla birlikte diyabet tedavisinde kullanılabilecek boyutta önemli etki sağlayan bir ajan mevcut değildir. Salsalat asetillenmemiş bir salisilik asit bileşeni olup günümüzde antiinflamatuvar tedavi olarak sık kullanılmamaktadır. COX 1 ve COX2 üzerinde hafif inhibitör etkisi olan salsalatın asıl etkisini NFKb inhibisyonu üzerinden yaptığı düşünülmektedir.

Aspirine göre daha a yan etkisi olan ucuz bir ilaç olan Salsalat ile tamamlanmış oldukça çok FAz3 çalışmasının sonuçları umut vermektedir. Özellikle Herbal ürünlerle ilgili veriler umut vaad etmekle birlikte, geleneksel tıp yöntemlerinin kanıta dayalı verileri azdır. Dikkatle değerlendirilmelidir.

Antiinflamatuvar yöntemleri diyabet teadvisinde yaygın olarak kullanmaya başlamadan önce pek çok berlisizliğı gidermek gereklidir. İnflamasyonun Tip 2 Diyabet gelişimine katkısı herkeste aynı değildir. Antiinflamatuvar yaklaşımlar glisemi regülasyonunda .ok büyük etkiler göstermemektedirler. Uzun süreli kullanımda güvenlik verileri eksiktir. Ayrıca bu yaklaşımların diyabete bağlı komplikasyonları önleyip önleyemeyeceğı bilinmemektedir.

Bu gün için doğru olduğunu düşündüğümüz tespitlerimiz şunlardır:

- İnflamasyon metabolik stresi

gidermeye yönelik önemli bir savunma yanıtıdır..

- İnflamasyonu önlemenin en iyi yolu, inflamasyonun nedenini ortadan kaldırmaktır.
- Her antiinflamatuvar yaklaşım glisemi regülasyonunu sağlamaz
- Bazı antiinflamatuvar yaklaşımlar gelecek için umut vermektedir.

Kaynaklar:

1. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2011 Feb;11(2):98-107.
2. Ye J1, Keller JN. Regulation of energy metabolism by inflammation: a feedback response in obesity and calorie restriction. Aging (Albany NY). 2010 Jun;2(6):361-8.
3. Therapeutic Approaches to Target Inflammation in Type 2 Diabetes. Clin Chem. 2011 February ; 57(2): 162–167.
4. Hotamışlıgil G.Endoplasmic Reticulum Stress and the Inflammatory Basis of Metabolic Disease. Cell. 2010 March 19; 140(6): 900–917. doi:10.1016/j.cell.2010.02.034.
5. Sanshiro Tateya, Francis Kim, and Yoshikazu Tamori. Recent Advances in Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. Front Endocrinol (Lausanne). 2013; 4: 93.
6. Eckardt K, Görgens SW, Raschke S, Eckel J.Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes.Diabetologia. 2014 Mar 28

YAŞLILARDA DİYABET Glisemik Hedef

Doç. Dr. Ayşegül ATMACA

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bölümü Öğretim Üyesi*

İnsan ömrü giderek uzamaktadır. Milattan Önce Romalılar döneminde insan ömrü ortalama 20 yıl iken, Milattan Sonra 1400’lü yıllarda İngiltere’de 30 yıl, 1900’lü yıllarda Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 60 yıl ve 1998 yılında Japonya’da 80 yıla uzamıştır. Hayat beklentisi ABD’de doğum sırasında kadınlarda 80.4 yıl, erkeklerde 75.2 yıl iken; 75 yaşa gelindiğinde kadınlarda 12.8 yıl, erkeklerde 10.7 yıldır. Yani doğumda beklenenden yaklaşık 5 ile 10 yıl daha fazladır. Ortalama insan ömrünün 2050 yılına kadar 10 yıl daha uzayacağı varsayılmaktadır. ABD’de 80 yaş üstündeki nüfus 2000 yılında 9.3 milyonken, 2030 yılında 19.5 milyon olacağı varsayılmaktadır.

IDF’e göre 2011 yılında dünyada 366 milyon diyabetli varken, 2030’da bu rakamın %51’lik artışla 552 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Diabetes mellitus (DM) sıklığı yaşla beraber artmaktadır. NHANES verilerine göre 2005-2006 yıllarında DM sıklığı 20 yaş üstünde %7.7 iken, 65 yaş üstünde %17’dir (1). Ülkemizde yapılan TURDEP II çalışmasında ise hem kırsal kesimde, hem şehirlerde DM sıklığının özellikle 65-70 yaş grubunda en fazla olduğu gösterilmiştir (2). Hem insan ömrünün uzaması ve yaşlı nüfusun artması, hem de DM sıklığının yaşla birlikte artması nedeniyle yaşlılarda diyabet sıklıkla karşımıza çıkan fakat kendine özgü özellikleri olan bir hastalık olacaktır.

Yaşlılarda DM heterojen özellikler taşır. Yaşlı popülasyonun bir kısmı kendi kendine yeten, bağımsız yaşayabilen kişilerken, bir kısmı yardıma ihtiyaç duyan ve bakım evlerinde yaşayan kişilerdir. Her ne kadar yaşlı popülasyonu “genç-yaşlı” (65-80 yaş arası) ve “yaşlı-yaşlı” (≥80 yaş) olarak ayırsak da bu ayrım tedavi hedeflerini belirleme ve tedavi seçimine karar vermede yeterli değildir. Hastanın yaşından çok diyabetin başlama yaşı daha önemlidir. Yaşlı diyabetlilerde hem insülin direnci, hem de insülin eksikliği patogeneizde rol oynar ancak beta hücre fonksiyonlarında azalma daha ön plandadır. Yaşlanmayla birlikte obezitenin artması, fiziksel aktivitenin azalması ve kas kitlesinin azalması Tip 2 DM gelişme riskini artırır.

Yaşlı diyabetlilerde başka pek çok ek sorun da birlikte bulunur. Diyabet semptomları daha siliktir, polifarmasi nedeniyle ilaç etkileşim sorunları yaşanabilir, fonksiyonel kapasite ve kognitif fonksiyonlarda azalma olur, dengede bozulma ve düşme riskinde artış olabilir, hipotansiyon ve hipoglisemiye daha yatkındırlar. Ayrıca depresyon, idrar inkontinansı ve görmede azalma ve diğer ek hastalıklar nedeniyle diyabet yönetimi daha zordur. Yaşlılarda hipoglisemiye daha sık rastlanır. Bunun nedenleri; otonom nöropati nedeniyle hipoglisemiyi farkedememe, kognitif disfonksiyon, adrenerjik bloker kullanımı, kompleks tedavi rejimleri, polifarmasi, renal ve hepatik yetmezlik, yetersiz

kalori alımı, alkol alımı, yakın dönemde hospitalizasyon, sülfonilüre ve insülin kullanımı ve sıkı glisemik kontrol yapılmaya çalışılması olarak sıralanabilir. Yaşlı diyabetlilerde hedefler belirlenirken tüm bu faktörler gözönünde bulundurulmalı ve tedavi kişiselleştirilmelidir. Ancak yine de yaşlılarda hedefleri belirlemek zordur. Çünkü yaşlılar genellikle randomize kontrollü çalışmalarda dışlandıkları için bu konuda yapılmış çalışma sayısı azdır. Örneğin, UKPDS çalışmasında sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları önlediği ve takiplerde mortaliteyi azalttığı gösterilmiş ancak 65 yaş üstü hastalar çalışmaya alınmamıştır (3).

Son yıllarda yayınlanan ACCORD, ADVANCE ve VADT çalışmalarında yaş ortalaması 60, 8-11 yıldır diyabeti olan ve kardiyovasküler hastalığı olan ya da risk faktörü olan hastalar çalışmaya alınmıştır (4-7). ACCORD çalışması daha uzun planlanmasına rağmen sıkı glisemik kontrol yapılan grupta daha fazla mortalite görülmesi nedeniyle 3 yılda sonlandırılmıştır (4,5). Bu çalışmada özellikle yaşlılarda hipoglisemi daha yüksek oranda görülmüştür. Beş yıllık ADVANCE çalışmasında sıkı glisemik kontrol ile nefropati oranı azalmış ancak mortalite ve kardiyovasküler sonlanımlar açısından fark saptanmamıştır. Yaşla ilgili subgroup analizlerde 65 yaş üzeri ve altı gruplar arasında fark saptanmamıştır (6). VADT çalışmasında ise sıkı glisemik kontrol ile albüminuri sıklığı azalmış, kardiyovasküler olay ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada sıkı glisemik kontrol için diyabet süresi yaştan daha önemli bir belirleyici olarak saptanmıştır (7). J-EDIT çalışmasında 65 yaş üzeri (ortalama 72 yaş) diyabetli hastalar alınmış, hedef HbA1c 6.9 olarak belirlenmiş ve hastalar intensif veya konvansiyonel tedavi verilerek 6 yıl takip edilmiştir (8). Çalışma sonunda HbA1c hedefine iki grupta da ulaşılammış; intensif grupta %8.4'ten

%7.7'ye, konvansiyonel grupta %8.5'ten %7.8'e düşmüştür.

Fatal olaylar açısından her iki grupta benzer oranlar gözlenirken non-fatal olaylardan sadece koroner revaskülarizasyon intensif grupta daha az gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda seçilen tedavi ne olursa olsun, yaşlı diyabetlilerde HbA1c ile komplikasyon ve mortalite arasında "U" şeklinde ilişki saptanmıştır (9,10). Yani düşük ve yüksek HbA1c düzeylerinde komplikasyon ve mortalite daha fazla görülmüştür. En güvenli HbA1c aralığı %6.5 - %8 olarak saptanmıştır. Greenfield ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaşlı diyabetliler düşük-orta ve yüksek komorbiditesi olan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (11). Glisemik hedef $\leq$ %6.5 ve $\leq$ %7 olarak alındığında sıkı glisemik kontrolün sadece düşük-orta komorbiditesi olan hastalarda kardiyovasküler riski azalttığı gözlenmiştir. ACCORD MIND çalışmasında 55-80 yaş arasında, HbA1c $>$ %7.5 olan diyabetli hastalar intensif ve konvansiyonel tedavi olmak üzere iki gruba ayrılıp 40 ay takip edilerek kognitif fonksiyonlarına ve beyin volümlerine bakılmıştır (12). İntensif grubun ortalama beyin volümü konvansiyonel gruptan yüksek bulunmakla birlikte kognitif fonksiyonlar açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Yaşlı diyabetlilerin takip ve tedavisinde genel hedefler hiperglisemi ve semptomlarının kontrolü, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi, hastaya kendi kendine bakımın ve monitorizasyonun öğretilmesi ve en önemlisi de genel sağlığın ve yaşam kalitesinin korunmasıdır. Yukarıda sunulan literatür ışığında yaşlı diyabetlilerde hedefler kişiselleştirilmelidir. Hedefler belirlenirken komorbid durumlar, DM süresi, kardiyovasküler hastalık varlığı ve ciddi hipoglisemi varlığı gibi klinik özelliklerin yanında güvenlik ve destek sistemleri, ilaç yan etkileri, hastanın psikolojik ve kognitif durumu, ekonomik

durum ve yaşam kalitesi gibi psikolojik, sosyal ve ekonomik özellikler de gözönüne alınmalıdır (13).

ADA ve EASD 2012'de yayınladıkları ortak kılavuzda DM'da genel hedeflerin HbA1c için $<7\%$, açlık plazma glukozu (APG) için 70-130 mg/dL, tokluk plazma glukozu (TPG) için <180 ng/dL olması gerektiğini ancak yaşam beklentisi az olan, ileri derecede komplikasyonları ve komorbid durumları olanlarda daha yüksek değerlerin hedeflenmesi gerektiğini bildirmişlerdir (14). Bu kılavuzda yaşla ilgili bir yorum yapılmamıştır. ADA 2014 kılavuzunda ise DM hedeflerinin bu durumlara göre kişiselleştirilmesi ve yaşın da gözönüne alınması gerektiği önerilmiştir (15). American Geriatrics Society, yaşlılarda instensif glisemik kontrolden çok dislipidemi, hipertansiyon gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolünün uzun vadede faydalarının daha çok olduğu üzerinde durmuş; yaşam beklentisi uzun, görece sağlıklı yaşlılarda HbA1c hedefinin $\leq 7\%$, yaşam beklentisi 5 yıldan az, komorbiditeleri olan yaşlılarda HbA1c hedefini $7-8\%$ olarak önermiştir (16). VA/DOD diyabetli yaşlıları 3 gruba ayırmıştır (17). Buna göre hedef HbA1c değerlerini; mikrovasküler komplikasyonu olmayan veya hafif düzeyde olan, eşlik eden hastalığı olmayan ve yaşam beklentisi 10-15 yıl olan hastalarda $<7\%$, DM süresi

10 yıldan uzun olan, komorbid durumları olan, insülin dahil kombinasyon tedavisi alan hastalarda $<8\%$ ve ileri mikrovasküler komplikasyonları ve majör komorbid hastalığı olan ve yaşam beklentisi 5 yıldan az olan hastalarda $<8-9\%$ olarak önermiştir (17). European Diabetes Working Party for Older People ise 70 yaşın üstündeki diyabetli hastalarda komorbidite yoksa HbA1c değerini $7-7.5\%$, APG'ünü 117-135 mg/dL; bağımlı, komorbiditesi, multisistem hastalığı, demansı varsa ve hipoglisemi riski yüksekse HbA1c değerini $7.6-8.5\%$, APG'yi 136-162 mg/dL olarak önermektedir (18). İsmail-Beigi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yaşlı diyabetlilerde hedeflerin kişiselleştirilmesini önermişlerdir (Tablo 1) (19).

International Association of Gerontology and Geriatrics, European Diabetes Working Party for Older People ve International Task Force of Experts in Diabetes, ortak bildirgelerinde yaşlılarda genel HbA1c hedefinin $7-7.5\%$ olmasını, ancak kişiye göre hedefin özelleştirilmesini önermişlerdir (20). Ayrıca bildirgede ilaç tedavisi altındaki hastalarda hipoglisemiden kaçınmak için APG'nin 108 mg/dL'nin altına düşürülmemesi, 90 mg/dL'nin altında olmasından kesinlikle kaçınılması ve APG 126 mg/dL'yi aşmadıkça ilaç başlanmaması önerilmiştir (20). ADA 2014 kılavuzunda yaşlı

Tablo 1: Yaşlı Diyabetlilerde Glisemik Hedefler

Yaş	Tip 2 DM süresi	Makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar	HbA1c hedefi
>65	Kısa <5-10 yıl	Yok veya erken	$\sim 7\%$
	Uzun >10-20 yıl	Yok veya erken	$7-8\%$
	Kısa veya uzun	İleri	$\sim 8\%^*$
>75	Kısa veya uzun	Yok, erken veya ileri	$\sim 8\%^*$

*Amaç hipoglisemi riskini azaltırken, ciddi glikozüri, su ve elektrolit kaybı, enfeksiyon ve nonketotik hiperozmolar durumdan korumak

Tablo 1: TEMD'nin Yaşlı Diyabetlilerde HbA1c Hedefleri²¹

	HbA1c hedefi (%)
Yaşam beklentisi >15 yıl ve majör komorbidite yok	≤6.5
Yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbidite var	≤7.5
Yaşam beklentisi <5 yıl ve majör komorbidite var	≤8.5

diyabetlilerde hedeflerin sağlıklı, orta derecede sağlıklı ve kötü sağlıklı olma durumuna göre belirlenmesi önerilmiştir (15). Sağlıklı diyabetliler eşlik eden kronik hastalığı az, kognitif ve fonksiyonel durumu sağlam ve yaşam beklentisi uzun hastalar olarak tanımlanmış ve HbA1c <%7.5 önerilmiştir. Orta derecede sağlıklı hastalar birçok kronik hastalığı olan, günlük aktivitelerinde yardımcı cihaz ihtiyacı olan, hafif-orta kognitif disfonksiyonu olan, yaşam beklentisi orta, tedavi yükü yüksek, hipoglisemi ve düşme riski olan hastalar olarak tanımlanmış ve HbA1c hedefi <%8 önerilmiştir. Kötü sağlıklı hastalar uzun süreli bakım ihtiyacı olan, son dönem kronik hastalığı olan, orta veya ciddi kognitif disfonksiyonu olan ve yaşam beklentisi kısa hastalar olarak tanımlanmış ve HbA1c hedefi <8.5 önerilmiştir (15). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) ise 2014 kılavuzunda diyabetli hastalarda genel hedefleri HbA1c için ≤%6.5, APG için 70-120 mg/dL ve TPG için <140 mg/dL önermiştir (21). TEMĐ'in yaşlı diyabetliler için önerisi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak, yaşlı diyabetlilerde yapılan yeterli çalışma olmadığı için glisemik hedeflerle ilgili net bir görüş birliği yoktur. Glisemik hedefler belirlenirken hipertansiyon ve dislipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri de gözönüne alınmalıdır. Birçok dernek ve kuruluş, yaşlı diyabetlilerde

hedeflerin bireyselleştirilmesi ve hedef belirlenirken yaştan çok DM süresi, yaşam beklentisi, komorbidite ve komplikasyonların varlığının belirleyici olması konusunda görüş birliği içindedir.

Kaynaklar

1. Cowie CC, Rust KF, Ford ES ve ark. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 32:287-294, 2009
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y ve ark. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 28:169-180, 2013
3. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 352:854-865, 1998
4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP ve ark. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008
5. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC ve ark. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010 Jan 8;340:b5444. doi: 10.1136/bmj.b5444, 2010
6. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J ve ark. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-2572, 2008

7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T ve ark. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129-139, 2009
8. Araki A, Iimuro S, Sakurai T ve ark. Long-term multiple risk factor interventions in Japanese elderly diabetic patients: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial--study design, baseline characteristics and effects of intervention. *Geriatr Gerontol Int* 12 Suppl 1:7-17, 2012
9. Currie CJ, Peters JR, Tynan A ve ark. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 375:481-489, 2010
10. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* 34:1329-1336, 2011
11. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, ve ark. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med* 151:854-860, 2009
12. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD ve ark. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 10:969-977, 2011
13. Moghissi E, Management of type 2 diabetes mellitus in older patients: current and emerging treatment options. *Diabetes Ther* 4:239-256, 2013
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB ve ark. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 35:1364-1379, 2012
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 37Suppl 1:S14-S80, 2014
16. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 51:S265-S280, 2003
17. www.healthquality.va.gov/Diabetes_Mellitus.asp
18. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Mañas L; European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab* 37 Suppl 3:S27-S38, 2011
19. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin F, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 154:554-559, 2011
20. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L ve ark. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 13:497-502, 2012
21. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Diyabetli Hastalarda Glisemik Kontrol Hedefleri-Glisemik Hedefler, sayfa 43-48, 2014 <http://www.turkendokrin.org/>

DIYABET VE HIPOGLİSEMİ HIPOGLİSEMİDE MORTALİTEYE NEDEN OLAN MEKANİZMALAR

Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

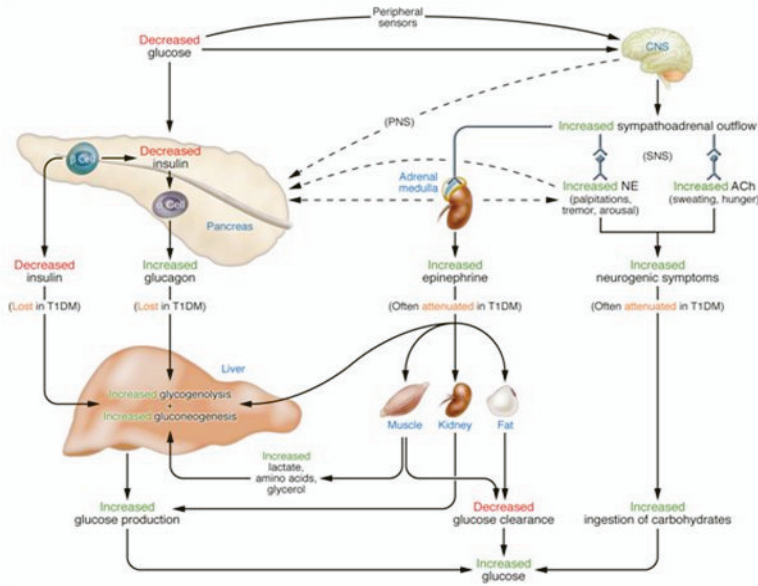
Hipoglisemi, farklı nedenlere bağlı olarak oluşan düşük plazma veya serum glukoz konsantrasyonunun yol açtığı sempatoadrenal aktivasyon ve nöroglükopeni semptomları ile karakterize klinik durumdur. Klasik olarak plazma glukoz düzeyinin 50 mg/dl (2.7 mmol/L)'nin altına inmesi olarak tanımlanır. Plazma glukozu 67 mg/dl'ye düştüğünde kontraregulator sistem devreye girer. Klinik olarak hipoglisemi tanısı için

“Whipple triadı”nın (semptomların varlığı, aynı anda düşük glukoz düzeyi saptanması ve glukoz düzeyi yükseltildiğinde semptomların düzelmesi) gösterilmesi gerekir.

Hipoglisemiyi önleyen temel mekanizmalar:

Açlıkta insülin düzeyleri azalır. Bu durum karaciğer, kas ve yağ dokusunda glukoz alımının azalmasına neden olur. Ayrıca

Şekil 1: Glukoz Homeostazı: Hipoglisemiyi Önleyen Temel Mekanizmalar



insülinin glukojenoliz, glukoneogenez ve lipoliz üzerindeki baskısının ortadan kalkması ile kısa süreli açlıkta karaciğerde glukojenolitik yolakla glukojen glukoza dönüştürülür. Daha uzun süren açlıkta ise kas ve yağ dokusu yıkımı ile gelen substratlar glukoneogenez ve ketogenez için kullanılır (Şekil 1).

Hipoglisemi çeşitli kontregülasyon cevaplarına neden olur. Pankreas alfa hücrelerinden glukagon sekresyonu artar, karaciğerde glukoneogenez ve glukojenolizi uyarır. Sempatoadrenal yanıt ile katekolaminlerin artışı karaciğer ve böbrekte glukoneogenez uyarır, kasların glukoz alımını baskılar, insülin salgısını baskılar ve lipolizi uyarır. Kortizol ve büyüme hormonu salgısı artar (Şekil 1).

Bu klasik yanıtlar yanında, inflamatuvar sitokin sekresyonu, endotel fonksiyonu, koagülasyon ve fibrinolizisi etkileyen çeşitli indirekt değişiklikler oluşur.

Diyabet ve hipoglisemi:

Diyabetiklerde glukoz homeostazını sağlayan endojen mekanizmalar diyabetin kendisi ve tedavisi tarafından bir kez bozulduğunda klinik olarak sorun yaratabilecek düzeyde hipoglisemi oluşur. Diyabetli kişilerde, "ADA and Endocrine Society Workgroup on Hypoglycemia" tarafından bireyi potansiyel zararlı etkilere maruz bırakan, tüm normal olmayan düşük plazma glukoz konsantrasyonu epizodları hipoglisemi olarak tanımlanmıştır. İnsülin sekretogogu veya insülin ile tedavi edilen hastalarda PG<70 mg/dl olması hipoglisemi gelişimi için uyarıcı bir değerdir. Bu çalışma grubu hipoglisemiyi aşağıdaki gibi sınıflandırmıştır:

1. Ciddi hipoglisemi: Bir başka kişinin yardımına ihtiyaç duyulur
2. Dökümanente semptomatik hipoglisemi: Tipik hipoglisemi semptomlarına ≤ 70 mg/dl PG'nun eşlik etmesi
3. Asemptomatik hipoglisemi: PG ≤ 70 mg/dl olması, ancak tipik semptomların eşlik etmemesi

4. Muhtemel semptomatik hipoglisemi: Tipik hipoglisemi semptomlarına PG ölçümünün eşlik etmemesi
5. Psödo (rölatif) hipoglisemi: PG>70 mg/dl fakat tipik hipoglisemi semptomlarının eşlik etmesi

İatrojenik hipoglisemi ağır endojen insülin eksikliği olan hastalarda (tip 1 DM ve ilerlemiş tip 2 DM) daha sıktır. Diyabet süresi ile insidans artar. SÜ, glinide veya insülin tedavisi neden olur. Tip 1 DM'da 2-3 kat daha sık oluşur (ciddi hipoglisemi tip 1 DM'da 11.5-320/100 hasta yılı, tip 2 DM'da 35-70/100 hasta yılı).

Ciddi hipoglisemi tip 2 diyabette, insülin tedavisinin artan süresi ile, tip 1 diyabetteki kadar yaygındır. Tip 2 diyabetli 11 240 hasta ile gerçekleştirilen 5 yıllık gözlemsel bir çalışma ile, ciddi hipogliseminin makro, mikrovasküler olay ve ölüm gibi klinik sonuçları için yatkınlığı gösteren tıpkı bir marker gibi olduğu ileri sürülmüştür.

Hipoglisemi fatal olabilir. Hipoglisemik ölüm, vaka raporları ile tip 1 ve tip 2 diyabetli bireylerde bildirilmiştir. Tip 1 DM'lu hasta serilerinde, 4 yeni çalışmada, hipoglisemiye bağlı mortalite oranları %4, %6, %7 ve %10 olarak bildirilmiştir. Tip 2 DM'da SU'ye bağlı ciddi hipoglisemi epizodlarının %10'undan fazlasının fatal olabildiği bildirilmiştir.

McCoy ve arkadaşlarının bir çalışmada, diyabetik 1013 hastanın (%21.3 tip 1 DM, %78.7 tip 2 DM) %61.7'si hipoglisemi, %7.5'i ise ciddi hipoglisemi bildirmiştir. Bu çalışmada ciddi hipogliseminin 5 yıllık mortalitede 3.4 kat artışa neden olduğu saptanmış ve önemli bir prognostik gösterge olduğu vurgulanmıştır.

Hastanede hem cerrahi, hem de dahili yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda, hipoglisemiye maruz kalanlarda mortalite oranlarının, hipoglisemisi olmayanlardan daha yüksek olduğu, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitelerindeki bu hastalarda hipoglisemik epizoddan ölüme kadar geçen zaman farklı çalışmalarda 221 saat

(54-530 saat), 152 saat (87-407 saat) ve 11 gün (0-204 gün) olarak saptanmıştır.

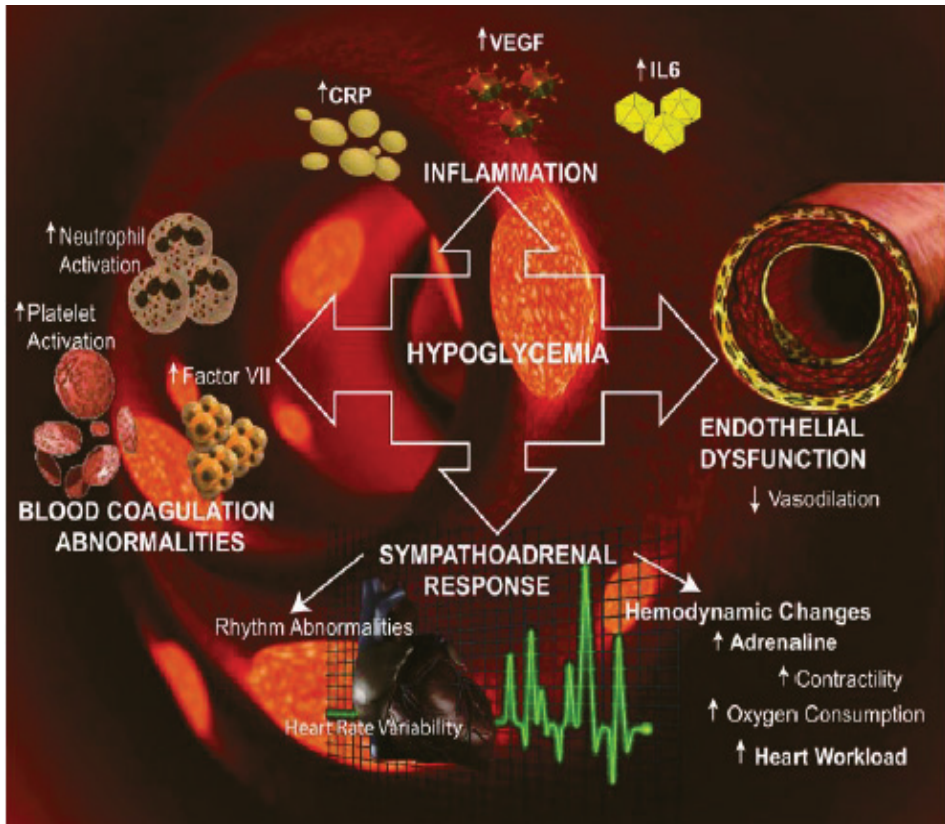
Beyin ölümü

Derin ve uzamış hipoglisemi beyin ölümüne neden olarak fatal olabilir. Beyin ölümü glutamat salınımında artış, PG<18 mg/dl olduğunda reseptör aktivasyonu ve beyin glukoz ve glikojen seviyelerinin ölçülemeyecek kadar düşük olması sonucu oluşur. Reaktif oksijen türlerinin üretimi, nöronal çinko salınımı, Poly(ADP-ribose) polimerase aktivasyonu, mitokondrial permeabilite değişikliği ve derin hipogliseminin düzeltilmesi

sırasında terapötik hipergliseminin de nöronal NADPH oksidaz aktivasyonu yoluyla, beyin ölümüne neden olabileceği ileri sürülmüştür?? EEG izoelektriktir. Beyin glukoz ve glukojen seviyeleri ölçülemeyecek kadar düşüktür.

SSS'nin temel enerji kaynağı glukoz oksidasyonu ile sağlanır. Sağlıklı erişkinde beyin glukoz ihtiyacı 1 mg/kg/dk (100 gr/gün glukoz alımı ile sağlanır). SSS glukoz alımı GLUT1 ve GLUT3 glukoz taşıyıcıları ile gerçekleşir. Kronik hipoglisemide ‘up’ regüle olur ve hipogliseminin fark edilmemesi durumuna neden olur.

Şekil 2: Hipoglisemi ve Kardiyovasküler Risk



Beyinde glukoz azlığı nöroglukopenik belirtilere neden olur. Glisemik sınır dinamik değişkenlik gösterir. Kötü glisemik kontrolde daha yüksek glukoz düzeyleri bu belirtilere neden olurken, tekrarlayan hipoglisemik ataklarda, kan akımında artış ve GLUT 1 ve GLUT3'ün "up" regülasyonu sonucu daha düşük seviyelerde ortaya çıkar.

Glukoz alımının artması kötü uyum mekanizması olarak isimlendirilir. Tek bir hipoglisemi epizodu bile bir sonraki hipoglisemiye katekolamin cevabını körleştirebilir.

Hipogliseminin nörolojik sonuçları kısa dönemde kognitif disfonksiyon, davranış bozukluğu, transient iskemik atak (TİA), transient hemipleji, fokal nörolojik defisitler (nadir), nöbet, konfüzyonel durum, koma olarak yansırken, uzun dönem sonuçlar SVO-hemiparezi, fokal nörolojik defisitler, ataksi, epilepsi

(nadir), bitkisel durum (nadir), davranışsal ve psikososyal problemler ile birlikte kognitif bozulma olarak görülür.

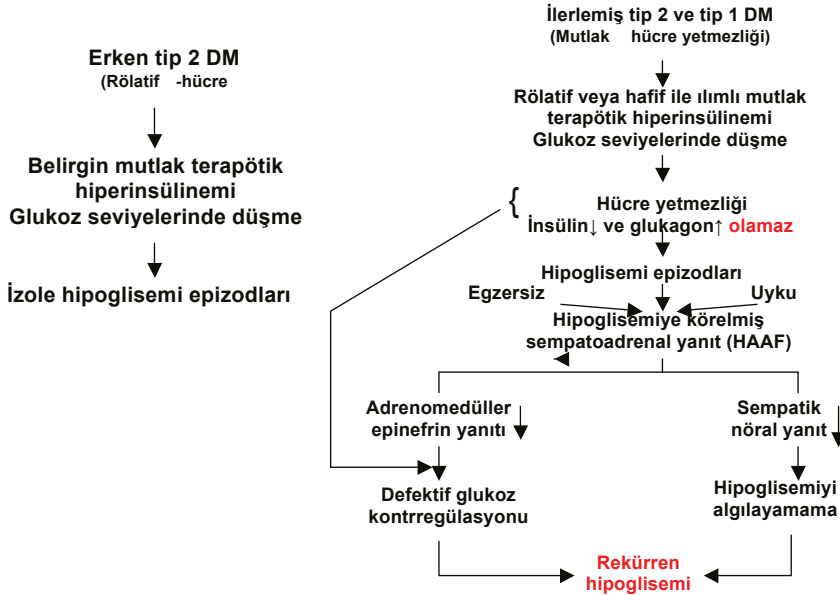
Beynin her bölgesinde serebral enerji ihtiyaç, glukoz alımındaki adaptif değişiklikler, alternatif enerji kaynaklarını kullanma yeteneği aynı düzeyde değildir.

Kardiyak aritmiler

Fatal hipogliseminin altında yatan diğer bir mekanizma kardiyak aritmilerdir. Hipoglisemi yukarıda bahsedilen çeşitli kontregülatör yanıtlara neden olur. Bu yanıtların tümünün kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye potansiyel etkileri vardır.

Akut KV olaylar ve hipoglisemi arasındaki ilişkiyi tayin eden retrospektif, gözlemsel bir çalışmada (n=860,845), gözlem periyodunda (1 yıl) hastaların %3.1'inde hipoglisemik olay saptanmış, akut kardiyovasküler olay geçirme olasılığının,

Şekil 3: Hipoglisemi Kısırdöngüsü



hipoglisemiye maruz kalmış hastalarda % 79 daha yüksek olduğu saptanmıştır.

77 611 tip 2 diyabetli hasta arasından rastgele seçilen hastalarda 1844 hipoglisemik olay saptanan bir diğer çalışmada, hafif ve ciddi hipogliseminin inme, KKH ve KVH ile güçlü ilişkisi gösterilmiştir.

Hipoglisemiye sempatoadrenal yanıt artışı, hemodinamik değişikliklere, ritm bozukluklarına, hipokalemiye ve kardiyak otonom nöropatiye neden olur (Şekil 2).

Kalp hızında ve periferik sistolik kan basıncında artış, santral kan basıncında düşme, nabız basıncının genişlemesine neden olan periferik arteriyel rezistansta azalma, miyokard kontraktilesinde artış, atım volümü ve kardiyak out-put artışı gibi hemodinamik değişiklikler kalbin iş yükünü artırır.

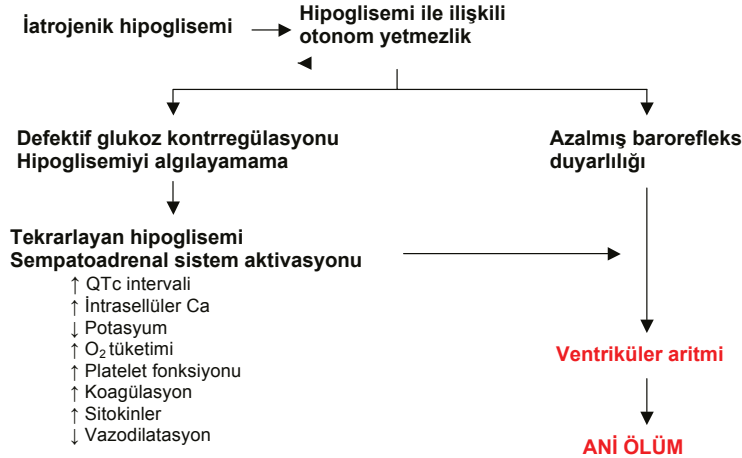
QTc mesafesinde uzama, PR mesafesinde kısalma, ST depresyonu ve QT

dispersiyonunda uzama atriyal fibrilasyon ve ventriküler taşikardiye yol açarak ani ölüm riski oluşturur.

Hipogliseminin erken döneminde ortaya çıkan hipokalemiden hiperinsülinemi sorumludur. Sempatik aktivite artışı ise K düzeyinde daha yavaş ve daha uzun süreli azalmaya neden olur. Artan katekolamin seviyeleri, beta-2 reseptör aktivasyonu yoluyla, Na-K ATPaz aktivitesini artırarak ekstrasellüler K⁺ u düşürür. Hipokaleminin ventrikül kasına direkt proaritmik etkisi vardır. Digital, sotalol gibi aritmojenik ilaçların etkisini artırabilir. Yapısal kalp hastalığı varlığında, aritmojenik yatkınlığı artırabilir.

Prospektif, gözlemsel kohort çalışmasında, ortalama diyabet yaşı 8.9±6.3 yıl olan 624 tip 2 DM'lu hastada (372 K, 252 E; ortalama yaş 54.5±10.1 yıl) diyabetik KV otonom disfonksiyon ve ciddi hipoglisemi gelişmesi arasında anlamlı ilişki

Şekil 4: Diyabette Ani Ölüm



saptanmıştır. Kardiyak otonom nöropati, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız, mortaliteyi >3 kat artırmıştır.

Otonom sinir sistemi vücutta tüm organlarda bulunur. Diyabette kardiyovasküler otonom disfonksiyon yokluğunda diğer sistemlerin tutulumu nadirdir. İstirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, sessiz miyokard iskemisi klinik olarak kardiyak otonom nöropatiyi düşündürür, tanısal testlerle doğrulanır.

20 sağlıklı kişiye (28±2 yaş; 10 K, 10 E) hiperinsülinemik hipoglisemik ve öglisemik klemp testi uygulanmış. Çalışmanın sonunda önceki hipogliseminin azalmış baroreflaks duyarlılığına, hipotansiyona kas sempatik sinir aktivitesi yanıtında azalmaya, ortostatik hipotansiyona plazma norepinefrin yanıtında azalmaya neden olduğu, dolayısıyla otonom fonksiyonu köreltiği gösterilmiştir.

Diyabetik otonom disfonksiyon klinik olarak KV, GİS ve GÜS semptomları ile bilinen sistemik yapısal bir hastalık olarak karakterizedir. Hipoglisemiyle ilişkili otonom yetmezlik ise, hipoglisemiden kaçınılması ile geri dönebilen, önceki hipoglisemilerin neden olduğu, fonksiyonel ve “reversible” bir hastalıktır. Bu iki durum arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma vardır. Ryder ve arkadaşları otonom disfonksiyonun hipoglisemi farkındasızlığı veya defektif kontrregülasyon ile zayıf korele olduğunu rapor etmişlerdir.

Hipoglisemi, indirekt etkiler ile de kardiyovasküler olaylara neden olabilir. İnflamasyonu tetikleyebilir, koagülasyon bozukluğuna neden olur. Endotel disfonksiyonu vazodilatasyonda azalmaya yol açar.

Diyabette ağır hipoglisemiye karşı oluşan defans mekanizmalarındaki hasarlanmalar:

Diyabetli hastalarda glukoz düzeyleri düştüğünde insülin seviyeleri düşmez. Çünkü egzogen insülinin sürekli emilimi

veya insülin sekresyonunun, glukozla bağımlı olmaksızın, sülfonilüre ile artırılması söz konusudur. Tip 1 DM’da ve geç dönem tip 2 DM’da glukagon yanıtı kaybolur (β -hücre aktivitesinin azalmasına bağlı). Otonom sinir sistemi ve adrenal medulla yanıtlarında eksiklik, büyüme hormonu ve kortizol eksikliği vardır.

Diyabetteki hipoglisemi kısır döngüsü ve diyabette hipoglisemiye bağlı ani ölüm gelişimi Şekil 3 ve 4’de gösterilmiştir.

Sonuç:

Hipoglisemi diyabetiklerde sık görülen bir durumdur. İyi metabolik kontrol ve sağlıklı yaşam tarzı için (egzersize katılım gibi) önemli bir engeldir. Haftada >2 hipoglisemi epizodu kontrregülasyon kaybına yol açabilir (semptom farkındasızlığı). Ciddi hipoglisemi önemli bir prognostik göstergedir. Ciddi hipoglisemi epizodlarının %4-10’u fatal olabilir. Hipoglisemiye bağlı mortaliteden en sıklıkla kardiyak aritmiler sorumludur. Potansiyel ölümcül bir komplikasyon olması, diyabet tedavisi sırasında hipoglisemiden kaçınmanın önemini vurgulamaktadır.

Kaynaklar

1. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a Workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab, May 2013, 98(5): 1845-1859.
2. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. Diabetes Care, June 2010, 33(6): 1389-1394.
3. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. Diabetes, December 2008, 57:3169-3175.
4. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. Diabetes Care, September 2012, 35:1897-1901.
5. Arbelaez AM, Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes: prevalence, mechanisms, impact and prevention. International Diabetes

- Monitor 2009, 21(6):206-209.
6. Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: Mechanisms and implications. The American J Medicine, November 2011, 124(11):993-995.
7. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. Diabetes Care 2011 May, 34:S132-S137.
8. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care 2013, 36:894-900.
9. Simonyi G. Cardiovascular effects of hypoglycaemia in type 2 diabetes mellitus. Journal of Cardiovascular Disease 2014 April, 2:1-6.
10. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, et al. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function. Implications for rigorous glycemic control. Diabetes 2009, 58:360-366.
11. Yun JS, Kim JH, Song KH, Ahn YB, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: A 10-year follow-up study. Diabetes Care 2014, 37:235-241.

YENİ İNSÜLİN FORMÜLLERİ GÜNCEL UYGULADIĞIMIZ İNSÜLİNLERDEN İYİ Mİ?

Yard. Doç. Dr. Müge ÖZSAN, Doç. Dr. İhsan ÜSTÜN,
Prof. Dr. Cumali GÖKÇE

*Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD, HATAY*

Diyabet (DM), beta hücre yetmezliği-eksikliği- ve/veya insülin direnci ile meydana gelir. Bugün için kullandığımız mevcut tedavi yöntemleri bu fizyopatolojileri düzeltmeye yöneliktir. Tedavi alanında ortaya çıkan çok sayıda yeniliklere rağmen kan şekeri halen istenilen düzeyde kontrol edilememektedir. Tedavide en etkin yol olan insülinlerin yaygın bir şekilde kullanılmasına rağmen, toplumlarda glisemik kontrol yeterli düzeyde sağlanamamaktadır. İngiltere ve Almanya da insülin kullanan hastaların yapılan bir çalışmada hastaların %78'inin A1C değerinin %7 üzerinde olduğu tespit edilmiştir (1). Türkiye'de ise insülin kullanan diyabetiklerin A1C değeri %7' nin altında olanlar %26.4 olarak bulunmuştur (2).

Tip 2 DM' de zaman içerisinde ortaya çıkan beta hücrelerindeki kayıp, hastalığın ilerleyici seyrinden sorumludur (3). Hastalığın değişik dönemlerinde farklı tedavilere gereksinim olmakla birlikte zaman içerisinde tüm hastalar insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. İnsülin ile tedavi şemalarındaki ortak hedef fizyolojik insülin yanıtını taklit etmektir. Normal fizyolojide sürekli salgılanan bir bazal insülin ve öğün alımını takiben ortaya çıkan fizyolojik insülin salınım pikleri mevcuttur (4).

Her ne kadar insülin tedavisinde

hedef fizyolojiyi taklit etmek olsa da; hipoglisemi, hiperglisemi, kişiler arası insülinlerin etkinliğinde farklılıklar olması gibi nedenlerle tedavi güç olmakta ve istenmeyen etkiler ortaya çıkmaktadır. Örneğin; orta etkili NPH insülinin glarjin ve detemir ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, NPH insülin ile diğer iki insüline göre daha fazla hipoglisemi gözlenmiştir (5). Bazı insülinlerde daha az olmakla birlikte, bazal insülinler aynı kişide farklı enjeksiyonlarda farmakodinamik değişkenlik gösterirler (6). Bazı durumlarda tek doz bazal insülin günün ilerleyen saatlerindeki hiperglisemiyi engellemekte yetersiz kalır ve bu durum insülinin enjeksiyon sayısı artırılarak çözülebilir (7).

Tedavi olarak insülinin keşfi olan 1922' den sonra, 1946' da bugün halen kullanılan NPH insülin keşfedilmiş, teknolojik ilerlemelerle birlikte 1980' de rekombinant DNA teknolojisi ile geliştirilen ilk insülinlerin temelleri atılmıştır. Bu gelişmeler ışığında, bazal insülinlerle yaşanan sorunlar göz önüne alınarak ultra uzun etkili insülinler geliştirilmiştir. Bu insülinlerin etki süreleri kullanımda olan uzun etkili insülinlerden daha uzun olmakla birlikte, bir enjeksiyonla sabit, tahmin edilebilir glukoz düşürücü etkiye sahip olmaları beklenmektedir.

Ultra uzun etkili insülinler LY2605541-PEGylated LysB28

İnsülin lispro 5,8 kilodalton (kDa) ağırlığında peptid yapıda bir hormondur. Yirmi kDa ağırlığında polietilenglikolün (PEG) ürean bağı ile insülin lisproya bağlanmasıyla LY2605541-PEGylated LysB28 elde edilmiştir. PEG bağlantısıyla 4 kat artmış hidrodinamik çap bir yandan subkutan dokudan emilimi azaltırken bir yandan da renal klirensi azaltmaktadır.

Tip 1 DM' de bazal insülin olarak LY2605541 kullanılan bazal-bolus tedavi ile glarjin kullanılan bazal-bolus tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmada LY2605541 kullanılan grupta glisemik kontrol daha iyi iken, total hipoglisemide artış, nokturnal hipoglisemide azalma, kilo kaybı, azalmış bolus insülin ihtiyacı tespit edilmiştir (8). Bu yeni ultra uzun etkili insülinle karaciğer enzimlerinde orta derecede artış, gastrointestinal sisteme ait yan etkiler ve lipid profiline de normal sınırlar içerisinde olumsuz etkiler bulunmuştur. Bu bulgulardan yola çıkarak faz 3 çalışmaları planlanmıştır.

Tip 2 DM' de glarjin ile LY2605541' in karşılaştırıldığı faz 2 bir çalışmada her iki grupta benzer AKŞ ve A1C düzeyleri gözlenirken LY2605541 ile kilo kaybı, daha düşük nokturnal hipoglisemi oranı, karaciğer enzimlerinde normal aralıkta minimal artış, daha yüksek trigliserid değerleri bulunmuştur (9). Burada dikkat çekici olan durum insülin ile kilo alımı ve trigliserid azalması olurken, LY2605541 ile kilo kaybı ve trigliserid düzeyinin normal kalmasıdır. Bu durum LY2605541 için diğer bazal insülinlerden farklı bir etki mekanizması olabileceğini akla getirmektedir. Ekzojen uygulanan insan insülinlerinin aksine, LY2605541 endojen insüline benzer hepatik olumlu etkiler göstermiştir (10). Bu özellik ile mevcut insülinlerden kaynaklanan komplikasyonlar azaltılabilir. Sürekli glukoz monitörizasyonu ile yapılan çalışmada LY2605541 ile glarjine göre daha az miktarda glukoz değişkenliği, daha

az hipoglisemi, daha az hipoglisemide kalma süresi saptanmıştır (11). Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerin dahil edildiği bir diğer çalışmada ise daha önce bazal insülin alanlarda LY2605541 ile kilo kaybı olup BMI veya hipoglisemiden bağımsızdır.

U-300

U-300, U-100 (insülin glarjin)' e göre 3 kat daha konsantre formülasyona sahip ultra uzun etkili insülinidir. Azalmış volüm ile birlikte, subkutan dokuda azalmış yüzey alanı mevcuttur. Glarjine göre daha yavaş salınım gösterir. Daha düz olan farmakokinetik-farmakodinamik formülü dozdan bağımsızdır ve glukoz kontrolü enjeksiyondan sonra 36. saate kadar sürmektedir (13). Hızlı etkili insülin ve bazal insülin kullanan 807 Tip 2 DM' li hastada U-300'ün etkinlik ve güvenilirliğini U-100 ile karşılaştıran 6 aylık, çok merkezli, açık etiketli randomize bir çalışmada; U-300' ün U-100 ile benzer etkinlik ve daha az nokturnal hipoglisemi gösterdiği ortaya konulmuştur (14). U-300 ve U-100' ün değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise önceki araştırma ile uyumlu olarak benzer A1C ve APG düşüşü, daha az ve ciddi hipoglisemi, daha az kilo artışı saptanmıştır (15).

İnsülin Degludec

İnsülin degludec nötral, çözünür, ultra uzun etkili bazal insülin analogudur. İnsan insülininde bulunan B30' daki threonin aminoasidinin çıkartılarak ve B29' daki Lysine' e glutamik asit aracılığı ile yağ asidi (heksadekanedioik asit) bağlanarak oluşturulmuştur (16). Enjekte edildiğinde diheksamer halinde olan degludec'ten fenol bağı ayrılıp depo form olan multiheksamer forma, sonra da çinkonun ayrılmasıyla dimer forma dönüşerek emilim gerçekleşir.

Tip 2 DM' de 0,6 ve 0,8 IU/kg/gün dozunda etki süresi 42 saatten fazla olup insan insülinine benzer eliminasyona sahiptir ve ortalama yarılanma süresi 25 saat bulunmuştur (17). Tip 1 DM' de 2 yıl

sürekli degludec ve glarjin verilerek yapılan bir çalışmada degludec dozu daha düşük kullanılmış olup %25 daha az nokturnal hipoglisemi saptanmıştır (18). Tip 2 diyabetiklerle yapılan diğer bir çalışmada ise A1C sonuçları benzer konfirme edilmiş ve nokturnal hipoglisemi oranı daha düşük bulunmuştur (19). Degludec güvenlik verilerine baktığımızda, faz 3 çalışmalarına toplam 5500 hasta katılmış olup IGF-1 reseptörleri için düşük afinite ve düşük mitojenik aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir ve kilo alımının glarjine benzer olduğu bulunmuştur (20). Sonuç olarak; degludec düşük mitojeniteye sahip olan yeni bir formül olup yarılanma ömrü 25 saattir. Bu da, hergün günün herhangi bir saatinde uygulamaya imkan tanımaktadır, esnek kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Haftada 3 gün uygulama söz konusu olmakla birlikte bu konuda yeterli ve güçlü veri bulunmamaktadır. Detemir ve glarjin ile kıyaslandığında APG daha düşük, kilo alımı ise bu insülinlere benzerdir. Degludec-aspart formu da detemir, glarjin, bifazik asparta ile benzer etkilere sahiptir. Degludec ile hipoglisemi ve nokturnal hipoglisemi oranı detemir ve glarjine göre düşüktür. Ancak çalışmalara ağır hastaların alınmamış olması, klinik heterojenite, veri toplamadaki sorunlar, pik etkini bilinmemesi. bu konuda yaşanan ikilemlerin sebepleridir. Faz 3 çalışmaları devam eden degludec insülinin, kardiyovasküler verileri henüz yeterli değil ve FDA onayı yoktur.

LAPS İnsülin- HM12460A

Globulinin G4 fragmanına bağlanarak elde edilmiş haftada bir etkili rekombinant insan insülinidir. Ratlarda glarjine göre daha etkin ve stabil glisemik kontrol sağladığı gösterilmiştir. Düşük mitojenik aktiviteye sahiptir (21).

Çok hızlı etkili insülinler

Yakın zamanda hızlı etkili insülinlerin yerini alabilecek özelliklere sahiptirler. Yemek sonrası kan şekeri yükselmesini

önleyebilirler. Diyabetik olmayan bireylerde faz 1 insülin yanıtını taklit edebilmektedirler. Prandial kan şekeri yüksekliklerini ve gecikmiş hipoglisemileri kontrol edebilir ve böylece kilo artışı azaltabilirler. Bu grupta BIOD-090, 100, 123, 125 insülinler vardır. BIOD-090/100' de Zn şelasyonu (EDTA ile) insülinin heksamer oluşumunu önler ve stabilize eder (22). Agregasyonu önlemek için monomer yüzey yükleri sitrat ile önlenir. Bu insülinlerde lokal enjeksiyon intoleransı özellikle de ağrı en önemli sorundur. BIOD-125' de Ca ilavesi ile, BIOD-123' de MgSO4 ilavesi ile bu sorun aşılmaya çalışılmıştır.

Sonuç olarak; Yeni bazal insülinler (ultra uzun etkili), mevcut kullandığımız bazal insülinlere göre, hipoglisemi, nokturnal hipoglisemi, kilo kaybı, mitojenite, yan etki, kullanım kolaylığı ve diğer açılardan avantajlı olabilir. Yeni geliştirilen veya geliştirilmeye çalışılan kısa etkili insülinler ise fizyolojiyi taklit etme açısından halihazırda kullanılan insülinlere üstünlük sağlayabilirsede, fizyolojik insülin salınımını taklit etme konusunda yeni başka kısa ve uzun etkili insülinlere gereksinim olacaktır.

Kaynaklar

1. Gough S, Frandsen KB, Toft AD. Failure of Insulin Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Population-Based Study. ADA 2006, Abstract Number 477-P
2. Oğuz A, Yılmaz C, Hatemi H, Yılmaz T, Kamel N, Gedik O, İmamoğlu Ş. Glycemic Control of Turkish Adult Diabetic Patients. Turkjem 2008;12:50-4.
3. UKPDS. Diabetes 1995;44: 1249-1258
4. Kruszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti KG. Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. Diabetologia 1987;30:16-21.
5. Little S, Shaw J, Home P. Hypoglycemia rates with basal insulin analogs. Diabetes Technol Ther. 2011 Jun;13 Suppl 1:S53-64.
6. Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes.

- Diabetes. 2004 Jun;53(6):1614-20.
7. Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. *Diabet Med*. 2006 Aug;23(8):879-86.
8. Rosenstock J, Bergenstal RM, Blevins TC, Morrow LA, Prince MJ, Qu Y, Sinha VP, Howey DC, Jacober SJ. Better glycemic control and weight loss with the novel long-acting basal insulin LY2605541 compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a randomized, crossover study. *Diabetes Care*. 2013 Mar;36(3):522-8.
9. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF, Prince MJ, Qu Y, Sinha VP, Howey DC, Jacober SJ. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2140-7.
10. Moore MC, Smith MS, Sinha VP, Beals JM, Michael MD, Jacober SJ, Cherrington AD. Novel PEGylated basal insulin LY2605541 has a preferential hepatic effect on glucose metabolism. *Diabetes*. 2014 Feb;63(2):494-504.
11. Bergenstal RM, Rosenstock J, Bastyr EJ 3rd, Prince MJ, Qu Y, Jacober SJ. Lower glucose variability and hypoglycemia measured by continuous glucose monitoring with novel long-acting insulin LY2605541 versus insulin glargine. *Diabetes Care*. 2014 Mar;37(3):659-65.
12. Jacober SJ, Rosenstock J, Bergenstal RM, Prince MJ, Qu Y, Beals JM. Contrasting weight changes with LY2605541, a novel long-acting insulin, and insulin glargine despite similar improved glycaemic control in T1DM and T2DM. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Apr;16(4):351-6.
13. Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Tillner J, Jax T, Heise T, Becker R et al. New Insulin Glargine U300 Formulation Evens and Prolongs Steady State PK and PD Profiles During Euglycemic Clamp in Patients with Type 1 Diabetes (T1DM) ADA 2013, Abstract No:113-OR.
14. Riddle MC, Bolli GB, Ziemann M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home P. New Insulin Glargine Formulation: Glucose Control and Hypoglycemia in People with Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin. ADA 2013, Late Breaking Poster, 43-LB.
15. Yki-Jarvinen et al. An investigational new insulin U300: glucose control and hypoglycemia in people with type 2 diabetes on basal insulin and OADs (EDITION II). WDC 2013 OP-0075.
16. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res*. 2012 Aug;29(8):2104-14.
17. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Oct;14(10):944-50.
18. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones DL, Hansen CT, Rana A, Heller SR. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN®) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013 Nov;30(11):1293-7.
19. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, Rosenstock J, Endahl LA, Francisco AM, Hollander P. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1498-507.
20. Goldman-Levine JD, Patel DK, Schnee DM. Insulin degludec: a novel basal insulin analogue. *Ann Pharmacother*. 2013 Feb;47(2):269-77.
21. Sang Youn Hwang, In Young Choi, Jin Young Kim, Sung-Youb Jung, Dae Jin Kim, Young-Mi Lee, Young Hoon Kim, Michael Trautmann, Marcus Hompesch, Jeewoong Son, Se Chang Kwon. A Novel Very Long-Acting Insulin Analog (Hm12470) With Potential For Once-Weekly Dosing Has A Favorable Pk, Pd, And Mitogenic Profile. ADA 2014, Late Breaking Poster, 89-LB.
22. Krasner A, Pohl R, Simms P, Pichotta P, Hauser R, De Souza E. A review of a family of ultra-rapid-acting insulins: formulation development. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Jul 1;6(4):786-96. Review.

TİP 2 DİYABETES MELLİTUSTA UZUN DÖNEM İZLEM SONUÇLARI

Prof. Dr. Demet ÇORAPÇIOĞLU, Uz. Dr. Şule CANLAR
*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı*

GİRİŞ

Tip 2 diyabetes mellitus (DM) insüline duyarlılıkta azalma ve beta hücre fonksiyon kaybı ile giden ilerleyici hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir bozukluktur. Erişkinde en sık görülen diyabet tipidir (>%90). Tip 2 DM sıklığı obezitenin artması, fiziksel aktivitenin azalması gibi faktörlere bağlı olarak artmaktadır. Güncel prevalans değerleri bilinmemekle birlikte bu konuda yapılan tahminler hızlı artan diabet prevalansı için yetersiz kalmaktadır. Dünya'da tahminen 347 milyon insanı etkilemektedir (1). Ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışmasına göre erişkin toplumda diyabet sıklığının %13.7 olduğu görülmüştür (2). Tip 2 DM sık görülmesi, prevalansının katlanarak artması, yol açtığı komplikasyonlar, mortalite, sağlık bakım maliyeti ve psikososyal etkileri nedeniyle toplum sağlığı açısından önemli bir sorundur.

Tip 2 DM ciddi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabilmektedir. İngiltere'de diyabete atfedilen mortalite erkeklerde % 4,2, kadınlarda % 7,7 olarak belirlenmiştir. Tip 2 DM'li hastalarda ölümün major nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bu hastaların %60'ından fazlası miyokard infarktüsü veya stroke gibi nedenlerle hayatlarını kaybetmektedirler (3). Tip 2 diyabetli hastalarda daha önce yapılan çalışmalar iyi glisemik kontrol (HbA1c düzeyindeki düşüş) ile mikrovasküler

komplikasyonların azaldığını göstermiştir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda da glikozile hemoglobin A1c düzeyindeki %1'lik artışın kardiyovasküler olay riskini %18 artırdığını göstermiştir (4). Yine de makrovasküler komplikasyonlar üzerine iyi glisemik kontrolün etkisi belirsizdir. İyi glisemik kontrol ve düşük HbA1c düzeyinin kardiyovasküler riski azaltacağı hipotezi ile pek çok çalışma tasarlanmıştır. Bununla birlikte tip 2 DM'li hastalarda artan tedavi alternatif rejimlerine rağmen uzun dönemde iyi glisemik kontrolü devam ettirecek, hedef HbA1c düzeyini sağlayacak ve kardiyovasküler riski azaltacak mükemmel bir tedavi rejimi veya tedavi rejimleri bulunmamaktadır.

1. YOĞUN TEDAVİ&STANDART TEDAVİ

UKPDS 33(The United Kingdom Prospective Diabetes Study) randomize, prospektif ve çok merkezli bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Sonuçları 1998 yılında açıklanmıştır. Ortalama yaşları 54 olan, 3867 yeni tanı tip 2 diyabet hastası sülfonilüre ve/veya insülin ile yoğun tedavi ve geleneksel diyet tedavisi gruplarına randomize edilmişlerdir. Yoğun tedavi grubunda açlık plazma glukozunun 108 mg/dl'ye düşürülmesi hedeflenmiştir. Geleneksel tedavi grubunda hiperglisemik semptomlar varlığında veya açlık plazma glukozu 270 mg/dl üzerinde saptanması durumunda diyete oral antidiyabetik tedavi

eklenmiştir. Herhangi bir diyabet ilişkili sonlanım (ani ölüm, hipo-hiperglisemi nedenli ölüm, fatal-nonfatal miyokard infarktüsü, anjina, kalp yetmezliği, inme, böbrek yetmezliği, amputasyon, vitroz kanama, fotokoagülasyon gerektiren retinopati, körlük ve katarakt gelişimi), diyabet ilişkili ölüm (miyokard infarktüs nedeniyle ölüm, inme, periferel damar hastalığı, böbrek hastalığı, hipo veya hiperglisemi ve ani ölüm) ve tüm nedenli ölüm başlıca sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir. 10 yıllık izlemede, kardiyovasküler olaylar açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hipoglisemi atakları yoğun tedavi grubunda fazla görülmüştür ($p<0.0001$) (5).

UKPDS 80 çalışmasında UKPDS kohort grubunda hayatta kalan hastaların müdahale sonrası 10 yıllık izlem sonuçları raporlanmıştır. Erken dönemdeki iyi glisemik kontrolün uzun dönemde mikrovasküler faydalarının devam edip etmediği ve makrovasküler sonanımlar üzerine etkisi incelenmiştir. 10 yıllık izlem sonunda UKPDS'deki risk azalmalarına ilaveten yoğun tedavi grubunda diyabet ilişkili ölüm, miyokardiyal infarktüs ve herhangi bir nedenle ölüm oranında istatistiksel anlamlı azalma görülmüştür. Hastalar insülin-sulfonilüre ve metformin grubu olarak da alt gruplara ayrılarak analiz edilmiştir. Geleneksel tedavi grubundaki kilolu hastalar ile metformin grubu karşılaştırıldığında 10 yıllık izlem sonrasında diyabet ilişkili ölüm, miyokard infarktüsü ve herhangi bir nedenle ölüm oranı metformin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (6).

ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group) çalışmasında bilinen kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler risk faktörü olan tip 2 DM'li hastalarda yoğun tedavinin (hedef HbA1c $<6\%$) standart tedaviye (hedef HbA1c $7-7.9\%$) göre kardiyovasküler olay oranını azaltıp azaltmadığı

araştırılmıştır. Ortalama yaşları 62.2 ± 6.8 , diyabet süreleri 10 yıl ve HbA1c düzeyleri 8.1% olan 10.251 tip 2 diabet hastasını kapsayan randomize kontrollü bir çalışmadır. Birincil sonlanım noktaları olarak nonfatal miyokard infarktüsü veya inme veya kardiyovasküler nedenli ölüm belirlenmiştir. İki gruba benzer kardiyovasküler koruyucu müdahaleler uygulanmıştır. Yoğun tedavi alan grupta nonfatal miyokard infarktüs oranı standart tedavi grubundan daha düşük ($3.6\%-4.6\%$ $p:0.004$) saptanmakla birlikte kardiyovasküler nedenli ölüm oranı yoğun tedavi grubunda daha yüksek saptanmıştır ($2.6\%-1.8\%$ $p:0.02$). Yoğun tedavi grubunda hipoglisemi, kilo artışı ve sıvı tutulum oranı belirgin yüksek saptanmıştır. Mortalite artışı nedeniyle çalışma 3.5 yıllık izlemin ardından kesilmiştir. Mortalite artışının HbA1c hızla iyileştirme, tedavi rejim değişiklikleri, hipoglisemi oranı, çok çeşitli ilaçların kombine ve yüksek dozda kullanılması, çalışmaya alınan hastaların karakteristikleri gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma yüksek HbA1c düzeyine sahip yüksek riskli tip 2 diyabet hastalarında yoğun glisemik kontrolün daha önceden bilinmeyen zararlı etkisini göstermesi bakımından önemlidir (7).

ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) çalışması 2001-2003 yılları arasında izlenen 11.140 tip 2 diabet hastasını kapsayan, 5 yıllık izlem sonrası 2008 de sonuçları açıklanan randomize kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışma HbA1c değerini 6.5% altına düşürmenin major vasküler sonanımlar üzerine etkisi incelenmek üzere tasarlanmıştır. Randomize edilen hastalar, yoğun tedavi ve standart tedavi gruplarına ayrılmışlardır. Yoğun tedavi grubunda gliklazid, diğer oral hipoglisemik ajanlar ve insülin kullanılarak HbA1c düzeyinin 6.5% 'a düşürülmesi hedeflenmiştir.

Ortalama 5 yıllık izlem sonrası tüm nedenli ölüm, kardiyovasküler nedenli ölüm ve major makrovasküler olaylar açısından yoğun tedavi grubuyla standart tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ciddi hipoglisemi ve hipoglisemi atakları yoğun tedavi grubunda istatistiksel anlamlı olarak fazla görülmüştür ($p<0.001$)(8).

VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) çalışması %40'ı kardiyovasküler hastalığa sahip, diyabet yaşı ortalama 11.5 yıl olan tip 2 diyabetli hastaları kapsayan, ortalama 5.6 yıl izlem süresi olan, yoğun glukoz kontrolünün kardiyovasküler olaylar üzerine etkilerini inceleyen bir diğer çalışmadır. Birincil sonlanım noktaları olarak randomizasyon sonrası ilk major kardiyovasküler olay gerçekleşmesi, miyokardiyal infarktüs, inme, kardiyovasküler nedenli ölüm, konjestif kalp yetmezliği, vasküler hastalık nedenli cerrahi, inoperabl koroner arter hastalığı ve iskemik gangren nedenli amputasyon belirlenmiştir. Diğer önlenebilir kardiyovasküler risk faktörleri açısından iki gruba eşit şekilde tedavi uygulanmıştır (kan basıncı, lipid kontrolü, egzersiz, diyet ve eğitim) ve kontrendike olmayan hastalara asetilsalisilik asit önerilmiştir. Bu çalışmada da major kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler nedenli ölüm oranları açısından yoğun tedavi grubu ile standart tedavi grubu arasında fark gösterilememiştir. Hipoglisemik ataklar yoğun tedavi grubunda standart tedavi grubuna oranla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (9).

Tip 2 diyabet hastalarında yapılan bu dört büyük randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir metaanalizde yoğun tedavinin nonfatal-fatal miyokard infarktüsü, major kardiyovasküler olayları hafif azalttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler nedenli ölümler ve tüm nedenli ölümler açısından fark bulunamamıştır (10).

Tip 2 diyabet hastalarında sıkı glisemik kontrolün etkilerini araştıran 14 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir

metaanaliz ve derleme 2011 yılında Hemmingsen ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Tüm nedenli ölüm ve kardiyovasküler mortalite açısından olumlu etki görülmemiş olmakla birlikte yoğun tedavi grubunda nonfatal miyokard infarktüsü riskinin azaldığı görülmüştür (11). Diğer bir metaanalizde Mannucci ve arkadaşları da benzer sonuçlar olduğunu belirtmişlerdir (12). Benzer sonuçlar saptanan başka metaanalizler de yayınlanmıştır.

2- TEDAVİ REJİMİ

Tip 2 diyabet hastalarında tedavide kullanılan ajanlar glisemik kontrolü sağlamayı başarmakla birlikte bu ajanların uzun dönem kardiyovasküler etkileri bilinmemektedir. Bu amaçla pek çok çalışma yapılmıştır ve yeterli veri bulunmamaktadır.

UKPDS 34 çalışmasında UKPDS'de randomize edilen hastalardan hafif kilolu olanlar metformin ve diyet tedavisi olarak iki gruba ayrılmışlardır. İzlem sonunda diyabet ilişkili tüm sonlanımlar, diyabet ilişkili ölüm ve tüm nedenli ölüm oranları metformin grubunda istatistiksel anlamlı olarak az görülmüştür. İkincil bir analizde hafif kilolu hastalar metformin ve glibenklamid/klorpropamid veya insülin grubuna ayrılmışlardır. Diyabet ilişkili tüm sonlanımlar ve diyabet ilişkili ölüm oranları metformin grubunda daha az görülmüştür. Ayrıca sülfonilürelere erken dönemde metformin eklenmesinin tek sülfonilüre kullanımına göre diyabet ilişkili ölüm oranında azalma sağladığı görülmüştür (13). Geniş bir metaanalizde metforminin plasebo veya tedavisiz grupla kıyaslandığında kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı görülmüştür, ancak diğer bir aktif ilaçla karşılaştırıldığında bu etki görülmemiştir. Vaka kontrollü bir çalışmada da metformin-sülfonilüre kombinasyon tedavisinin tek başına sülfonilüre tedavisine kıyasla kardiyovasküler mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir(14).

Sulfonilüreler tip 2 diyabet tedavisinde tek başına veya kombine kullanımında güvenli bir seçenek olarak görülmekle birlikte anstabil anjina pektoris olan, akut miyokard infarktüsü geçiren veya elektif anjiyoplasti yapılacak hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (15).

PROactive(ThePROspectivepioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) çalışması bilinen makrovasküler hastalığı olan veya yüksek risk altında olan tip 2 diyabet hastalarında tiyazolidindionların kardiyovasküler sonuçları üzerine etkisini araştıran ilk çalışmadır. Prospektif randomize kontrollü bir çalışma olup hastalar pioglitazon ve plasebo grubu olarak ikiye ayrılmışlardır. Çalışmanın sonunda primer sonuç olarak bakılan tüm nedenli ölüm ve nonfatal miyokard infarktüsünün pioglitazon ile tedavi edilen grupta daha düşük olduğu görülmüştür ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (16). 34.5 aylık izlem sonrası değerlendirilen hastalarda ölüm ve MI oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Daha önce MI geçiren hastalarda tekrarlayan MI riskinin azaldığı görülmüştür (17). PROactive çalışması çok merkezli, 10 yıllık izlemi hedefleyen bir çalışmadır. İzlemin 6. yılında izlenen hastaların verileri analiz edilmiştir. Mortalite ve makrovasküler morbidite açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmadan elde edilen bu veri sanılanın aksine pioglitazonun artmış mortalite ve kardiyovasküler morbidite ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Pioglitazonun artmış kalp yetmezliği ile ilişkisi bilinmesine rağmen bu durumun daha önce tanı konulmamış kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda pioglitazonun direkt kardiyak fonksiyon üzerine etkisinden ziyade ödem etkisiyle hastalığın fark edilir hale gelmesine bağlı olduğu düşünülmüştür (18).

Karotid arter intima-media kalınlığı ölçümü kardiyovasküler hastalıkları öngören önemli bir belirteçtir. Tip 2 diyabet hastalarında kullanılan

antidiyabetik ajanların karotid arter intima-media kalınlığı üzerine etkilerini araştıran bazı çalışmalar yapılmıştır. Pioglitazon ve glimepridin karşılaştırıldığı bir çalışmada pioglitazonun karotid arter intima media kalınlık artışı üzerinde olumlu etkisi olduğu görülmüştür ve pioglitazon alanlarda kalınlık artış hızının azaldığı saptanmıştır (19).

PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) çalışmasında tip 2 diyabet tanısı olan hastalarda pioglitazon ve glimeprid tedavilerinin koroner ateroskleroz sürecine etkileri araştırılmıştır. Tip 2 DM tanısı ve koroner arter hastalığı olan 543 hastanın yer aldığı çok merkezli bir çalışmadır. Aterom hacim yüzdesi çalışmanın başında ve çalışma izlem süresi boyunca ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda pioglitazon grubunda aterom hacim yüzdesinde glimeprid grubuna göre anlamlı azalma görülmüştür. Araştırmacılar pioglitazonun koroner aterosklerozu geriletmediğini belirtmişlerdir (20).

Akarboz ile yapılan 7 çalışmayı içeren bir metaanalizde akarbozun plaseboya göre miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler olay riskini istatistiksel olarak anlamlı azalttığı görülmüştür (14). STOP NIDDM çalışmasında da yüksek riskli hastalarda oral glukoz tolerans testi yapılarak bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar saptanmıştır. Bu grupta akarboz tedavisinin plaseboya kıyasla primer olarak tip 2 DM gelişimine ikincil olarak da kardiyovasküler olay gelişimine etkisi araştırılmıştır. Akarbozun MI ve total kardiyovasküler olayları azalttığı görülmüştür (21).

Meglitinidlerin kardiyovasküler etkileri üzerinde yeterli çalışma bulunmamaktadır, bu nedenle bu grubun kardiyovasküler güvenilirliği konusunda net veri yoktur (14).

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri(DPP-4 inh.) tip 2 diyabet tedavisinde yeni

kullanılan oral ajanlardır. Saxagliptin selektif ve güçlü bir DPP-4 inh.'dür, başlangıç tedavisinde tek başına, metforminle kombine veya sülfonilüre, pioglitazona ek tedavi olarak kullanıldığı hastalarda kardiyovasküler etkileri araştırılmıştır. Kontrol grubuna kıyasla kardiyovasküler olayları artırmadığı görülmüştür (22). SAVOR çalışmasında saxagliptin plaseboyla karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım olarak kardiyovasküler ölüm, nonfatal MI ve nonfatal iskemik inme açısından karşılaştırıldığında plasebo ile benzer oranlar görülmüştür. Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranı saxagliptin grubunda istatistiksel olarak anlamlı fazla saptanmıştır (23). Bir diğer çalışmada ortalama yaşı 54, ortalama diyabet yaşı 3.5 yıl olan, %10'unda koroner arter hastalığı hikayesi olup %81'inde koroner arter hastalığı açısından ek risk faktörü olan hastalar sitagliptinin kardiyovasküler etkileri açısından araştırılmıştır. Çalışmada sitagliptin tedavisi plasebo veya sülfonilüre tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Sitagliptinin plaseboya göre major kardiyovasküler olayları artırmadığı görülmüştür. Sitagliptinin sülfonilüre ile karşılaştırıldığı 3 çalışmanın alt analizinde major kardiyovasküler olay insidansı sitagliptin grubunda daha az görülmüştür (24).

EXAMINE (EXamination of Cardiovascular Outcomes with AlogliptIN versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome) çalışmasında akut koroner sendrom ile gelen tip 2 diyabet hastalarında alogliptin plasebo ile karşılaştırılmıştır. Alogliptinin plaseboya kıyasla major istenmeyen kardiyovasküler olayları artırmadığı görülmüştür (25).

Glukagon like peptid-1 analoglarının kardiyovasküler etkilerine yönelik hayvan modellerinde yapılmış çalışmalar bulunmakla birlikte yeterli veri bulunmamaktadır. Bir GLP-1 analogu olan liraglutidin kardiyovasküler etkilerini

araştırmaya yönelik tasarlanan LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) çalışması devam etmektedir (26).

3-GLİSEMİK KONTROL DIŞI MÜDAHALELER

Tip 2 DM tedavisinde sadece iyi glisemik kontrolün sağlanması uzun dönem kardiyovasküler sağkalım için yeterli olmamaktadır. Tip 2 diyabeti olan hastalar sistemik olarak değerlendirilmelidir. Glisemik kontrol dışı müdahalelerin makrovasküler komplikasyonlar üzerine etkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır.

UKPDS 36 prospektif, gözlemsel bir çalışmadır. UKPDS kohortundaki tip 2 diyabet tanısı olan hastalarda kan basıncı düşürmeye yönelik müdahalelerin kardiyovasküler sonlanımlar üzerine etkisi incelenmiştir. Sistolik kan basıncındaki 10 mmHg'lık düşme diyabet ilişkili herhangi bir sonlanımı %12 ($p<0.0001$), diyabet ilişkili ölümü %17 ($p<0.0001$) ve tüm nedenli ölümleri %12($p<0.0001$) azaltmıştır (27).

HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) çalışmasında 3577 diyabetik birey ramipril ve plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Yaklaşık 4.5 yıllık izlem sonrasında ramipril alan hastalarda miyokardiyal infarktüs, kardiyovasküler ölüm ve stroke primer sonlanımlarında istatistiksel anlamlı %25 azalma saptanmıştır (28).DM olgularında vasküler olayların primer profilaksisi için asetilsalisilik asit(ASA) kullanımının etkinliği henüz net değildir. 2.539 tip 2 DM olgusunun dahil edildiği bir çalışmada düşük doz ASA kullanan olguların (81 veya 100 mg/dL) %13.6'sında 4.37 yıllık bir izlem süresi sonrasında kardiyovasküler olay gözlenirken, ASA kullanmayan grupta bu oran %17.0 bulunmuştur (29).

STENO-2 çalışmasında tip 2 diyabetli ve mikroalbüminüri olan 160 olguda, ortalama 7.8 yıl boyunca yoğun (risk faktörü modifikasyonu ve en az bir statin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü,

anjiotensin reseptör blokörü veya antitrombosit tedavi) ve standart tedavi kullanımı karşılaştırıldığında yoğun tedavi uygulanan olgularda kardiyovasküler risk %60 azalırken, inme sayısının 30'dan 6'ya düştüğü gözlenmiştir (30).

HPS (Heart Protection Study) çalışmasında, yüksek risk altındaki DM olgularında mevcut tedaviye statin eklenmesinin (LDL < 100 mg/dL veya 70 mg/dL seviyeleri hedeflenecek şekilde), majör kardiyovasküler olay görülme insidansında %24'lük bir azalma sağladığı bildirilmiştir (%19-28) (31).

CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) çalışması çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Daha önce bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan ve başlangıç LDL kolesterolü yüksek olmayan hastalarda atorvastatin plasebo ile karşılaştırılmıştır. Atorvastatin grubunda majör kardiyovasküler olaylarda %37 önemli azalma saptanmıştır (32).

4- KARDİYOYASKÜLER KORUYUCU ÖNLEMLER

Amerikan Diyabet Derneği 2014'te yayınladığı rehberde tip 2 diyabet tanısı ile izlenen bireylerde bir dizi koruyucu amaçlı önlemler bildirmiştir. Her rutin muayenede kan basıncı ölçümünün yapılması, yüksek saptanması durumunda diğer bir gün ölçümün tekrarlanması önerilmektedir (kanıt düzeyi B). En az yılda bir kez açlık lipid profili bakılmalıdır (kanıt düzeyi B).

Artmış kardiyovasküler riski olan (10 yıllık risk > %10) tip 2 diyabet hastalarında primer koruma amaçlı asetilsalisilik asit (75-162 mg/gün) tedavisinin antiagregan tedavi olarak başlanması önerilmektedir. Ayrıca en az bir majör risk faktörü olan 50 yaş üstü erkekler ve 60 yaş üstü kadınlar da bu gruba dahil edilmelidir (kanıt düzeyi C).

Sigara ve tütün ürünleri kullanımının kesilmesi hastaya muhakkak önerilmelidir (kanıt düzeyi A).

Asemptomatik hastalarda risk faktörleri iyi değerlendirildiği takdirde rutin kardiyovasküler hastalık taraması önerilmemektedir. Tipik veya atipik kardiyak semptomları olan veya anormal istirahat EKG bulgusu olanlar ileri veya invazif kardiyak değerlendirmeye uygun adaydırlar. Diğer hastalarda noninvazif testler ile değerlendirme yapılmasının faydası konusunda ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (32).

SONUÇ

Tip 2 DM tedavisinde kardiyovasküler sonuçlarını inceleyen, farklı hasta alt gruplarında tasarlanmış, farklı tedavi modalitelerini araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar tedavinin çok yönlü düşünülmesi gereken, bireyselleştirilen ve hastanın değişen durumuna göre modifiye edilmesi gereken bir rejim olduğunu göstermektedir. Sadece glisemik kontrolün yeterli olmadığı ve tüm kardiyovasküler riskleri bireysel olarak değerlendirip, tedavinin planlanıp sürdürülmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

Kaynaklar

1. Diabetes Fact Sheet. WHO Media Centre Website .2013
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013 Feb;28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5
3. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB Sr, Pencina MJ, Vasan RS, Meigs JB, Levy D, Savage PJ. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. Circulation. 2007 Mar 27;115(12):1544-50. Epub 2007 Mar 12.
4. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2004 Sep 21;141(6):421-31.

5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
8. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Zeeuw D, Joshi R. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
9. William Duckworth, M.D., Carlos Abraira, M.D., Thomas Moritz, M.S., Domenic Reda, Ph.D., Nicholas Emanuele, M.D., Peter D. Reaven, M.D., Franklin J. Zieve, M.D., Ph.D., Jennifer Marks, M.D., Stephen N. Davis, M.D., Rodney Hayward, M.D., Stuart R. Warren, J.D., Pharm.D., Steven Goldman, M.D., Madeline McCarren, Ph.D., M.P.H., Mary Ellen Vitek, William G. Henderson, Ph.D., and Grant D. Huang, M.P.H., Ph.D. for the VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-139 January 8, 2009 DOI: 10.1056/NEJMoa0808431
10. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Nov;52(11):2288-98. doi: 10.1007/s00125-009-1470-0. Epub 2009 Aug 5.
11. Bianca Hemmingsen, PhD student, Søren S Lund, physician, Christian Gluud, chief physician and head of department, Allan Vaag, professor, Christina Hemmingsen, research assistant, Jørn Wetterslev, chief physician. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d6898> (Published 24 November 2011)
12. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Nov;19(9):604-12. doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.021. Epub 2009 May 8.
13. UKPDS group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
14. Emily Weidman-Evans, Steven M Metz, and Jeffery D Evans. Cardiovascular risks and benefits with oral drugs for Type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 7(2), 225-233(2014)
15. J J Meier, B Gallwitz, W E Schmidt, A Mügge, and Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? *Heart*. 2004 Jan; 90(1): 9-12.
16. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.
17. Erland Erdmann, MD, FESC, FACC, John A. Dormandy, FRCS, DSc, Bernard Charbonnel, MD, Massimo Massi-Benedetti,

- MD, Ian K. Moules, BSc (Hons), Allan M. Skene, PhD .The Effect of Pioglitazone on Recurrent Myocardial Infarction in 2,445 Patients With Type 2 Diabetes and Previous Myocardial Infarction. Results From PROactive (PROactive 05) J Am Coll Cardiol. 2007;49(17):1772-1780.
18. Ralph A. DeFronzo, M.D., Devjit Tripathy, M.D., Ph.D., Dawn C. Schwenke, Ph.D., MaryAnn Banerji, M.D., George A. Bray, M.D., Thomas A. Buchanan, M.D., Stephen C. Clement, M.D., Robert R. Henry, M.D., Howard N. Hodis, M.D., Abbas E. Kitabchi, M.D., Ph.D., Wendy J. Mack, Ph.D., Sunder Mudaliar, M.D., Robert E. Ratner, M.D., Ken Williams, M.Sc., Frankie B. Stentz, Ph.D., Nicolas Musi, M.D., and Peter D. Reaven, M.D. for the ACT NOW Study Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance N Engl J Med 2011; 364:1104-1115 March 24, 2011
19. Theodore Mazzone, MD; Peter M. Meyer, PhD; Steven B. Feinstein, MD; Michael H. Davidson, MD; George T. Kondos, MD; Ralph B. D'Agostino, PhD; Alfonso Perez, MD; Jean-Claude Provost, MD; Steven M. Haffner, MD Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 DiabetesA Randomized Trial JAMA. 2006;296(21):2572-2581. doi:10.1001/jama.296.21.joc60158.
20. Steven E. Nissen, MD; Stephen J. Nicholls, MBBS, PhD; Kathy Wolski, MPH; Richard Nesto, MD; Stuart Kupfer, MD; Alfonso Perez, MD; Horacio Jure, MD; Robert De Larochellière, MD; Cezar S. Staniloae, MD; Kreton Mavromatis, MD; Jacqueline Saw, MD; Bo Hu, PhD; A. Michael Lincoff, MD; E. Murat Tuzcu, MD; for the PERISCOPE Investigators Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 DiabetesThe PERISCOPE Randomized Controlled Trial JAMA. 2008;299(13):1561-1573. doi:10.1001/jama.299.13.1561.
21. Chiasson, J-L, Josse, RG, Gomis, R (2003) Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. The STOP-NIDDM Trial Research Group. JAMA 290: pp. 486-94
22. Michael E Cobble and Robert Frederick Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data Cardiovascular Diabetology 2012, 11:6
23. Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Jaime Davidson, M.D., Boaz Hirshberg, M.D., Peter Ohman, M.D., Robert Frederick, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Elaine B. Hoffman, Ph.D., Matthew A. Cavender, M.D., M.P.H., Jacob A. Udell, M.D., M.P.H., Nihar R. Desai, M.D., M.P.H., Ofri Mosenzon, M.D., Darren K. McGuire, M.D., Kausik K. Ray, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., and Itamar Raz, M.D. for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus N Engl J Med 2013; 369:1317-1326
24. Samuel S Engel, Gregory T Golm, Deborah Shapiro, Michael J Davies, Keith D Kaufman and Barry J Goldstein Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis Cardiovascular Diabetology 2013, 12:3
25. William B. White, MD , , George L. Bakris, MD, Richard M. Bergenstal, MD, Christopher P. Cannon, MD, William C. Cushman, MD, Penny Fleck, BS, Simon Heller, MD, Cyrus Mehta, PhD, Steven E. Nissen, MD, Alfonso Perez, MD, Craig Wilson, PhD, Faiez Zannad, MD, PhD EXamination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE) : A cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome American Heart Journal Volume 162, Issue 4, October 2011, Pages 620–626.e1
26. Francisco Kerr Saraiva, Andrei C Sposito Cardiovascular effects of Glucagon-like peptide 1(GLP-1) receptor agonists Cardiovascular Diabetology 2014, 13:142
27. Adler, A.I., Stratton, I.M., Neil, H.A. (2000) Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 321: pp. 412-9
28. Gerstein HC Diabetes and the HOPE study: implications for macrovascular and microvascular disease. Int J Clin Pract Suppl. 2001 Jan;(117):8-12.
29. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T,

- ve ark. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134–2141.
30. Peter Gæde, M.D., Pernille Vedel, M.D., Ph.D.et al. 'Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with type 2 Diabetes' NEJM 2003; 348;5
31. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7–22.
32. Standards of Medical Care in Diabetes 2014 Diabetes Care Volume 37, Supplement 1, January 2014.

GEBELİKTE İNSÜLİN STRATEJİSİ

Prof. Dr. Engin GÜNEY

*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Gebelikte diyabet prevalansı giderek artmaktadır. Bu olguların büyük bölümünü gestasyonel diyabet oluştururken geri kalanı pregestasyonel diyabetik olgulardan oluşmaktadır. Pregestasyonel diyabet, gebelikten önce tanı almış tip 1 ve tip 2 diyabetik hastaları kapsar. Gestasyonel diyabet ise uzun süredir ilk olarak gebelikte ortaya çıkan ya da tanı konan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Ancak gestasyonel diyabet, beta hücre rezervinin plasental hormonların neden olduğu insülin direncini dengeleyemediği gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkar. Diyabetojenik plasental hormonların etkisiyle karbonhidrat intoleransı oluşur ve postprandiyal hiperglisemi görülür. Buna karşın obezitenin de artışı ile birlikte tip 2 diyabet ortaya çıkma yaşının giderek düşmesi nedeniyle, gebelikte tanı konmamış tip 2 diyabet ile karşılaşma oranları giderek artmaktadır¹. Bu nedenle yeni yaklaşımda risk faktörleri olan kadınlarda gebelik başlangıcındaki ilk görüşmede standart kriterlere göre tanısal testler uygulanması ve diyabet saptanan kadınların tip 2 diyabetik olarak tanımlanması, buna karşın gestasyonel diyabet tanımının ise 2. veya 3. trimesterde ilk kez diyabet saptanan kadınlar için kullanılması önerilmektedir².

Gebelikte diyabetin yol açtığı sorunlar Gebelikte diyabete yaklaşımda en önemli nokta, burada korunması gereken 2 hedefin olmasıdır. Diyabetik hastalarda yaşam boyu devam etmesi gereken

öncelikli hedef komplikasyonların önlenmesidir. Gebelik sırasında diyabetik retinopati, nefropati, gastroenteropati gibi komplikasyonların seyrinde olumsuz gelişmeler olmaktadır. Diyabetik nefropati ile ilişkili olarak albümin atılımında artış görülürken, retinopati olan hastalarda retinopatinin derecesi ile doğru orantılı olarak proliferatif retinopatiye ilerleme görülebilir³. Diyabetik gebelerin diyabetin olumsuz etkilerinden korunması hedeflenirken, gebelikte fetusun korunması öncelikli hedef haline gelmektedir.

Diyabetik kadınların bebeklerinde perinatal mortalite artmıştır. Bu artıştan büyük oranda konjenital malformasyonlar sorumludur. Genel popülasyonda konjenital malformasyon riski %2 iken pregestasyonel diyabette %5-9 olduğu bildirilmiştir⁴. En sık karşılaşılan malformasyonlar kaudal regresyon, spina bifida, anensefali, mikrosefali, kardiyak anomaliler (büyük damarların transpozisyonu, ventriküler septal defekt, atrial septal defekt), anal/ rektal atrezi, renal anomaliler (agenezi, kistik böbrek, çift üreter) ve situs inversustur. Malformasyonlar özellikle ilk 6-8 haftadaki yüksek glukoz düzeyleri ile ilişkilidir. Malformasyonların saptanmasında düzenli ultrasonografik değerlendirmelerin önemi açıktır. Spontan abortus, polihidramnios ve preeklampsi riski de diyabetik hastaların gebeliklerinde artmıştır⁵.

Diyabetin yol açtığı önemli bir sorun da makrozomidir. Maternal hiperglisemi, fetal hiperglisemiye yol açar, bunun sonucunda fetal pankreatik hiperplazi ve fetal hiperinsülinemi ortaya çıkar ve süreç fetal adipozite artışı ile sonuçlanır. Makrozomi, doğum travması riskinde artış ve neonatal hipoglisemi gibi sorunların artışı ile birlikte seyreder. Fetal dönemde yaşanan bu süreçler bebeğin ilerideki yaşamında obezite ve diyabet gibi metabolik sorunlar yaşama riskinin de artmasına yol açmaktadır⁶. Dolayısıyla gebelik sürecinde alınan önlemlerin gerçek anlamda bir primer koruma olduğu unutulmamalıdır.

İyi glisemik kontrolün sağlanması ile gebelik sürecinde diyabete bağlı ortaya çıkan sorunların önlenemediği ortaya konmuştur. 555 tedavi edilmeyen GDM olgusu, 1110 tedavi edilen GDM olgusu ve 1110 diyabetik olmayan gebe kadını içeren bir çalışmada makrozomi ve metabolik komplikasyonların tedavi edilmeyen GDM olgularında tedavi edilen olgulara oranla % 200-400 arttığı buna karşın tedavi edilen GDM olguları ile diyabetik olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir⁷. Gestasyonel diyabette tedavinin perinatal komplikasyonlar üzerine etkisinin incelendiği bir başka çalışmada rutin izleme yapılan grupta herhangi bir perinatal komplikasyon görülme oranı %4 iken, tedavi uygulanan grupta bu oran %1 olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur⁸. Bu ve benzeri çalışmaları içeren bir meta-analizde de gestasyonel diyabette tedavinin olumlu etkisi net olarak ortaya konmuştur⁹.

Tanı yaklaşımları

Bu nedenle gestasyonel diyabetin saptanması ve tedavi edilmesi büyük önem taşır. Tanıya yönelik olarak 2 farklı yaklaşım uygulanmaktadır. İlk yaklaşım 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanmasını önermektedir¹⁰. Bu testte

açlık: 92 mg/dl, 1. saat: 180 mg/dl ve 2. saat: 153 mg/dl veya daha yüksek glukoz düzeylerinden en az birinin saptanması ile GDM tanısı konmaktadır. Bu değerler hiperglisemi ve olumsuz gebelik sonuçları ilişkisinin incelendiği geniş kapsamlı çalışmaya (HAPO) dayanılarak belirlenmiştir¹¹. Bu yaklaşımla GDM tanısının diğer yaklaşıma göre %5-6'dan %15-20'ye varan oranlarda artacağı ve bu yüzden maliyet ve medikal uygulamalarda artışa yol açacağı öngörülmektedir. Buna karşın bu olguların büyük bölümünün yaşam tarzı değişikliği ile kontrol altına alınabileceği, bu nedenle ciddi bir maliyet artışına yol açmadan olumsuz sonuçların azalmasını sağlayacağı düşünülmektedir. İkinci seçenek ise 2 basamaklı yaklaşımdır. Bu uygulamada açlık gerekmeden verilen 50 gr glukozdan 1 saat sonra glukoz düzeyi 140 mg/dl (bazı kılavuzlara göre 130 mg/dl) üzerinde saptandığında 100 gr OGTT uygulanır. Açlık: 95 mg/dl, 1. saat: 180 mg/dl, 2. saat: 155 mg/dl ve 3. saat: 140 mg/dl veya daha yüksek glukoz düzeylerinden en az ikisinin saptanması ile GDM tanısı konur. Her iki yaklaşımda testlerin 24-28. haftalarda uygulanması önerilmektedir².

Tedavi yaklaşımları

Hem GDM tanısı konan hastalar, hem de pregestasyonel diyabette yaşanabilecek olası sorunların önlenmesi için tedavi hedeflerine ulaşmak çok önemlidir. Açlık kan şekerinin 95 mg/dl, 1. saat tokluk kan şekerinin 140 mg/dl, 2. saat tokluk kan şekerinin 120 mg/dl ve A1C'nin %6.0'nın altında olması hedeflenmelidir. A1C ölçümleri gebelik sürecinde normalden daha sık aralıklarla, genel olarak ayda bir yapılmalıdır. Ancak gebeliğe bağlı eritrosit turnover artışı nedeniyle A1C düzeylerinin düşmesi ve A1C'nin glisemik dalgalanmayı göstermede yetersiz olması nedeniyle A1C ölçümleriyle yetinilmemeli, mutlaka hastanın sık kan şekeri ölçümü yapması sağlanmalıdır¹². Bu izlemde açlık glukoz düzeyleri yanı

sıra postprandiyal 1. saat glukoz düzeyi ölçümleri tercih edilmelidir.

Bunun yanı sıra, pregestasyonel diyabette yaşanacak sorunların önlenmesi için gebelik çağında olan diyabetik hastalar planlı gebelik için bilinçlendirilmelidir ve gebelik öncesinde glisemik kontrol sağlandığından emin olunmalıdır. Gebelik öncesi A1C düzeyinin %7'nin altında olması önerilmektedir. Gebelik öncesi planlama malformasyon oranını anlamlı düzeyde azaltır. Planlı gebeliklerde %1-1.7, plansız gebeliklerde ise %1.4-10.9 konjenital malformasyon görüldüğü bildirilmiştir. Ancak halen gebeliklerin 2/3'ünün plansız olarak gerçekleştiği unutulmamalıdır¹³. Oral antidiyabetik kullanan tip 2 diyabetiklerde gebelik planlandığında insülin tedavisine geçilmelidir. Plansız gebeliklerde de gebelik saptandığında hemen insülin başlanmalıdır. Gestasyonel diyabetik hastalarda ise tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz programı ile glisemik kontrol sağlanamadığında insülin tedavisi uygulanmalıdır. Tip 1 diyabetik hastalarda mutlaka yoğun insülin tedavisi uygulanması gerekirken, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabette kan şekeri düzeylerine göre bazal insülin ya da bifazik insülin seçenekleri de uygulanabilmekle birlikte bu hastalarda da yoğun insülin tedavisi en uygun strateji olarak kabul edilmektedir.

Gebe diyabetiklerde uygulanması gereken beslenme programında kalori planlaması yanı sıra diyet içeriğinin düzenlenmesi gereklidir. Diyabetik gebenin alması gereken kalori miktarı obezlerde 24 kcal/kg, obez olmayan diyabetiklerde ise ilk trimesterde 30 kcal/kg ve ikinci trimesterden itibaren 35 kcal/kg (ideal kilo) olarak hesaplanmalıdır. Bu kalorisinin % 45-50'si karbonhidrat, % 18-20'si protein ve % 30-35'i yağ olarak verilmelidir¹⁴. Egzersiz programında ise başta yürüyüş olmak üzere aerobik egzersizler tercih edilmelidir. Gestasyonel diyabet tanısı konan hastaların %70-85'i

medikal beslenme ve egzersiz uygulaması ile kontrol altına alınabilir. Metforminin gebelikte kullanımı ile ilişkili olarak etkinlik ve güvenliğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır¹⁵. Ancak plasentayı geçtiği ve uzun dönem güvenlik verileri olmadığı için halen yaşam tarzı değişiklikleri ile glisemik kontrol sağlanamayan gebelerde insülin uygulanması önerilmektedir.

İnsülin stratejisi

İnsülinin keşfinden önce bildirilen 100'den az diyabetik kadının sonuçlarına bakıldığında anne mortalitesinin %30, bebek mortalitesinin %90'ın üzerinde olduğu görülmektedir¹⁶. İnsülinin keşfinden sonra bu sonuçlar dramatik olarak değişmiştir. Zaman içinde insülinin uygulama yöntemlerindeki gelişmeler daha iyi sonuçlara ulaşılmasını sağlamıştır. Yoğun insülin tedavisi ile daha iyi glisemik kontrol sağlandığı bilinmektedir. Yoğun insülin tedavisi multipl doz insülin ya da sürekli cilt altı insülin infüzyonu şeklinde uygulanabilir. Uygun hastalarda sürekli cilt altı insülin infüzyonu uygulanması önerilmekle birlikte, randomize kontrollü çalışmalarda, multipl doz insülin ve sürekli cilt altı insülin infüzyonu arasında glisemik kontrol ve fetal sonuçlar açısından fark saptanmamıştır. Bu nedenle en yaygın kullanılan yöntem günde 3 kez öğün öncesi kısa etkili insülin ve günde bir ya da iki kez orta-uzun etkili insülin uygulanmasıdır.

Öğün öncesi insülin olarak kristalize (regüler) insülin ve bazal insülin olarak NPH insülin uzun süredir güvenle kullanılmaktadır. Kristalize insülinin etkisi 30-60 dakikada başlar, maksimum etkiye 2-4 saatte ulaşır ve etkisi 5-8 saat sürer. NPH insülinin ise etkisi 1-3 saatte başlar, 8 saatte maksimum etkiye ulaşır ve etkisi 12-16 saat kadar devam eder.

Bunların yanı sıra insülin analoglarının gebelikte kullanılması ile ilgili olarak da giderek artan sayıda çalışmalar yayınlanmaktadır ve gebelikte etkinlik ve özellikle güvenlik verileri yayınlandıkça giderek daha fazla kullanım

alanı bulmaktadır. Kısa etkili insülin analoglarının etkileri 15 dakikada başlar, maksimum etkiye 30-90 dakikada ulaşır ve etkisi 3-5 saat sürer. Regüler insülinle kan şekeri regüle olan kadında kısa etkili insülin analoguna geçilmesinin olumlu katkı sağladığına ilişkin veri yoktur. Ancak kısa etkili insülin analoglarının postprandiyal glisemik kontrol üzerinde daha olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Hipoglisemi riskinin daha az olması da önemli bir avantaj oluşturmaktadır. İnsülin lispro ve insülin aspartla yapılan çalışmalarda gebelikte etkin ve güvenli oldukları görülmüştür^{17,18}. İnsülin glulizinin gebelikte kullanımı ile ilişkili veriler ise yetersizdir. Uzun etkili insülin analoglarının gebelikte kullanımı ile ilgili bilgiler de giderek artmaktadır. Uzun etkili insülin analoglarının etkisi 1 saatte başlar, belirgin bir pik yapmadan 20-26 saat kadar süren etki gösterir. Uzun etkili insülin analogları ile nokturnal hipoglisemi görölme riski daha düşüktür. Bu da bazal insülin dozunun daha iyi düzenlenmesi sonucu daha iyi açlık kan şekeri düzeyleri elde edilmesine katkı sağlar. İnsülin detemir ile NPH insülin karşılaştırmasında fetal sonuçlarda fark saptanmamıştır¹⁹. İnsülin glarjinin gebelikteki sonuçları ile ilgili olarak ise yeterli veri yoktur. Regüler insülin, NPH insülin, insülin lispro, insülin aspart ve insülin detemirin gebelik kategorisi B iken insülin glulilizin ve insülin glarjinin gebelik kategorisi C olarak değerlendirilmiştir.

İnsülin gereksinimi gebeliğin 3-7. haftalarında artabilir ancak 7-15. haftalarda azalma görölür. Bu nedenle genel olarak ilk trimestrda insülin dozlarında azalma olur. Buna karşın 2. trimestrda insülin direnci nedeniyle insülin dozlarının haftada bir ya da 2 haftada bir artırılması gerekir. İnsülin gereksinimi 35. haftaya kadar giderek artar. Tip 1 diyabetiklerde 35. haftadaki insülin gereksinimi (yaklaşık 1.0 U/kg/gün) gebelik öncesi gereksinimin yaklaşık 2 katı kadardır. Tip 2 diyabetiklerde ise genellikle daha fazla insülin gereksinimi

vardır (yaklaşık 1.5-2 U/kg/gün). Bazal ve preprandiyal insülin dozları kan şekeri izlemine göre düzenlenir ve değışkenlik gösterir. Ancak gebelikte genel olarak bazal insülin gereksiniminin daha az, öğün öncesi insülin dozlarının daha fazla olduğu görölmemektedir. İnsülin gereksiniminin azalması sonucu tip 1 diyabetiklerde ilk trimestrda hipoglisemi riski artar ve sık hipoglisemi intrauterin gelişme geriliğine yol açabilir. Doğum sonrası insülin direncinin kısa süreli olarak artmasına karşın, 1-2 haftada hızla düzelir ve insülin dozlarının hemen azaltılması gerekir. Tip 2 diyabetiklerde glisemik kontrol sağlanması tip 1 diyabetiklere göre daha kolay olmasına karşın, hipertansiyon ve eşlik eden diğer komorbiditeler tip 2 diyabetiklerin de tip 1 diyabetikler kadar bazen daha yüksek risk taşımalarına yol açar²⁰. Bu nedenle kilo kontrolüne özellikle tip 2 diyabetiklerde çok önem verilmelidir.

Sonuç olarak, gebelikte insülin stratejisi belirlenirken diyabetin tipi ve kan şekeri düzeyleri belirleyici olsa da genel olarak yoğun insülin tedavisi uygulanmalıdır. Uygulanan tedavide önemli olan sık kan şekeri ölçümü ile insülin dozunun düzenlenmesi ve iyi glisemik kontrolün sağlanması sonucu gebelikte diyabetin neden olacağı sorunların önlenmesidir. Ancak pregestasyonel diyabette komplikasyon riskini azaltmak için gebelik çağında olan Tip 1 ve tip 2 diyabetiklerin planlı gebelik için bilinçlendirilmesine özel önem verilmelidir ve gebelik öncesi (ya da gebe ilk görüldüğünde) yoğun insülin tedavisine geçilmelidir. Bunun yanı sıra gebelik planlandığında gebelikte kontrendike olan ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri ve statinler gibi ilaçlar kesilmelidir. Ayrıca çoğu gebeliğin plansız olduğu göz önüne alınarak, gebe kalma potansiyeli olan hastalarda ilaç seçimleri gebelikteki riskleri dikkate alınarak yapılmalıdır. Pregestasyonel diyabette doğum sonrasında genellikle gebelik öncesi

tedaviye geri dönülür. GDM olgularında ise doğumdan 6-12 hafta sonra ve risk faktörlerine göre 1-3 yılda bir tanısal değerlendirme yapılmalı ve tip 2 diyabet gelişme riskini azaltmak için yaşam tarzı değişikliğine önem verilmelidir²¹.

Kaynaklar

1. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008;31:899-904.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2015*. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl.1):S8-S16.
3. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Metabolic control and progression of retinopathy: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995;18:631-637.
4. Greene MF. Prevention and diagnosis of congenital anomalies in diabetic pregnancies. *Clin Perinatol* 1993;20:533-547.
5. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al. Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Optimal glycemic control, preeclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes Care* 2011;34:1683-1688.
6. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208-2211.
7. Langer O, Yogeve Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:989-997.
8. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-2486.
9. Horvath K, Koch K, Jeitler K, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1395.
10. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-682.
11. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
12. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2015*. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl.1):S77-S79.
13. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-1079.
14. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diyabet ve gebelik. *Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu* 2014;154-159.
15. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585.
16. Negrato CA, Montenegro Junior RM, et al. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012;56:405-414.
17. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-1427.
18. Hod M, Damm P, Kaaja R, et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:186.e1-7.
19. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2012-2017.
20. Clausen TD, Mathiesen E, Ekbohm P, et al. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:323-328.
21. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25: 1862-1868.

BARİYATRİK CERRAHİ SONRASI İNSÜLİN SALGISI VE BETA-HÜCRE FONKSİYONU

Prof. Dr. Ş. Erol BOLU
Ataşehir Memorial -İSTANBUL

ÖZET

Obezite Tip2 Diabetes Mellitus (T2DM) için önemli bir risk faktörüdür. Kilo verilme hedefine ulaşıldığında patogenezdaki en önemli faktörler insülin etkisi ve Beta hücre fonksiyonu iyileşmektedir. Bu nedenle bariyatrik cerrahi (BC) obez T2DM olgular için tedavi olarak görülmektedir. BC belirgin kilo kaybı sağlayarak T2DM olguların çoğunda remisyon sağlamaktadır. Gıdaları üst gastrointestinal sistemden uzak tutan BC yöntemleri, yalnızca mide kapasitesini azaltan yöntemlere göre kilo kaybı ve T2DM remisyonunda daha etkilidirler. Glisemi ve T2DM'un uzun süreli kontrolündeki etkinlikleri çok net değildir. Muhtemelen kilo verilmesinden bağımsız faktörlerde metabolik fonksiyonların iyileşmesinde ve T2DM iyileşmesinde rol oynamaktadır. Farklı BC girişimlerin fizyolojik etkilerini anlamamız için daha fazla araştırmaya ihtiyacımız vardır.

ABSTRACT

INSULIN SECRETION and FUNCTION OF BETA CELL AFTER BARIATRIC SURGERY

Obesity is an important risk factor for type 2 diabetes (T2D). When we approach to weight loss target, insulin action and β -cell function the major factors involved in the pathogenesis of T2D improves. For that reason, bariatric surgery is considered a therapy for obese patients who have T2D. Bariatric surgery causes marked weight loss and remission of T2D in most patients. Bariatric surgical procedures that divert nutrients away from the upper gastrointestinal tract are more successful in producing weight loss and remission of T2D than

only restrict stomach capacity. It is not very clear whether long-term control of glycemia and T2D are sufficient. Also possible weight loss-independent factors that improve metabolic function and contribute to the resolution of T2D. More research is needed to improve our knowledge of the physiological effects of different bariatric surgical procedures.

Bariyatrik cerrahinin medikal tedaviye üstünlüğünün gösterildiği prospektif randomize çalışma sayısı kısıtlıdır. 1-2 yıl takipli 3 çalışma vardır, . Çalışmanın birinde laparoskopik gastrik band (LAGB) uygulanan olguların %73'ünde, medikal tedavi grubundakilerin ise %13'ünde Tip2DM remisyonu gözlenmiştir (DM tedavisiz $A1c < 6.2$ ve açlık plazma glukozu < 126 mg/dL)1. İkinci çalışmada

Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) %42, laparoskopik (vertikal) sleeve gastrektomi (LSG) %37 ve intensif medikal tedavide %12 T2DM gözlenmiştir2 ($A1c < 6$ DM ilaçlı veya ilaçsız). Üçüncü çalışmada konvansiyonel medikal tedavi ile randomize edilmemekle beraber her bariyatrik cerrahi (BC) girişimde eşit kilo kaybı sağlandığında biliopankreatik diversiyon (BPD) da %95 RYGB

uygulanarlarda %75 T2DM remisyonu saęlanmıřtır³ (Açlık plazma glukozu <100 mg/dl ve A1c <% 6.5 ve en az 1 yıl DM tedavisiz). 27 LSG çalışmasındaki 673 olgunun derlendiği bir çalışmada ortalama 13.1 ay takip süresinde tam remisyon %66.2; kısmen iyileşme %26.9 ve değişmeme %13.1 olarak saptanmıştır . RYGB çalışmalarında ön planda olanın BC sonrası T2DM remisyon oranının cerrahi sonrası kilo kaybı ile ilişkili olduğu görölmektedir , , , .Tedavinin başarısızlığında etkili olan faktörler arasında T2DM süresinin uzunluğu, cerrahi sonrası kilo kaybının sağlanamaması, BC öncesi insülin kullanımını da içeren kötü diyabet kliniği, ileri yaş sayılabilir. Ayrıca erken remisyon her zaman uzun dönem başarıyı göstermemektedir. Yaklaşık olarak 5-16 yıl takipte 177 olgunun 159'u başlangıçta %89 remisyon göstermiş iken %43.1'de T2DM tekrarlamıştır. T2DM'nin erken dönemde BC uygulanması önemli değişken faktör gibi gözükmemektedir. İsveç Obezite çalışması (Swedish Obesity Subjects –SOS) T2DM'li 4047 olguda BC sonrası 2.yılda remisyonda olan %72 olgunun yarısının 10 yıl sonrada remisyonda olduğunu göstermiştir .

BC sonuçlarının değerlendirilmesindeki bir diğer problemde, diyabet remisyon kriterlerinin standardize edilmeden çalışmaların planlanarak sonuçların değerlendirilmiş olmasıdır. Ama ne olursa olsun T2DM remisyonu dediğimizde T2DM fizyopatolojisinde yer alan insülin direnci ve yetersiz beta hücre fonksiyonunun iyileştirilmiş olmasıdır.

İnsülin duyarlılığı

İnsülin birçok metabolik fonksiyonu regüle eder. İnsülin etkisine duyarlılığın azalması çeşitli metabolik yollarlarda dolaşımdaki normal insülin konsantrasyonlarına suboptimal biyolojik yanıtlara neden olur. Fakat insülin duyarlılığını sadece glukoz metabolizması ile sınırlamak bir alışkanlık olmuştur.

İnsülin duyarlılığını BC sonuçlarına göre inceler iken farklı metodlar kullanılmıştır; 1) Bazal plazma insülin ve glukoz konsantrasyonuna göre. 2) Glukoz veya yemek tolerans testleri ile. 3) İV glukoz ve insülin ile (klemp testleri) 4) Devamlı insülin infüzyonuna alınan yanıtlara göre. Hiperinsulinemik öğlisemik klemp testi en uygun yöntem olmakla beraber, en sık kullanılan yöntem ise HOMA-IR yöntemidir. Statik yöntemler beta hücre fonksiyon kaybından, henüz yeni ortaya çıkan enerji denge değişikliklerinden, ve insülin tayin yöntemlerindeki standardizasyon eksikliğinden etkilenmektedirler.

Bariyatrik cerrahinin İnsülin duyarlılığına etkisi

Kalori kısıtlaması ve dolayısı ile oluşan kilo kaybının insülin duyarlılığı üzerinde önemli etkisi vardır. Kalori kısıtlamasının karaciğer ve iskelet kası üzerindeki insülin etkisine olan etkisi enerji kısıtlamasının derecesi ve süresi ile ilişkilidir. Obez olgularda düşük kalorili (1000 kcal/gün) 48 saat süren beslenme şekli intrahepatik trigliserid içeriğini ve HOMA-IR skorunu azaltır ve hepatik insülin duyarlılığını arttırır iken iskelet kasındaki insülin etkisine tesir etmemektedir . Diğer taraftan orta düzeyde bir kilo kaybı (%6-8) insülin duyarlılığını hepatik düzeyde iyileştirirken iskelet kasında değişiklik yapmaz , . Daha fazla gıda kısıtlamasına bağlı kilo kaybı iskelet kasında da insülin duyarlılığını arttırır . Bu çalışmalar kısa süreli kalori kısıtlamasının karaciğer metabolik fonksiyonları üzerinde ki önemli etkilerini göstermiştir. İskelet kası insülin etkilerinin değişebilmesi için daha fazla kilo kaybına yol açabilen uzun süreli kalori kısıtlaması gereklidir.

Son bir çalışmada HOMA-IR ile değerlendirilen RYGB, LAGB, LSG, BPD uygulanmış olguların derlemesinde HOMA-IR skorları günler içinde düşmektedir ve 18 aydan daha fazla baskılı kalmaktadır . Çalışmaların hepsinde

olmasa da çoğunda RYGB den günlerden haftaya kadar geçen sürelerde kısa süreli kalori kısıtlaması ve hafif-orta derecede kilo kaybı (başlangıç vücut ağırlığından $\leq \%10$) sağlanması HOMA-IR da düşük kalorili diyet ile sağlanana eş değer azalmalar göstermektedir. Eş kilo kaybı sağlandığında HOMA-IR skorunda rölatif benzer azalmalar görülmektedir.

Glukoz veya karışık yemek yükleme testleri ile yapılan az sayıdaki BC sonrası çalışmada $>\%15$ kilo kaybı sağlandığında plazma glukoz, insülin veya c-peptid yanıtlarının iyileştiği görülmüştür LAGB ve RYGB sonrası kilo kaybı $\leq\%11$ den az olanlarda oral glukoz veya karma yemek testi ile yapılan değerlendirmelerde insülin duyarlılığı sonuçları uyumsuz sonuçlar vermektedir. BPD sonrası 1-4 hafta içinde $\%4-6$ kilo kaybında da glukoz ve insülin değerlerinde anlamlı azalmalar olmaktadır .

İVGTT kullanılmış değerlendirmelerde BC sonrası yaklaşık olarak $\%17$ kilo kaybeden olgularda Si iyileşme belirgindir. $\%15$ den az kilo kaybedenlerde bu durum her çalışmada gözlenmemektedir fakat BPD operasyonunda ise bu gözlenmektedir. Bu çalışmalarda ki bir diğer eksiklik ise İVGTT çalışmalarının hemen tümünde olgu sayılarının 15'in altında olmasıdır.

İnsülin süpresyon testi veya insülin tolerans testi ile yapılan çalışmalar ise çok azdır. Bu çalışmalarda RYGB sonrası iskelet kas insülin duyarlılığında $\%12$ den az kilo kaybında değişiklik gözlenmemiştir fakat yaklaşık olarak $\%30$ kilo verilmesi sonrası iyileşme olmuştur , . .

HEK testi LAGB, RYGB ve BPD sonrasında kilo kaybı öncesi ve sonrası koşullarda iskelet kas insülin duyarlılığını değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu çalışmaların sonucu iskelet kas insülin duyarlılığı RYGB'dan 2-4 hafta sonra ki orta düzeyde kilo kaybı ($\%10$) olduğunda değişmez iken , , 6-16 ay sonra daha fazla kilo kaybı ($\%20-40$) sağlandığında insülin duyarlılığı artmaktadır²³, , , , . Benzer sonuçlar insülin duyarlılığında

yaklaşık $\%150$ iyileşme vertikal band gastroplasti ile belirgin kilo kaybı ($\%33$) elde edildiğinde de gözlenmiştir . Bir derlemede LAGB veya RYGB sonrası $\%20$ kilo kaybı sağlandığında insülin duyarlılığının 2 misli iyileşme gösterdiği HEK ve stabil izotop tracer infüzyonu kullanılarak gösterilmiştir ayrıca 2 yöntem arasında da bir fark bulunmamıştır . RYGB sonrasındaki bulgulardan farklı olarak BPD $<\%10$ dan az kilo kayıpları sonrasında iskelet kası insülin duyarlılığını hızla iyileştirmektedir. Ek ($\%50$ 'ye kadar) kilo kaybı insülin ile uyarılan glukoz kullanımında küçük bir artış getirmektedir. VKİ insülin duyarlılığı ile negatif korelasyon gösterir ve kilo farkları ile insülin duyarlılığı arasındaki bu ilişkide büyük farklılıklar vardır , . Bu değişkenlik insülin duyarlılığındaki iyileşmeyi BC sonrasında elde edilen kilo kaybından bağımsız olarak değerlendirmeyi ve bunu kilo kaybından bağımsız bir iyilik olarak yorumlamayı güçleştirmektedir. 220 non diabetik zayıf, kilolu ve obez olguda öğlisemiye devam ettirmek için gerekli olan glukoz infüzyon oranı (GIR) VKİ kurvilineer bir negatif grafik ilişki gösterir iken herhangi bir VKİ değerinde 2-4 misli farklılıklar oluşur. Birçok çalışmadaki LAGB ve RYGB uygulanan hastalardaki VKİ ve insülin duyarlılığı arasındaki ilişki cerrahi tekniğe verilmemiş bu olgulardakiler ile aynı bulunmuştur. Bu sonuçlar iskelet kas insülin duyarlılığının iyileştirilmesinde temel etkenin kilo kaybı olduğunu düşündürmektedir. Ama BPD sonrasındaki insülin duyarlılığındaki hızlı iyileşme diğer BC girişimlerinden farklı olması BPD ile elde edilen kilo kaybının diyet ya da RYGB ile elde edilenden daha anlamlı olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir .

Özetle insülin duyarlılığının statik ölçüm yöntemleri (HOMA-IR gibi) kilo kaybı minimal olduğunda da BC takiben günler içinde iyileşmektedir. Bu iyileşme erken kalori kısıtlamalarında da, hızlı karaciğer glikojen azalması ve hepatik glikoz

üretimi azalması ile ve hepatik insülin duyarlılığının artması ile olmaktadır. RYGB veya LAGB sonrası daha fazla kilo kaybı iskelet kası insülin duyarlılığını iyileştirmekte bu da temel olarak sağlanan kilo kaybına bağlanmaktadır. Fakat BPD özgün ve kas insülin etkisinde fizyopatolojisi izah edilemeyen bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. BPD sonrası minimal kilo verilmesi koşullarında (<%10) bile hızlı düzelmeler olmaktadır. LAGB, RYGB ve BPD sonrası daha fazla kilo kayıpları (>%30) iskelet kasında benzer iyileşmelere neden olmaktadır.

Beta Hücre fonksiyonu

Bariyatrik cerrahi sonrasında değerlendirilmede glukoz yükleme veya karışık yemek testleri, İV glukoz injeksiyonu veya infüzyonu gibi yöntemler beta hücre fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılmıştır. İV yaklaşımlar fizyolojik gibi gözükmese de İV glukoz sonrası insülin yanıtları glukozla bağlı insülin sekresyonunun diğer faktörlerden etkilenmeden gösterilmesi için önemli bir yöntemdir.

En sık kullanılan yöntem oral veya İV veya yemek sonrası insülin ölçümü ve oluşturulan AUC ler ile insülin yanıtlarını değerlendirmektir. Bu yaklaşım ilk faz insülin sekresyonu (5 dak.içinde) ve ikinci faz (geç) insülin sekresyonunu değerlendirme şansı tanır , . İnsulinojenik indeks ve hiperglisemik klemp testleri, ilk ve geç faz insülin salınımını değerlendirmede kullanılmış yöntemlerdir. Bir diğer yöntem ise dispozisyon indeksine bakmaktır. Bu yöntem glukoz yüklemesine insülin duyarlılığı ve insülin sekresyonunun kullanılması ile hesap edilir. İnsulin duyarlılığı ile ilişkili olarak beta hücre yanıtını gösterir. IVGTT ile birlikte akut insülin yanıtı x Si formülü ile hesaplanır.

Bariyatrik cerrahi sonrası beta hücre fonksiyonu

İntestinal bypass girişimleri sonrası alınan

glukozun hızla dolaşıma geçmesine neden olur , . BC sonrası glukoz absorbsiyon oranındaki değişimler oral glukoz ve yemek testleri sonrası beta hücre fonksiyonlarını değerlendirmede yeterli değildir.

Hepsi olmasa da bariyatrik cerrahi sonrası azdan orta düzeye kadar kilo kayıpları (>%15) sağlandığında postprandiyal insülin AUC değerlerinde anlamlı azalmalar gözlenmiştir. %10'dan az kilo kayıpları (BC sonrası erken dönem) sonrasında karma yemek veya glukoz alımını takiben genellikle BPD total insülin yanıtını azalmakta iken LAGB, vertikal band gastropласти (VBG) veya RYGB sonrası olmaz iken ve yine LSG'den 1 hafta sonra (% 6 kilo kaybı sağlanmış iken) ya azalma olmamakta 38 veya değişme gözlenmemektedir. Yine RYGB, LSG insülin yanıt grafiği LAGB sonrasındakinden farklıdır (oral glukoz veya yemek sonrası yüksek bir insülin piki ardından hızlı bir düşüş olmaktadır).

Beta hücre fonksiyonunun değerlendirmesi operasyon şekillerinin birbirinden farklılığı ve sonuçta oluşan fizyoloji de oluşan değişiklikleri nedeni ile erken insülin sekresyonunu değerlendirmek güçtür.

Bir özet yapacak olur isek

- 1) LAGB çalışmaların çoğunda erken faz insülinini etkilememektedir , , fakat orta düzeyde bir kilo kaybindan sonra DI artmaktadır.
- 2) RYGB genellikle erken insülin yanıtını etkilememektedir fakat belirgin kilo kaybı sonrası DI artmaktadır 26, 31, . .
- 3) BPD diyabet olmayanlarda erken insülin sekresyonunu değiştirmez veya azaltmaz fakat T2DM olanlarda erken insülin sekresyonunu artırır , , ve DI yükseltir.
- 4) LSG diyabetik olmayanlarda erken insülin sekresyonunu etkilemez iken T2DM'da artırır 40, , DI hakkında bilgi yok.

İntestinal bypass cerrahinin kilodan bağımsız etkisi?

Giderek bu konudaki yazılar artmaktadır. Bu tartışma daha da alevlenerek devam edecek gibi gözükmemektedir.

- 1) RYGB erken postoperatuvar glisemik kontrol üzerindeki verileri,
- 2) T2DM düzelmesi ile ilgili uzun dönem sonuçlar,
- 3) Üst gastrointestinal sistemi bypass eden duodeno- joojenal bypass (DJB) ile nispeten az kilo verilmesi,
- 4) Glukoz veya karma yemeğe hormonal yanıtlar.
- 5) Kemirgenlerdeki üst gastrointestinal sistemin bypass edildiği metodlar,

RYGB erken postoperatuvar glisemik kontrol üzerindeki veriler; RYGB veya BPD operasyonundan sonra çok az kilo verilmiş olmasına rağmen postoperatuvar birkaç gün içinde olguların %30-100'ü tüm DM ilaçlarını bırakabilmektedir. RYGB sonrası olguların 3000-6000 kalori alımından 200-300 kalori alımına kadar kısıtlanmış olması bu konuda kilo veriminden bağımsız yorum yapmayı güçleştirmektedir. Bu tarzdaki katabolik diyetler ile DM remisyonunun sağlandığı yıllardır bilinmektedir. Kısa süreli kalori kısıtlanması hem glikoz alımının azalması hem hepatik glukoz çıkışının baskılanmasına neden olmaktadır. Aynı diyetin verildiği olgular ile RYGB sonrası olgular aynıdır . Karaciğer kısa süreli enerji balansındaki değişikliklere çok duyarlıdır. 2-4 gün düşük kalorili beslenme (1100 kcal/gün) bazal hepatik glukoz üretimini azaltmakta ve insülin ile sağlanan hepatik glukoz çıkışını baskılamaktadır ki buda RYGB sonrası gözlenen hızlı HOMA-IR düzelmesinin önemli bir sebebidir . 4-10 gün T2DM'lularda çok düşük kalorili diyetler (VLCD) ile (<800 kcal/gün) açlık plazma glukozu (APG) ve insülin düzeylerini azaltmakta ve HOMA-IR skorunu iyileştirmekte ve 8 hafta içinde remisyon sağlamaktadır . Bu veriler ışığında RYGB sonrasında ortaya çıkan

hızlı glisemik kontrol, operasyonu takiben belirgin kalori kısıtlanmasına cevaptır.

Cerrahi yöntemin T2DM iyileşmesindeki önemi;

8000 olgunun toplandığı bir çalışmada üst gastrointestinal sisteme yönelik olan BPD'da %95 ve RYGB'de %80 T2DM iyileşmesi gözlenmiştir. Mideye yönelik girişim LAGB'de ise bu %57'dir. Ama bu bilgiyi değerlendirirken kilo kayıplarındaki farklılıkları unutmamalıyız. Eşit kilo kaybının sağlandığı ve RYGB ile LAGB karşılaştıran çalışma sınırlıdır . 2 yıl sonra yaklaşık %30 kilo kaybettikleri dönemde T2DM remisyonu RYGB'de %72'lerde iken LAGB'de bu oran %17'lerde kalmıştır. Sebebi izah edilememiştir.

Duodeno joojenal bypass(DJB)

Bu yöntemde mideye dokunmadan duodenum ve proksimal joojenum pas geçilmektedir. 3 olguda kilo kaybı olmadan T2DM remisyonu sağlanmış fakat daha sonraki büyük seriler bunu desteklememiştir . Daha sonra ki bir çalışmada DJB dan 6 ay sonra %8 kilo kaybı ile A1c'de %5.8-7.9 değerlerine gerilemeler saptanmıştır.

Oral glukoz veya karma yemeğe hormonal yanıtlar

Bariyatrik üst gastrointestinal sistem bypasslı olgularda postprandiyal GLP-1 ve insülin erken ve yüksek pikleri olmaktadır (yaklaşık olarak 2 kat). Bu LAGB veya diyetle sağlanan kilo kontrolü ile gözlenmemektedir. RYGB de LAGB'ye veya düşük kalorili beslenme ile sağlanan kilo kaybına göre erken insülin piklerine rağmen glukoz pikleride olur ama kilo verilmesi sağlandığında bu durum eşitlenir. Bu glukoz veya yemeğe yanıt olarak meydana gelen hormonal değişikliklerin postprandiyal glisemik kontrolde kilo kaybının etkisinden daha fazla olmadığını düşündürmektedir. Bariyatrik cerrahinin postprandiyal GIP, glukagon üzerindeki etkilerini çalışmaların farklı dizaynları nedeni ile ortaya koymak zordur.

Gelecek...

BC den yarar görmeyecek kişileri nasıl saptayacağız?

Agresif medikal tedavilere rağmen kontrol sağlanamayan T2DM'ler mi düşünülmeli.

VKİ ile değerlendirmek yerine acaba başka parametreler ile mi olgu seçmeliyiz? Sorular

Neden farklı BC yöntemleri farklı oranlarda remisyon sağlamaktadır?

Üst gastrointestinal sisteme uygulanan cerrahiler hangi mekanizmalar ile etki etmektedir. Hala soru işaretleri taşımaktadır.

RYGB, BPD, LSG T2DM'de normal glukoz toleransı olanlara göre farklı mı etki etmektedir?

Bazı yöntemlerin kendilerine özgü farklı değişiklikler yapma özelliği var mıdır? BCAA(branched chain amino asid), safra asidi artışı,GİS mikrobiotasında değişiklikler gibi.

Senede yüzbinlerce BC yapılmaktadır. Uzun süreli kontrolün sağlandığı ve bunun daha objektif kriterler ile değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Yoksa geri dönüşüm imkanı olmayan cerrahi teknikleri uygulayarak mucizeler yaratıldığını söylemek yanıltıcı olacaktır. Mevcut çalışmaların bu değerlendirmeleri ve bu soru işaretlerini cevaplandırmadan uzak olduğunu düşünmekteyim. Önümüzdeki on yıllar içinde karşımıza çıkacak yeni tedavi protokollerini uygulama şansımızı elimizden alma ihtimalide vardır. Hekimler obezite ve T2DM tedavisinde fizyopatolojiye uymayan her türlü, dönüşü olmayan tedavi protokollerine dikkatli yaklaşmalı ve moda yöntemleri çok iyi sorgulamalıdır.

Kaynaklar

1. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:316–323
2. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567–1576

3. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577–1585.
4. Gill RS, Birch DW, Shi X, et al. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:707–713.
5. Dixon JB, Dixon AF, O'Brien PE. Improvements in insulin sensitivity and beta-cell function (HOMA) with weight loss in the severely obese. *Diabet Med* 2003;20:127–134.
6. Dixon JB. Obesity and diabetes: the impact of bariatric surgery on type-2 diabetes. *World J Surg* 2009;33: 2014–2021.
7. Kadera BE, Lum K, Grant J, et al. Remission of type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass is associated with greater weight loss. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:305–309.
8. Hamza N, Abbas MH, Darwish A, et al. Predictors of remission of type 2 diabetes mellitus after laparoscopic gastric banding and bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2011;7:691–696.
9. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6: 254–259.
10. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683–2693.
11. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, et al. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009;136:1552–1560.
12. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:603–608
13. Sato F, Tamura Y, Watada H, et al. Effects of diet-induced moderate weight reduction on intrahepatic and intramyocellular triglycerides and glucose metabolism in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3326–3329
14. Niskanen L, Uusitupa M, Sarlund H, et al. The effects of weight loss on insulin sensitivity, skeletal muscle composition and capillary density in obese non-diabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:154–160
15. Rao RS, Yanagisawa R, Kini S. Insulin

- resistance and bariatric surgery. *Obes Rev* 2012;13:316–328
16. Mari A, Manco M, Guidone C, et al. Restoration of normal glu-cose tolerance in severely obese patients after bilio-pancreatic diversion: role of insulin sensitivity and beta cell function. *Dia-betologia* 2006;49:2136–2143.
17. Nannipieri M, Mari A, Anselmino M, et al. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1372–E1379.
18. De Paula AL, Stival AR, Halpern A, et al. Improvement in insulin sensitivity and beta-cell function following ileal interposition with sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients: potential mech-anisms. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1344–1353.
19. Sesti G, Folli F, Perego L, et al. Effects of weight loss in meta-bolically healthy obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *PLoS One* 2011;6:e17737.
20. Pontiroli AE, Gniuli D, Mingrone G. Early effects of gastric band-ing (LGB) and of biliopancreatic diversion (BPD) on insulin sen-sitivity and on glucose and insulin response after OGTT. *Obes Surg* 2010;20:474–479.
21. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 2006;55:2025–231.
22. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, et al. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load de-pending on the route of administration in type 2 diabetic sub-jects after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2009;32:375–380.
23. Salinari S, Bertuzzi A, Iaconelli A, et al. Twenty-four hour insulin secretion and beta cell NEFA oxidation in type 2 diabetic, morbidly obese patients before and after bariatric surgery. *Diabetologia* 2008;51:1276–1284
24. Foo J, Krebs J, Hayes MT, et al. Studies in insulin resistance following very low calorie diet and/or gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2011;21:1914–1920.
25. Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, et al. The insulin toler-ance test in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Res* 2001;9:763–769
26. Nijhuis J, van Dielen FM, Schaper NC, et al. Short-term overfeed-ing induces insulin resistance in weight-stable patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2008;18:300–305
27. Campos GM, Rabl C, Peeva S, et al. Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lost. *J Gastrointest Surg* 2010;14: 15–23.
28. Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, et al. Acute effect of roux-en-y gastric bypass on whole-body insulin sensitivity: a study with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3871–3875
29. Pereira JA, Lazarin MA, Pareja JC, et al. Insulin resistance in nondiabetic morbidly obese patients: effect of bariatric surgery. *Obes Res* 2003;11:1495–1501.
30. Camastra S, Gastaldelli A, Mari A, et al. Early and longer term effects of gastric bypass surgery on tissue-specific insulin sensitivity and beta cell function in morbidly obese patients with and without type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:2093–2102.
31. Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med* 2005;118:51–57.
32. Rosa G, Mingrone G, Manco M, et al. Molecular mechanisms of diabetes reversibility after bariatric surgery. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:1429–1436
33. Gregor MF, Yang L, Fabbrini E, et al. Endoplasmic reticulum stress is reduced in tissues of obese subjects after weight loss. *Diabetes* 2009;58:693–700
34. Jimenez J, Zuniga-Guajardo S, Zinman B, et al. Effects of weight loss in massive obesity on insulin and C-peptide dynamics: sequential changes in insulin production, clearance, and sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:661–668
35. Bradley D, Conte C, Eagon JC, et al. Does Roux-en Y gastric bypass surgery have independent effects on-cell function and insulin sensitivity after marked weight loss? (abstr). Presented at: 2012 annual meeting of the American Diabetes Association; June 8–12, 2012; Philadelphia, PA
36. Bradley D, Magkos F, Klein S. Effects of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):897-912
37. Farin HM, Abbasi F, Reaven GM. Body mass index and waist circumference both contribute to differences in insulin-mediated glucose disposal in nondiabetic adults. *Am J Clin Nutr* 2006;83: 47–51.

38. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hyper-secretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997;100:1166–1173
39. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:514–520.
40. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the re-sponse to intravenous glucose. *J Clin Invest* 1981;68:1456–1467.
41. Seltzer HS, Allen EW, Herron AL Jr, et al. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1967;46:323–335.
42. Peterli R, Wolnerhanssen B, Peters T, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2009;250: 234–241.
43. Roslin MS, Dudiy Y, Weiskopf J, et al. Comparison between RYGB, DS, and VSG effect on glucose homeostasis. *Obes Surg* 2012;22:1281–1286.
44. Lee WJ, Ser KH, Chong K, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for diabetes treatment in nonmorbidly obese patients: efficacy and change of insulin secretion. *Surgery* 2010;147: 664–669.
45. Plum L, Ahmed L, Febres G, et al. Comparison of glucostatic parameters after hypocaloric diet or bariatric surgery and equivalent weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:2149–2157
46. Sesti G, Folli F, Perego L, et al. Effects of weight loss in metabolically healthy obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *PLoS One* 2011;6:e17737
47. Lin E, Davis SS, Srinivasan J, et al. Dual mechanism for type-2 diabetes resolution after Roux-en-Y gastric bypass. *Am Surg* 2009;75:498–502.
48. Kashyap SR, Daud S, Kelly KR, et al. Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on beta-cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:462–471
49. Hofso D, Jenssen T, Bollerslev J, et al. Beta cell function after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol* 2011;164:231–238
50. Briatore L, Salani B, Andraghetti G, et al. Restoration of acute insulin response in T2DM subjects 1 month after biliopancreatic diversion. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:77–81
51. Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, et al. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes* 2003;52:1098–1103
52. Briatore L, Salani B, Andraghetti G, et al. Beta-cell function improvement after biliopancreatic diversion in subjects with type 2 diabetes and morbid obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:932–936
53. Basso N, Capoccia D, Rizzello M, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surg Endosc* 2011;25:3540–3550.
54. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, et al. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med* 2010;61:393–411.
55. Sandoval D. Bariatric surgeries: beyond restriction and malabsorption. *Int J Obes (Lond)* 2011;35(Suppl 3):S45–S49
56. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, et al. The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care* 2010;33: 1438–1442.
57. Wickremesekera K, Miller G, Naotunne TD, et al. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study. *Obes Surg* 2005;15:474–481.
58. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011;54:2506–2514.
59. Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC, et al. Remission of type2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes. *Ann Surg* 2010;252:966–971
60. Cohen RV, Schiavon CA, Pinheiro JS, et al. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body

- mass index of 22-34 kg/m² : a report of 2 cases. Surg Obes Relat Dis 2007;3:195–197
61. Ferzli GS, Dominique E, Ciaglia M, et al. Clinical improvement after duodenojejunal bypass for nonobese type 2 diabetes despite minimal improvement in glycemic homeostasis. World J Surg 2009;33:972–979.
62. Ramos AC, Galvao Neto MP, de Souza YM, et al. Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI30 kg/m²(LBMI). Obes Surg2009;19:307–312.

DİYABET VE KEMİK

Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR
DEÜ Endokrinoloji BD

Giriş

Kemik kaybı metabolik kemik hastalıklarının özelliklerinden birisidir ve doğal olarak kırılabilirlikte artış ve sonuçta kırık oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Kırıklar, oluşturdukları morbidite ve mortaliteyle önemli toplum sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Kalça kırığına maruz kalan hastaların yaklaşık %20'si bir yıl içinde kaybedilmekte, kalça kırığı geçiren hastaların yaklaşık yarısı bir daha eski fiziksel aktivite koşullarına ulaşamamaktadır. Öte yandan diyabet, dünyada en yaygın kronik hastalıklardan bir tanesidir ve oluşturduğu morbidite ve mortalite toplum sağlığını önemli ölçüde tehdit etmektedir. Özellikle son 3 dekada elde edilen çalışma sonuçları, bu iki olumsuz durumun önemli ölçüde birliktelik gösterdiğine ve hem Tip 1, hem de Tip 2 diyabette kırık riski artışına işaret etmektedir. (Giangregorio LM et al. JBM, 2012: 27(2): 301-8). Bu artış nedeniyle diyabetikler diğer komplikasyonlar yönünden değerlendirilirken kırık riski yönünden de değerlendirilmeli ve bu yönde alınması gereken tedbirler alınmalıdır. (Kurra S, Fink D, Siris ES. End Metab Clin Amer, 2014: 43:233-43).

Diyabette görülebilen kemik sorunları kabaca şu başlıklarda özetlenebilir:

- Osteoporoz ve bununla ilgili kırıklar
- Charcot artropatisi
- Renal osteodistrofi

Böyle bakıldığında görülecektir ki

diyabet-kemik kaybı ilişkisi, aslında DM-Osteoporoz ilişkisidir. En sık rastlanan sorun osteoporozdur. Çalışmalar her iki diyabet tipinde de osteoporoz sıklığının arttığına işaret etmektedir. İki diyabet tipinin ortak klinik tablosu hipergliseminin görülmesidir. Hiperglisemi varlığı dışında osteoporoz gelişim sürecini tetikleyecek ve her diyabet tipinin kendi fizyopatolojik gerçeklerinden kaynaklanan ek nedenler olabilmektedir. Örneğin tip 1 diyabette insülinin anabolik etkisinin erken yaşlardan itibaren yokluğu, ya da tip 2 diyabette kullanılan ilaçların kemiğe olumsuz etkileri bunlar arasında sayılabilir. (Schwartz AV, Calc Tissue Int, 2003: 73(6): 515-9)

Sıklık

Osteoporoz, yaş ilerledikçe kırık sıklığının artış gösterdiği bir hastalıktır. Elli yaşın üstündeki her iki kadından ve her üç erkekten birisi hayatının geri kalan kısmında bir osteoporotik kırık yaşamaktadır. (Eisman JA, JBM, 2012: 27 (10):2039-46.) Osteoporozdaki kırık verilerine bakıldığında, örneğin 2000 yılında dünyada 9 milyon kırık gerçekleşmiştir! (Johnell O, Kanis JA et al. Osteoporosis (12):1726-33.). Kırıkların genel yaygınlığının büyüklüğünü gösteren bu veriler, kırıkların yol açtığı morbidite ve mortalitenin büyüklüğünü de tahmin etmemize yardım etmektedir.

Diyabet açısından baktığımızda ise tip 1 diyabet daha çocukluk-gençlik döneminde

görülmekle birlikte hayatın her döneminde görülebilmekte, tip 2 diyabet ise yaş ilerlemesiyle artmaktadır. Çocukluk yaşı obezitesinin sıklığındaki artış son dönemlerde çocukluk-geçlik yaşlarında tip 2 diyabet sıklığının bir miktar artışına neden olmaktadır. Diyabette kemik kaybı artışının kesin mekanizmaları tam bilinmemekle birlikte, diyabetin kemik sağlığını olumsuz etkilediğine ilişki çok sayıda kanıt vardır.

Bilindiği gibi yaşamı en çok tehdit eden kırıklar kalça kırıklarıdır. Kalça kırık sıklığının diyabetin her iki tipinde de arttığına ilişkin kanıtlar vardır. Erişkin Tip 1 DM'ta kalça kırık riski 6.9 kat , Tip 2 DM'ta ise 1.3 kat artmıştır. (Vestergaard P., et al. Osteoporosis Int, 2007: 18(4): 427-44.). Diğer bir meta-analizde; erişkin kalça kırığı Tip 1 de 6.3 kat, tip 2 de ise 2.8 kat artmıştır. (Janghorbani M et al. Am J Epidemiol, 2007: 166(5): 495-505.) Bu çalışmalardan elde edilen ortak sonuç, kırıkların en ciidileri olan kalça kırıkları sıklığının, diyabetin en ciddi tablosu olan tip 1 diyabette , tip 2 diyabete göre 2-3 kat daha fazla olduğu yönündedir.

Kalça kırıklarına göre görülme sıklığı daha fazla olan, morbidite ve mortalitesi nispeten daha az olan vertebra kırıklarında durum nasıldır? Vertebral kırıklarla diyabetik hastalardaki kemik (bone) mineral dansitesi (KMD, BMD), turnover markerleri ve diyabetin durumu ilişkisi bulunmuştur. Buna karşılık vertebral kırık riski kadınlarda 1.9 kat, erkeklerde 4.7 kat yüksek bulunmuştur. (Yumamoto M, Calcif Tissue Int, 2007: 80: 353-8, Yumamoto M, JBMR, 2009: 24: 702-9.). Türkiye'de Ş.Tüzün ve arkadaşlarınınca 2012 yılında gerçekleştirilen çalışmada, kırık sıklığı 50 yaşında %7.1 ve 90 yaşında ise %31 bulunmuştur. Çalışmada diyabetik gruba ilişkin özel bir veri yoktur. Diyabetik hastalarda BMD ne durumda? Tip 1 diyabette BMD düşük ve kırık riski yüksek bulunmuştur. Fakat burada BMD düşüklüğü ile kırık riski artışı ilişkisi çok abartılı olmuştur. Normal bireylerle

kıyaslandığında BMD deki bu hafif düşüklük kemik kırık riskini sadece 1.4 kat artırmalı iken, artış 6.9 kat olmuştur! Yani, kırık riskini artıran, BMD ötesi faktörler söz konusudur. (Vestergaard P. et al. Osteoporosis Int, 2007: 18(4): 427-44.). Tip 2 diyabetiklerde ise BMD nondiyabetiklere göre umulandan fazladır fakat yine de kırık riski artmıştır. Bu veriler bize diyabetik hastalarda BMD değerlerinden ziyade, kemik kalitesindeki bozulmanın daha önemli olduğunu düşündürmektedir.

Kemik kalitesi diyabetiklerde neden bozulmaktadır? Diyabetik komplikasyonların gelişmesinde rol oynayan temel etmenler (ileri glikasyon ve oksidatif stres başta olmak üzere) kemik sorunlarında da söz konusu olabilir. Kronik hiperglisemi, ileri glikasyona ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) birikmesine yol açarak ve diyabet komplikasyonlarına yol açar. AGEs direkt olarak uzun ömürlü proteinlerde değişikliklere yol açarak damar yapı ve fonksiyonlarını da değiştirir. Kemik kollageninde AGEs birikmesi, verilen bir BMD değerinde kemik gücündeki aşırı azalmayı açıklayabilir. (Goh SY, Cooper ME. JCEM, 2008: 93(4): 1143-52, Saito M et al. Osteoporosis Int, 2006: 17(19): 1514-23).

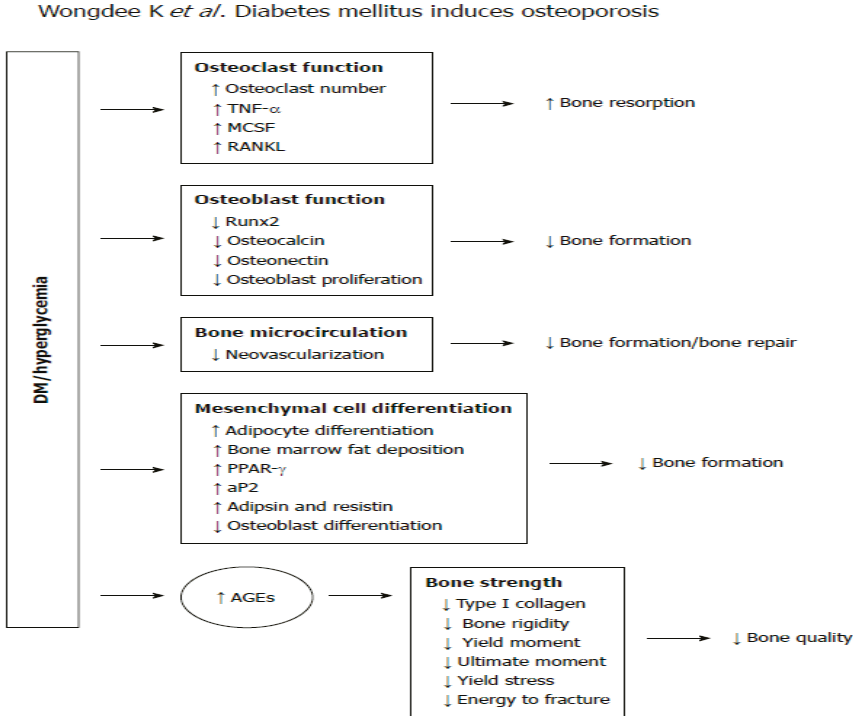
• Hiperglisemi osteoblastlar için toksiktir ve osteoblastların (OB) osteokalsin sentez yeteneklerini bozabilmektedir. Diyabetiklerde serum osteokalsin düzeyinin hiperglisemi ile baskılandığı gösterilmiştir. Ayrıca diyabetiklerdeki kemik biyopsilerinde düşük kemik yapımı gösterilmiştir. (İnaba M et al. JBMR, 1995: 10(7): 1050, Kanazawa I et al. JCEM, 2009: 94(1):45-9, Krakauer JC, et al. Diabetes 1995: 44(7): 775-82.) AGEs (Örn: Pentosidine), RAGE ve esRAGE bu alanda geniş ölçüde araştırılan ve gelecekte diyabetik kemik kaybında marker olarak kullanılabilecek potansiyeli olan göstergelerdir. Diyabette gelişen kemik kaybının fizyopatolojisi aşağıdaki

şekilde özetlenmiştir. Buna göre, bazı etmenlerle (osteoklast sayısı artışı, TNF-alfa artışı, RANKL artışı, MCSF artışı) osteoklast fonksiyonunun ve dolayısıyla kemik rezorpsiyonunun artması; gerek osteoblast fonksiyonunun azalması (Runx2, osteokalsin, osteonektin ve osteoblast proliferasyonu azalması sonucu) gerekse mezenşimal hücre proliferasyonunun azalması sonucu kemik yapımının azalması; kemik mikrodolaşımında yeni damar oluşumunun azalması ve yukarıda da anlatılan ileri glikasyonun yol açtığı kemik kalitesi azalması diyabetle birlikte kemik kaybının nedenlerini oluşturmaktadır.

Diyabetiklerde kemik kaybının tanısı

Yukarıda da ifade edildiği gibi BMD düşüklüğü ile kemik kırık riski artışı arasındaki diskordans nedeniyle BMD diyabetiklerin kemik kaybında tanı aracı olarak çok güvenilir değildir. O nedenle kemik kalitesini yansıtan bazı unsurların tanıda marker olarak kullanımı konusundaki araştırmalar sürdürülmektedir. Pentosidine, esRAGE (Endogenous secretory receptor for advance glycation end products) ve IGF-1 düzeyleri bu konuda araştırılmaktadır ve bu alanda elde edilen çalışma sonuçları aşağıda Şekil 2 de özetlenmiştir.

Şekil 1: Diyabetle ilişkili kemik kaybının fizyopatolojisi. (Wongdee K. World J Diab, 2011; 2(3): 41-8)



Şekil 2: Vertebral kırıklar yönünden bilgi varmesi olası göstergelerin çalışma sonuçları (Yamaguchi T, Endocrine J, 2011; 58 (8): 613-24).

Table 1 Odds ratio of surrogate markers for the presence of prevalent VFs.

	Presence of vertebral fractures	
	OR (95% CI)	<i>p</i>
Pentosidine (male)	0.79 (0.41-1.52)	0.47
Pentosidine (female)	2.50 (1.09-5.73)	0.03
esRAGE (male)	0.46 (0.25-0.84)	0.012
esRAGE (female)	0.32 (0.16-0.67)	0.002
IGF-I (female)	0.44 (0.23-0.81)	0.009

Multivariate logistic regression analysis was performed with the presence of VFs as a dependent variable and each of serum levels of biochemical markers adjusted for age, body statue, diabetes status, and renal function as independent variables. Unit of change: per SD increase. esRAGE, endogenous secretary receptor for advanced glycation end products; IGF-I, insulin-like growth factor-I; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

(Yamaguchi T, Endocrine J, 2011; 58 (8): 613-24.). Bu çalışmalarda pentosidin, kadınlarda vertebra kırıkları açısından öngördürücü olarak olumlu sonuçlar göstermişken, esRAGE hem erkek hem kadınlarda, IGF-1 ise kadınlarda vertebra kırığı öngördürücüsü olarak olumlu görünmektedir. Gelecek yıllar, bu tür göstergelerin güvenilirliği ve kullanılabilirliği konusunda daha net bilgiler sağlayacaktır. (Brownlee M et al. Ann Rev Med 1995; 46: 223-34, Brownlee M et al. NEJM; 1988; 318: 1315-21.)

Diyabetik hastalardaki kırık riskinin klinik değerlendirmesi pratikte nasıl yapılmalıdır?

Pratik hekimlik uygulamalarında en merak edilen sorulardan biri budur? Klinik

değerlendirmemize ışık tutabilecek bazı özellikler şu şekilde özetlenebilir. Eğer:

- X-ray görüntülemeye vertebral kırığı varsa
- Önceden vertebral kırık öyküsü varsa
- Önceden non vertebral kırık öyküsü varsa

Bu kişilerin yarısında kemik fragilitesi ile bir sorun saptanmaktadır. Bu kişiler prevansiyon ve osteoporoz tedavisi gereksinimi duyarlar. (Yamaguchi T, World J Orthopedics, 2010; 18:(101): 3-9.)

Diyabetiklerde FRAX skorlama sistemi kullanılabilir mi?

FRAX, kesin aktif ilaç kullanma endikasyonları olmayıp osteopenik olan tanımlanmış fakat riski yüksek hastalarda

tedavi kararı vermede kullanılan bir risk skorlama yöntemidir. NOF klavuzunda sekonder osteoporoz nedeni olarak Tip 1 ve Tip 2 DM sayılmaktadır. Oysa kırık riskini değerlendirmekte kullanılan FRAX algoritması hesap tablosunda bunlar yoktur. Tip 1 DM, FRAX algoritmasında sekonder osteoporozun bir nedeni olarak sayılmış fakat FRAX risk hesaplamasına alınmamıştır. Tip 2 DM ise FRAX değerlendirmesinde hiç yoktur. Diyabetiklerde, önceden belirttiğim gibi, BMD temel belirleyici olmaktan çıktığı için FRAX kullanımı çok gerçekçi değildir.

DIYABETTEKİ OSTEOPOROZDA TEDAVİ

Tüm osteoporotik hastalarda olduğu gibi diyabetik osteoporoz hastalarında da tedavi planlaması non farmakolojik yöntemleri ve farmakolojik yöntemleri içermektedir.

Non farmakolojik yaklaşım temel olarak, kemik substratı olan kalsiyum gereksinimiyle, kalsiyumun kemiğe oturmasını sağlayan D vitamini desteğini karşılamaktan, egzersiz miktarını artırmaktan ve düşme prevasyonu uygulanması ile birlikte kemik üzerinde olumsuz katkıları olan maddelerden uzak durmak şeklinde planlanmaktadır. Bu alanlarda hedeflerimiz şöyledir:

Kalsiyum alımı 1000-1500 mg/gün olarak planlanır : Hastalar süt ve süt ürünü alımı konusunda uyarılmalıdır. Kalsiyum tabletlerinin damarda birikebileceği ve KAH riskini artırabileceğini gösteren retrospektif analizler nedeniyle gerekmedikçe bu tedavi yerine diyetel alımı tercih edilir. Elli yaş üstü kadınlar ve >70 yaş erkekler için 1200 mg/gün kalsiyum alımı önerilmelidir. 50-70 yaş arası erkeklere 1000 mg/gün önerilmelidir. Hastaların çoğunlukla orta yaş üzerinde olması nedeniyle süt ürünleri sıfır veya yarım yağlı olarak tercih edilmelidir.

D vitamini desteği: 50 yaş üstü erişkinlere 800-1000 IU kolekalsiferol önerilmelidir.

Hedef 25(OH)D3 30 ng/mL ve hafif üstünde olmalıdır.

Düzenli egzersiz önerilir: Haftada en az 3 gün, tercihan her gün en az 30 dk süren egzersiz yapılmalıdır. Egzersiz, kemik yapısını motive etmede eşsiz bir yöntemdir. Sağlıklı kemik remodelingi için gereklidir

- Kas koordinasyonunu ve dengeyi düzenler ve düşme riskini azaltır.
- Glisemik kontrol için yararlı
- Ateroskleroz riski azaltımında yararlı
- Neovaskülarizasyonu ve kan akımını artırarak indirekt olarak kemikte mikroangiopatiyi azaltmaktadır.
- Böylece fiziksel egzersiz ve müdahaleler (mesala uygun dayanıklılık egzersizleri) kemikteki perfüzyonu düzelterek diyabetiklerdeki kemik kaybını hafifletebilir.

- Sigara kesilir
- Yüksek alkol alımı sınırlandırılmalıdır (Erkeklerde günde 2 birim, kadınlarda bir birimden bazlası önlenmelidir)
- Düşme prevasyonu uygulanır: Kırıkların çok büyük çoğunluğu düşme veya travmayla ilgilidir. Bu nedenle düşmenin veya travmanın prevasyonu çok önemlidir. Evde düşme riskini artıracak mekanik sorunlar düzeltilmeli (özellikle banyo küveti içi ve önü!) ve düşme riskini artıran hastalık veya ilaç tedavileri (serebrovasküler hastalıklar, kulak hastalıkları, otonom nöropatiler, antihipertansif tedaviler vs) varsa, bunlarla ilgili düzenleme ve gerekiyorsa yeni tedavi planlaması yapılmalıdır.

Farmakolojik yaklaşım (İlaç tedavileri): Yüksek riskli kişilerde spesifik tedaviler gereklidir.

- Çok düşük BMD değerlerine sahip diyabetikler,
- Önceki low travma veya non-travma kırıkları,

- Kronik kortikosteroid kullanıcıları

Bu hasta grupları aktif olarak tedavi edilmesi gerekenlerdir. NOF ve AACE: Kalsiyum-D vitamini tedavisi yanında ek olarak farmakolojik alması gereken hastaları şu şekilde tanımlamıştır:

- Kalça veya vertebralarda fragilite kırığı
- T skor ≤ 2.5 olanlar (femur neck ve total, L1-4 BMD)
- Osteopenik olup FRAX risk skoru hesabında
- 10 yıllık kalça kırık riski $\geq 3\%$ ve
- 10 yıllık major kırık riski $\geq 20\%$ olanlar.

Diyabetteki osteoporozda ilaç seçimi: Kalça kırık riski artışı daha fazla olduğu için tercihen hem kalça hem de vertebral kırık riskini azaltan ilaçlar kullanılmalıdır.

- Alendronat (ALN), Risedronate (RIS), Zoledronat (ZOL) ve Denosumab bu amaçla kullanılabilen ve her iki yerde kırık riskini azaltan ilaçlar. Son yıllarda klavuzlar (NICE) öncelikli tedaviyi yüksek maliyet-yarar özelliğı nedeniyle alendronat tedavisi olarak göstermektedir. Oral ajanları tolere edemeyen vakalarda parenteral yıllık zoledronat tedavisi verilebilir. Parenteral tedavilerin yan etkilerinin daha fazla olduğu dikkate alınmalıdır. Bifosfanat tedavisinin aynı değerdeki tek alternatifi Denosumab tedavisidir.

Eğer bu grup etkin ilaçlar kullanılamayacaksa tedavi alternatifleri: Raloksifen (sadece vertebral kırık riski azalması yapar! Kalçada etkisiz!) veya Teriparatide (vertebral ve non vertebral kırık riskini azaltır, kalça kırık riski azaltıcı dataları yoktur! Sadece endokrin hekimi onayı ile ve ciddi kırıkları olan vakalarda, sadece 18 ay için kullanılabilir.) kullanılabilir.

Estrogen tedavisi osteoporoz dışındaki diğer faktörler değerlendirilerek kullanılabilir. Kardiyovasküler risk artışına yol açtığı (WHI study) yaptığı

unutulmamalıdır. Eğer postmenopozal semptomları pozitif hastalarda, bu yakınmalara yönelik olarak kullanılacaksa bu durumda ek osteoporoz ilacı vermeye gerek yoktur. Çünkü estrogen hem kalça hem de vertebral kırık riskini azaltabilen bir ajandır.

Charcot' ta pamidronatla ilgili az vakalı olumlu sonuç bildirilen bir çalışma vardır. Görüldüğü gibi, diyabetiklerdeki osteoporozun tedavisi diğer hastalarinkinden çok farklı değildir. Ek sorun yoksa standart osteoporotikler gibi tedavi edilir. Nefropati ve gastrointestinal sorunlu hastalarda duruma uygun tedbir alınır. Gastroparezi, malabsorbsiyon , Sprue ve diyabetik diyare osteoporozu ayrıca katkıda bulunabileceğinden, hastalar özellikle bu nedenlere bağlı gelişebilecek osteomalazik sorunlar yönünden ayrıca değerlendirilmelidir.

Diyabetteki osteoporozda antidiyabetik tedavinin planlanması: Antidiyabetik ajanlar kemik yapımı ve yıkımında azalmaya neden olabilmektedir. İnsülin tedavisi osteoblastlardaki reseptörleri aracılığıyla direk osteogenik etkiler oluşturabileceğı için uygun bir müdahale seçeneğı olabilir. (Gopalakrishnan V et al. Biochem Cell Biol 2006: 84: 93-101). Osteoblastlar veya BMSC üzerine pozitif, adipositler üzerinde negatif etkileri olabilecek diyabet ilaçları kullanılmaya çalışılmalıdır. Streptozosin-induced diyabetik farelere metformin verildiğinde

- Osteoblast fonksiyonu ve farklılaşması üzerinde olumlu etkiler
- Runx2 ve osteokalsin protein ekspresyonu
- Alkalen fosfataz aktivitesi artışı
- Tip 1 kollajen sentezi
- Kemik kalsiyum birikimi gözlenmiştir. (Molinuevo MS et al. JBMR 2010: 25:211-221.)

Glimepiride, primer sıçan osteoblastlarında proliferasyon ve differansiasyonu uyarmıştır (insülin üzerinden). (Ma P et al. Cai L, et al. Metabolism 2010: 59:359-66). Thiazolidinedionlar, postmenopozal

osteoporozu olan kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Kemik kırıkları ve kemik kaybına yol açabilirler. (Adami S, Curr

Med Res Opin 2009; 25: 1057-72, Debiais F. Joint Bone Spine 2009; 76: 221-3.)

DIYABETİKLERDE MENTAL DURUM Mental Sağlık için Fiziksel Öneriler

Prof. Dr. İlhan YETKİN, Mehmet Muhittin YALÇIN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Egzersiz diyabet tedavisinin temel taşlarından birisidir. Egzersizin kardiyovasküler yararları oldukça iyi bilinmesine karşın mental sağlık üzerine etkileri daha az bilinmektedir. Diyabetik hastalara haftada 150 dakika orta yoğunlukta (maksimum kalp hızının %50-70'i olacak kadar) egzersiz önerilmektedir (Kanıt A). Kontrendikasyon nedeni ile egzersizden kaçınanlarda bile haftada 3 kez direnç egzersizleri yapması önerilmektedir (Kanıt A).

Egzersiz Çeşitleri:

- 1) Aerobik egzersiz: Kasların uzatılmış zaman aralıklarıyla, yüksek kalp atım oranının korunduğu koşma ve yüzme gibi egzersizleri içerir. Kaslarda izometrik kontraksiyon olur. Kontraksiyon kısa sürer. Asıl olarak kas glikojeni yıkılır.
- 2) Anaerobik Egzersiz: Hücrenin enerji ihtiyacını oksijenden bağımsız olarak gördüğü halter, ağırlık kaldırma gibi yüksek yoğunlukta egzersiz çeşitlerine işaret eder. Kaslarda izotonik kontraksiyon olur. Kontraksiyon uzun sürebilir. Egzersiz esnasında kas glikojeni, karaciğer glikojeni ve yağ asitleri kullanılır.
- 3) Esneme: Kasların esnekliğini ve/veya eklemlerin hareket aralığını arttırmak amacıyla uygulanan egzersiz çeşididir.

Diyabet ve Egzersizin Beyin Üzerine Etkileri:

Kognitif Fonksiyon üzerine Etkiler

Diyabette kognitif fonksiyonlar azalır. Psikomotor hız yavaşlar. Hafıza bölgesi etkilenir. Fonksiyonel Manyetik Rezonans görüntülemelerinde özellikle beyin beyaz cevherde kayıp görülür. Kognitif fonksiyonlardaki azalmadan vasküler hasar ve sık, persistan hipo/hiperglisemiler sorumlu tutulmaktadır. Diyabeti olan kişilerde, olmayanlara göre algılama hızı %65 daha yavaş saptanmıştır. Diyabetik hastalarda tüm nedenlere bağlı demans, vasküler demans ve Alzheimer Hastalığı (AH) daha sık izlenmektedir. AH sıklığı prediyabetik bireylerde de artmış olarak saptanmıştır. Hipoglisemik atak sayısı arttıkça demans gelişme riski artmaktadır. Düzenli egzersiz sonucu kognitif fonksiyonlar, hafıza olumlu yönde etkilenir. Aerobik egzersizin; motor fonksiyonda, kognitif hızda, gecikmiş hafıza fonksiyonları ve işitsel ve görsel dikkatte düzelme sağladığı gösterilmiştir. Düzenli orta yoğunlukta aerobik egzersiz ile demans riski anlamlı olarak azalır. Bu azalma en belirgin olarak egzersize aşıldıktan 6-12 ay sonra gözlenir. Bir yıl düzenli egzersiz sonunda, hipokampal hacim artar, uzaysal kognitif fonksiyonlarda anlamlı düzelme sağlanır ve gri cevherdeki azalma hızı yavaşlar. Egzersiz yoğunluğu ve süresi ile kognitif fonksiyonlardaki düzelme doğru orantılıdır. Kognitif fonksiyonlardaki bu

düzelme serebral perfüzyon artışı (fizik aktivite sayesinde kan basıncında azalma, kolesterol düzeylerinde olumlu değişim, endotelial nitrik oksit salınım artışına bağlı), insülin direncinde azalma, nöronal hasar azalması ile ilişkilendirilebilir.

Depresyon ve Anksiyete Üzerine Etkiler

Diyabetiklerde depresyonun ve anksiyetenin iyileştirilmesinde egzersiz ve glisemik kontrolün sağlanması son derece etkili bulunmuştur. Fizik egzersiz santral dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik sistemleri etkiler. Diyabetiklerde ilaç tedavileri ile davranış tedavileri; depresyon ve anksiyete tedavisinde eşit düzeyde etkili saptanmışlardır. Uzun süreli aerobik egzersiz yapan T2DM hastalarında egzersizin mental sağlık, anksiyete ve insomnia üzerine olumlu etkileri saptanmışken, sosyal fonksiyonlar ve depresyon üzerine anlamlı etkisi saptanmamış. Uzun süreli egzersizin anksiyete bozuklukları üzerine iyileştirici etkisi vardır. Yüksek enerji harcatan (17.5 kkal/kg/hafta), sık aerobik egzersiz (3-5 kez/hafta) ile bu olumlu etki daha belirgindir.

Yeme Bozuklukları Üzerine Etkiler

Yeme bozuklukları diyabetik hastalarda sık gözlenir (en çarpıcı olarak T1DM bayanlarda 2.4 kat daha fazla). Düzenli egzersizin (Aerobik ya da anaerobik)

yeme bozukluğunda yararlı olduğu gösterilmiştir.

Başlangıçta sedanter yaşamı olan diyabetik hastalarda 22 haftalık egzersiz tedavisi sonunda mental sağlıkta anlamlı iyileşme saptanmıştır.

Nörotropik Etkiler

Düzenli egzersiz beyindeki büyüme faktörlerini (BDNF, sinir büyüme faktörü, IGF, galanin) artırır. Ayrıca hipokampal formasyonu, iskemik nöronal zedelenmeleri ve neostriatuma nörotoksik zedelenmeyi düzeltir.

Ratlarda aerobik egzersiz sonrası; preproaşikin mRNA, Preproenkefalin mRNA, beta endorfin, POMC, dopamin, glutamat, apomorfine düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.

Vasküler Yapılar Üzerine Etkiler

Orta yoğunlukta aerobik egzersiz, vasküler elastisiteyi artırır, LDL'yi düşürür. Vasküler elastisite egzersiz süresi ile doğru orantılı olarak artar.

Sonuç olarak: Özellikle aerobik egzersiz ve daha az olarak da tüm egzersizler; kişilerin öz güvenini artırır, kognitif fonksiyonlarda bozulmayı engeller ve/veya düzelme sağlar, ruhsal durumu (Depresyon, Anksiyete, Panik atak, sosyal iletişim vs.) düzeltir, hormon aktivitelerini olumlu etkiler.

TİP 2 DİYABETTE İNSÜLİTİS

Dr. Mehmet BAŞTEMİR
SANKO Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Her ne kadar Tip 2 diyabette insülitis kavramı yeni olsa da Tip 1 diyabette iyi tanımlanmış karakteristik bir özelliktir. Tip 1 diyabette insülitis otoimmün ilişkili bir süreç iken Tip 2 diyabette otoinflamasyonun bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Veriler her iki diyabet tipinin adacık inflamasyonu ile karakterize olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar, aşırı beslenme ve insülin direnci β hücrelerinin proinflamatuvar mediatörlerin üretimine neden olduğunu, β hücre fonksiyon bozukluğuna, yaşamının kısalmasına ve hatta immün hücrelerin adacıklara yerleşmesine ve inflamasyonun artmasına neden olduğunu düşündürmektedir(1). Tip 2 DM kronik inflamatuvar bir hastalık olarak düşünülebilir. Tip 1 DM ve Tip 2 DM de patogenezi ortak noktalar veya benzer mekanizmalar olduğu düşünülmektedir(1). Bu konuda detaya girmeden önce bağışıklık sistemi üzerinde kısaca durmak gerekir. Bağışıklık sistemini 2 ana başlık altında incelemek mümkündür: Doğuştan gelen bağışıklık sistemi (Innate immunity) ve Edinilmiş bağışıklık sistemi (adaptive immunity). Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin (Innate immunity) Tip 2 DM patogeneziinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Bu sistem non-spesifik savunma mekanizmasına sahip olup makrofaj, monosit, natural killer hücreler, dendritik hücreler bu sisteme aittir. Bu hücreler, değişken olmayan motifler için değişken olmayan reseptörler

eksprese ederler. Memelilerde çok sayıda reseptör ailesi vardır ve pattern-recognition receptors [PRRs] olarak tanımlanırlar. Örneğin membrana bağlı Toll-like receptors (TLRs) ve sitoplazmik nucleotidebinding oligomerization domain receptors, kısaca, NOD-like receptors (NLRs) bunlara örnektir. Çoğu PRR, özellikle TLR ler nükleer faktör- κ B (NF- κ B) ve interferon-releasing factor'lerin (IRFs) aktivasyonunu sağlar ve edinilmiş bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile direkt bir bağlantı kurulmasını sağlar. Bu durum sitokinlerin (örn. Interferonların veya interlökinlerin), kemokinlerin üretimlerine ve bunların reseptörlerinin ekspresyonlarına neden olur.

Pankreas adacıklarında inflamatuvar süreç ile ilgili ilk kanıt hiperglisemiye bağlı β hücre apoptozisin gösterilmesidir(2). Yüksek glikoz konsantrasyonunun Fas reseptörünü indüklediği ve bunun glikoza bağlı IL-1 β üretimi ile upregüle olduğu saptanmıştır(2). Yapılan yeni çalışmalarda serbest yağ asitlerinin de inflamatuvar yanıtı artırdığını gösteren kanıtlar var(2). Tip 2 diyabette insülitisi destekleyen veriler arasında Tip 2 diyabetli hastaların adacıklarında yüksek miktarda immün sistem hücrelerinin saptanması ve deneysel hayvan modellerinde sitokin ve kemokin seviyelerinin artması yer almaktadır. Yapılan Tip 2 diyabet hayvan modelleri çalışmalarında adacıkların immün hücre infiltrasyonuna uğradıkları gösterilmiştir(3). Bu verilerin yanı sıra Tip

2 diyabetli hastaların doku kesitlerinde adacıklarda iyi tanımlanmış fibrozisin ve amiloid birikimlerinin saptanması inflamatuvar sürecin olduğunu gösteren güçlü argümanlardır(4). Fibrozisin kronik inflamatuvar sürecin en son evresi olduğu bilinmektedir. IL-1 β 'nin Tip 2 diyabetli hastaların adacıklarında upregüle olduğu gösterilmiştir(4). Bu sitokin pek çok çalışmada odak noktası olmuştur. Bu master sitokinin çok sayıda diğer sitokinleri ve kemokinleri regüle ettiği bilinmektedir. İnflamatuvar süreçte immün hücrelerin inflamasyon bölgesine gelişlerine katkıda bulunur. IL-1 β , adacık β hücresinde kendi üretimini de artırır ve kısır döngüye neden olur (Figür 1). Bu nedenle insulitis Tip 2 diyabetin patogenezinde temel bölüm olarak değerlendirilebilir.

Tip 2 DM de otoinflamasyon

Yapılan çalışmalar Tip 2 DM'de kronik inflamatuvar bir sürecin olduğunu desteklemektedir. Patofizyolojik faktörler arasında obezite, hiperglisemi ve insülin direnci yer alır. Tip 2 DM li hastaların pankreaslarının immün hücrelerle infiltre olduğu gösterildi(5). Metabolik stres ve obezite β - hücrelerini direkt etkilerler ve bu hücreler proinflamatuvar yanıtla karşı karşıya kalırlar. Bu durum insülin üretim ve salınımını bozar. Viseral adipoz dokunun kronik inflamasyonu sonucu proinflamatuvar mediatör üretimi olur ve buna bağlı olarak adipoz hücre ve pankreatik adacık hücre etkilenimi oluşur. Bu durum inflamasyona ve proinflamatuvar proteinlerin (C-reactive protein (CRP), TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi) aşırı ekspresyonuna neden olur(4). Bu proinflamatuvar moleküller doğal bağışıklık sistemi hücrelerini aktive ederler. Bunu takiben pankreas adacıklarında monosit ve makrofaj popülasyonunda artış gözlenir. Olaylar zincirleme gelişir ve pankreas, adipoz doku ve vasküler yapı da doku hasarı gelişir. Tip 2 DM hayvan modellerinde ve Tip 2 DM li insan pankreas adacıklarında histolojik çalışmalarda T hücre ve B hücre belirgin

değildir. Yapılan bir çalışmada Brooks-Worrell ve ark. fenotipik Tip 2 DM hastalarında adacık proteinlerine T hücre reaktivitesi tesbit etmişler. Bozulmuş β -hücre fonksiyonu ile çok güçlü korelasyon olduğunu ve otoantikör pozitifliğini tesbit etmişler(6).

Tip 2 DM'de inflamasyonda rol oynayan faktörler

Adipoz doku, endoplazmik retikulum stresi, IL-6, IL-1, NF- κ B ve lipoksijenaz Tip 2 DM'de inflamasyonda rol oynayan faktörler arasında yer alır(7).

Adipoz dokunun rolü

Adipositte obezite ilişkili metabolik değişikliklerin kronik inflamasyonla ilişkili süreci başlattığı kabul edilmektedir. Bu süreçte İmmünolojik mediatör oluşumu, immün hücre aktivasyonu ve göçü gözlenir. İnflame adipoz doku proinflamatuvar adipokinlerin (TNF, leptin, IL-6, CC-kemokin ligand2 ve diğerleri) üretimini artırır(2,8,9). Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) makrofajların dokuya göçüne neden olur ve makrofaj infiltrasyonu olur. M1 makrofajlar, TNF, IL-6 ve NO üretirler. Proinflamatuvar CD4+ T hücreleri adipoz dokuda CD8+ T hücre gelişimini stimüle eder ve hücre ve yabancı maddelerin lizisine neden olur. Bu arada antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-10 ve SCRP-5) düzeyleri azalır. Bilindiği üzere IL-10 ve SCRP-5, TNF- α yı inhibe eder, NF- κ B aktivasyonunu azaltır ve makrofaj köpük hücre gelişimini geciktirir. Bu antiinflamatuvar sitokinlerin azalması patolojik duruma karşı korunmayı engeller. Sonuç olarak adipoz doku inflamasyonu adacıklarda metabolik strese neden olur ve immün hücrelerin bu bölgeye göçü adacık inflamasyonuna neden olur(9).

Endoplazmik retikulum stresinin rolü

Normal koşullarda β - hücrelerinde endoplazmik retikuluma protein akımı fazladır. İnsülin rezistansı durumunda bu daha da artar. Bu nedenle Tip 2 diyabette

β - hücre disfonksiyonunda endoplazmik retikulum stresi de rol oynayabilir. Endoplazmik retikulum stresine bağlı TXNIP indüklenir ve NLRP3 e bağlı β - hücrelerinde IL-1 β üretimi olur(3). Endoplazmik retikulum(ER) stresi adacık inflamasyonunu indükler. Pankreatik β -hücresi fizyolojik olarak endoplazmik retikulum stresi ile karşı karşıya kalır. Bu durum insülin sentez ve sekresyonunda fluktasyona neden olur ve ihtiyaç durumunda endoplazmik retikulumun kapasitesini ayarlamak için gereklidir. Bu stresi ortadan kaldırmak için ER bir sinyal kaskadını (unfolded protein response (UPR)) tetikler(7). ER fonksiyonunun adaptasyonunu ve yeniden kazanılmasını sağlar. Üç farklı UPR sensörü var: 1) protein kinase RNA (PKR)-like ER kinase (PERK) global protein sentezini azaltır. Buna bağlı olarak ER' un iş yükü azalır. 2) inositol-requiring enzyme-1 α (IRE1 α) 3) activating transcription factor 6 (ATF6), ER biyogeneğinde hatalı protein yıkımında görev alır. Eğer bu sistem bozulursa apoptoz tetiklenir. Artan glikoz, FFA ve insülin sentez ihtiyacı β -hücre ve adipositlerde oksidatif ve ER stresine neden olur. Bu durum adacıklarda inflamasyona ve insülin direncine neden olur. Uzun süreli ve aşırı β -hücre UPR si Tip 2 DM de β -hücre disfonksiyonuna ve hücre ölümüne neden olur(10).

IL-1 β : bir master sitokin olarak inflamatuvar yanıtı tetikler ve artırır

Düşük dozlarda IL-1 β , pankreatik adacıklarda insülin sekresyonu iyileştirir ve β hücre replikasyonunu artırır ve β -hücre apoptozunu azaltır. Metabolik strese bağlı olarak yüksek seviyede IL-1 β β hücre proliferasyonunu bozar ve β hücre disfonksiyonuna neden olur(2). Sature yağ asiti palmitat, insan pankreatik hücrelerinde ER stresini , NF- κ B aktivasyonunu ve sitokinlerin upregülasyonunun (IL-1 β , TNF, ve IL-6) ekspresyonunu indükler(5). Doğal bağışıklık sistemindeki pek çok stimulus (örn. Sitokinler: TNF- α ,

IL-1- α , IL-1 β) veya TLR ligandları ile fagositik hücrelerin stimülasyonu NF- κ B nın aktivasyonunu ve pro-IL-1 β ' nin upregülasyonunu indükler. IL-1 β , NF- κ B aktivasyonu ile çok sayıda sitokin ve kemokinlerin (CC-chemokine ligand 2 (CCL2), CCL3, and CXCL8) üretimini indükler. FFA' lerin indüklediği Toll-like receptor 2 (TLR2) veya TLR4 aktivasyonu ile bu durum desteklenir ve makrofajların ilgili bölgeye göçüne neden olur(7,8,9). FFA' ler NLRP3 inflamazomunu direk olarak aktive edebilir. Adacık kökenli amiloid göç ile gelen makrofajları aktive edebilir ve bunu NLRP3 inflamazomu aracılığı ile yapar(7). IL-1 β üretimini artırır. IL-1 β , IL-1 receptor type 1 (IL-1R1) ile otostimülasyon döngüsünü artırır.

IL-1 β nın adacık inflamasyonundaki spesifik rolünü destekleyen bir çalışmada insan pankreas adacıklarında global gene ekspresyonu analizinde, IL-1 ilişkili genlerden zengin bir grup genin birlikte eksprese olduğu ve bunların Tip 2 diyabet ve insülin sekresyonunun azalmasıyla ilişkili olduğu gösterildi. Dikkat çekici bir sonuç da SFRP4 geninin oldukça yüksek eksprese olmasıdır. Bu gen FRP4' ü kodlar ve bu protein IL-1 β ' nın adacık üzerindeki etkisini yönlendirir.

İnflamazom çok sayıda proteinin bir araya gelmesi ile oluşan kompleks bir yapıdır ve doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonunun yönlendirilmesinde anahtar bir rol oynar; çeşitli metabolik bozukluklar ile aktive olabilir (pankreatik adacıklarda glikoz ve hIAPP ve adipoz dokuda lipopolysakkarit, FFA ve seramidler..diyabetik hastada). B hücresinde thioredoxin-interacting protein (TXNIP), ER stresi ve inflamasyon arasında kritik bir bağıdır ve ER stresorleri ile aktive olur. Buna bağlı olarak NLRP3 ile IL-1 β üretimi tetiklenir(7,8,9). Bir kez sekrete edildikten sonra IL-1 β hedef hücrede, IL-1 reseptör I (IL-1R1)' e bağlanır. Bu süreç doğal antagonisti IL-1Ra (IL-1F3) ile inhibe olur.

Adacık β - hücrelerinde mitokondri

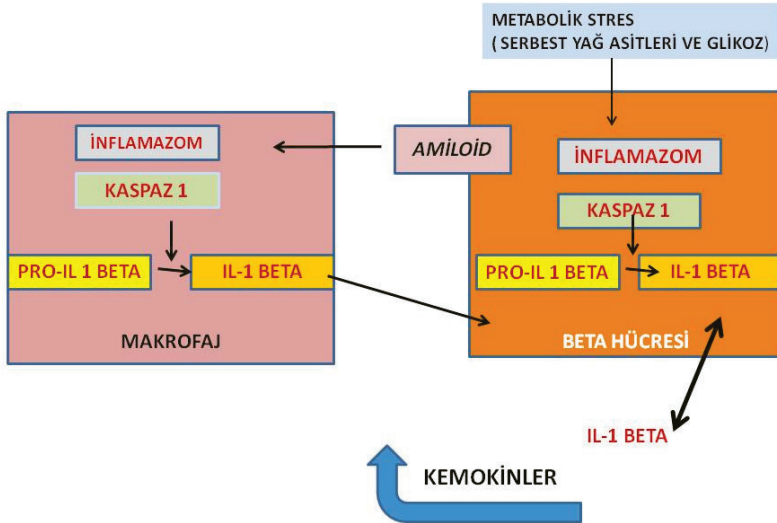
sayısı diğer hücelere göre 2-3 kat daha fazladır. β -hücrelerinin glikoza duyarlı insülin salgısı ve mitokondrilerde glikoz oksidasyonu bu ihtiyacı doğurmaktadır. Bu nedenle reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine de maruz kalmaktadırlar. Bu durum β - hücrelerinin glikoza bağlı IL-1 β üretimine duyarlılığını açıklayabilir. ROS, thioredoxin ve thioredoxin –interacting protein (TXNIP) kompleksinin ayrılmasına ve TXNIP'nin NLRP3'e bağlanmasına neden olur. Bu durum inflamazom formasyonunu başlatır ve böylece IL-1 β sekresyonunda gerçekleşir(2,7,8). Artan glikoz ve serbest yağ asitleri birlikte proinflamatuvar süreci insan adacıklarında daha efektif indükler. İnflamazomlar metabolik stresi hissederek pankreas adacıklarında, insülin duyarlı dokularda ve kan damarlarında immün defansı alarına geçirirler. Eğer kronik olarak aktive olurlarsa IL-1 β üretimi insülin sekresyonunu ve etkisini bozar.

Toll-like reseptör 2 ve 4 ve NLRP3

Toll-like reseptör 2 ve 4 ve NLRP3 (Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine-rich Repeat and Pyrin domain containing 3) inflamazom'u Tip2 DM de adacık inflamasyonunu tetiklerler ve bu tetikleyicilerin makrofajları aktive etmesi adacık hücrelerinin disfonksiyonuna aracılık eder. Bu reseptörleri hedef alan terapötik yaklaşımlar hiperglisemiyi düzeltebilir ve β - hücrelerini koruyabilir(11).

Yapılan bir çalışmada adacık hücrelerinde NLRP3, ASC ve caspase-1 ekspresyonu gösterildi. NLRP3-knockout adacık hücrelerinde IL-1 β salınımının azaldığı saptanmış. NLRP3-knockout farelerde yüksek yağlı diyet sonrası glikoz profillerinin iyi olduğu ve bunun azalmış IL-1 β salınımına bağlı olduğu ileri sürülmüş(12). Bir çalışmada NLRP3'ün insan adacık amiloid polipeptid (IAPP) tarafından aktive edildiği gösterilmiş(13). Amino asit dizilimi farklı olduğundan insan IAPP si amiloidojenik, fakat farelerin

Şekil 1: VTip 2 Diyabette Adacık İnflamasyonu



IAAP si amiloidojenik değil.

İnsan pankreas adacıklarına spesifik bir durum da Tip 2 diyabetli hastaların adacıklarının %90 nından fazlasında adacık amiloid polipeptitlerinin (IAPP) birikmesidir. IAPP, insülin ile birlikte sekrete olan bir peptittir. İnsan IAPP si hızla agregatlar ve fibriller oluşturur ve amiloid birikimlerine neden olur(2,37). NLRP3 inflamazomunun insan IAPP'i ile indüklenebildiği bildirilmiştir(7). Oligomerik insan IAPP'i sekonder bir tetikleyici ile kemik iliği kökenli makrofajlarda inflamazom formasyonunu indükler ve IL-1 β sekresyonuna neden olur. Bu sekonder tetikleyici ya lipopolisakarittir veya minimal oksidize olmuş LDL dir. Yapılan çalışmalar insan IAPP sinin β - hücrelerini IL-1 yolağı ile bozduğunu göstermektedir.

Yapılan yeni çalışmalar tip 2 diyabetin patogenezinde otoimmünitenin de rolü olabileceğini düşündürmektedir(6). Tip 2 diyabetli hastaların en az % 10 nunda β - hücre spesifik antikör saptanmış ve bazılarında beta hücre antijenlerine reaktif T hücreleri gösterilmiştir. İnsülin direnci varlığında stres, β - hücre ölümünü hızlandırabilir, otoantijen ve endojen tehlikeli sinyallerin oluşumuna ve immün sisteme patolojik self antijen prezentasyonuna neden olabilir.

Yukarıdaki verilere dayanarak immün sistemin metabolizmanın regülasyonunda önemli rol oynadığı söylenebilir. Bu patofizyolojik durum göz önüne alınarak Tip 2 diyabette yeni tedavi yöntemleri uygulanabilir mi? TNF alfa' nın insülin direnci ve tip 2 diyabetin patogenezindeki olası rolü göz önüne alınarak TNF blokajı uygulayan klinik çalışmalar yapılmış. Ancak olumlu sonuç alınamamış(14). Bu klinik çalışmaların küçük ve kısa zamanlı olması kesin hüküm vermeyi zorlaştırmaktadır.

IL-1 β ' nın etkisini bloke eden tedavi modellerinde olumlu sonuçlar alınmıştır(7,15). Kan glikoz seviyesini ve glikozile hemoglobini olumlu etkilerken

hipoglisemik etkilerinin olmaması bu tedavi yöntemi ile ilgili büyük çalışmaların düzenlenmesini sağlamıştır. Salsalate, salisilik asitin üretildiği bir ön ilaçtır. Bu ilaç NK-kB aktivitesini inhibe eder. Yapılan çalışmalar kan glikozunu düşürdüğünü ve insülin duyarlılığını artırdığını göstermiştir(16). Etki mekanizması IL-1 antagonizmasına benzemektedir. IL-1 β aktivitesi büyük oranda NK-kB ile yönlendirilmektedir. Mekanizması tam bilinmeyen anti-inflamatuvar ilaçlarda Tip 2 diyabet tedavisinde araştırılmaktadır. Eklem hastalıklarında kullanılan Diacerein ve AC-201 ile çalışmalar yapılmaktadır(17).

Kaynaklar

1. Böni-Schnetzler M, Ehse JA, Faulenbach M, Donath MY. Insulinitis in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Nov;10 Suppl 4:201-4.
2. Donath MY, Dalmas É, Sauter NS, Böni-Schnetzler M. Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell Metab.* 2013 Jun 4;17(6):860-72.
3. Imai Y, Dobrian AD, Morris MA, Nadler JL. Islet inflammation: a unifying target for diabetes treatment? *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Jul;24(7):351-60.
4. Donath MY, Böni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, Ehse JA. Islet inflammation impairs the pancreatic beta-cell in type 2 diabetes. *Physiology (Bethesda).* 2009 Dec;24:325-31.
5. Eguchi K, Manabe I. Macrophages and islet inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Sep;15 Suppl 3:152-8.
6. Brooks-Worrell B, Narla R, Palmer JP. Islet autoimmunity in phenotypic type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Sep;15 Suppl 3:137-40.
7. Imai Y, Dobrian AD, Morris MA, Nadler JL. Islet inflammation: a unifying target for diabetes treatment? *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Jul;24(7):351-60.
8. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2011 Feb;11(2):98-107.
9. van Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *Neth J Med.* 2013 May;71(4):174-87.

10. Eizirik DL, Miani M, Cardozo AK. Signalling danger: endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation. *Diabetologia*. 2013 Feb;56(2):234-41.
11. Westwell-Roper C, Nackiewicz D, Dan M, Ehses JA. Toll-like receptors and NLRP3 as central regulators of pancreatic islet inflammation in type 2 diabetes. *Immunol Cell Biol*. 2014 Apr;92(4):314-23.
12. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol* 2010;11:136–140.
13. Masters SL, Dunne A, Subramanian SL et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes. *Nat Immunol* 2010;11:897–904.
14. Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Sep;15 Suppl 3:193-6.
15. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1517-26.
16. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA et al. TINSAL-T2D (Targeting Inflammation Using Salsalate in Type 2 Diabetes) Study Team. The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010 Mar 16;152(6):346-57.
17. Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discov*. 2014 Jun;13(6):465-76.

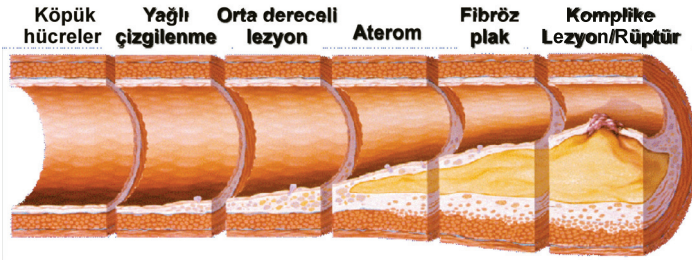
DIYABETİK BİREYLERDE PREMATÜR ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ

Doç. Dr. Mesut ÖZKAYA, Uz. Dr. Ayten ERAYDIN
*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

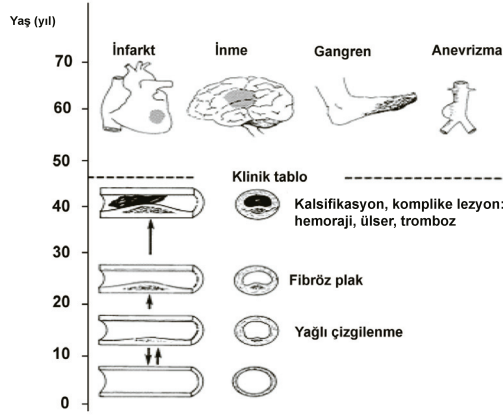
Ateroskleroz belirli genetik altyapı ve riske sahip hastalarda çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Koroner, serebral, periferik damar hastalığına neden olan patolojik bir süreçtir. Aterosklerotik koroner arter hastalığı tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli nedenidir. Diyabetes mellitus (DM)' un makrovasküler komplikasyonları ateroskleroz ile bağlantılı olup koroner arter hastalığı (KAH) bunlardan biridir. Hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi gibi diğer risk faktörleri ile birlikteliği sık olduğu için DİYABET, koroner kalp hastalığı risk eşdeğeri sayılmaktadır. DM varlığında ateroskleroz erken gelişmekte, hızlı ilerlemektedir.

Ateroskleroz oluşumu inflamatuvar bir süreçtir. Endotel hasarı ile başlar. En erken dönemde lipid yüklü makrofajlar ve T lenfositlerden oluşan yağlı çizgilenme görülür ve bu lezyon infant ve çocukluk dönemlerinden itibaren saptanabilmektedir. Zaman içinde devam eden inflamasyon sırasında subendotelyal fibröz plak gelişir. İleri dönemde aterosklerotik plağın rüptüre olmasına bağlı olarak trombojenik faktörlerin ortaya çıkışıyla trombüs de eklenir ve komplike lezyon oluşur (figür 1). İskemi oluşumu sonrası koroner arter infarktı, serebral arter iskemisi, ekstremit gangreni ve anevrizmalar gelişebilir (figür 2).

Şekil 1: Aterosklerozun Doğal Seyri



Circulation 1995;92:1355-1374

Şekil 1: Aterosklerozun Doğal Seyri

Diyabetiklerde ateroskleroz daha da şiddetlidir ve bazı farklılıklar göstermektedir. Erken dönemde plak oluşumu ve trombüsle sonuçlanan prematür ateroskleroz gelişimiyle karakterizedir. Aterosklerozun normal seyrinde 40-50 li yaşlardan sonra komplikasyonlar gelişirken; tip 2 DM li hastalarda bu süreç daha erken olabilmektedir. Aterom plağı instabildir, kolay rüptüre olabilir ve trombüs oluşumu sonucu akut koroner olaylar meydana gelebilir. Gelişen multidamar hastalığı sonucu sessiz iskemiden, miyokard infarktüsüne; revaskülarizasyonun zor olduğu distal hastalıktan, serebrovasküler hastalıklara kadar birçok klinik olaya neden olabilir. Sessiz iske mi daha çok kadınlarda, genç hastalarda görülür; revaskülarizasyona rağmen sonuçlar kötü olabilir.

Ateroskleroz etyopatogenezinde sorumlu yapılar düz kas hücreleri, endotel hücresi, trombosit ve proinflatuar sitokinlerdir. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun başlangıç basamağıdır. Endotel tüm damarların iç yüzeyini kaplayan, tek katlı hücre tabakası içeren, yarı-geçirgen; endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile

vücudun en aktif ve en yaygın dokularından biridir. Kan içerisindeki glukoz, insülin, CRP (C-reaktif protein) gibi faktörlere yanıt vererek biyolojik aktif maddeler salınır. Vasküler tonusun ayarlanması, hücresel adezyon moleküllerinin salınımı, düz kas hücre proliferasyonu ve damar duvarında inflamasyonun engellenmesinde rol oynar. Normal endotelde nitrik oksit (NO) üretimi ve salgılanmasının ardından vazodilatasyon olur; trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu inhibe olur (Figür 3)

Diyabetiklerde ise hiperglisemi, insülin rezistansı, artmış inflamatuvar uyarıların etkisiyle vazodilatatör mediatörler (NO, prostosiklin) azalır; vazokonstriktörler artar (endotelin-1, anjiotensin II). Trombogeneze eğilim artar (Figür 4).

Prematür aterosklerozun tanısında patogeneze rol oynayan yapılara yönelik belirteçler kullanılmaktadır. Bunlar:

- vasküler düz kas hücre belirteçleri
- endotel hücresi fonksiyon belirteçleri
- endotel hücresi inflamatuvar belirteçleri

Şekil 3: Endotel Fonksiyonları

	Hücresel ve fizyolojik spesifik etkiler	
Tonus	Vazokonstriksiyon Endotelin Anjiyotensin-II ET-1 Tromboksan A2 PGH2	Vazodilatasyon NO Bradikinin EDHF
Büyüme	Stimülasyon PGDF FGF IGF-1 Endotelin Anjiyotensin-II	İnhibisyon NO Prostasiklin TGF
İnflamasyon	Proinflamatuvar ELAM, ICAM, VCAM	Antiinflamatuvar
Hemostaz	Protrombotik PAI-1	Antitrombotik Prostasiklin t-PA

Şekil 4: Diyabette Endoteldeki Değişiklikler

- ↓eNOS aktivitesi
- ↑Endotelin-I düzeyleri
- ↓Prostasiklin serbestleşmesi
- ↑Adezyon molekül ekspresyonu
- ↑Trombosit ve monosit adezyonu
- ↑Prokoagülan aktivitesi
- ↑İleri glikozilasyon ürünleri
- Fibrinolitik aktivitede bozulma
- Glikozillenmiş fibrinin zayıf degradasyonu

- trombosit belirteçleri
- yeni popüler belirteçler
- hipoglisemi

olarak sınıflandırılabilir.

Vasküler endotelial ve düz kas hücre disfonksiyonu, arteriyel sertlik (stiffness) prematür aterosklerozda önemli belirteçlerdendir. NMD (Nitrate Mediated Dilation) vasküler düz kas

belirteci olarak; FMD (Flow-Mediated Dilation) ve PWV (Pulse Wave Velocity) endotel hücre fonksiyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Brakiyal arter çaplarının stres artışı öncesinde ve sonrasında doppler ultrasonografi ile ölçülmesi sonrası FMD test sonuçları elde edilmektedir. NMD; 400 mikrogram sublingual gliseril trinitratla, FMD' nin devamı olarak yapılmaktadır.

Arteriyal sertlik ise damar elastisitesi ile ilişkilidir. Tonometri yardımıyla karotid-femoral nabız dalgası velositesi ölçülmektedir. Naka ve ark. 165 tip 2 DM' li hastada yaptıkları çalışmada, hastaların NMD, FMD ve PWV' leri ölçülmüştür. Azalmış NMD' nin bağımsız olarak ileri yaş, hipertansiyon ve yüksek açlık glikozu ile ilişkili olduğu; hipergliseminin azalmış vasküler düz kas hücre yanıtıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. PWV ile belirlenen arteriyal sertlik, bağımsız olarak ileri yaş ve yüksek sistolik kan basıncı değerleri ile ilişkili olarak bulunmuştur. Her üç parametre de yüksek kardiyak risk için prognostik rol oynamaktadır (Determinants of vascular function in patients with type 2 diabetes, Naka et al Cardiovascular Diabetology 2012, 11:127). Periferik damar hastalığı teşhisinde sıklıkla kullanılan bir belirteç ise ABPI (Ayak Bileği-Brakial Basınç İndeksi)' dir. Ayak bileği sistolik kan basıncının, brakial sistolik kan basıncına oranı ile hesaplanır (<1 olmalıdır).

Aterosklerotik plakların oluşumu, ilerlemesi ve rüptüründe inflamasyon rol oynamaktadır. Endotel hasarından sonra monosit-makrofajlar aterosklerotik plaklara akümüle olur; proinflamatuvar sitokinler ve ek olarak CRP düzeyleri artar. Proinflamatuvar sitokinler interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) birçok inflamatuvar etkiye neden olur. Hücre yüzey molekülleri (VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, E-selektin...), IL-6 gibi sitokinlerin ekspresyonunu artırır. Endotelde NO biyoyararlılığı azalır, endotele bağımlı vazodilatasyonu baskırlar. Proinflamatuvar sitokinler ayrıca hücre proliferasyonunu artırır, matrix proteinazları stimüle eder, doku faktör ekspresyonunu artırır. Oluşan oksijen radikalleri ve oksidatif stres sonucu lipid peroksidasyonu (okside LDL) meydana gelir. İnterlökin-6 (IL-6), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), solubl intersellüler adezyon molekülü-1 (sICAM-1), aterosklerozun proinflamatuvar belirteci olarak, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), E-selektin ise

endotel fonksiyonu ile ilişkili belirteç olarak kullanılabilir. Bir diğer inflamatuvar belirteç ise CRP' dir. CRP inflamasyon ve infeksiyon durumlarından sonra yükselen akut faz proteinlerinden biridir. Doku hasarından sonra düzeyi artar. Subklinik ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, rekürren iskemi ve dayanıksız plak için ön göstergedir. CRP' ye göre daha hassas (ELİSA) yöntemlerle ölçülen hs-CRP' nin bağımsız bir risk faktörü olduğu ve daha önce kardiyovasküler hastalığı bilinmeyen erişkinlerde koroner arter hastalığı risk tahminin bir parçası olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (AHA / CDC Scientific Statement Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Applications to Clinical and Public Health Practice, Circulation January 28, 2003). Diyabetiklerde koagulan aktivitede de değişiklikler oluşur. Trombosit fonksiyonlarında bozulma olur. Endotelde NO ve prostasiklin salgılanması azalır ve sonuçta trombin, trombüs oluşumu meydana gelir. Fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) artışı fibrinolitik dengeyi olumsuz yönde etkiler. Koagülasyon durumu ile ilgili belirteçler P-selektin, PAI-1, doku plazminojen aktivatörü (tPA)' dür. Aterosklerozun direkt görüntü belirteçleri olarak CACS (Computed Tomography Coronary Calcium Score), koroner anjiyografi, SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) kullanılmaktadır. Yeni popüler belirteçler de mevcuttur. Oksidatif stresi azaltan HDL ilişkili Paraxonase-1' in hem HDL hem de LDL' yi lipid peroksidasyonuna karşı koruduğu gösterilmiştir. Aterosklerotik, hiperkolesterolemik ve diyabetik hastalarda düşük bulunmuştur (Paraxonase 1: A better atherosclerotic risk predictor than HDL in type 2 diabetes mellitus, Diabetes&Metabolic Syndrome:Clinical Research&Reviews 7, 2003). Endojen proteaz inhibitörü olan ve kardiyak hastalıklarda önemli bir biyomarker olarak tanımlanan serum monomerik alfa-2 makroglobulinin diyabetik hastalarda da arttığı gösterilmiştir (Serum monomeric alfa-2 makroglobulin as a clinical biomarker

in diabetes, Atherosclerosis 228(2013).

Göz ardı edilen bir diğer belirteç de hipoglisemidir. ACCORD verilerinin analizi ile en az 1 kez ağır hipoglisemi geçirenlerde, hipoglisemik olay yaşamayanlara göre mortalite yaklaşık 2 kat artmaktadır (Bonds DE, Miller ME, et al. BMJ 2010;340:b4909). ADVANCE verilerinin analizinde ise ağır hipogliseminin, majör kardiyovasküler olay riskini ve kardiyovasküler ölümleri arttırdığı gösterilmiştir (Mannucci E, Monami M, et al. Nurt Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604). Sonuç olarak Tip 2 diyabetli hastalarda prematür aterosklerozu belirlemede birçok belirteç kullanılsa da aslında bunlar zaten

anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile kolay belirleyebileceğimiz durumlarla kendini belli etmektedir. Anamnezde sigara içimi, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve ailede erken kardiyak öykü sorgulanmalıdır. Fizik muayenede tansiyon ve vücut ağırlığı ölçümü, laboratuvar tetkiklerinde glikoz, hemoglobin A1c, insülin, idrarda mikroalbumin varlığı, homosistein ölçümü yapılmalıdır. Etkin kan glukoz kontrolü ve diğer risk faktörlerinin modifikasyonu ile ateroskleroz plağı bir miktar stabilize edilebilir, lezyonlar geriletilir; böylece koroner olaylar azaltılabilir.

İNKRETİN PEPTİDLERİN FİZYOLOJİSİ ve SANTRAL SİNİR SİSTEMİ

Prof. Dr. Mitat BAHÇECİ
Kent Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği-İzmir

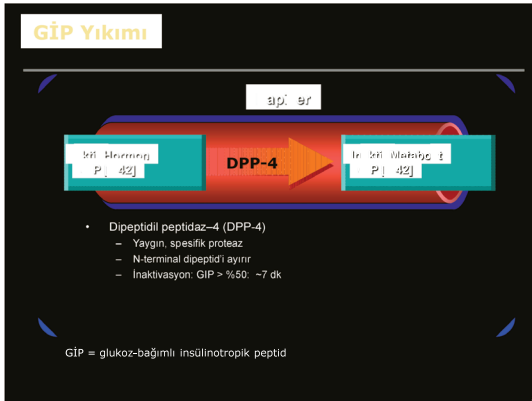
ÖZET

İnkretinler (GİP ve GLP-1) yemekten hemen sonra dakikalar içerisinde enteroendokrin hücrelerden dolaşıma salgılanan barsak hormonlarıdır. inkretin hormonların insülin salgılatıcı etki yanında beta hücre kitlesini de koruyucu rolleri de söz konusudur. GİP'in anti-diyabetik etkisi çok belirgin değilken; GLP-1R agonistleri insülin sekresyonunu düzeltir, beta hücre ölümünü önler ve yeni beta hücre oluşumunu uyarır. GLP-1'in antidiyabetik etkisi dışında nöroprotektif ve nörotrofik etkiler de gösterir, bu etkilerle nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde uygulama yeri bulabilir.

İNKRETİNLER NEDİR?

İnkretinler yemekten hemen sonra dakikalar içerisinde enteroendokrin hücrelerden dolaşıma salgılanan barsak hormonlarıdır. Bir çok fizyolojik rolleri olmakla birlikte en önemli etkilerinden birisi yemek sonrası salgılanan insülin miktarını düzenlemektir. Öğün sonrası insülin salgısını güçlendiren bu barsak kökenli faktörler arasında 2 inkretin tanımlanmıştır; GİP ve GLP-1. İnkretinlerin açlık plazma konsantrasyonları düşüktür (5–10 pmol/L) ve yemek alımından sonra artar (5-10 dk).

Şekil 1: GİP Yıkımı



A-GLUKOZ-BAGIMLI

İNSÜLİNOTROPİK POLİPEPTİD-GİP-
GİP, 42 aminoasitli bir polipeptid'dir. Duedenum ve Jejenum K hücrelerinden glukoz bağımlı olarak salgılanır. Geni kromozom 17q'de yerleşmiştir. Öncüsü 153 aminoasitli ProGİP'tir. PC1/3 enzimiyle GİP ortaya çıkar.

GİP düzeyi açlıkta çok düşüktür, besin alımıyla hızla yükselir. Oral / intraduedenal yağ ve glikoz GİP salgısını artırır. Aminoasit zayıf uyarandır, sükroz, galaktoz ve fruktoz uyarırken, Mannoz uyarmaz. İntestinal malabsorbsiyon hastalarında GİP salınımı azalır; nedeni yetersiz K hücreleridir. Dolaşımdaki immünoreaktif GİP, aktif GİP ve inaktif GİP'i içerir. Bu durum ölçümde elde edilen değerlerin yorumlanmasında sorunlara yol açmaktadır. GİP böbrekle de atılmaktadır. GİP yıkımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

GİP reseptörünün (GIPR) geni 19q13.3 lokasyonundadır. Yedi transmembran-uzanımlı G-protein-çiftleşmiş reseptördür. Reseptör vücutta yaygın olarak bulunur bunlar arasında; pankreas, mide, yağ dokusu, hipofiz, kalp, endotel, kemik, akciğer ve MSS sayılabilir.

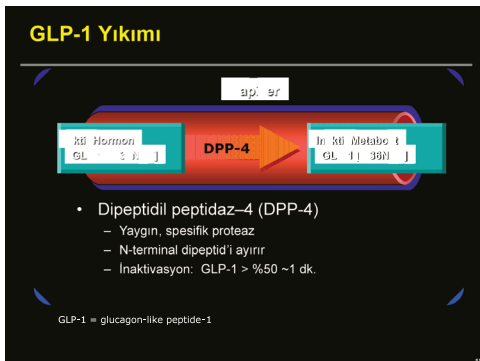
GİP'in Biyolojik Etkileri

1-GİP'in insülin'e etkisi: Ana etki glukoz bağımlıdır. Hücre içi cAMP artışı olur, K-ATP kanalı kapanması ve beta hücresi ekzositozu ile insülin salgılatırken insülinin biyosentezini de teşvik eder.

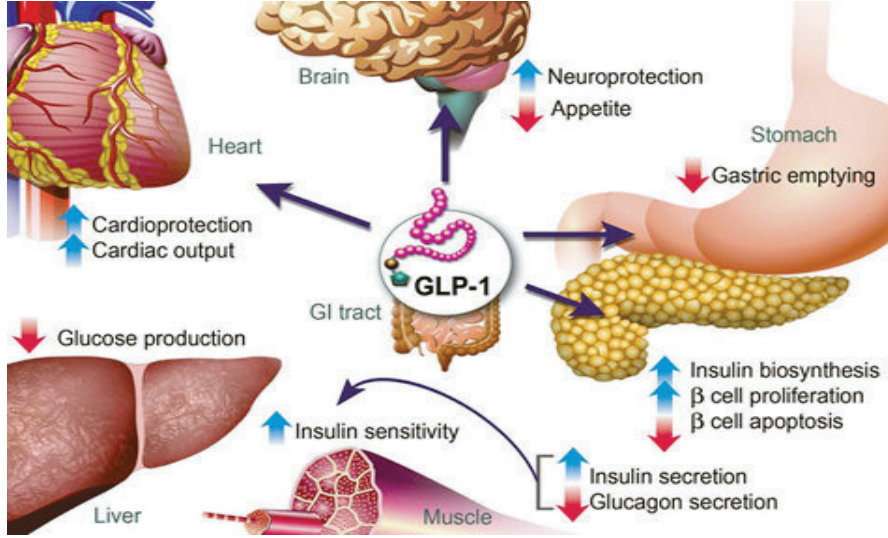
2-GİP'in Beta-Hücre Kitlesinde Etkileri: Proliferatif etkiden cAMP/PKA, PKA/ CREB ve MAP kinaz aktivasyonu sorumluyken; PI3-kinaz/PKB aracılı antiapoptotik etki, Pro-apoptotik BAX geni baskılama ve Anti apoptotik BCL2 geni upregulasyonu da söz konusudur.

3-GİP'in Yağ Dokusu Üzerine Etkileri: GİPR adiposit'te çeşitli etkilere aracılık eder. GİPR knockout fareler diyet-indüklü obezite gelişimine dirençlidir. GİPR -/- farelerin vücut ağırlığı, TG ve kolesterol %40 düşüktür yüksek yağ alımını takiben enerji tüketimi artar. GİPR sinaye yali inhibisyonu obeziteyi önler, obezite ilişkili hiperglisemi ve dislipidemide azalma yapar. GİPR, LPL aktivitesini artırır, dolaşımda Şilomikron-TG klirensini hızlandırır. TG hidroliziyle salınan SYA adiposit tarafından tutulur ve depolanır. GİP, SYA'nın TG içine girmesini uyarır.Emilen yağın etkin biçimde ortadan kaldırılmasını kolaylaştırır.

Şekil 2: GLP1'in Yıkımı



Şekil 3: GLP1'in Sistemik Etkileri



B-GLUKAGON-LIKE PEPTİD 1 (GLP-1)

Otuz aminoasitli bir polipeptiddir. İnsan geni kromozom 2q'da yerleşmiştir. Öncü: 180 aa'lı Proglukagon'dur.

GLP-1, İleum, kolon, alfa hü., hipotalamus ve hipofiz L hücresinde üretilir. 2 biyoaktif formu vardır; GLP-1[7-36] amid (dolaşımdaki GLP-1'in büyük çoğunluğunu oluşturur) ve GLP-1[7-37]. Her iki form eşit etki gücündedir ve benzer yarılanma zamanına sahiptir. Yarı ömrü kısadır (1-2 dk). DPP-IV ile hızlı biçimde GLP-1 (9-36) ya da GLP-1 (9-37) amid'e yıkılır. Böbrek aracılığıyla da dolaşımdan temizlenir. GLP-1'in yıkımı aşağıda gösterilmiştir.

GLP-1 Salgısı: Yemek sonrası GLP-1 hızla artar. Bu artışta endokrin ve nöral sinyaller rol oynar. Yalnızca oral glukoz alımı GLP-1 salgısını uyarır. Dil epiteli T1R'leri tatlı bileşikler bağlar; G proteini ve kalsiyum aktive kanalı uyarır. Enteral L hücresindeki tad reseptörü (T1R) aracılık eder ve bu reseptör dil tad reseptörleriyle aynı mekanizmaya sahiptir.

GLP-1 Reseptörü (GLP-1R)

GLP-1R, 7-transmembran-uzanımlı, heterotrimerik G-protein çiftleşmiş reseptör ailesine dahildir; İnsan GLP-1R geni kromozom 6p21.1 lokasyonundadır. GLP-1R; pankreas, AC, kalp, böbrek, mide, ince barsak, hipofiz, deri, nervus vagus, hipotalamus ve beyin sapında bulunur. GLP-1'in sistemik etkileri aşağıdaki şekilde özetlenmiştir.

Pankreasta GLP-1 etkisi: GLP-1, beta hücresinde insülin sentez ve salgısını arttırması yanında beta hücre sayısında çoğaltır. Alfa Hücresinde ise hem tip 1 hem de tip 2 diyabet'te glukagon salgısını baskılar. GLP-1 ve Glukagon Salgısına Etkisi: Alfa Hücresinde GLP-Reseptörü bulunmamasına rağmen GLP-1, glukagonu baskılar. Bu baskılanma glukozla bağımlıdır ve normo yada hipoglisemide bu baskı ortaya çıkmaz. GLP-1 ilginç olarak Beta hücresi kalmamış tip 1 diyabet'te de glukagonu baskılamaktadır. Bunun anlamı glukagon baskılanmasına insülin salgısının

parakrin inhibitör etkisi katılmadığıdır ve gerçekten de esas etki Delta hücrelerinden salınan somatostatin aracılığıdır.

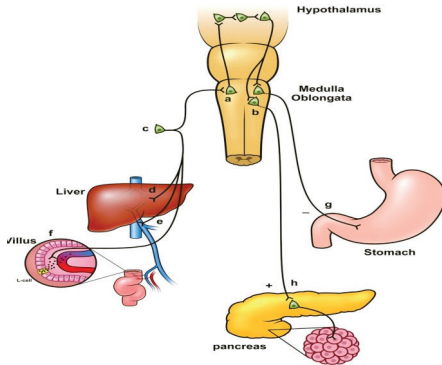
GLP-1'in pankreas dışı etkileri: GLP-1 ,gastrointestinal sekresyon, motilite ve mide boşalmasını yavaşlatır. Postprandial plazma glukozu düşer. "İleal fren" fenomenine katılır;barsak distal bölümüne gelen besinler üst intestinal motiliteyi ve sekretuar aktiviteyi yavaşlatır. Karaciğerde glukoz üretimini azaltırken glikojen sentezini uyarır. GLP-1 miyokard işevinde yararlı etkilere sahiptir. İnfarkt alanına GLP-1 infüzyonu (kemirgenler) ile infarkt alanı azalmakta, miyokard kontraktilesi düzelmekte ve normal ve post-iskemik glukoz uptake' i artmaktadır. Dilate kardiyomiyopatide ol ventrikül performansı ve ksardiyak output düzelir. Yine tip 2 DM ve konjestif KY'li bireylerde GLP-1 miyokard işlevini düzeltir.

İnkretinler ve Santral Sinir Sistemi

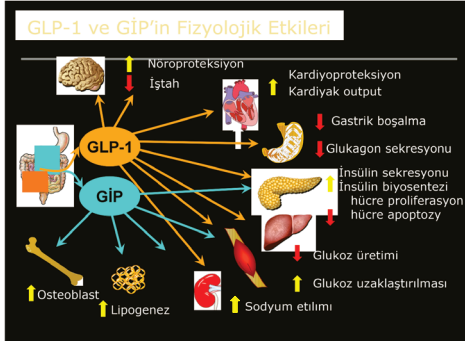
1-GİP Santral Sinir Sistemi. GİP- Reseptörleri Hipokampus öncü hücreler dahil beyinde yaygın olarak eksprese edilir. Yine retina ve olfaktör sistemde, hipokampus, purkinje hücreleri, amigdala, substansiya nigra, striatum, talamus, hipotalamus ve beyin sapı'nın çeşitli

alanlarında da GİP pozitiftir. Lokomotor aktivite ve keşfetme davranışının düzenlenmesinde rolü vardır.GİPR aşırı ekspresse eden farelerde lokomotor testinde güçlenmiş keşfetme davranışındır ve motor fonksiyon testlerinde performans artışı söz konusudur. GİP'in nörogenezde de rolü vardır. Yetişkin sıçan hipokampus öncü hücre proliferasyonu GİPR antagonizmiyle önlenmektedir. Eksojen GİP (in vivo/in vitro) uygulaması hipokampus öncü hücre proliferasyonu yapmaktadır. GİPR(-/-) farelerde hipokampus dentat girus'ta yeni hücre sayısı azalır. GİP'in beyinde non-metabolik etkileri de bulunmaktadır. Akut GİP uygulaması (i.c.v.) amiloid B'nin bozucu etkilerini önler ve hipokampusta sinaptik plastisiteyi düzeltir. Kronik GİP uygulaması (S.K) yağdan zengin beslenmeyi önler, nesne hatırlama hafızasını düzeltir. GİP ile tedavi (i.p.) kortekste Amiloid B depozitlerini azaltır. GİPR -/- farelerde bozulmuş tanıma ve öğrenme ortaya çıkar. GİPR mRNA transkriptleri hipotalamus, hipofiz ve adrenal korteks'te lokalize edilmiştir. GİPR aktivasyonu kemirgenlerde plazma kortikosteron düzeyini artırır. Besin-ilişkili Cushing sendromlu insan adrenal tümörlerinde altta yatan neden

Şekil 4: GLP1



Şekil 5: GLP1 ve GİP'in Fizyolojik Etkileri



ektopik GİPR ekspresyonu olabilir ancak insan HPA aksındaki etkisi açık değildir.

GLP-1 ve Santral Sinir Sistemi

GLP-1R, insanda besin alımını düzenleyen alanlarda ekspresse edilir; bunlar arasında N. Vagus, NTS ve hipotalamus sayılabilir. GLP-1 uygulanmasıyla (i.c.v) besin alımı azalırken Exendin 9-39 (GLP-1 antagonisti) uygulandığında bu etki görülmez. Sistemik GLP-1 uygulaması Rhesus maymunlarında, diyabetik db/db farelerde ve Zucker diyabetik sıçanlarda besin alımını azaltır. İnsanda GLP-1'in periferik uygulanması doymayı sağlar ve besin alımını azaltır.

GLP-1-albümin ve Ex 4-albümin füzyon proteini kan beyin bariyerini geçmez. Bu proteinin periferik uygulanması besin alımını, mide boşalmasını ve kilo alımını önler. Bu mekanizmada GLP-1 Portal ven hepatik nervus vagus ile nöral enformasyona dönüştürülür ve bu enformasyon MSS'ye iletilir. MSS'den çıkan sinyaller ise pankreas dahil hedef organlara sinyal yolları. Bu sinyal yolağı aşağıdaki şekilde özetlenmiştir. GLP-1 ve yeme davranışı: N. Vagus-beyin sapı-hipotalamus yolak ablasyonu (total trunkal vagotomi) kemirgenlerde GLP-1'in beslenme inhibisyonu ortadan kalkar. Acı biberde bulunan Capsaicin, nodöz

gangliyon ve vagal sinir duyuşal nöron selektif dejenerasyonu yapar ve benzer sonuçlar verir. GLP-1R sinyali nöroprotektif ve nörotrofik etkiler de gösterir. Bu etkiyle nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde uygulama yeri bulabilir.

Alzheimer hastalığı ve GLP-1: Alzheimer hastalığı Amiloid b (Ab) ve mikrotübül ilişkili protein (Tau) birikimiyle karakterizedir ve ilerleyici demansla sonuçlanır. Akut bolus Ab protein enj. (i.c.v) uzun dönem potansiyelizasyon (LTP) azalmasına yol açarken GLP-1R agonist (i.c.v.) uygulamasıyla Ab-indüklü LTP azalması önlenir. Lateral ventrikül'e GLP-1 yada Ex-4 infüzyonu endojen Ab düzeyini azaltır ve sıçan hipokampus kültüründe Ab ile indüklenen nöronal ölümü önler. Amiloid öncü proteini (APP)/PS1 transjenik erkek farelerde düzelmiş beyin insülin sinyali, uzaysal hafıza ve hafızada tutmada düzelme gözlenir. GLP1R-/- farelerde ise körelmiş LTP ve bbozulmuş hafıza vardır. GLP-1R -/- farede hipokampus GLP-1R ekspresyonunun düzeltilmesi öğrenme açığını düzeltir. Liraglutid'in intraserebral amiloid depozitine etkisine dair klinik çalışma devam etmektedir.

Parkinson hastalığı ve GLP-1: Parkinson hastalığı nigrostriatal

nöronlarda dopaminerjik sinyal kaybı ile karakterizedir. Nigrostriatal nöronlar GLP-1R ekspresse eder. Sıçan primer nöronal kültür hipoksik hasarında GLP-1/Ex-4 hücre canlılığının devamını sağlarken Ex-9 bunu önlemektedir. Önceden GLP-1 ya da Ex-4 ile tedavi edilen sıçanlarda Dopaminerjik toksine (6-hidroksidopamin) maruz kalma durumunda bile ventral mezensefalik hücrelerin sağ kalımı artarken apoptoz azalmaktadır. 7 gün devamlı Ex-4 uygulaması (i.c.v.) nöronal ölümü önlemekte, beyin dopamininin devamlılığını sağlamakta ve farede Parkinsonu indükleyen MPTP'ye (metil, fenil tetrahidropiridin) maruz kalmada motor fonksiyonu korur. Ex-4 (i.p.) ile akut tedavi MPTP-indüklü mikrogial aktivasyonu korur, orta beyinde TNF-alfa ve IL-1b düzeyini azaltır. Sıçanda 6-OHDA'nın i.c.v uygulamasından sonra 7 gün verilen Ex-4 ile dopaminerjik nöron kaybını geriye dönmekte, dopamin düzeylerini toparlamakta ve davranış test skorlarını düzeltmektedir.

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) ve GLP-1: Motor nöronların progressif dejenerasyonu ile karakterizedir. NSC19, spinal kordu temsil eden nöronal hücredir. Bu hücrelere Ex-4 uygulanması oksidatif stres sonrası apoptozu azaltır, hücre canlılığını artırır. SOD G93A fare genetik bir ALS modelidir. Bu farelere 12 hafta Ex-4 uygulaması (S.K) spinal kord yapısını korur, motor nöron yoğunluğunun devamlılığını sağlar.

Beyinde İskemik Hasar ve GLP-1: GLP-1R aktivasyonu iskemik hasar sonrası beyin hücre ölümünü azaltır. Yabani tip farelerde orta serebral arter (MCA) tıkanmasından 15 dk. önce verilen Ex-4 (i.c.v.) infarkt alanını azaltır. Ancak GLP-1R -/- farelerde bu etki ortaya çıkmaz. Farelerde MCA hasarlanması sonrası İ.V Ex-4 enjeksiyonu oksidatif stresi, enflamasyonu ve kemik alandaki apoptotik hücre sayısını azaltır.

GLP-1 ve Hipotalamik-Hipofizer Aks: GLP-1 hipotalamohipofizer aksın düzenlenmesine de katılır. GLP-1 ekspresse eden sinir uçları PVN ve CRH nöronlarıyla

doğrudan sinaptik temas sağlar. İnsanda GLP-1 infüzyonunu ACTH artışı ve kortizol artışı izler. Kemirgenlerde santral GLP-1 enjeksiyonu ACTH ve kortikosteron düzeyini yükseltirken GLP-1 antagonistleri bu artışı engeller. GLP-1 kemirgenlerde LHRH salgısını artırır. GLP-1 ve GİP'in fizyolojik etkileri aşağıda özetlenmiştir.

Sonuç olarak; inkretin hormonların insülin salgılatıcı etki yanında beta hücre kitlesini de koruyucu rolleri de söz konusudur. GLP-1R agonistleri insülin sekresyonunu düzeltir, beta hücre ölümünü önler ve yeni beta hücre oluşumunu uyarır. GLP-1R sinyali nöroprotektif ve nörotrofik etkiler de gösterir, bu etkilerle nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde uygulama yeri bulabilir.

Kaynaklar

- 1- Vilsbøll T, Knop FK, Krarup T, Johansen A, Madsbad S, Larsen S, Hansen T, Pedersen O, Holst JJ. The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Oct;88(10):4897-903
- 2- Miyawaki K1, Yamada Y, Yano H, Niwa H, Ban N, Ihara Y, Kubota A, Fujimoto S, Kajikawa M, Kuroe A, Tsuda K, Hashimoto H, Yamashita T, Jomori T, Tashiro F, Miyazaki J, Seino Y. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Dec 21;96(26):14843-7.
- 3- Nyberg L. Any novelty in hippocampal formation and memory? Curr Opin Neurol. 2005 Aug;18(4):424-8. Review
- 4- Duffy AM1, Hölscher C. The incretin analogue D-Ala2GIP reduces plaque load, astrogliosis and oxidative stress in an APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. Neuroscience. 2013 Jan 3;228:294-300. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.045. Epub 2012 Oct 26.
- 5-- Faivre EI, Gault VA, Thorens B, Hölscher C. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor knockout mice are impaired in learning, synaptic plasticity, and neurogenesis. J Neurophysiol. 2011 Apr;105(4):1574-80. doi: 10.1152/jn.00866.2010. Epub 2011 Jan

- 27.
- 6- Bates HE1, Campbell JE, Ussher JR, Baggio LL, Maida A, Seino Y, Drucker DJ. Gpr is essential for adrenocortical steroidogenesis; however, corticosterone deficiency does not mediate the favorable metabolic phenotype of Gpr(-/-) mice. *Diabetes*. 2012 Jan;61(1):40-8. doi: 10.2337/db11-1060. Epub 2011 Oct 31.
- 7- Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, Sajedi A, Smith KL, Parkinson JR, Ghatei MA, Bloom SR.. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res*. 2005 May 17;1044(1):127-31. Epub 2005 Apr 7.
- 8- Talsania T1, Anini Y, Siu S, Drucker DJ, Brubaker PL. Peripheral exendin-4 and peptide YY(3-36) synergistically reduce food intake through different mechanisms in mice. *Endocrinology*. 2005 Sep;146(9):3748-56. Epub 2005 Jun 2.
- 9- Perry T, Lahiri DK, Sambamurti K, Chen D, Mattson MP, Egan JM, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid-beta peptide (Abeta) levels and protects hippocampal neurons from death induced by Abeta and iron. *J Neurosci Res*. 2003 Jun 1;72(5):603-12
- 10- Gault VA, Hölscher C. GLP-1 agonists facilitate hippocampal LTP and reverse the impairment of LTP induced by beta-amyloid. *Eur J Pharmacol*. 2008 Jun 10;587(1-3):112-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.03.025. Epub 2008 Mar 29.

METFORMİN TEDAVİSİNİN BİLİŞSEL FONKSİYONLARA ETKİSİ NEDİR? NE YAPMALIYIZ?

Prof. Dr. Mustafa KUTLU
Kent Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği-İzmir

ÖZET

Metformin , tip 2diyabetik hastalarda kan şekerini düşürmek amacıyla kullanılan biguanid grubu oral antidiyabetik ajandır. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneğinin ,Türk Diyabet Vakfının , Amerikan Diyabet Cemiyetinin (ADA) ve Avrupa Diyabet çalışma derneğinin (EASD) hazırladığı 2012, 2013 ,2014 diyabet tedavi rehberinde kontrendikasyon olmadıkça T2 DM tedavisine tanı anından itibaren yaşam tarzı değişikliği ile birlikteMetforminle başlanması önerilmektedir. Metformin kullanımının kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir. VİTAMİN B12 ve kalsium replasmanının kognitif fonsiyonlardaki bozulmayı önlediği ve geri döndürdüğü gösterilmiştir. Bu nedenle metformin kullanan bireylerde Kalsium ve VİT B12 desteği ve tedaviye eklenmesi uygundur.

ABSTRACT

Metformin is oral hypoglycemic drug directly improve insulin action: biguanides (only metformin is currently available). In the absence of contraindications, metformin is considered the first choice for oral treatment of type 2 diabetes . A 2006 consensus statement from the American Diabetes Association (ADA) ,TEMED, TDV and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), updated in 2009 ,2012 and 2015proposed that metformin therapy (in the absence of contraindications) be initiated, concurrent with lifestyle intervention, at the time of diabetes diagnosis

The dose and duration of use of metformin correlates with the risk of vitamin B12 deficiency . In one study, this reduction appeared to be due to poor absorption of B12 in the ileum and was corrected by administration of oral calcium carbonate (1.2 g daily) . In another study, supplementation with a daily multivitamin was associated with a lower prevalence of B12 deficiency.

METFORMİN

Metformin Glukoneogenezi spesifik mitokondriyal isoform gliserofosfat dehidrogenase (mGPD) enzimini inhibe ederek baskılar. Bu enzim gliserofosfatı in dihidroksiaseton fosfat a dönüşümünden sorumludur. mGPD inhibisyonu sitoplasmik NADH birikimine neden olur. Buda laktatı in piruvat dönüşümünü azaltır, plazmada gliserol and laktatı artır.

Ayrıca metformin aMP-activated protein kinase (AMPK) aktive eder. Bu yolakla da , metformin serum lipid konsantrasyonunu

azaltır. Metformin Peutz-Jeghers protein, LKB1, Hücre büyümesini inhibe eder. Anti kanserojen etki gösterir.

Bozulmuş açlık glisemisi veya Bozulmuş glikoz toleransı olan yani prediyabet dediğimiz bireylerde bilişsel fonksiyonlarda bozulma, Alzheimer hastalığı Vasküler demans sıklıkla görülür.Tip 2 DM lu hastalarda ve pre diyabette altta yatan temel mekanizma İnsülin rezistansıdır. İnsülin rezistansını düzeltmesine karşın Ancak metformin kullanan hastalarda

bilişsel fonksiyonlarda azalma bildirilmiştir. Yaşlı bireylerde hipergliseminin ve İR'nın bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğunda saptanmıştır. Bu veriler konuyu daha da karmaşık hle getirmekte.

Kronik Hiperglisemi serebral kan akımında ve kan beyin bariyerinden glikoz geçişinde azalma yapar. Bunun sonucunda glukoz metabolizması azalır. Endotel disfonksiyonu ve Mikrovasküler hasar ortaya çıkar.

Metformin ,tip 2diyabetik hastalarda kan şekerini düşürmek amacıyla kullanılan biguanid grubu oral antidiyabetik ajandır. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneğinin ,Türk Diyabet Vakfının Amerikan Diyabet Cemiyetinin (ADA) ve Avrupa Diyabet çalışma derneğinin (EASD) hazırladığı 2012, 2013 ,2014 diyabet tedavi rehberinde kontrendikasyon olmadıkça T2 DM tedavisine tanı anından itibaren yaşam tarzı değişikliği ile birlikteMetforminle başlanması önerilmektedir.

Tip 2 diyabetiklerde insülin duyarlılığını artıran etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Metformin kan şekerini düşürürken insülin konsantrasyonunu da azalttığı için insülin duyarlılığını iyileştirir. Tip 2 diyabetik hastalardaki kan şekeri düşürücü etkisinin esas olarak karaciğerde ki glukoz output miktarını azaltması ve periferik glukoz kullanımını artırmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hepatit glikojenolizi ve glukoneogenezisi suprese eder.İnsülin IRS-2 aktivasyonunu artırır ve GLUT 1 translokasyonu ile glukoz alımını artırarak periferik insülin direncini azaltır. Bir diğer etkisi glukoz, lipid ve adipokinlerin aktivitesini düzenleyen AMP kinazı uyarmasıdır .Lipid profilindeki ve inflamatuvar sitokinlerdeki azalma kardiovasküler hastalıklardaki düzelmenin açıklanmasına yardımcı olur

Bunun yanı sıra kan şekeri düşürücü etkiye ,intestinal glukoz kullanımını artırması ve yağ asidi oksidasyonunu azaltmasının da bir miktar katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Metforminin terapötik konsantrasyonu karaciğerde insülinin glukoneogenezi supresyonunu artırır ve glukagonun uyardığı

glukoneogenezi azaltır. Metformin yağ dokusunda glukoz uptake'ini, oksidasyonunu ve lipogenezi artırır

Metforminin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları azalttığı da gözlenmiştir. Renal yetmezliği olan olgularda asidozis potansiyeli nedeni ile önerilmediği gibi, benzer şekilde 80 yaş üzeri olgularda da dikkatli kullanılmalı veya kullanılmamalıdır. Bu bireylerde iştah azalması ve yemek isteksizliği olabilir. Epidemiyolojik kanıtlar, metforminin bugün bir kanser tedavi ajanı olarak da kullanıma olasılığını gündeme taşımıştır. Tip 2 diyabet kanser ilişkisinin öteden beri bilinir olması ve metforminin kanser riskini/olasılığını azalttığına dair bilgiler elde edilmesini sağlamıştır. Bu açıdan incelenen metforminin ve egzersizin AMP kinaz aktivasyonu sonrası tümör supresyonuna neden olarak risk azalttığı iddia edilmiştir. Meme ve kolon kansinomlarının hiperinsülinemi ile ilişkisi olduğu ve metforminin insülin direncini ve dolayısıyla hiperinsülinemiyi azaltarak etkili olduğunu belirten çalışmalar vardır.

Metformin bugün için tip 2 diyabet tedavisinde monoterapiye ilk seçenek olarak kullanılması önerilen ajandır. Monoterapi yanı sıra kombinasyon tedavilerin içinde de yer almaktadır. Diyabet için risk altındaki kişilerde metformin tedavisi kilo, lipid profili ve insülin direncini düzeltir ve %40 oranında yeni başlangıçlı diyabeti azaltır. Yeni başlangıçlı diyabet mutlak 1.8 yılda %6'dır.

Metformin kullanımı ile Tip 2 Dm lu hastaların % 30 una yakınında vit B12 emiliminde azalma olduğu, ancak bu hastalarında %5-10 nunun plazma konsantrasyonunda düşme olduğu bildirilmiştir. Geniş hasta grubunda ilk seçenek olarak kullanılan bu ilacın Vit B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi gelişmesi çok nadirdir. Megaloblastik anemi gelişen hastalardan bazılarında Diyabetik periferik nöropatinin gelişiminin hızlanabileceği ileri sürülmüştür. Metformin dozu, kullanım süresi ile Vit B12 emiliminde azalma , ve yetmezliği arasında

korelasyon saptanmış. Önemli bir çalışmada bu emilim azalmasının nedeni ileumdaki Cuprimin e Reseptörüne bağlanmanın azalması ile olduğu gösterilmiş. Günlük 1200 mg Kalsium karbonat replasmanı ile ileumdaki bu absorpsiyon azalmasının geriye dödüğü hatta Reseptör bağlanma affinitesinin azalarak Vit B 12 emilimin normale döndüğü bildirilmiştir. Mutti vitamin kullanımının Vit B12 düzeyine olumlu etkisi olduğu da bildirilmiştir. Bunun için sınır 290 ng /dl nin altı kabul edilmiştir. Metformin kullanımının kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir. VİTAMİN B12 ve kalsium replasmanının kognitif fonsiyonlardaki bozulmayı önlediği ve geri döndürdüğü gösterilmiştir. Bu nedenle metformin kullanan bireylerde Kalsium ve VİT B12 desteği ve tedaviye eklenmesi uygundur.

Kaynaklar

1. Ravona-Springer R,Luo x,Schmeidler j,et al.Diabetes is associated with increased rate of cognitive decline in questionably demented aldrly.Dement Geriatr Cogn Disord 2010;29:68-74
2. Profenno LA,Porsteinsson AP,Faraone SV.Meta-Analysis of Alzheimer's disease risk with obesity,diabetes,and,related disorders. Biol Psychiatry 2009;67:505-512
3. Andres E,Vidal-Alaball j,Kalterenbach G.Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patient. Epidemiology,causes,clinical manifestations,and treatment with special focus on oral cobalamin therapy.Eur J Intern Med 2007;18:456-462
4. de Jager J,Kooy A,Lehert P,et al.Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency:randomised placebo controlled trial.BMJ 2010;340: c2181-c2187
5. Wile DJ,Toth C.Association of metformin, elevated homocysteine,and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy.Diabetes Care 2010;33:156-161
6. Chen Y. Zhou K,Wang R,et al Antidiabetic drug metformin(GlucophageR)increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptidesvia up-regulating BACE1 transcription.Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:3907-3912
7. Imfeld P,Bodmer M,Jick SS,Meier CR.Metformin ,other antidiabetic drugs,and risk of Alzheimer's disease:a population based case-control study.J Am Geriatr Soc 2012;60:916-921
8. Wang J,Gaiagher D,DeVito LM.et al.Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neuro genesis and enhance spatial memory formation.Cell Stem Cell 2012;11:23-35
9. Hsu CC,Wahlqvist ML,Lee MS,Tsai HN.incidence of dementia is increasedin type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin JAlzheimers Dis 2011;24:485-493

TİP 1 VE TİP 2 DİABETES MELLİTUS'DA KLİNİK VE GENETİK ÜST ÜSTE BİNMELELER

Doç. Dr. Mustafa ŞAHİN

Ankara Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Tip 1 ve tip 2 diyabet türlerinin klinik ve genetik üst üste binme konusuna girmeden önce bu konu üzerinde daha doğru değerlendirme yapabilmek için diyabet sınıflandırılması üzerinde durmamızda fayda olduğunu düşünüyorum.

Kişisel olarak başta Dr. Edwin Gale'in son on yıldır dile getirdiği gibi diyabet sınıflandırılmasında bir hata olduğunu düşündüğümü belirtmem gerekir (1). Bu nedenle bu iki diyabet türünün ortak genetik ve klinik özelliklerini tartışırken mutlaka sınıflandırmanın da tartışılması gerekir. Eğer bu sınıflandırma doğru değilse ortak noktaları tartışmak ta farklı olması gerekir.

Aslında etiyolojisini tam olarak netleştiremediğimiz hastalığı tedavi etmeye çalıştığımızı söylemek gereklidir. Bazı Tip 2 diyabet hastalarında çeşitli komplikasyonlar ilaç tedavilerine rağmen ortaya çıkarken diğerleri tedavi ve diyetle çok iyi yanıt vermektedir. Eğer etiyolojiyi net olarak biliyor olsaydık çok daha etkili olan ve bu kadar değişken yanıtı olmayan tedavilerimiz olurdu. Daha da önemlisi tüm ilaç sektörü araştırmaları bu sınıflandırma üzerine yatırımlarını yaptıkları için bu bakış açısını değiştirmek oldukça zor olacaktır.

Fakat daha iyi tedavi için bu bakış açısını değiştirmemiz gerekmektedir. Algıları değiştirmeden bazen farklı düşünmek çok zor olabilir. Matrix filminde olduğu gibi bazen bakış açımızı değiştirmeden gerçeği yakalamamız zor olabilir. Şahsen endokrin uzmanlarının toplumun ve bilim dünyasının önyargısını değiştirmesine katkıda

bulunabileceğini düşünüyorum. Özellikle tıp öğrencilerinin ve asistanların düşünme biçimlerini sınırlandırmamak için farklı düşünmelerini sağlayabiliriz. Fakat bu kolay olmayacaktır. Einstein'ın belirttiği gibi bazen 'Ön yargıları yok etmek, atom çekirdeğini parçalamaktan daha zordur. Tip 2 diyabeti tek bir sınıfta değerlendirmemek gerekir. Ayrıca kan şekeri merkezli konsept dışında tanıya yardımcı faktörler geliştirmemiz gerekir. Tip 2 diyabet olarak tanımlanan diyabet bir sendromdan ibarettir. Oldukça heterojen patofizyolojiye sahiptir. Tüm klinik ve laboratuvar araştırmalar bu sendrom tek bir hastalıkmiş gibi yapılmıştır. Bunu günlük klinik pratiğimizde de görmekteyiz. Bazı hastalarımız zayıf bazı hastalarımız kiloludur. Yanlış isimlendirme bizi yanlış yollara yöneltmiş ve tüm para ve gücümüzü çıkmaz yollarda harcamış olabiliriz. Temel kabuller yanlış ise kaos oluşur. Tip 2 diyabet multifaktöryel bir hastalıktır. Tüm kılavuzlar kişiselleştirilmelidir. Son yıllarda kılavuzların da bireysel yaklaşımları benimsediğini sevinerek görmekteyiz. 1950 öncesi diyabetin sadece bir tür olduğunun düşünüldüğünü unutmamak gerekir.

Aslında konuşmanın sonunda da belirteceğim gibi tip2 diyabete idiopatik (sebebi bilinmeyen) şeklinde isimlendirirsek araştırmalar ilerledikçe darklı patofizyolojik sebeplerini bularak idiopatik yüzdesinin azaldığını görebiliriz.

Tip 1 diyabet hastalarında pankreas beta hücrelerinde otoimmün kökenli hasar mevcutken, tip 2 diyabet hastalarında obezite

ve hareketsizliğin agreve ettiği metabolik sendrom ve insülin direnci ile birlikte beta hücrelerinin bu dirence yanıt verememesi olduğu kabul edilir. Monogenik diyabette ise genetik olarak beta hücre sekresyon defekti mevcuttur.

İlk olarak diyabetin ailesel olduğunu hangi bilim adamı gözlemledi bilinmemektedir. Tüm diyabet türlerinde ailesel (genetik) bir katkı mevcuttur. Mendel sonrası ailesel soy ağaçları bu hastalığın kalıtımı ile ilgili bize oldukça yararlı olmuştur.

Tip 1 diyabetin ampirik riski

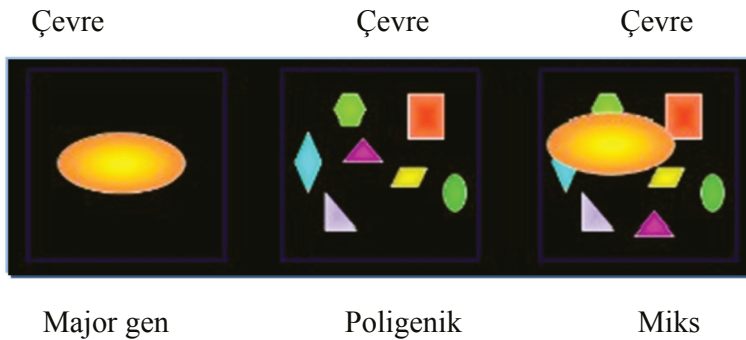
- Genel Popülasyonda (Beyaz ırk) % 0,4
 - Anne T1DM ise % 2-4
 - Baba T1DM ise % 5-8
 - Her iki ebeveyn etkilenmiş ise % 30
 - Kardeş T1DM ise % 5
 - Dizigotik ikiz T1DM ise % 8
 - HLA-eş kardeş T1DM ise % 12
 - Monozigotik ikiz T1 DM ise % 50
- yaşam boyu(10 yıl içinde %30)

T2DM ampirik riski

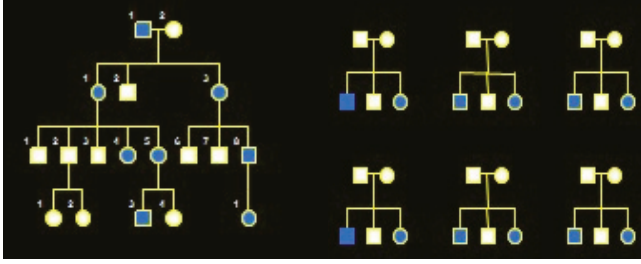
- Genel Popülasyon % 10
- Bir ebeveyn T2 DM ise % 40
- Her iki ebeveyn etkilenmiş ise % 70
- Kardeş T2 DM ise % 30
- Dizigotik ikiz T2 DM ise % 30
- Monozigotik ikiz T2 DM ise % 70

İnsan genetik biliminin gelişmesinde anahtar rol oynayan Dr. James Neel tip 2 diyabetin genetikçinin kabusu olduğunu belirtmiştir. Yatkınlık genleri bu kadar sık olduğu halde niçin bu kişilerin tamamı tip 2 diyabet geliştirmemektedir? şeklinde basit bir sorunun cevabını ararken thrifty (Tutumlu fenotip) hipotezinin temelini attı (2). Thrifty genotip hipotezini son yıllardaki çalışmalar desteklemedi. Sebep olduğu düşünülen varyantlar tam olarak saptanmadı. Son yıllardaki diyabet ile ilgili genom boyu çalışmalar thrifty hipotezini desteklemese de Dr. Neel'in insan genetiğinde katkısı tartışmasızdır. Bazı bilim adamları bilinmeyen ile karşılaşıldığında ilk yapıldığı gibi genetik katkının inkarı yoluna gidip tip 2 diyabetin sadece çevresel olduğunu uzun süre savunmuşlardır. Daha sonra ise bu etkinin çok küçük olduğunu ve göz ardı edilebileceğini belirtmişlerdir. Diyabet hastalarında sadece aile öyküsünün alınmasının yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Uzun bir süreç sonrasında kabul sürecine girilmiştir. Diyabetin genetik temeli monogenik ve poligenik olarak ikiye ayrılabilir. Monogenik diyabet ise sendrom ile ilişkili ve MODY, neonatal diyabet gibi sendromla ilişkisiz olabilir. Hem Tip 1 hem tip 2 diyabet olarak tanımlanan

Şekil 1:



Şekil 2: Tip 2 diyabet kalıtımı mendelyan ya da kompleks şekilde olabilir.



Mendelyan

Kompleks

diyabet türlerinin ikisi de poligenik olarak sınıflandırılabilir.

Fakat tip 2 diyabet olarak tanımlanan grup üç şekilde modellenebilir.

1. Majör bir gen ile birlikte çevresel faktörler
2. Poligenetik faktör ve çevresel faktörler
3. Hem majör hem poligenetik faktörler ile birlikte çevresel faktörler, olarak sınıflandırılabilir.

Monogenik hastalıklarda mutasyon = hastalıktır. Diyabetin yaklaşık %2' sini oluştururlar (Neonatal diyabet, Maturity-onset diabetes of the young (MODY)) MODY otozomal dominant geçiş gösteren beta fonksiyon değişikliği ile karakterize diyabet formudur. Genç yaşta görülen diyabet hastalarında hem tip 1 diyabet hem tip 2 diyabet ile klinik olarak karışabilir. Genellikle çocukluk çağında yanlış sınıflandırılır (Hattersley)

- MODY 1: Ailesel erken başlangıç, HNF-4 α defekti, SU cevap vardır
- MODY 2: En sık ikinci, çocuklarda en sık, glukokinaz enzim eksikliği
- MODY 3: En sık, HNF 1- α defekti, SU iyi cevap verir
- MODY 5: Erken DM +/- renal

kist/hastalık, HNF1 defekti

- MODY 8: Ekzokrin pankreas eksikliği

- MODY 4 (IPF1) MODY 6 (NEUROD), MODY7 (KLF11), MODY9 (PAX4), a ve MODY 11(BLK)

MODY 2 Avrupa'da bazı merkezlerde en sık monogenik DM türüdür. İnsidental olarak hiperglisemi çocukluk ve gençlik çağında saptanabilir. Gestasyonel diyabet seyrek değildir. Doğumdan itibaren açlıkkan şekeri süreklilik gösterir şekilde 99-162 mg/dl civarındadır. OGTT ile <54 mg/dl glukoz artışı mevcuttur. Pankreas dışı bulgu yoktur, genellikle hastalar obez değildir. Çoğunlukla asemptomatiktir ve mikrovasküler komplikasyon genellikle sık görülmez. Yüzde 85'inde diyet tedavisi yeterlidir. En az bir ebeveynde benzer şekilde hafif hiperglisemisi bulunur.

MODY 3 ise Amerika'da en sık monogenik DM formudur. Genellikle T1DM olarak yanlış tanı alırlar. Tipik olarak 12-30 yaş arasında şeker hastalığı tanısı konulur. OGTT ile >90 mg/dl kan şekeri artışı olur. Zamanla mikrovasküler komplikasyonlar daha sık olur. MODY bireylerinin %50'si klasik MODY kriterlerini karşılamaz. Genellikle yanlış sınıflandırılır. Ve genellikle doktorlar

Şekil 3:

Özellik	MODY	T1DM	T2DM
Tanı yaşı	< 25 yaş	5-20	> 25 yaş
Ebeveyn öyküsü	%60-90	< %10	%10-40
Etkilenen Ebeveyn sayısı	1	0-1	1-2
Kalıtım	AD	Otoimmün	Poligenik
Obezite, ID, MS, AN	Sık değil	Sık değil	sık
Beta hücre antikor	yok	var	yok
C-peptid	1-3 ng/ml	1-3 yıl sonra Ölçülemez <0.8-1 ng/ml	>3 ng/ml
İnsülin bağımlılığı	(-)	+	(-)
Lipidler	N	N	HDL düşük, Trig yüksek
Optimal Tedavi	SU (1,3,4)	İnsülin	Metformin

tanılarının sorgulanmasından hoşlanmazlar. Tanı zordur sık DM formları ile çakışan klinik bulguları vardır. T1DM-MODY C-peptid varlığı endojen insülin sekresyonuna işarettir (→MODY) Beta hücre antikor varlığı (→ tip1DM)

Penetrans MODY: 80-95 %; DM2: Değişken (10-40 %)

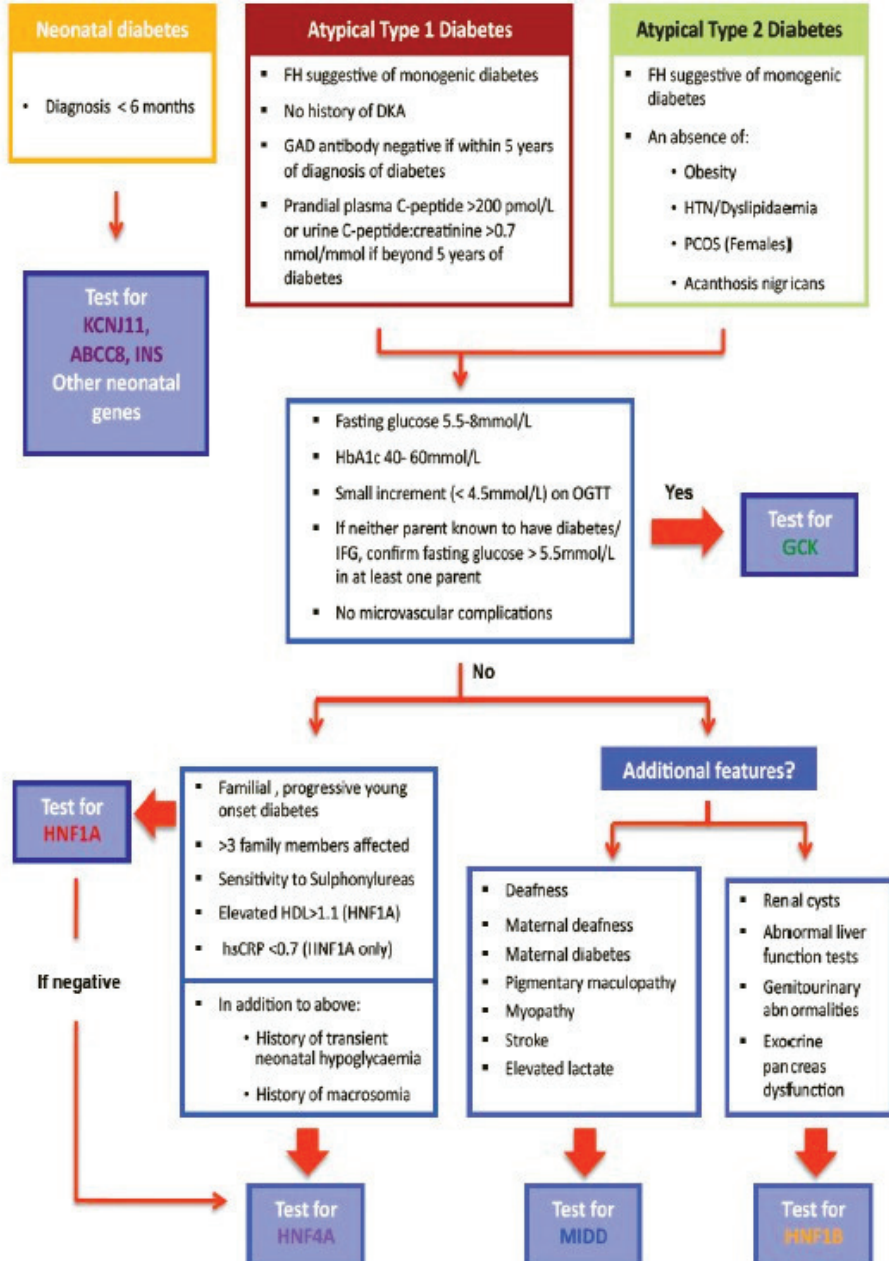
Vücut yapısı MODY: Obez değil DM2: Genellikle obez

Dismetabolik sendrom MODY: Yok DM2: Genellikle bulunur

Monojenik Diyabeti kimlerde tarayalım

- Tanı yaşı < 12 ay
- 3 jenerasyon DM
- Sabit hafif hiperglisemi
- Tip 1DM Antikor negatif
- Tip 1DM fakat persitan ölçülebilir insülin
- T2DM normal kiloda insülin sensitif
- DM + pankreas yetmezliği
- DM + börek/ürogenital anormallik
- ŞU ANKİ KLİNİK GENETİK TEST.....Sekans (Daha basit yöntemler otomatize edilebilir)

Şekil 4: ANKİ KLİNİK TEST



Türk Diyabet Yıllığı 2014-2015

Kompleks hastalık multipl (seyrek / sık) gen varyantlarının çevre ile etkileşimi ile

ortaya çıkar. Diyabetin yaklaşık % 98'ini oluşturduğu düşünülmektedir.

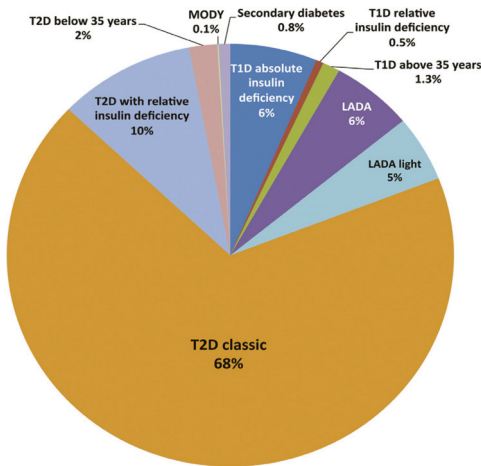
Şekil 5:



Diyabet alttürlerinin spektrumuna baktığımızda, ANDIS çalışmasında yaklaşık diyabet hastalarının tanı anında 20 % sinin

sınıflandırılmamış olduğunu görmekteyiz. Tanı anında diyabet alttürünün yanlış sınıflandırılması olasılığı yüksektir.

Şekil 6:

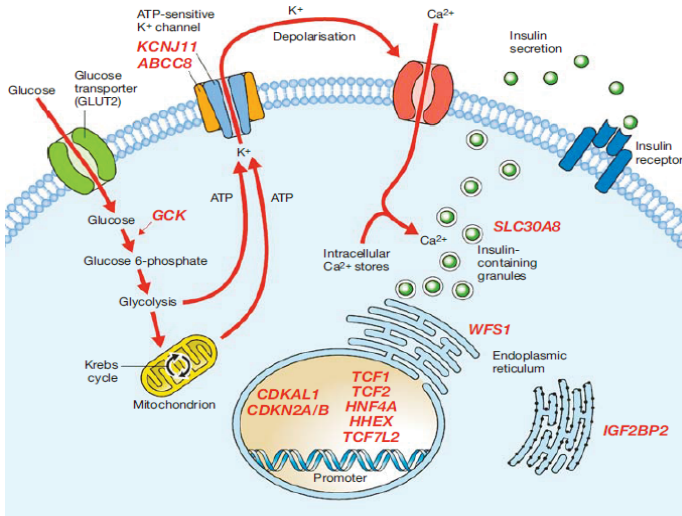


Şekil Referansı: L. Groop, F. Pociot /Genetics of diabetes – Are we missing the genes or the disease? Molecular and Cellular Endocrinology 382 (2014) 726–739: ANDIS çalışması kullanılan tanı kriterleri T1DM: Başlangıç yaşı < 35 yaş, C-peptid < 0.2nmol/L ve GAD antikorları >20; Relatif insülin eksikliği olan T1DM C-peptid 0.2–0.6 nmol/L. T2DM: Başlangıç yaşı >35 yaş, C-peptid > 0.6 nmol/L, GAD antikorları <10; Relatif insülin eksikliği olan T2DM C-peptid 0.2–0.6 nmol/L. LADA (latent autoimmune diabetes in adults): başlangıç yaşını > 5 yıl geçmiş, GAD antikorları >20; Hafif LADA GAD antikorları 10–20.

Dr. Florez'in hipotetik şematik çizimi ile pankreatik beta hücrede yer alan ve diyabet riski ile ilişkili genlerin kodladığı proteinlerin yerleşimleri görülmektedir. GCK geni beta hücre glukoz sensörü olan glukokinazi kodlar. KCNJ11 hücre içine potasyum girişini kontrol eden adacık ATP- bağımlı kalsiyum kanal Kir6.2 kodlar ve sülfonüre reseptörü ile ilişkilidir. HNF4A, TCF1 (HNF1 α), TCF2 (HNF1 β),

HHEX ve TCF7L2 transkripsiyon fktörleri pankreas gelişiminde rol oynar. WFS1 endoplazmik retikülüm kalsiyum transportunu ayarlayan wolframin proteinini kodlar. SLC30A8 çinkoyu insülin sekresyon granüllerine taşınmasından sorumlu olan ZnT-8 taşıyıcısını kodlar. CDKAL1 ve CDKN2A/B siklin bağımlı kinaz yolu ile beta hücre rejenerasyonunda rol alır.

Şekil 7:



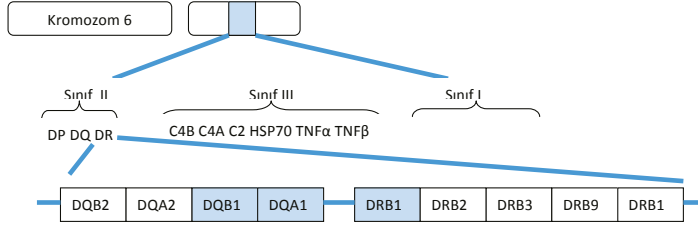
Florez JC¹. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? *Diabetologia*. 2008 Jul;51(7):1100-10

Genom boyu bağlantı çalışmaları, HLA haritalama çalışmaları, aday gen çalışmaları, Genom boyu ilişki (GWAS) çalışmaları tip 1 diyabet genetiği araştırmalarında kullanılan yöntemlerdir. Genomdaki sık varyasyonlar incelendiğinde 70'in

üzerinde önemli gen tespit edilmiştir. Tip 1 diyabet genetik katkısının 50%'sinden fazlasından MHC loküsü sorumludur. Hem koruyucu hem de risk oluşturan çok sayıda haplotip tanımlanmıştır.

Şekil 8: Tip 1 Diyabet Genleri

- 1. MHC Loküs genetik riskin >50%

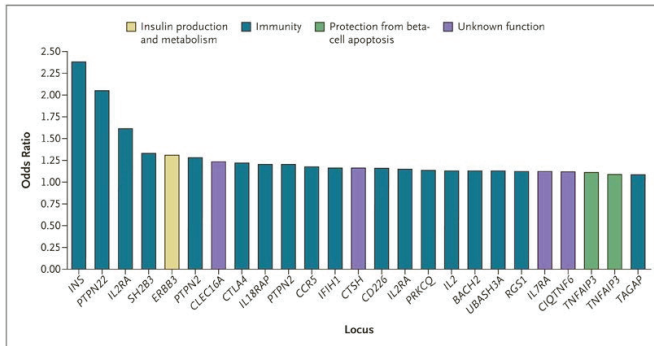


HLA bölgesindeki sınıf 2 gen risk artışı yapan veya koruyucu olan haplotipler: Risk artışı
 DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8), DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201 (DQ2.5),
 Koruyucu haplotipler: DRB1*02-DQA1*0102-DQB1*0602 (DQ6),

İnsulin Geni: IDDM2 Loküsü Tip 1 DM ile ilişkili saptanan önemli bir başka genidir. Değişken sayılı bitişik tekrarlara bağlı değişiklikler koruyucu ya da risk oluşturabilir. Diğer önemli genler Protein tyrosine phosphatase,

non-receptor type 22 (PTPN22), The interleukin 2 (IL2) receptor alph(IL2RA), CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) olarak sayılabilir.

Şekil 9:

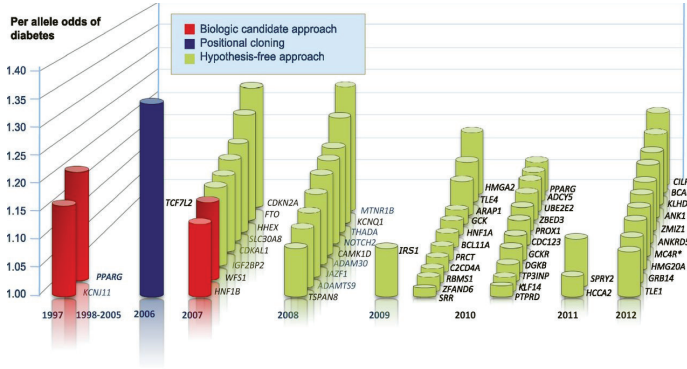


Concannon P et al. N Engl J Med 2009;360:1646-1654

Tip 2 diyabet ailesel olarak kümelenir. Monozigot ikizlerde yüksek konkordans mevcuttur. Fakat çevresel faktörlerinde küçümsenemeyecek bir rolü mevcuttur. Çevresel faktörler diyabet riskini önemli ölçüde etkiler. Genom boyu ilişki çalışmaları saptanan ilişkili genlerin sayısı hızla arttı ve şu an 702'in üzerinde gen saptanmıştır. Bu genlerden TCF7L2 (Transcription factor 7-like 2 (T-cell specific, HMG-box)), SLC30A8(Zinc Transporter-8 Gene), KCNQ1(Potassium Voltage-Gated Channel) , Peroxisome

proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ), FTO (Fat mass and obesity-associated protein) başlıcalarıdır. Bu genlerin çoğu beta hücre fonksiyonu ile ilişkilidir. Farmakogenetik olarak ta bu genlerini bazılarının oral antidiyabetik ilaçlara cevapta az da olsa rolü mevcut görünmektedir. PPAR- γ ve FTO dışındaki genlerin beta hücre fonksiyonu ile ilişkili olduğunu belirtebiliriz. Bu genlerin dışındaki genlerin genetik altyapıya katkısı yaklaşık 10% civarındadır.

Şekil 10:



Franks, Pearson, Florez Diabetes Care 2013;36 1413-1421

İnsülin sekresyonu diyabet risk genlerinin etkilerine baktığımızda glukozaya bağlı insülin sekresyonunu, GLP-1 bağımlı insülin sekresyonunu ya da proinsülin dönüşümü üzerine etkili olabilir. Bazı genler ise birden fazla insülin sekresyon mekanizması üzerine etkili olabilir. Tek nükleotid polizmorfizimleri tip 2 diyabet yatkınlığını yağ dokusuna ,santral

sinir sistemi üzerine, karaciğer, kas dokusu veya bilhassa pankreas üzerindeki etkileri ile yapabilir. Tip 2 diyabet riski açısından mikroRNA ve diğer epigenetik faktörlerinde oldukça önemli olduğu görülmektedir. miRNA çalışmalarında pankreası kas ve karaciğer dokusundaki farklı miRNA düzeylerinin önemli olduğu saptanmıştır.

Şekil 11:



Kompleks hastalıklarda sık varyantlar orta derecede etkili, seyrek varyantların güçlü etkisi vardır; bunları birleştirmek gerekir.

Genetik çalışmalar bizi eskiden bir nokta şeklinde görülen çok uzak bir galaksinin yakından görünmesini sağlamış olsa da henüz galaksinin içindeki yaşam şansı veren gezegeni bir nokta gibi görüyoruz. İnanılmaz ilerlemeye rağmen henüz bilmediklerimizin bildiklerimizden daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

Kayıp bir kalıtım olduğunu söyleyebiliriz. Şu ana kadarki genetik çalışmalar T1DM kalıtımının 80 %, T2DM kalıtımının <15%'ini açıklayabilmektedir. Karanlık madde görünür evrendeki maddelerin dışında beklenmedik yerçekimsel etiklerle oluşan, galaksilerin çoğunun kütesinin yaklaşık % 90'ını karanlık madde oluşturmaktadır. Kalıtımın karanlık maddesi ise bulunan genler ile tahmini olarak hastalığın kalıtımı arasında uyumsuzluk olarak

adlandırılabilir. Peki karanlık madde yani kayıp kalıtım nerede olabilir?

Bundan sorumlu olabilecek unsurlar belki de daha seyrek nokta mutasyonları, yapısal varyantlar, kalıtsal epigenetik etkiler, epistaz denilen farklı gen ilişkileri, daha büyük olasılıkla ihtimalle orta derece etkisi olan seyrek olan bilmediğimiz varyantlar sorumlu olabilir. Kısaca bilmediğimiz parçası kalıtımın aynen karanlık maddede olduğu gibi bildiğimiz kısımdan çok daha fazladır. Yeni sekans teknolojisi ve diğer biyoteknolojik gelişmeler önümüzdeki yıllarda karanlık kalıtımın anlaşılmasını sağlayacağını söyleyebiliriz. Ve aynı zamanda tip 2 diyabet dediğimiz sendromunda yüzdesinin azalacağını tahmin edebiliriz.

Şu anda bile genetik etkinin güçlü olduğu nadir formlarda tedavi ve klinik izlemde genetiğin büyük rolü vardır. Daha sık olan formlarda önümüzdeki yıllar oldukça hareketli

olacaktır. Yeni tedaviler ve kliniğe yansması olacaktır. Şu an için sık görülen diyabet türlerinde bireysel risk taraması yetersiz gibi görünse de gelecekte bunun da yararı olabilir. Epigenetik kısmının da ilerlemelerde patogenezin daha iyi anlaşılması sağlanabilir.

Tip 2 diyabet risk genlerinin çoğunluğunun beta hücre fonksiyonları ile ilgili olduğunu daha az bir kısmının insülin direnci ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz. İnsulin sekresyonu, inkretin etkisi, proinsülin dönüşümü en önemli genetik varyant ilişkisi mevcuttur.

- Diyabet şu anda kullanılan sınıflandırma sisteminin gösterdiğinden çok daha heterojen bir hastalıktır.
- Şu an basit bir şekilde tip 1 ve tip 2 diyabet olarak sınıflandırılmaktadır.
- Son dekatta bazı ortak mekanizmalar saptanmaktadır. Bu mekanizmalar ve hastalık bulguları genetik ve çevresel

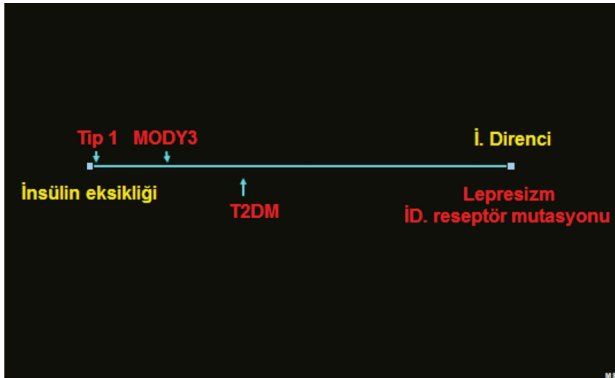
faktörler ile değiştirilebilmektedir.

- Çevresel faktörlerden en önemlisi dünyada bazı bölgelerde büyüyen obezite epidemisi. Aynı zamanda beslenme değişiklikleri ve sedanter yaşam tarzında artış da önemlidir.
- Bir çok birey her iki tip diyabete de genetik yatkınlık taşır.
- Bir çok hasta 2 veya 3 tipin bulgularını aynı anda taşır.
- En heterojen olan yanlış sınıflandırmanın olduğu grup 20-40 yaş arası genç erişkinlerdir.

Tüm genom ve tüm ekzom sekanslama gibi yeni yöntemlerin hem tip 1 hem de tip 2 diyabet ile ilişkili genlerin saptanmasında ivme getireceğini düşünülebilir. Özellikle karanlık kalan kayıp kalıtımın aydınlatılmasında seyrek ama etkisi güçlü genetik değişikliklerin saptanmasında oldukça yararı olmasını beklemekteyiz.

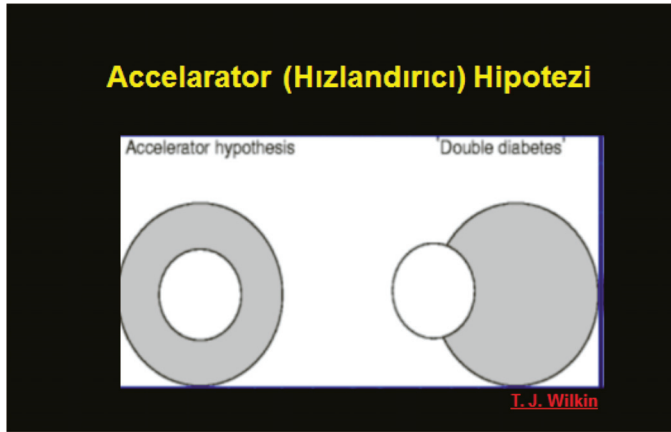
Diyabeti Tip 1 otoimmün diyabetin spektrumun bir ucunda metabolik disfonksiyonu olan tip 2 diyabetin spektrumun diğer ucunda olduğu

Şekil 12:



Accelerator (Hızlandırıcı) Hipotezi

Şekil 13:



Wilkin TJ Diabetologia2001

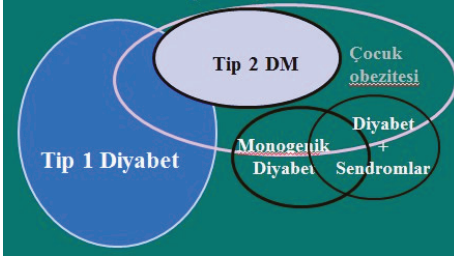
bir süreç olarak tanımlayan otörler olmuştur. Daha önceleri terimsel olarak Tip 1 diyabete progrese olan tip 1 diyabet tanısı almış hastaları tanımlamak için 1.5 diyabet gene genç hastalarda hem otoimmünite hem de insülin direnci varlığını double diyabet olarak tanımlayan otörler olmuştur. İnsülin direnci beta hücre kaybının daha hızlı kaybına yol açmaktadır. Aslında, otoimmüniteyi gösteren antikor ölçümleri ve insülin direnci durumu ile diyabet bu spektrum içinde herhangi bir noktaya düşebilir.

Accelerator hipotezi tip 1 diyabet hastalarının aynen tip 2 diyabet hastaları gibi kilo artışı, insülin direnci ve buna bağlı beta hücre kaybı riskinin benzer olduğu nu öngörür. Kilo artışı tip 1 diyabet sıklığında artıştan sorumlu tutulmaktadır. Daha kilolu çocuklarda tip 1 diyabet daha erken yaşlarda ortaya çıkar.

Klinik prezentasyon insülin direnci ve insülin sekresyonu arasında kurulan dengeye bağlıdır. Daha şişman olan ve aynı tür beta hücre patolojiye sahip (etiyojisinden bağımsız olarak) biri tip 2 diyabet tanısı alırken daha zayıf olan kişi farklı bir denge noktası ile tip 1 diyabet tanısı alabilir.

Eliot Joslin hastalarında klinik gözlem sonrası insülin direnci ile diyabet hastalarının klinik olarak her zaman ayrılmıyacağını savunmuştur. Tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarını bir spektrumun iki ucu olarak değerlendirmiştir. İnsülin direnci, genetik, antikorlardan bahsederken diyabet riskinde olasılıklar ve yatkınlıklardan bahsediyoruz. Tip1 ve tip2 ya da diğer diyabet türlerinin net fiks ayırımı zor olabilir uç noktalarda oldukça kolaydır. Çok fazla üstüste binme söz konusudur. Bu tanımlamalar bilimsel değildir. Genel kabule göre yapılmaktadır.

Şekil 14:



Çocuklarda diyabet alttıplerinin birbiri içine geçtiğini ve bazen ayırıcı tanının zor olduğunu söylemek yanlış olmaz. Ayrıca, bu yıl yayınlanan bir makalede daha önce tip 1 diyabet olarak sınıflandırılmış iki akrabada Glukokinaz mutasyonuna bağlı GCK-MODY ve bir akrabada GCK bağlı neonatal DM saptanıyor (4). Üç akrabada ise tip 1 diyabet tespit ediliyor. Bu makale bize fenotip ayırımın zor olabileceğini ve akrabaların sistematik olarak değerlendirilmesi gerektiğini gösteriyor.

3 asır önce genç erişkinlerdeki tüm diyabet hastaları Tip 1 olarak kabul edilirdi. Tip 1 DM halen çocuklarda en sık diyabet türüdür. Obezitenin bu yaş grubunda artışı çocuklarda tip 2 diyabet alttipini ortaya çıkardı. Böylece yeni bir pediatrik hastalık grubu oluştu. SEARCH gençlerde diyabet çalışmasında 2001-2009 yılları arasında Tip 2 diyabet prevalansı % 21 artma ve/ Tip 1 diyabet prevalansı ise % 23 artış saptanmıştır. Obeziteye bağlı insülin sensitif organlardaki (iskelet kası ve karaciğer) ektopik yağ birikimi insülin uyarı yolağında değişikliklere yol açar. Puberte ortasında insülin direncinde pik oluşur.

Çocuk T2 DM: kilolu, obez, genelde puberte sonrası 10'lu yaşlarında başlar. Erişkinlere göre beta hücre yetersizliği daha fazladır ve beta hücre kaybı daha hızlıdır. Çocuklarda prediyabetten diyabete geçişi yaklaşık olarak 2,5 yıldır. Erişkinlerde ise bu süre 10 yıl civarındadır. Kızlarda erkeklerde göre bu risk çok daha fazladır. Tip 1 diyabet beyaz ırkta fazla iken tip 2 diyabet diğer ırklarda daha fazla görülmektedir. TCF7L2 polimorfizmi genç adölesanlarda T2DM ile ilişkili olarak saptanmıştır. Bu genetik varyantı olanlarda T2DM daha erken yaşlarda başlamaktadır. T2DM çocukların hemen hemen hepsi obez olsa da obez olmak ya da metabolik sendrom olması hastanın tip 1 DM olmasını tamamen dışlayamaz. Bu nedenle otoantikor varlığı ve ketoasidoz gelişimi için bu hastalarda tetikte olmak gerekmektedir. Ama erişkinlerde görülen LADA'ya benzer şekilde genç Tip 2 DM hastalarının % 20'sinde de ketoasidoz saptanır. Bu grup Lohman tarafından LADY-like diyabet olarak adlandırılmaktadır. Normal kilolu 10 yaşından önce ketoasidozla başlayan ve otoantikorları olan çocukta tip 1 diyabet tanısı

Şekil 15:



koymak zor olmayabilir. Daha büyük çocuklarda da otoantikörler pozitif ya da ketotik ise gene tip 1 olma olasılığı daha fazladır. Bu hastalarda takip edip insülin eksikliği gelişip gelişmediği izlenebilir. Gençlerde T2DM artıkça ketoasidozun ayırıcı faktör olma özelliği kayboluyor. Aynı zamanda bu MODY kriterleri ile tanı koyabilmeyi de komplike ediyor. Çünkü bu kriterleri olan birçok genç T2DM hastasına da uymaktadır. (25 yaşın altında olan tanı yaşı, otozomal kalıtım, insülin bağımlılığının olmaması)

Hangi çocuklarda MODY'den şüphelenilmeli;

- 1- Atipik tip 1 diyabet (6 aydan küçük diyabet tanısı,
- 2-Tanıdan 3 yıl sonra bile ölçülebilir c-peptid olması ve otoantikör olmaması)
- 3- Atipik tip 2 diyabet hastalar (obez olmayan, insülin direnci olmayan akantosis nigrikans yok c peptid normal) özellikle tip 2 diyabet düşük olduğu ırklarda

ERİŞKİNLERDE BİNMELER

ÜSTÜSTE

- Diyabet sınıflandırması daha çok başlangıç yaşı, obezite ve metabolik sendrom varlığı, insülin eksikliği, otoantikör varlığına göre yapılır. Aile öyküsü de tanıda yardımcı olabilir. Bu kriterlerin hiç biri kesin net kriter değildir.
- Tip 1 tip 2 ayırımı için geleneksel olarak kullanılan başlangıç kesim noktası yaşı olan 35-40 yaş klinik değeri şu günlerde azalmıştır.
- Sınıflandırma özellikle 20-50 yaş arasında oldukça zordur. (Tip 1 DM, Tip 2 DM, MODY, sekonder DM için)
- Obezite ve metabolik sendrom da çok yaygın hale geldiğinden T2DM tanısı için daha az karakteristik bir özellik halini almıştır. Erişkin tip 1 diyabet popülasyonunda da ikisi de giderek artmaktadır.
- Bu faktörlerin T2DM için tanısal değeri konfirmasyondan çok mevcut olmamaları ile

sağlanabilir. Fazla kilosu olmayan, MS bulguları olmayan kişi T2DM değildir başka DM türleri düşünülmelidir.

- Ek olarak, erişkin tip 1 diyabeti tanı anında rezidü beta hücre fonksiyonuna sahip olabileceğinden klinik prezentasyon olarak T2DM'e benzeyebilir.
- T2DM'lerin bir çoğu tanı yıllarca atlandığından ciddi hiperglisemik semptomlarla başvurabilir ve hiperglisemi için acil insülin tedavisi başlanması gerekebilir.

LADA

- Tip 1 DM hastalarının bir çoğu pankreas otoantikorlara sahiptir. Bunlar spesifik olmayan, sitoplazmik adacık hücre antijenleri (Glutamik asit dekarboksilaz, protein tirozin fosforaz IA-2, insülin zinc transporter 8) ile reaksiyone girerler.
- Klinik olarak T2DM tanısı alanların bir subgrubunda pankreas otoantikorları olabilir. (Tip 1.5; erişkin otoimmün diyabet, yavaş başlangıçlı erişkin DM). LADA ayrı bir subtip mi ? Yoksa tip1 DM oluşumunun bir basamağı mı ? bu sorunun cevabı tartışmalıdır
- Heterojen bir gruptur ve
- Dünyanın çoğu bölgesinde erişkinlerde görülen klasik Tip 1 diyabetten daha sık görülür

Genellikle 3 kriter kullanılmaktadır

- Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikorları (GADA) antikor pozitifliği
- Tanı yaşı >35 yaş
- Tanı sonrası 6-12 ay insülin bağımlılığının olmaması

- Ne yazık ki 3 kriterinde kusurları vardır.
- Antikor pozitif olanlar daha genç yaşta başlayan, daha az insülin sekresyonu olan, insüline bağımlı hale daha hızlı ilerleyen, daha az metabolik sendromu olan hastalardır.
- Anti-GAD pozitifliği bölgeye ve etnisiteye göre değişir. Avrupa, Kuzey Amerika, Asya yaklaşık % 5-14 civarında
- Antikorların % 90 GAD; 18-24 % protein fosforaz IA-2, zinc transporter 2 dir.
- Kullanılan yöntemin sensitivitesi ve spesifitesi önemli Ölçüm metodu performansına, kontrollere, cut-off bağlı
- Bu antikor ölçümünde yaş oldukça önemlidir Tuomi ve arkadaşlarının çalışmasında 25-40 yaş arasında T2DM tanısı olanların 14-34% antikor + iken , > 40 yaş üzerinde ise 7-9% antikor +
- 1997: UKPDS ICA (%5-8), GADA (%9.8) her ikisi (%3.9)
- Ne yazık ki GADA pozitifliği için uluslararası kabul görmüş sınır yok
- Yanlış pozitiflik bazı yaşlarda fazla özellikle LADA uyumlu yaşlarda
- İnsülin ihtiyacını ne kadar iyi predikte eder ? Belli ölçüde
- ERKEN İNSÜLİNİZASYON yararlı mı ?- Kanıt yok... UKPDS çalışmasında erken insülinizasyonun 10 yıl sonraki HbA1c açısından farkı yok görülmektedir.
- LADA antikor reaktifliğinin gücüne bağlı olarak heterojendir
- LADA hastaları antikor negatif hastalara göre insülin bağımlı hale daha hızlı geçerler

- T2DM'de genellikle metabolik sendrom ve abdominal obezite dislipidemi, HT vardır.
- LADA'da daha az metabolik soruna sahip olsa da metabolik sendrom görülür. Botnia çalışmasında T2DM'de %83 LADA 'da %33 metabolik sendrom görülmüştür.
- LADA'da daha az mı kardiyovasküler olay olmaktadır ?
- Erişkin tip 1 DM ile karşılaştırdığımızda LADA tanısı daha geç alır, daha çok metabolik sendrom komponentine sahiptir (VKİ, trigliserid düzeyi, kan basıncı daha yüksek; HDL kolesterol seviyesi daha düşüktür)
- Bu durum Anti-GAD antikor düzeyleri düşük seviyede pozitif olan bireylerde daha belirgindir.

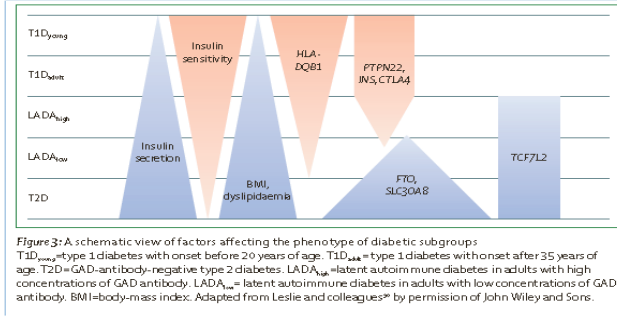
LADA hibrid form- Genetik kanıt

- LADA daha önceleri erken genetik çalışmalar tip1 diyabet ile ortak HLA-DQB1 risk genotipleri taşıdığından 1 DM yavaş ilerleyen formu sanılıyordu.
- Durum Tip 2DM ile güçlü ilişkiye sahip olan TCF7L2 varyantının frekansının LADA da da yüksek bulunması ile değişti.
- LADA ile ilgili genetik çalışmaların çoğu T1DM ilişkili 4 gen (HLA-DQB1, INS, PTPN22, ve CTLA-4) ve T2DM ile ilişkili 4 gen (FTO, PPARG, TCF7L2, SLC30A8) üzerine yoğunlaştı
- HLA-DQB1 risk genotipleri ile sürekli ilişkili, koruyucu genotip

ile sürekli negatif ilişkili saptandı HLA-DQB1 ilişkisi GAD antikor pozitiflik derecesi ile ilişkili (risk genotipleri daha sık; koruyucu genotipler daha az olmak üzere) GADA pozitifliği olan LADA'larda bile HLA-DQB1 ilişkisi erişkin tip 1 DM ile farklı idi.

- PTPN22 risk genotipide antikor pozitifliği ile ilişkili idi ama frekansı antikoru çok yüksek olanlarda bile Erişkin tip1 DM göre çok daha düşük olarak saptanıyor.
- İnsülin gen loküsü ile LADA arasında bazı çalışmalarda ilişki saptanırken (UKPDS, Swedish) bazılarında saptanmadı (norveç HUNT, Finlandiya Botnia study).
- LADA grubunda T2DM ilişkili TCF7L2 geni rs7903146 C T allel sıklığında artma bazı çalışmalarda gösterildi. (HUNT bunu desteklemedi)
- LADA SLC30A8 (Zinc transporter 8 kodlayan) ve FTO sık varyant sıklıklarında artış daha düşük titrede antikor pozitifliği olan fenotipik olarak T2DM benzeyen LADA hastalarında saptandı.
- LADA erişkin tip 1 DM ile GAD antikoru negatif T2DM arasında olup her iki formun genetik ve klinik bulgularını taşır. Bu nedenle hibrid diyabet olarak adlandırılabilir.
- Tip1 ve tip2 diyabetin farklı iki katogori olduğunu savunan nosyona göre farklı mekanizmaları olduğu için ortak

Şekil 16:



Referans Tuomi, T.; Santoro, N.; Caprio, S.; Cai, M.; Weng, J.; Groop, L. The many faces of diabetes: A disease with increasing heterogeneity. *Lancet* 2014, 383, 1084–1094.

genetik üst üste binmelerinin olmaması gerekir. Ama LADA bu iki katagorinin üstüste bindiğini söyleyebileceğimiz hem HLA hem de transkripsiyon faktör 7-benzeri 2 (TCF7L2) loküsü bu hastalıkla ilişkilidir. Tip 1 ve tip 2 diyabetin kuzeni olarak adlandırılmaktadır.

Fatbush Diyabeti (Erişkinlerin Ketoza yatkın diyabeti)

- Tip 1 ve tip 2 diyabet ortak özelliklerine sahip olup LADA

gibi otoimmün özellikleri olmayan diyabet türüdür.

- İlk olarak Afrikan kökenli Amerikalı'larda Brooklyn NY varoşlarında saptanmıştır (Güney sahara Afrika ırkı)
- Bu hastalar ketoza yatkın (ilk başvuru) ve ciddi insülin eksikliği ile başvursalar da %76'sında tedavi sonrası insülin ihtiyacı ortadan kalkar. Fakat 10 yıl içinde tekrarlayan ketoz atakları progresif hiperglisemiye yol açar.

Şekil 17:

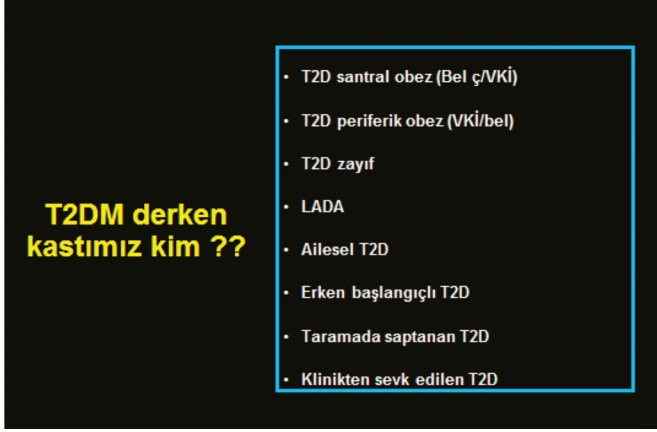


- Obez erkekler en yakın gruptur. Tip 2 diyabeti olan akrabaları mevcuttur. İnsülin direnci ve beta hücre disfonksiyonunun birlikte olması ketoz ataklarını tetikler.
 - Herpes infeksiyonu sonrası tetiklendiği düşünülmektedir.
 - GENETİK ? :PAX4 varyantı (Diğer çalışmalar ile desteklemeli)
- Bazı otörler diyabeti antikor varlığı ve beta hücre fonksiyonu ile sınıflandırmaktadır.
- Antikor varlığı B: Beta hücre fonksiyonu
- A+ B-Tip 1A diyabet
 - A- B+.....Tip 2DM, ketoza yatkın T2DM, MODY

Şekil 18:



Şekil 19:



Şekil 20:



- A- B-Tip 1B DM / sekonder DM
 - A+ B+.....LADA
- Tip 2 diyabeti uçak düştükten sonra düşüş sebebinin araştırılmasına yardımcı olan kara kutuya benzetebiliriz. Genel olarak

tip 1 diyabet olmayan her diyabet tip 2 diyabet olarak sınıflandırılmaktadır.

Dr. Gale tip 2 diyabeti bir konuşmasında catshire kedisine benzetmiştir. Aslında, tip 1 diyabet, LADA, daha çok da metabolik

sendrom ve tip 2 diyabet Alice harikalar diyarında sürekli gülen, görünmez olabilen ama görünmez

olduğunda bile gülümsemesini gökyüzünde hissedebildiğiniz havada asılı duran zeki turuncu (catshire)

Şekil 21:



kedisine gerçekten benzemektedir. Alice'in sorduğu sorulara felsefi bir şekilde yaklaşır ve Alice'in kafasını karıştırır. Tutmak istediğinizde tıpkı tip 2 diyabeti tanımlamak istediğinizde olduğu gibi ortadan kaybolur. Gerçekliği ancak harikalar diyarında söz konusudur.

Görüş

- Bir çok hasta her iki tip diyabete de genetik olarak yatkındır
- Her iki diyabet türü artmaktadır
- Epidemi başlangıç yaşını da etkilemektedir.
- DM çok heterojen hastalıktır Diyabet için farklı mekanizmalar mevcuttur
- Tedavi, yaklaşım ve belki de tanı bireyselleştirilmelidir.
- Tıp hastalıkları tanımlarken ona özgü bir semptom ya da sebep ile tanımlanmaktadır. Şu ana kadar

diyabet kan şekeri ile tanımlandı ama T2DM multifaktöryel (çok faktörlü) bir hastalıktır. Glukosentrik yaklaşım dışında tanımlama, tanı koyma ve tedavi seçenekleri araştırılmalı

- Tip 2 diyabeti bir sendrom gibi tanımlayıp ilaç ve klinik araştırmaları bu bakış açısı ile dizayn edilmeli
- Klinik, genetik ve metabolik olarak hastaların daha iyi karakterize edilmesi ile ileride çok sayıda alttip tanımlanacaktır
- Altiplerin tanımlanması ve tarifi ileride bireysel tedavi olanağı sağlayabilir
- Tek bir gen veya protein mekanizmayı tüm bireylerde açıklayamaz
- Genetik ve patofizyolojik çalışmalar birgün bize diyabetin

Şekil 22:



kürünü sağlayacaktır. Umut Alevi (Flame of Hope) Kanada Banting meydanında 1989 yılında İngiliz Kraliçesi Elisabeth tarafından Dr. Frederick Banting anısına tutuşturulmuştur. Diyabet hastalığının kürü bulunana kadar yanacaktır. Ateş aynı zamanda insulin tedavisinin bir kür değil tedavi olduğunu hatırlatmaktadır. Ülkemizde uzun dönem için büyük amaçlar ortaya koyması, bilim adamlarına saygının artması ve bir gün bir Türk gencinin diyabet tedavisinin kürünü sağlayarak tüm dünyadaki şeker hastalarının hayatını kurtarması, Ontario'daki ateşin bu şekilde söndürülmesi dileği ile

Kaynaklar

1. Gale E, Is type 2 diabetes a category error? Lancet Volume 381, No. 9881, p1956–1957, 2013
2. Neel JV. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? Am J Hum Genet. 1962 14: 353–62
3. J. V. Neel The Genetics of Diabetes Mellitus

- Diabetes Mellitus — A Geneticist's Nightmare 1976, pp 1-11
4. Kavvoura FK1, Raimondo A, Thanabalasingham G, Barrett A, Webster AL, Shears D, Mann NP, Ellard S, Gloyn AL, Owen KR. Reclassification of diabetes etiology in a family with multiple diabetes phenotypes. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):E1067-71
5. Mehers KL, Gillespie KM.. The genetic basis for type 1 diabetes. Br Med Bull 2008 88:115-129
6. L. Groop, F. Pociot /Genetics of diabetes – Are we missing the genes or the disease? Molecular and Cellular Endocrinology 382 (2014) 726–739
7. Sander M1, German MS. The beta cell transcription factors and development of the pancreas. J Mol Med (Berl). 1997 May;75(5):327-40.
8. Fajans SS1, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med. 2001 Sep 27;345(13):971-80.
9. Hara K1, Shojima N1, Hosoe J1, Kadowaki T2. Biochem Biophys Res Commun. Genetic architecture of type 2 diabetes. 2014 Sep 19;452(2):213-20.
10. Doria, A., Patti, M.E., and Kahn, C.R. (2008). The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. Cell Metab 8, 186-200.
11. Florez, J.C. (2008). Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key

- cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? *Diabetologia* 51, 1100-1110.
12. Vaxillaire, M., and Froguel, P. (2008). Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 29, 254-264.
13. Grarup N1, Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O. Genetic architecture of type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Sep 19;452(2):213-20.
14. Adriana Mimbacas and Gerardo Javiel Type 1 Diabetes - Complications, Pathogenesis, and Alternative Treatments", book edited by Chih-Pin Diabetes Type 1 and 2: What is Behind a Classification? Chapter 14 287-304
15. Polychronakos C1, Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nat Rev Genet*. 2011 Oct 18;12(11):781-92
16. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Nerup J, Nierras C, Plagnol V, Pociot F, Schuilenburg H, Smyth DJ, Stevens H, Todd JA, Walker NM, Rich SS; Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Nat Genet*. 2009 Jun;41(6):703-7.
17. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, Timpson NJ, Perry JR, Rayner NW, Freathy RM, Barrett JC, Shields B, Morris AP, Ellard S, Groves CJ, Harries LW, Marchini JL, Owen KR, Knight B, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Morris AD, Doney AS; Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC), McCarthy MI, Hattersley AT. *Science*. 2007 Jun 1;316(5829):1336-41. Epub 2007 Apr 26
18. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007 Jun 7;447(7145):661-78.
19. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MIA common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007 May 11;316(5826):889-94
20. Boitard C, Efendic S, Ferrannini E, Henquin JC, Steiner DF, Cerasi E. A tale of two cousins: type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005 Dec;54 Suppl 2:S1-3.
21. Grant SF1, Hakonarson H, Schwartz S. Can the genetics of type 1 and type 2 diabetes shed light on the genetics of latent autoimmune diabetes in adults? *Endocr Rev*. 2010 Apr;31(2):183-93.
22. Pociot F1, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Nierras CR, Todd JA, Rich SS, Nerup J. Genetics of type 1 diabetes: what's next? *Diabetes*. 2010 Jul;59(7):1561-71.
23. Lukacs K1, Hosszufalusi N, Dinya E, Bakacs M, Madacsy L, Panczel P. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia*. 2012 Mar;55(3):689-93.
24. Carroll RW1, Murphy R2. Monogenic diabetes: a diagnostic algorithm for clinicians. *Genes (Basel)*. 2013 Sep 26;4(4):522-35.
25. Prasad RB1, Groop L2,3. Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities. *Genes (Basel)*. 2015 Mar 12;6(1):87-123.
26. Basile KJ1, Guy VC, Schwartz S, Grant SF. Overlap of genetic susceptibility to type 1 diabetes, type 2 diabetes, and latent autoimmune diabetes in adults. *Curr Diab Rep*. 2014 Nov;14(11):550.
27. Florez JC1. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? *Diabetologia*. 2008 Jul;51(7):1100-10
28. Tuomi, T.; Santoro, N.; Caprio, S.; Cai, M.; Weng, J.; Groop, L. The many faces of diabetes: A disease with increasing heterogeneity. *Lancet* 2014, 383, 1084–1094.
29. Pettitt DJ1, Talton J, Dabelea D, Divers J, Imperatore G, Lawrence JM, Liese AD, Linder B, Mayer-Davis EJ, Pihoker C, Saydah SH, Standiford DA, Hamman RF; SEARCH for Diabetes in Youth Study

- Group. Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):402-8
30. Lohmann T, Nietzschmann U, Kiess W: "Lady-like": is there a latent autoimmune diabetes in the young? *Diabetes Care* 23 :1707
31. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, Nissén M, Ehrnström BO, Forsén B, Snickars B, Lahti K, Forsblom C, Saloranta C, Taskinen MR, Groop LC. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999 Jan;48(1):150-7.
32. Andersen MK, Lundgren V, Isomaa B, Groop L, Tuomi T. Association of variants in HLA-DQA1-DQB1, PTPN22, INS, and CTLA4 with GAD autoantibodies and insulin secretion in nondiabetic adults of the Botnia Prospective Study. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(1): 27-33.
33. Andersen MK1, Sterner M, Forsén T, Käräjämäki A, Rolandsson O, Forsblom C, Groop PH, Lahti K, Nilsson PM, Groop L, Tuomi T. Type 2 diabetes susceptibility gene variants predispose to adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia*. 2014 Sep;57(9):1859-68.
34. Tuomi T, Carlsson A, Li H et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999;48:150-157.
35. Turner R, Stratton I, Horton V et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997;350:1288-1293.
36. Desai M, Zeggini E, Horton VA et al. The variable number of tandem repeats upstream of the insulin gene is a susceptibility locus for latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes* 2006;55:1890-1894.
37. Desai M, Zeggini E, Horton VA et al. An association analysis of the HLA gene region in latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetologia* 2007;50:68-73.

TİP 2 DİABETES MELLİTUSTA PATOGENEZE YÖNELİK YENİ TEDAVİ BEKLENTİLERİ: İNSULİN DİRENCİNİ HEDEF ALAN

Prof. Dr. Rifat EMRAL

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

İnsülin direnci, tip 2 diyabet etyopatogenezinde kilit role sahip bozukluklardandır. Basitçe insulinin karaciğer ve perifer dokularda etkisinin azalması veya etkisiz kalması olarak açıklanabilen insülin direnci diyabetik bireylerde özellikle postreseptör sinyal yolağındaki patolojik bozuklukların zemininde gelişmekte ve preklinik diyabet safhasında hiperinsulinemi sonucu kompanse edilerek hastalar öglisemik durumu sürdürebilmektedirler.

İnsülin direncinin olası mekanizmaları arasında mitokondrial disfonksiyon, adiponektin düzeylerinde azalma, inflamasyon, oksidatif strese artış, insülin düzeylerinde artış, endoplazmik retikulum stresinde artış, lipotoksiste ve adenosin monofosfat kinaz aktivitesinde azalma yer almaktadır.

İnsülin duyarlılığı üzerine etki yollarına bakıldığında: Metformin gibi insülin duyarlılaştırıcılar genellikle ‘adenozin monofosfat-aktif edici protein kinaz’ yolağını tetikleyerek etki gösterirler. Karnitin palmitoiltransferaz 1 (CPT1), mitokondrial β -oksidasyonunu kontrol eder ve asetil-KoA karboksilaz (ACC) ürünü olan malonil-KoA tarafından inhibe edilir. Adenosin monofosfat-aktif edici protein kinaz-ACC-CPT1 aksı, mitokondrial uzun zincir yağ asidi oksidasyonunun sıkı düzenleyicisidir. Kanıtlar CPT1’e yakın ilişkisi olan izoform ACC2’nin, CPT1 aktivitesinin major düzenleyicisi olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla hem ACC2

hem de CPT1, obezite ve insülin direnci gibi metabolik sendrom komponentlerinin tedavisi için potansiyel hedeflerdir. Sistemik CPT1 aktivitesinin uyarılması, periferik yağ asidi oksidasyonunun hızlanmasını sağlayarak insülin direncini iyileştirebilir. CPT1’in uyarılması, ACC2 aktivitesinin eliminasyonu veya inhibisyonu ve PPAR aktive edici transkripsiyon faktörleri aracılığıyla sağlanabilir.

AMP-aktif edici protein kinazlar, insülin duyarlılığını iyileştirmeyi hedefleyen yeni tedavi ajanlarıdır. Bunlar mitokondrial fonksiyonları inhibe ederek AMPK’yı aktive ederler. Bu ilaçlar mitokondride ATP sentezini inhibe ederek AMP/ATP oranını değiştirir ve AMPK aktivasyonunu sağlarlar. Berberin, mitokondride oksijen tüketimini baskılar ve hücre içinde AMP/ATP oranını artırır. Berberin mitokondrial inhibisyonundan sonra gelişen hücrel toksisiteyi dengelemek için ATP üretimine gerekli olan glikolizi uyarır. Berberin dışında metformin, tiyazolidinedionlar (TZD), resveratol, kuersetin, kurkumin ve östrojen de benzer şekilde mitokondrial inhibitörler olup insülin direncini iyileştirmede etkinlerdir.

Diğer önemli insülin duyarlılaştırıcılar ‘Peroxisome Proliferator-Activated Receptors’ olarak adlandırılan moleküllerdir. Bu reseptörler hücre nükleusunda olup birçok genin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörleri gibi davranırlar¹. Aktive olduklarında hücre gelişimi, farklılaşması ve metabolizmasında önemli rol oynarlar². Biyolojik etkileri ligand

bağlayıcı alanın şekline göre değişir, ki bu alan bağlanan protein ile ortamdaki ko-aktivatör ya da ko-represör polipeptidlerce değiştirilir³. PPAR'ların α , β , γ , δ olmak üzere 4 alt tipi vardır⁴. PPAR-agonistlerinin aynı reseptör üzerinden değişik biyolojik cevap oluşturma potansiyelleri vardır. Bunlar içinde α izoformu yaygın olarak karaciğer, böbrek, kalp ve iskelet kası ve adipositlerde ekspresse olur; fibratların etki gösterdiği formdur. Yine β ve δ izoformları daha çok beyin, adipoz doku ve ciltte bulunur. Aslında yapısal olarak benzer izoformlardır. İntestinal mukoza, adipositler ve böbrekte bulunan γ izoformu ise tiyazolidinedionların etki gösterdikleri formdur⁵. Dual PPAR α ve PPAR γ agonistlerine glitazarlar olarak isim verilmektedir. Bunların hem fibrat gibi lipid düşürücü, hem de TZD gibi glukoz düşürücü etkileri mevcuttur⁶. Dual α/γ PPAR modulatorleri arasında Tesaglitazar, Muraglitazar, Naveglitazar, Ragaglitazar, Farglitazar, İmiglitazar ve Aleglitazar yer almaktadır⁷. Bunlardan Muraglitazarın tedavi almamış tip 2 DM'lu hastalarda etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı çift kör, 24 haftalık, doz çalışmasında, muraglitazarın 1.5-20 mg/gün doz aralığında karşılaştırıldığı pioglitazon 15 mg tedavisinden glisemik regülasyon açısından daha etkili olduğu tespit edilmiştir⁸. Metformin tedavisi altında glisemik regülasyon sağlanamayan tip 2 DM'lu hastalarda Tesaglitazar'ın etkinliğinin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise tesaglitazarın 0.5 ve 1 mg dozlarında plaseboya göre HbA1c'yi anlamlı olarak düşürmüştür⁹. Tesaglitazarın aynı dozlarda sülfonilüre tedavisine eklenmesinin de hem glukoz hem de lipid düzeylerinde anlamlı azalma sağladığı bir diğer çalışmanın sonucudur¹⁰. Tip 2 DM'lu hastalarda tesaglitazar ve pioglitazon tedavilerinin karşılaştırıldığı çift kör randomize çalışmada tesaglitazar 1 mg ile pioglitazon 45 mg tedavileri eşit oranda HbA1c düşüşü sağlamışlardır¹¹. SYNCHRONY Çalışması, Aleglitazarın etkinlik ve güvenilirliğinin gösterildiği çalışmadır¹². Bunun gibi başka

birçok glitazarlar üzerine yapılmış çalışma vardır. Ancak bunların pek çoğu piyasaya çıkmadan klinik çalışma safhasında çalışmaları durdurulmuş moleküllerdir. Halihazırda yalnız propiyonik asit deriveleri tip 2 DM ve hiperlipidemi tedavisinde geliştirilmeye çalışılmaktadır. Pan PPAR Agonistlerinden olan benzafrat tip 2 DM, hiperlipidemi, ateroskleroz, chigitazar tip 2 DM, netoglitazon obezite tedavisinde geliştirilmeye çalışılmaktadır¹³.

Kısaca mTOT modulatorleri olarak adlandırılan 'mitochondrial target of thiazolidinediones', PPAR γ aktivasyonuna bağlı yan ettileri ortadan kaldırmak için geliştirilmekte olan glitazonlardır. Glitazonlarla insulin duyarlılığında iyileşmenin PPAR γ 'dan bağımsız mekanizmalarla sağlandığı gösterilmiştir¹⁴. Daha çok piruvat metabolizmasını düzenleyen mitokondrial hedefin modülasyonu ile oksidatif metabolizmanın kontrolü bu etkiye rol oynar¹⁵. Primer olarak bu mekanizma üzerinden etki gösteren insulin duyarlılaştırıcılar mTOT modulatorleri olarak adlandırılırlar (Örn: MSDC0160 ve MSDC0602). Bunlar PPAR γ agonistlerinin yan etkilerini oluşturmazlar. MSDC0160'ın Pioglitazon ile karşılaştırıldığı çalışmada molekülün 50-100-150 mg dozlarda glisemik iyileşme sağladığı ve pioglitazon gibi HbA1c azaltımında etkin olduğu görülmüştür¹⁶. Aynı çalışmada MSD0160 ile yüksek molekül ağırlıklı adiponektin düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir.

Propiyonik asid deriveleri kolon mikroorganizmalarının sindirilmemiş gıdayı fermente etmeleri sırasında oluşur¹⁷. Barsak epitelini geçerek visseral yağ dokusu ve karaciğerden serbest yağ asiti üretimi ve salınımını azaltır^{18,19}. Bu, inflamasyonun inhibisyonunu ve insulin direncinin azalmasını sağlayabilir²⁰. Propiyonik asid visseral yağ dokusu ve karaciğerde birçok hormonal üretimi etkileyerek metabolik etki gösterirken, vagus ve splanknik sinirler aracılığıyla nöronal yolağı kullanarak gıda alımını da azaltır²¹.

Tip 2 Diabetes Mellitusta Patogeneze Yönelik Yeni Tedavi Beklentileri: İnsülin Direncini Hedef Alan

Benfluorex bir SSRI türevi olup HNF4 α üzerinden etki gösterdiği bildirilmektedir. İnsulin duyarlılığını artırır, hepatik glukoz üretimini azaltır ve iskelet kasında aerobik glukoz utilizasyonunu iyileştirir^{22,23}. Hem glukoz hem de yağ asidi metabolizmasıyla ilişkili enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunu etkileyerek glukoneogenezi azaltır. Metforminden farklı olarak glukoneogenezi azaltıcı etkisi β -oksidasyonu inhibe etmesine bağlıdır²². Ancak ciddi kardiyak valvülopati nedeniyle pazardan çekilmiş bir ajandır. Glokom tedavisinde kullanılan bir "karbonik anhidraz inhibitörü" olan Methazolamid ile de hepatik insülin duyarlılığının iyileştiği ve plazma glukoz düzeylerinin düştüğü tespit edilmiştir²⁴.

İnsülin direncine yönelik geliştirilen tedaviler arasında son olarak bromokriptini saymak gerekir. Omurgalılarda vücut yağ depolanması ve insülin etkisi sirkadiyen nöroendokrin dalgalanmaların geçici etkileşimi tarafından kontrol edilir. Çoğu omurgalı, gıdanın az olduğu kıtlık, göç ve kış mevsimi dönemlerinde obezite ve insülin direnci geliştirirler²⁵. İnsülin direnci safhasına geçişte bazal lipolitik aktivite artar, periferik dokuda glukoz utilizasyonu azalırken yağ asidi oksidasyonu dominant hale gelir. Gıdanın sınırlı olduğu uzun kış dönemlerinde santral sinir sistemi için gerekli glukoz hepatik glukoz üretimi ve glukoneogenezin artışı ile sağlanır^{25,26}. Bu şekilde hayatta kalmak mümkün olur. Mevsim sonunda hayvanlar tekrar insülin duyarlı/glukoz toleran faza geri döner ve zayıflarlar. Azalmış dopaminerjik ve artmış serotonerjik aktivitenin bu dönemsel obezite ve insülin direnci fenotipinden sorumlu olduğuna inanılmaktadır²⁷. Bromokriptin ilk kez göç eden kuşlarda mevsimsel insülin direnci geliştiği ve bunda dopaminin rolü olduğunun anlaşılması ile gündeme gelmiştir²⁸. Azalmış hipotalamik dopaminerjik tonus, insülin direnci patogenezinde rol oynayabilir. Dopaminerjik nörotransmisyonun artışı ile hipotalamus yeniden ayarlanmakta ve insülin duyarlılığı

artmaktadır²⁹. Dolayısıyla dopamin agonistlerinin potansiyel olarak insülin direncini ve hepatik glukoz üretimini azaltıcı etkiye sahip olmaları beklenmektedir²⁹. Dopaminerjik aktivite gıda alımı ve enerji tüketimi ile de ilişkili olduğundan dopamin agonistlerinin bu açıdan da hiperglisemiyi azaltıcıları düşünülmektedir³⁰.

Zayıf, normal glukoz toleransına sahip, insülin duyarlı insanlarda plazma prolaktin düzeyleri gece, uykuda doruk noktaya çıkar. Obez, insülin dirençli kişilerde ise gün boyu plazma prolaktin düzeyleri iki kat daha yüksektir ki bu azalmış dopaminerjik tonusu göstermektedir³¹. Tip 2 diyabetik bireylerde tan vakti dopaminerjik tonusun azaldığı, bunun da sempatik aktivitenin artmasına yol açtığına inanılmaktadır³². Bromokriptin ile yapılan gerek gözlemsel, gerekse randomize klinik çalışmalar molekülün açlık plazma glukozu, HbA1c azalmasında ve kilo veriminde etkili olabileceğini göstermektedir³³. Örneğin Piji H ve arkadaşlarının bromokriptin ile plaseboyu karşıladıkları çalışmalarında, bromokriptin açlık plazma glukozu, HbA1c ve OGTT sırasında elde edilen glukoz düzeylerinde plaseboya göre anlamlı düşüş sağlamıştır³⁴. Bir diğer faz III çalışmada bromokriptin monoterapisi ile HbA1c %0.4, sulfonilüreyle kullanımında ise %0.55 oranında düşmüştür³⁵. Bu çalışmalardan elde edilen sonucu sonuçların ışığında bromokriptin mesilat, hızlı salınımlı form diyabet tedavisi için geliştirilmiştir. Bu sempatolitik D2-dopamin agonistidir. Hipotalamustaki sirkadiyen nöronal aktiviteler üzerinden etki ederek anormal artmış hipotalamik dürtüleri düzeltir. İnsülin dirençli hastalarda artmış plazma glukoz, trigliserid ve yağ asitlerini düşürür. Randomize kontrollü çalışmalarda, monoterapide veya diğer antidiyabetiklerle kombine kullanıldığından HbA1c'de %0.4-0.8 düşüş sağladığı gösterilmiştir. Diyabet tedavisi için kullanım dozu 1.6-4.8 mg/gün kadardır. Tip 2 DM tedavisi için Mayıs 2009'da FDA tarafından onaylanmıştır. Sonuç olarak; insülin direnci gelişimi

multifaktöriyeldir. Her bir faktöre yönelik geliştirilecek ajanlar insulin direncinin düzelmesinde olumlu rol oynayabilir. AMPK ve PPAR üzerinden etki gösteren mevcut insulin duyarlılaştırıcıların yanında öne çıkanlar: Mitokondrial inhibitörler, Dual PPAR agonistleri (glitazarlar), mTOT modölatörleri ve Dopamin agonistleri (hızlı salınımlı bromokriptin). Bunlar içinde henüz FDA tarafından onaylanmış olan tek ajan hızlı salınımlı bromokriptin mesilattır. Ancak konuyla ilgili artan sayıda molekülün çalışılıyor olması yakın gelecekte bu alanda yeni tedavi ajanlarının da olacağını göstermektedir.

Kaynaklar:

1. Michalik L, Pharmacol Rev, 58:726-41, 2006
2. Berger J, Annu Rev Med, 53:409-35, 2002
3. Yu S, Biochim Biophys Acta, 1771:936-51, 2007
4. Kliewer SA, Proc Natl Acad Sci USA, 91:7355-9, 1994
5. Miyachi H, Yakugaku Zasshi, 124:803-13, 2004
6. Bailey CJ, Diabetes and Vascular Disease Research, 4(3): 161-162, 2007
7. Adeghate E, The Open Medicinal Chemistry Journal, 5: 93-98, 2011
8. Rubin CJ, Diabetes & Vascular Disease Research, 6(3):205-215, 2009
9. Göke B, Diabetes and Vascular Disease Research, 4(3): 204-213, 2007
10. Wilding JP, Diabetes and Vascular Disease Research, 4(3): 194-203, 2007
11. Bays H, Diabetes and Vascular Disease Research, 4(3): 181-193, 2007
12. Henry RR, Lancet, 374:126-35, 2009
13. Adeghate E, The Open Medicinal Chemistry Journal, 5: 93-98, 2011
14. Chen Z, J Biol Chem, 287:23537-48, 2012.
15. Colca JR, PLoS ONE.
16. Colca JR, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 93:352-59, 2013.
17. Van den Brink GR, Clin Diagn Lab Immunol, 9:182-183, 2002
18. Weyens G, Plant Biotechnol J, 2:321-7, 2004
19. Peppelenbosch MP, Br J Nutr, 101:2-4, 2009
20. Venema K, Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 13:432-8, 2010
21. Cani PD, Diabetes, 55:1484-90, 2006
22. Kohl C, Diabetes, 51:2363-2368, 2002
23. Riccio A, Diabetes Metab Rev 9 (Suppl. 1): 19S-27S, 1993
24. Konstantopoulos N, Diabetes, 61:2146-2154, 2012
25. Cincotta AH, Insulin Resistance Syndrome, pp.271-312, 2002
26. Holt RI, Diabetes Obes Metab, 12:1048-57, 2010
27. Meier CA, Diabetes Rev, 4:464-87, 1996
28. Mahajan R, Indian J Pharmacol, 41(4):197-98, 2009
29. Musil BA, JPSW, 18, 2010
30. Kok P, Am J Physiol Endocrinol Metab, 291:1038-43, 2006
31. Cincotta AH, Expert Opin Investig Drugs, 8:1683-707, 1999
32. Luo S, Neuroendocrinology, 70:460-5, 1999
- 33- Via MA, Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 3:43-48, 2010
34. Piji H, Diabetes Care 23:1154-1161, 2000
35. Holt RIG, Diabetes, Obesity and Metabolism, 12: 1048-1057, 2010

DIYABET TEDAVISİNDE İNKRETİN TABANLI GEN TRANSFER STRATEJİLERİNİN YERİ

Prof. Dr. Salih ŞANLIOĞLU

Akdeniz Üniversitesi Gen ve Hücre Tedavi Merkezi, Antalya

İlk olarak 1992 yılında Tip 2 diyabet (T2DM) tedavisinde kullanılabilecekleri önerilen inkretinlerin ticari olarak kullanımlarının onaylanması (Exenatid) Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Bakanlığı (US FDA) tarafından ancak 2005 yılında gerçekleştirilmiştir.1 Akabinde inkretin etki artırıcıları olarak da bilinen dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri, Sitagliptin (2006), Vildagliptin (European Medicines Agency (EMA) onaylı-2007) ve Saxagliptin (2009) geliştirilmiştir. İlk uzun etkili Glucagon-like peptide (GLP)-1 analogu olan Liraglutid' de US FDA tarafından 2010 yılında onaylanarak piyasaya sürülmüştür.2 2010 yılından bu yana inkretin bazı tedavi stratejileri üzerine yoğun çalışmalar yapılmış, bu bağlamda bir çok GLP-1 agonistleri (Bydureon-2012, Lixisenatide-EMA onaylı-2013) ve inkretin etki çoğaltıcıları geliştirilerek (Linagliptin-2011, Alogliptin-2013) piyasaya sürülmüş, diğerlerinin de (Taspoglutide, Albiglutide, Anagliptin-Japonya onaylı, Gemigliptin-Kore onaylı, Teneligliptin-Japonya onaylı) yakın bir gelecekte piyasaya sürülmesi beklenmektedir. Her yeni geliştirilen ilaçlarda olduğu gibi inkretin tabanlı tedavi ajanların yararlarının yanında bir takım yan etkileri mevcuttur.3 Örneğin, Exenatid ve Liraglutid'in T2DM hastalarında gastrointestinal rahatsızlıklara sebebiyet vermelerinin yanında, pankreatit ve pankreas kanser gelişimi üzerindeki muhtemel etkileriyle ilgili çalışmalar halen sürdürülmektedir.4-6 FDA ve EMA inkretin

tabanlı ilaçlar üzerindeki yan etkilerle ilgili uyarıların güncel bilgileri yansıttığı kanısında olsa da, şu anda devam eden inkretin tabanlı ilaçların kardiyovasküler etkilerini açığa çıkarmaya yönelik yapılan klinik denemelerden elde edilecek verilerle yapılacak meta-analizler, pankreatit ve pankreas kanser riskini değerlendirmede daha yararlı olacaktır.7 Bunların dışında Exenatid (günde iki kez) ve Liraglutid'in (günde bir kez) terapötik etki göstermesi için hastalara günlük enjeksiyon gereklidir. Bu sebeble diyabet tedavisinde etkili olabilecek sürekli inkretin sentezi ve salınımı yapabilecek gen terapi gibi yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır.

GLP-1 glukoz bağımlı insülin sekresyonunu stimüle eden, insülin gen sentezini arttıran ve beta hücre canlılığını koruyan bir inkretin hormonudur. GLP-1 kullanılarak ilk yapılan in vivo gen transfer çalışmalarında pankreasa gen nakliyle ilgili karşılaşılan teknik zorluklar, alternatif gen transfer yöntemlerinin devreye sokulmasıyla kısmen giderilmiş ve GLP-1'in terapötik etkinliği T2DM deney hayvan modellerinde başarıyla test edilmiştir. Sonuç olarak, kan şekerinin düşürülmesi, glukoz toleransının indüklenmesi, iştahın ve gıda alımının azalmasıyla beraber gerçekleşen kilo kaybı gibi GLP-1 peptid/analoglarının klinik denemelerde ortaya çıkan bir çok yararlı etkisi, GLP-1 gen transfer denemeleriyle deney hayvanlarında başarıyla tekrarlanmıştır.8 Dahası, GLP-1 gen terapisi, sadece insülin duyarlılığını geliştirmekle

kalmayıp obezite indükli T2DM'de gözlemlenen adipokin profilini düzelterek göbek ve karaciğer yağlanmasının da azalmasına sebebiyet vermiştir.

Gen nakliyle uzun süreli GLP-1 sentezi ve sekresyonu sağlanabilmiş olsada, en etkin GLP-1 gen transfer tekniğı halen geliştirilme aşamasındadır. Bu bağlamda çift zincirli adeno associated vektörleriyle (dsAAV) bazı başarılarla imza atılmış olmakla birlikte, pankreası hedefleyen glukoz kontrollü gen sentezi sağlayan lentiviral vektörlerle daha etkili sonuçların alınabileceğı kanısındayız.8 Ancak bu şekilde GLP-1'in uzun süreli sinirleri ve kalbi koruyucu etkilerinin ortaya çıkartılması mümkün olabilir. GLP-1 gen naklinin hem prediyabetik hem de diyabetik hayvanlarda terapötik etki göstermesi, bu yöntemin GLP-1 peptid infüzyonuna veya günlük enjeksiyonuna alternatif bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Durum böyle iken, başarılı GLP-1 gen nakli çalışmalarının henüz küçük deney hayvanlarında (sıçan, fare) gerçekleştirildiğini, klinik çalışmalara geçişi hızlandırmak için bu yöntemin diyabetik büyük hayvan modellerinde (kediler, köpekler, domuzlar ve primatlar) denenmesi gerektiğini vurgulamak isteriz.

Kaynaklar

1. Derosa, G. & Maffioli, P. GLP-1 agonists exenatide and liraglutide: a review about their safety and efficacy. *Curr Clin Pharmacol* 7, 214-228 (2012).
2. Edwards, K. L., Stapleton, M., Weis, J. & Irons, B. K. An update in incretin-based therapy: a focus on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Technol Ther* 14,

951-967 (2012).

3. Tasyurek, H. M., Altunbas, H. A., Balci, M. K. & Sanlioglu, S. Incretins: Their Physiology and Application in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* doi:10.1002/dmrr.2501 (2014).
4. Heine, R. J., Fu, H., Kendall, D. M. & Moller, D. E. Comment on: Butler et al. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes* 2013;62:2595-2604. *Diabetes* 62, e16-e17 (2013).
5. Engel, S. S., Golm, G. T. & Luring, B. Comment on: Butler et al. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes* 2013;62:2595-2604. *Diabetes* 62, e18 (2013).
6. Elashoff, M., Matveyenko, A. V., Gier, B., Elashoff, R. & Butler, P. C. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 141, 150-156 (2011).
7. Egan, A. G. et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 370, 794-797 (2014).
8. Tasyurek, H. M., Altunbas, H. A., Canatan, H., Griffith, T. S. & Sanlioglu, S. GLP-1 Mediated Gene Therapy Approaches for Diabetes Treatment. *Expert Rev Mol Med* 2014 Mar 26;16:e7. doi: 10.1017/erm.2014.7 (2014).

Finansal destek: Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Projeler Komisyonu ve TÜBİTAK (112S114) tarafından desteklenmektedir.

DIYABET: KLİNİK ÇALIŞMALARDAN ÖĞRENDİKLERİMİZ

Doç. Dr. Şevki ÇETİNKALP

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı-İZMİR*

Diyabet bilinen en eski hastalıklardan olmasına rağmen, halen bilinmeyişi o kadar çok ki. Diyabet alanında yeni keşifler, çalışmalar; yeni görüşlerin ortaya atılmasına, tartışılmasına, yorumlanmasına olanak sağlıyor. Geçmişin kabulü, günümüzün reddine; zaman zaman da tam tersine yol açıyor. Diyabeti klinisyen açısından zor kılan özellikleri nelerdir:

- tüm dünyada ve yurdumuzda engellenemeyen bir artış göstermesi,
- olumsuz çevresel faktörlerin diyabet gelişimine yol açması,
- tanısında ve tanı kriterlerinde halen tartışmaların olması,
- ömür boyu süren bir hastalık olması,
- sürekli tedavi gerektirmesi,
- kesin tedavisinin bulunamamış olması,
- akut ve kronik komplikasyonlarının olması,
- hastanın yaşam kalitesini oldukça azaltması,
- kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebi olması,
- topluma maliyeti yüksek bir hastalık olması,
- Her yıl değişen tedavi klavuzları mıdır?
- ????

Bu genel maddelerin hangisine kim ‘hayır bu sorun değildir!’ diyebilir. Diyabetin detayına indikçe, yeni patogenezi keşfedildikçe sorular ve sorunlar daha da artmaktadır. Yeni tanımlar, yeni patogenezi yeni tedavileri gündeme getirmekte midir?

- Getirmektedir.

- Öyle ise, yeni tedaviler kesin çözümler sağlamakta mıdır ?
- Hayır.
- Madem normal düzeylerde olmayan kan glukozu özellikle akut veya kronik komplikasyonları yaratmaktadır; kan glukozunun normal sınırlara gelmesi her şeyi düzeltmesi beklenmez mi ?
- Çok mantıklı, beklenir. Ancak her mantıklı bilgi, tıbben doğru olmayabilir. Hele konu diyabet ise, tek düşünce tarzı sizi birçok hataya ve hayal kırıklığına sürükleyebilir.

1921 yılına kadar kanser ile eşdeğer görülen diyabet, bu tarihten sonra insülin tedavisi ile hayata tutunma, 1993 yılına kadar hiperglisemik komalardan korunma, 1993 yılında DCCT çalışması ile Tip 1 diyabetlilerde, 1998 yılında UKPDS çalışması ile Tip 2 diyabetlilerde yoğun antihiperglisemik tedavilerle mikrovasküler komplikasyonlarda korunma olanakları ortaya konmuştur (1,2).

2005 yılında EDIC ve 2008 yılında UKPDS 10 yıllık izlem verileri ile makrovasküler komplikasyonlarda azalma da, 2014 yılında ADVANCE-ON mikrovasküler komplikasyon olan nefropati de, metabolik hafıza kavramına delil olmuştur(3,4,5). Metabolik hafıza hipotezi doğru ise, ilk yıllarda kan şekeri regülasyonu ve A1c hedefine ulaşım ileriye dönük, komplikasyon azaltıcı paha biçilmez bir metabolik miras bırakmaktadır. Ancak hiperglisemiyi tedavi ederken, A1c hedefine ulaşırken göze

alınan hipogliseminin zararları ACCORD, ADVANCE, VADT çalışmalarında ortaya kondu (6,7,8).

2008 yılında ACCORD çalışmasının bunca yılın bilgi birikimini kullanarak oluşturduğu hipotezin aksine total mortalite de %22 artış sebebiyle beklenenden erken sonlandırılmasının yarattığı KORKU; VADT çalışmasının HAYAL KIRIKLIĞI ile bitmesi. Kardiyovasküler hastalığı olan diyabetiklerde sıkı glisemik kontrolün yarardan ziyade, ölümcül sonuçlara yol açtığı gün yüzüne çıkıyordu (6,8).

Ancak ACCORD ve VADT çalışmalarının gündeme getirdiği hipoglisemi ve mortalite ilişkisi; A1c hedeflerinin kişiye özel yeniden planlamasına sebep oldu. Hipoglisemi riski az olan; ancak etkinliği de konvansiyonel tedavilere göre daha az olan farmakolojik ajanlar ön plana çıkmaya başladı. Hipoglisemi sorunu insülin, insülin sekretegoglarından; dolayısıyla A1c hedeflerinden uzaklaşma ortamı yarattı.

Diyabetin tanındığı ilk yıllardan beri sürekli savaşılan hiperglisemi idi; hipoglisemi buna engel olabilir miydi ? ACCORD'un ortaya koyduğu hipoglisemiye bağlı kardiyovasküler ölümlerdeki % 35 artış bu kadar acı bir gerçek miydi ? ADVANCE kısmen ACCORD ve VADT'ı doğrularken; yoğun antihiperglisemik tedaviden ve A1c hedeflerinden bu kadar çabuk VAZGEÇİLEMEYECEĞİNİ ortaya koydu (7). Önemli olan hipoglisemi riski az olan ancak hiperglisemiyi tedavi eden, güvenli ajanları kişiye özel kullanmaktı.

2008 yılından sonra bakış açıları, ilaç değerlendirmeleri, klavuzlar, hedefler, izlemler değişti. Diyabette önceliği hipoglisemi aldı. Hiperglisemi önemliydi; bu eskiden beri biliniyordu ama hipoglisemi ondan daha ölümcüldü ve daha yeni tanışılmıştı, bilinmeyen fazla idi. Yeni piyasaya çıkan ilaçlarda bile aranan özellik hipoglisemi riski az, kardiyovasküler güvenli olmalarıydı. DPP4 inhibitörleri, GLP1 analogları bu sloganlar ile tedavi de yer almaya başladılar. Artık hedef belirlemek, klavuz hazırlamak bile zordu. ADA-EASD

klavuzlarında büyük değişimler oldu. Artık diyabetin değil, diyabetik BİREYİN tedavisi vardı. Günümüzde standart tedavilerin yerini, bireysel tedaviler almaktadır. Buna paralel olarak da standart hedef A1c yerini, bireysel A1c değerlerine bırakmaktadır (9,10).

Diyabeti bu kadar zor kılan nedir ?

Diyabette hangi detayı alırsanız alın 'MONO' ile başlayan tanımlamalara çok nadir rastlarsınız. Çünkü diyabette geçerli tanımlamalar 'MULTIPL' ile başlar. 'MONO' ile başlayan varsa, sonuç ya hayal kırıklığıdır ya da bilinmeyen başka mekanizmalar henüz ortaya konmamıştır. Diyabeti her konusuyla zor kılan 'MULTIPL' faktöriyel oluşudur. Diyabetten konuşuyor iseniz, birçok tanım, birçok mekanizma, birçok düşünceye hem sahip hem de açık olmanız gerekmektedir. Diyabet tedavisi basit olamaz. Diyabet tedavisi profesyonel bir yaklaşım ve profesyonel tedavi gerektirmektedir. Diyabeti tedavi eden bir doktor yoktur; birçok doktor vardır. Endokrinolog, diyabetolog, iç hastalıkları uzmanı, aile hekimi, oftalmolog, kardiyolog, diyabetik ayak konusunda uzman ortopedist, vasküler cerrah, dermatolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, nefrolog, nörolog, anestezi uzmanı, kadın-doğum uzmanı, genel cerrah, plastik cerrah, ürolog. Bir diyabetiğe tam teşekküllü bir hastanenin her katında, sorununa çare bulmak için doktora başvururken rast gelebiliriz. Bu sebeple uzmanların koordineli çalışması şarttır.

Diyabetli sayısı tüm dünyada ve yurdumuzda korkutucu bir hızla artmaktadır. 2013 yılı IDF verilerine göre şu an dünya da diyabet prevalansı % 8.3'tür (11). Türkiye de ise, 2010 yılı TURDEP 2 çalışmasına göre %13.7 (12), 2014 yılı CREDIT 2 çalışmasına göre %18.3'tür (13). Diyabet epidemisini durdurmak için, bilgilerimizi arttırmak ve bunları paylaşmak zorundayız. Güçlükler her zaman olacak; çünkü bu diyabetin doğasında var. Önemli olan bu güçlükleri aşmaya çalışmak ve vazgeçmemek. Hiçbir zaman 'YOLUN SONUNDA MIYIZ'

bilemeyeceğiz.

Diyabete yaklaşımın ve tedavi kılavuzlarındaki değişimin, diyabet popülasyonunun en az %80 arttığı dünyamızda nasıl bir gelecek oluşturacağını ön görmek henüz kolay değil. Hiperglisemi, A1c 'den mi ödün vermek; hipoglisemiden mi kaçınmak, mikro veya makrovasküler komplikasyon riski tercihinde mi bulunmak ? Henüz ne ile karşı karşıya olduğumuz net değil ? Belki zamana belki de yeni bir modaya ihtiyacımız var.

Aslında sorunun çözümü belli: Hem insülin direncini gideren, hem insülin sekresyonunu düzenleyen; hipoglisemi yapmadan hiperglisemiyi engelleyen, A1c < 6.5 hedefine güvenle ulaştıran, kardiyovasküler ve başka bir yan etki profili bulundurmayan, kilo aldırmayan, gereğinde kilo verdiren; glisemik kontrolden bağımsız hem mikro hem de makrovasküler komplikasyonları azaltan; üstüne üstlük bunları yaparken maliyeti ucuz olan bir antidiyabetik ajan bulunduğunda ne yoruma, ne klavuzlara gerek kalacak.

Acaba çözüme ne kadar yakınız ? Herhalde yeteri kadar UZAĞIZ.

Kaynaklar

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-98.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
3. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
4. Rury R, Holman, Sanjoy K, Paul, M, Angelyn Bethel, David R, Matthews, Andrew W, Neil. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589.
5. Zoungas S et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2014 Sep 19; 1-15.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
7. Advance Collaborative Group, Patel A, MacMahon S et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 58: 2560-72.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
9. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32: 187-92.
10. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. *Diabetes Care* January 2015 (38) Supplement 1: S33-40.
11. IDF Atlas, sixth edition, International Diabetes Federation, 2013.
12. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013(28):169-180.
13. Arınsoy T. CREDİT 2 Çalışması Sonuçları, 31. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Ocak 2015.

DIABETES MELLİTUSUN MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI

Doç. Dr. Sibel ERTEK

*Memorial Ankara Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bölümü, Ankara.*

ÖZET

Diyabet, kardiyovasküler riskin en yüksek olduğu kronik hastalıklardan birisidir. Diyabetiklerde makrovasküler hastalık gelişiminin temelinde hipergliseminin doğrudan veya dolaylı olarak tetiklediği mekanizmalar sonucu hızlanan ateroskleroz başrolde. Son çalışmalar, makrovasküler patolojilerde, protein kinaz C, poliyol ve hekzosamin yolu aktivasyonları, ileri glikasyon ürünleri, oksidatif stress gibi mikrovasküler komplikasyonlarda da önemli rolü olan mekanizmaların yanı sıra; karbonil stress, endoplazmik retikulum ve nitrojenik stress, renin-angiotensin sistemindeki sorunlar, PPAR reseptörlerin vasküler lezyonlar üzerine etkileri, mikro-RNA'lara bağlı değişiklikler, tromboza eğilim ve endotel değişiklikler ile hiperglisemiden bağımsız olarak dislipidemiye neden olan faktörlerin diğer nedenler olabileceğini göstermektedir. PPAR agonistleri ve statinlerle ilgili çekinceler, yeni antilipidemiklerin kullanımı, güncel kılavuzlarda diyabetteki dislipidemi ve hipertansiyon tanımlarındaki değişiklikler, biyomatematik ve nanoteknolojinin diyabette kullanımları ise bu alandaki son tartışmalardır.

Anahtar kelimeler: Diyabet komplikasyonları ; ateroskleroz; hiperlipidemi; hiperglisemi; Hipertansiyon

ABSTRACT

Macrovascular Complications of Diabetes Mellitus

Diabetes is one of the chronic diseases with highest cardiovascular risk. Atherosclerosis accelerated by hyperglycemia directly or indirectly has the main role in macrovascular disease development in diabetics. In last studies, besides important mechanisms causing microvascular complications such as activations of protein kinase C, polyol and hexosamine pathways, advanced glycation products, oxidative stress; carbonyl stress, endoplasmic reticulum and nitrogenic stress, defects in renin-angiotensin system, effects of PPAR receptors on vascular lesions, changes related with micro-RNAs, tendency to thrombosis, endothelial changes and factors causing dyslipidemia independent of hyperglycemia could be other causes. Last discussions on this area are hesitations related with PPAR agonists and statins, use of new antilipidemics, changes in dyslipidemia and hypertension definitions in diabetes in new guidelines, use of biomathematics and nanotechnology in diabetes.

Keywords: Diabetes Complications ; atherosclerosis; hyperlipidemia; hyperglycemia; Hypertension

Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık

Diabetes mellitus, görülme sıklığının tüm dünyada hızla artması ve komplikasyonlarının getirdiği mortalite ve morbiditeler nedeniyle takip ve tedavisi önemli bir hastalıktır. Diyabet sık mortalite nedenlerinden bir diğeri

olan kardiyovasküler hastalık ve erken ölüm riskini 2 ila 4 kat artırır (1-3). Diyabetik popülasyonda kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler diyabeti olmayanlardan daha fazladır (4) ve diyabetiklerin %70'inde ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır

(5). Diyabette makrovasküler hastalık gelişiminde, hiperglisemi ve dislipidemi ile ilişkili vasküler problemlere bağlı hızlanmış ateroskleroz ve tromboz eğilimini artıran mekanizmalar rol oynamaktadır. Diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi beraberliği sıkı ve bu gibi diğer risk faktörlerinin yanına diyabetin de eklenmesi kardiyovasküler riski artırır (6). Diyabetin makro- ve mikrokompikasyonlarının patofizyolojik mekanizmalarının anlaşılması, yeni tedavi yöntemleri ve algoritmalarının uygulanması sonucunda son yıllarda diyabetiklerde kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığında azalma tesbit edilmiş olsa da oranlar halen diyabeti olmayanlardan yüksektir. Diyabetiklerde akut myokard enfarktına bağlı ölüm oranlarında % 44.1 inmeye bağlı ölümlerde % 17.1 azalma olurken; diyabeti olmayanlarda bu oranlar % 33.2 ve % 16.6 ($p=0.1$ ve $p=0.9$) olarak bulunmuştur (7). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2008 verileri iki yıllık gruplar halinde karşılaştırılarak değerlendirildiğinde United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 10 yıllık kardiyovasküler risk skorlaması ($p=0.028$), total kolesterol ($p<0.001$), sistolik kan basıncı ($p=0.006$), glukohemoglobin ($p=0.009$) değerlerinde yıllar içerisinde belirgin iyileşme olduğu görülmektedir (8). Son çalışmasında Gregg ve arkadaşlarının belirlediğine göre ise Amerika Birleşik Devletleri'nde 1990-2010 yılları verileri göz önüne alındığında akut myokard enfarktüsü ile ölüm %67.8 azalırken, hiperglisemik kriz ile ölüm oranı %64.4 azalmıştır. Diyabetle ilişkili komplikasyonlardan inmede %52.7, amputasyonlarda % 51.4, son dönem böbrek yetmezliğinde %28.3 azalma tesbit edilmiştir, ancak bu değerler diyabetik hastalar için absolute değerlendirme yapıldığında anlamlı bulunmamıştır (9). Tüm bu bilgiler ışığında günümüzde diyabetin ve koroner hastalıkların tedavisi ve akut komplikasyonların önlenmesinde ilerleme kaydedildiği ancak kronik komplikasyonların önlenmesinde halen

alınacak yolumuz olduğu görülmektedir.

Bu makalede diyabette şimdiye kadar bilinen ve yeni tesbit edilen makrovasküler hastalık ve hızlanmış ateroskleroz oluşum mekanizmaları, diyabet-koroner hastalık ilişkisinde güncel tartışmalar ve tedavide kullanılan yeni yöntemler üzerinde durulacaktır.

Diyabette makrovasküler hastalık ve hızlanmış atheroskleroz mekanizmaları

Diyabetik hastada makro-ve mikrovasküler hasarın temelinde yatan mekanizmalar birbiri ile bağlantılı farklı yollardan oluşmaktadır. Hipergliseminin varlığı mevcut metabolik yollardan yan yollara kaymak sonucu istenmeyen veya normalde çok az çalışan yan ürünlerin artışına, inflammasyon ve buna bağlı komplikasyonlara yol açmaktadır.

1-Protein Kinaz C (PKC) yolu aktivasyonu

Diyabetik hastalarda en iyi açıklanmış sinyalizasyon değişikliklerinden birisidir. Çoğunlukla de novo sentez sonucu diasilgliserol (DAG) hücrede artar ve artan DAG, PKC'yi aktive eder. PKC'nin tüm izoformları aktive olmakla birlikte özellikle kalsiyum bağımlı beta ve kalsiyumdan bağımsız delta izoformları aktive olarak Ras/MEK/MAPK, p38MAPK ve PI3K/Akt yolları gibi diğer intraselüler yolların aktivitelerini değiştirerek sitokin ekspresyonu, transkripsiyon ve hücre siklus regülatörleri, matriks sentezi, fibrozis uyancıları, NADPH oksidazlar, eNOS, sinyal proteinleri ve enzimler üzerine etki eder (10). Örneğin VEGF artışı ile vasküler permeabilite artar, PLA-2, PGE,ET-1 ve eNOS artışı ile vasküler permeabilite ve kontraktilitede değişiklikler oluşur, caldesmon, PAI-1 ve ICAM'lardaki değişikliklerle adhezyonda artış ve fibrinolizde azalma, vazoaktif madde ve büyüme faktörlerin sentezi ile vasküler düz kas hücre hiperplazisi tetiklenir, TGF-beta, c-fos, ANP sentezindeki değişikliklerle bazal membran ve ekstraselüler matriks sentezinde

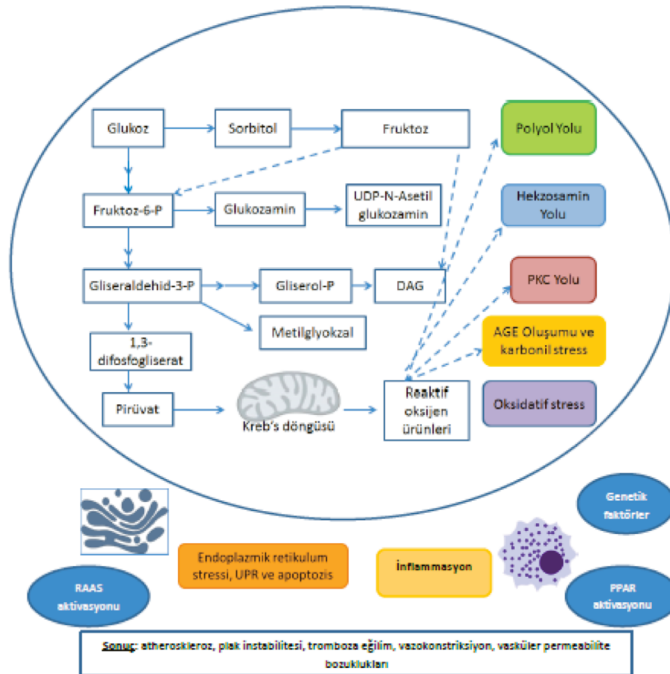
artış oluşur (11). Bu değişiklikler diyabetik retinopati, nefropati ve kardiyomyopati de önemlidir. PKC-beta izoformunun spesifik inhibitörü olan ve oral yolla kullanılabilen LY333531 (ruboksitaurin) kullanımı ile vasküler permeabilite, arterial asetilkolin cevabı ve VEGF aracılı endotelial proliferasyonun önlenildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (12) (Şekil 1).

2-Polyol Yolu

Bu yolla glukoza, aldol ve reduktaz aracılığıyla sorbitole dönüştürülür. Normoglisemik koşullarda çok az kullanılan bu yol hiperglisemide bu yolla üretilen sorbitol artar ve fruktoza çevrilir. Vasküler hücrelerde biriken sorbitol ozmotik strese, artmış myoinositol içeriğine, anormal fosfoinositol metabolizması ve azalmış

NADPH ile NO azalmasına (13) ve aktive olmuş Na-K-ATPaz aktivitesi ile oksidatif stresste artışa (14) neden olur. Bu yol ile artan sorbitol diyabette en fazla retinopati, nefropati nöropati, katarakt oluşumu ve korneal hastalıklarla ilişkilidir. Hayvan çalışmalarında aldoz redüktaz inhibitörleri (epalrestat) ile bu komplikasyonlarda azalma tesbit edilmiştir. Hepatik ve renal toksisitesi nedeniyle insanlarda kullanımı düşünülmemiştir. Makrovasküler komplikasyonlarda poliol yolunun önemi diğer yollarla bağlantı halinde olmasındır. Örneğin bu yol ile oluşan früktoz glukolik ile gliseraldehid 3-fosfat ve fosfatidik asite çevrilip DAG-PKC yolağına katkıda bulunabilir ya da 3-deoksiglukozon oluşumuna neden olarak ileri glikozilasyon ürünleri oluşmasına katkıda bulunabilir.

Şekil 1: Diyabette Makrovasküler Komplikasyonlara Yol Açan Mekanizmalara Genel Bakış



3- Hekzosamin Yolu

Bu yolda hız belirleyici glutamin:früktoz 6-fosfat aminotransferaz (GFAT) enzim basamağı aracılığıyla ilerleyen tepkimeler sonucu hücre nükleusuna girerek proteinlerin serin/threonin rezidülerine eklenecek olan O-GlcNAc (N-asetilglukozamin) ürünü oluşturulur. Nükleustaki etkileri sonucu IR/IRS/PI-3K yolu aktive olur, MAPK yolu aktivasyonu etkilenmez. Sonuçta insülin direnci, glukozun aşırı tüketimi, mitojenik yolların aktivasyonu gerçekleşmiş olur. Makrovasküler patolojilere bunun yansımalarınaverilebilecek örnekler şunlardır: eNOS aktivitesinde azalma ve MMP 2 ve 9'da artış, TIMP-3 azalması (15), kardiyomyositlerde endoplazmik retiküler kalsiyum metabolizmasının olumsuz etkilenmesi (16), myokardiyal apoptozisin tetiklenmesi (17), nükleusta poly(ADP-ribose) polymerase-1 enzimi aktivasyonuna neden olarak NAD+ azalması ve dolayısıyla yavaşlanmış glikoliz ve endotel disfonksiyonuna neden olma (18), endotelial hücrelerde Akt inhibisyonu ile anjiogeneizde bozulmalar (19).

4- İleri Glikasyon Ürünleri ve Karbonil Stress

Diyabete bağlı kardiyovasküler hasarda glukoza bağlı en önemli yolak ileri glikozilasyon ürünlerinin oluşumudur. Bu yolak glukoz ve doku proteinleri, lipidleri, nükleik asitler, uzun ömürlü yapısal proteinlerin (kolajen gibi) -NH₂ grupları arasında enzimatik olmayan ve spontan başlayan bir reaksiyon sonucu ileri glikozilasyon ürünlerinin (AGE) oluşmasını içerir. Bu biyokimyasal reaksiyonlar kimyasal olarak Maillard reaksiyonu olarak sınıflanır ve en başta Amadori ürünleri denen erken glikozilasyon ürünlerini (örneğin HbA1c) oluşturur, ardından 3-deoksiglukozon (3-DG) ve metilglyoksal (MGO) gibi ara ürünler meydana getirerek devam eder. MGO, poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif dekompozisyonundan ve non-oksidatif anaerobik glikolizden de oluşabilir (20). Ayrıca 3-DG,

polyol yolundaki früktoz 3-fosfattan oluşabilmektedir. Normal koşullarda çok yavaş gelişen bu reaksiyonlar diyabette hiperglisemiye bağlı olarak hızlanmıştır. Reaktif dikarbonillerin (alfa-oksoaldehid ara ürünler) birikmesine karbonil stress denir (21). Pentosidin, ve Nε-[carboxymethyl]-lysine (CML) en iyi bilinen AGE'lerdir. Lipid oksidasyonu ile artar, antioksidanlarla azalır. Lizin rezidüleri aracılığıyla çapraz bağlar yaparak proteinlerin fonksiyonlarını bozarak kapiller bazal membran kalınlaşması, matriks proteinlerinin birikmesi, sklerozis gibi sonuçlara neden olurlar. Çöpçü makrofajlarda AGE reseptörleri (RAGE, AGE-R1, AGE-R2, AGE-R3) bulunur (22). AGE'lerin hücreye alınmasıyla makrofajda NF-KB aktivasyonu ve oksidatif stresde artış oluşur. Bu durum özellikle aterosklerotik plaktaki makrofajlar için önemlidir. Soluble RAGE (sRAGE) ile reseptör blokajı yapılarak vasküler permeabilitede ve endotel disfonksiyonunda iyileşme sağlanması yönündeki çalışmalar devam etmektedir. Sonuç olarak makroanjyopatide AGE'lerin üç temel rolü bulunur: 1) Hücre içi glikasyon, 2) Çapraz bağ oluşumu, 3) Özel hücre reseptörleri ile etkileşim. Bu yollarla ateroskleroza hızlandırırlar. (23,24).

5- Oksidatif Stress

Tüm diyabet komplikasyon yollarını mitokondrial süperoksit üretimi aşamasında kesişir. Normal koşullarda uncoupling protein-1 (UCP-1)'in elektron transport zinciri voltaj gradientini sağlaması normalse veya MnSOD enzimi üretilen süperoksidi yıkabiliyorsa serbest oksijen radikalleri artışı olmaz. Hiperglisemiye bağlı süperoksit üretiminde GAPDH (gliseraldehid 3-fosfat dehidrojenaz) inhibe olur. Bu durum da PKC, metoksiglyoksal, AGE, UDPglyNAC ve polyol yollarını uyarır, NO biyoyararlanımı azalır (14).

6- Nitrojenik Stress

Reaktif oksijen radikalleri gibi reaktif nitrojen radikalleri de hücresel yıkımda oksijen

radikallerinin yanında yer alırlar. Nitrik oksit ($\cdot\text{NO}$) ve süperoksit (O_2^-) birlikte peroksinitrit (ONOO^-) oluştururlar. Peroksinitrit oldukça reaktiftir ve hücredeki lipidler, thiol grupları, aminoasit rezidüleri, DNA bazları ve antioksidanlar ile reaksiyona girer. Ayrıca nitrojen dioksit ($\cdot\text{NO}_2$) ve dinitrojen trioksit (N_2O_3) gibi diğer serbest radikalleri oluşturur. Hücredeki enzimler, sitoskeleton, hücre sinyal yolları reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinden etkilenir (25).

7- Endoplazmik Retikulum Stresi

Endoplazmik retikulum lümeninde yanlış katlanmış veya katlanmamış (unfolded/ misfolded) proteinlerin birikmesi sonucu oluşan hücresel stress yanıtıdır. Bu yanıt sayesinde protein sentezindeki translasyon basamağı durur, protein folding için gerekli şaperon moleküllerin sentezi artar. Bu yanıt düzgün şekilde sağlanamazsa hücrede apoptozis gerçekleşir. Katlanmamış protein yanıtı (unfolded protein response, UPR) aşırı yiyecek alımı ve obeziteyle karaciğer, adipoz doku ve beta hücrelerinde artar. JNK/ NF-KB yolu aktive olup IRS-1 aktivitesini azaltır, hepatik glukoneogenezi azaltır, endojen inflammatuar cevabı başlatır. Sonuçta hücre fonksiyon bozukluğu ve apoptozis gerçekleşir. Beta hücrelerin yanı sıra aterosklerotik plakta okside LDL parçacıklarını fagosite eden makrofajlarda da ER stressi ve UPR cevabı apoptozis için önemlidir. (26).

8- Renin- anjiyotensin sistemi (RAS)

Diyabetik hayvan modellerinde özellikle damarlarda anjiyotensin-II duyarlılığında artma (27), plazma renin aktivitesinde azalma (28), plazma anjiyotensin II düzeyleri normalken renal anjiyotensin II düzeylerinde artma (29), aterosklerotik plak alanında ACE ve AT1 reseptör ekspresyonunda artma gözlenmiştir. Bu bulgular vazokonstriksiyon, kan basıncı artışı, endotelde bozulmuş NO üretimi, endotele bağımlı vazodilatasyonda bozulma ile sonuçlanabilir.

9- PPAR (Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptörler) reseptörler ve ateroskleroz

PPAR reseptörleri glukoz metabolizması, lipid metabolizması, inflammasyon ve aterosklerozun kesişim noktasında önemli rol alırlar. PPAR-gamma ilk olarak adiposit farklılaşması için gerekli transkripsiyonel kompleksin bir parçası olarak tanımlanmış, sonra insülin direncindeki rolü ortaya çıkmıştır. Tüm PPAR'lar lipid metabolizmasında görev alırlar. PPAR-delta aktivasyonu yara iyileşmesinde de rol alır, proinflammatuar ko-aktivatör BCL-6'ya etki ederek inflammasyonu sınırlayabilir. PPAR-alfa lipid metabolizmasında önemli rollere sahiptir ve fibratlar bu reseptöre etki ederek antilipidemik etki gösterirler. PPAR reseptörlerinin CD36 üzerine etki ile köpük hücrelerin azalması yönünde etkileri olabilir (30). Hücre çalışmalarında PPAR-alfa reseptörlerinin aterosklerotik plaklardaki makrofajlarda inflammatuar sitokinlere yanıtı azaltarak CRP düzeyini azaltıcı etkileri gösterilmiştir (31). Yine PPAR-alfa reseptörleri T lenfositlerde de inflammatuar sitokin ekspresyonunu azaltır (32). Bazı yağ asitlerinin (örneğin 9-veya 13-hidroksioktadekanoik asit, HODA formundaki linoleik asit gibi) PPAR'ları aktive edebildiği gösterilmiştir (33,34). Aterosklerotik plak stabilitesinde de PPAR reseptörlerin rolü olabileceği düşünülmektedir. Vasküler düz kas hücrelerindeki PPAR-gamma reseptörlerinin VEGF aktivasyonu ile intraplak yeni arterler oluşmasına ve plak içinde hemorajiye yol açabileceği gösterilmiştir (35). Dolayısıyla PPAR reseptörlerin endotelde lipid metabolizması ara ürünleri ile aktive olarak ateroskleroz ve plak stabilitesi üzerine farklı koşullarda hem olumlu, hem de olumsuz etkileri olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır.

10- MikroRNA'lar

MikroRNA (miRNA)'lar 19-23 nükleotidli, düzenleyici görevleri olan RNA dizileridir. Protein elongasyonunun inhibisyonu,

60S-ribozomal ünite birleşmesinin önlenmesi, co-translasyonel protein yıkımı, mRNA destabilizasyonu, mRNA yıkımı, gen susturulması (gene-silencing) gibi yöntemlerle etki ederler (referans). Tip 2 diyabette miRNA'ların rolü ilk olarak 2004 yılında ortaya atılmıştır. Poy ve arkadaşları, miR-375'in insülin sekresyonunun regülasyonunda doğrudan görev aldığını göstermişlerdir (36). Bu konuda yapılan çok sayıda çalışma miRNA'ların birçok aşamada etkili olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Örneğin, miR-375 insülin salgısında, miR-9 potasyum aracılı insülin salgılanmasında, miR-96 ve miR-124a insülin ekzositozunda inhibitör rol oynar. (36, 37). miR-29 adipoz dokuda hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir, miR-27b adipoz hücre diferansiasyonunda, miR-320 adipositlerde insülin sensitivitesinde; miR-143, miR-107 ve miR-103 obezitede sitokin aracılı adiposit diferansiasyonunda rol alır (37,38).

Diyabet komplikasyonlarında ise miR-192, miR-217 renal komplikasyonlarla, miR-122 karaciğer yağ asidi ve kolesterol sentezi yollarıyla ilişkilidir, miR-126 diyabetin vasküler komplikasyonlarında önemli bulunmuştur (38).

11- Tromboz ve endotelial değişiklikler

Diyabetik hastalarda endotelde vasküler kontraktilete özellikle PKC ve nitrik oksit aracılı mekanizmalar sonucu etkilenmiştir. Diyabetiklerde önemli patolojik vasküler bulgulardan birisi de artmış vasküler permeabilite ve neovaskülarizasyondur (39). Vasküler dokularda Na/K-ATPaz aktivitesi hiperglisemi nedeniyle inhibe olmuştur. Kapiller bazal membran kalınlaşması ve ekstraselüler matriks genişlemesi özellikle mikrovasküler komplikasyonlarda belirgindir.

Hiperinsülinemi, yüksek glukoz ve trigliseridin olduğu ortamlarda PAI-1(plazminojen akitvator inhibitörü) düzeylerinde artışa neden olur ve diyabette RAS rolü nedeniyle vasküler dokunun anjiotensin-II'ye artmış yanıtı da PAI-1 ve PAI-2 ekspresyonunu indükler (40). Sonuç

olarak tromboza eğilim artar.

12- Dislipidemi

Özellikle tip 2 diyabeti ve insülin direnci olan kişilerin çoğunda HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterolde azalma, hipertrigliseridemi, küçük yoğun LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein)'lerde artış, VLDL'lerin (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) aşırı üretimi bulunur. Diyabetiklerde lipoprotein lipaz aktivitesi azalır. Böylece VLDL klerensi azalır (41).

Özetle diyabetteki makrovasküler komplikasyonlarda birden çok mekanizma hızlanmış ateroskleroz, plak instabilitesi, tromboza eğilim, vazokonstriksiyon, vasküler permeabilite bozuklukları ve dislipidemiye neden olur.

Diyabet ve kardiyovasküler hastalık konusunda güncel tartışmalar

Diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde son tartışmalı konular statinlerin diyabete yol açması ile ilgili çalışmalar, bazı oral antidiyabetiklerin kardiyovasküler risk artışına neden olması, hipoglisemi ve kardiyovasküler risk ilişkisi hakkındadır.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 2012 yılında statinlerin kan glukoz ve HBA1c düzeylerini yükseltebileceği uyarısında bulunmuştur. Sattar (n=91,140) (42) ve Rajpathak'ın (n=57,590) (43) meta-analizlerinde de statinlerle diyabet insidansında %13 ve %9 civarı artış tesbit edilmiştir. Preiss ve ark. meta-analizinde (n=37,750) yüksek doz statinlerle absolute DM risk artışı %0.8 ve KV riskte azalma %2.6 olarak hesaplanmıştır (44). Statinlerle diyabet riskinin artmasının nedenleri doza bağımlı olarak insülin rezistansında artış, bazı statinlerle adiponektinde azalma, GLUT-4 ekspresyonunda azalma, GLUT-1 ekspresyonunda artma, İzoprenoid biyosentezinde azalma, hücresel kolesterol metabolizmasında bozulma sonucu beta hücre disfonksiyonu, ubikinonların sentezinde bozukluk sonucu ATP sentezinde azalma olarak özetlenebilir (45). Statinlerin diyabetojenik etkisi doz ve etkinliliği ile

doğru orantılı görünmekte ve kadınlarda daha sık gözlenmektedir. Ateroskleroz ve kardiyovasküler problemlerin getirdiği risklerle karşılaştırıldığında statin kullanımı ile diyabet riski düşük kalmakta ve statin kullanımı ile sağlanan normolipideminin avantajları belirgin olarak baskın gelmektedir.

Yaklaşık yedi yıl önce başlayan diğer bir tartışma da PPAR-gamma agonistlerinden roziglitazon kullanımı ile gelişen kardiyovasküler risklerdir. Lago ve arkadaşlarının çalışmasında roziglitazon ile kalp yetmezliği riskinin arttığı gösterilmiştir (46). Nissen ve arkadaşlarının çalışmasında da roziglitazon ile kardiyovasküler ölüm riskinde artış olmadığı gösterilmiştir (47). Sonuç olarak diyabet tedavi kılavuzlarında, en son Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Kılavuzunda da vurgulandığı gibi PPAR-gamma grubu ilaçların sıvı retansiyonu, ödem ve beraberinde konjestif kalp yetmezliğini tetikleyebileceği, ayrıca mesane kanseri, Graves oftalmopatisi, postmenopozal kadın ve yaşlı erkeklerde osteoporoz riskini artırdığı ve LDL-kolesterol düzeylerini artırabileceği göz önünde bulundurularak uygun hasta grubunda seçilerek kullanılması önerilmektedir.

Önceki büyük diyabet çalışmalarında [United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ve Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmaları] intensif kontrol ile uzun yıllar devam eden faydalar tesbit edilmiştir. Özellikle ilk yıl içinde hedeflere ulaşılması uzun vadede de kardiyovasküler komplikasyonları azaltmaktadır. Ancak son yıllarda Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) ve Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) çalışmalarında intensif glukoz kontrolünün yarar sağlamadığı, hatta Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) çalışmasında tüm nedenlere bağlı mortalitede artışa yol açtığı görülmüştür (48). Mortalitenin hipoglisemi sıklığı, yaş, önceden var olan kardiyovasküler hastalık, HbA1c, HDL

düzeyleri ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca HbA1c ve glisemik hedeflere ne kadar çabuk ulaşmaya çalışırsak hipoglisemi riski de o kadar artmaktadır. ACCORD verilerinin analizine göre en az 1 kez ağır hipoglisemi geçirenlerde hipoglisemik olay yaşamayanlara göre mortalite yaklaşık 2 kat artmaktadır (%6.9 vs %4.1) (49). Dolayısıyla diyabette hiperglisemi kadar hipoglisemilerin de kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu unutulmamalıdır. Bu bilgi diyabet kılavuzlarında kişiye özel tedavi hedeflerinin, yaşlı ve diyabet komplikasyonları, komorbid hastalıkları olan, hipoglisemiye bağlı risklerin yüksek olduğu hastalarda glisemik hedeflerin tartışılmasına yol açmıştır.

Statinler dışında muhtemel yeni tartışmalar hiperlipidemi tedavisine yeni giren enjektabl antilipidemik tedavilerin (PCSK-9 inhibitörü olan evolocumab, alirocumab ve Apo-B100'e karşı geliştirilmiş antisense oligonükleotid olan mipomersen) diyabetik hiperlipidemilerde kullanımı olabilir. Henüz antilipidemik tedavi olarak yeni kullanılmaya başlanan bu ilaçlar ailevi hiperlipidemilerde LDL-aferezine alternatif olarak sunulmuştur. Bu konudaki diğer tartışmaların biri ise LDL hedefinin ateroskleroza önlemede ve antilipidemik tedavide doğru bir hedef olup olmadığı, Apo-B100 ölçümünün yeridir. Son kılavuzlarda LDL ölçümü diğer lipoproteinlerden daha fazla önem kazanmış görünmektedir (50). Diğer tartışma, sekonder korunmada plak stabilitesinin ölçülebilmesi ile erken girişimsel tedaviler ve medikal tedaviler arasında seçim yapabilme şansının sağlanabilmesi için yöntemler bulunması üzerinedir.

Nanoteknolojinin diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde, laboratuvar testlerinde ve tetkiklerde kullanımı ümit verici görünmektedir. İlaçlarda pulsatil ilaç verici sistemler, mukoadhezif mikrokapsüller, nanosüspansiyonlar, "self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS)" olarak adlandırılan ilaç salınım mekanizmaları, aterom plağına ilaç taşıyan akıllı lipozomal tedaviler bu

teknoloji sayesinde mümkündür (51, 52). Akıllı kontrast ajanlarla makrofajların pasif boyanmasını sağlayarak aterom plaklarını görüntülenebilir (53) ve yapay HDL molekülünün faydalı olup olmayacağı tartışılmaktadır (54). Diyabette nanoteknolojiyle yapay-pankreas oluşturulması üzerinde çalışmalar vardır (55). Nano-biyosensörlerle glukoz ve trigliserid ölçümleri yapılabilir (56). İlginç bir gelişme de matematiğin tıbbi katkılarıdır. "Biyomatematik" olarak adlandırılacak yeni kullanımlarında HbA1c kinetiği, LDL-LDL reseptörü bağlanması ile yıkımının matematik analizleri, aterom plağı oluşum hızının ve rüptür riskinin hesaplanması, glisemik kontrol ve dalgalanmaları gösterecek daha iyi parametrelerin bulunması ve formülasyonu, tersine kolesterol transportu ve HDL kinetiği hesapları bunlara örnek olarak gösterilebilir (57-59).

Diğer önemli tartışmalar hipertansiyon ve hiperlipidemi kılavuzlarının açıklanması sonrası olmuş ve diyabet de bu tartışmaların içinde yer almıştır. En son 2014 Birleşik Ulusal Komite (JNC) Kılavuzunda 18 yaş üstü diyabetiklerde kan basıncı hedefi sistolde 140 mmHg'nın altı ve diyastolde 90 mmHg altı olarak belirtilmektedir. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011 kılavuzunda diyabette, 80 yaş altındaki hastada evre 1 hipertansiyonda (klinik ölçümlerde 140/90 mmHg, ambulator ölçümde veya evde ölçümlerde 135/85 mmHg ve üzeri) ilaç tedavisi başlanması önerilmektedir. Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH, European Society of Hypertension) Kılavuzunda ise risk faktörlerine göre sınıflandırma yapılmıştır. Glukoz intoleransı risk faktörü olarak sayılmış ve evre 1 hipertansiyondan itibaren orta risk olarak değerlendirilmiştir. Bu kılavuzda diyabetik hastalar yüksek-normal kan basıncından itibaren (130-139/85-89 mmHg) orta-yüksek riskli grupta yer alır, diyabetiklerde hedef 140/85 mmHg altı, proteinüri varsa sistolik KB 130 mmHg altında olmalıdır. Hiperlipidemi

kılavuzlarında ise hipertansiyondaki gibi yine ufak farklıklar devam etmektedir. ACC/AHA 2013(American College of Cardiology/American Heart Association) kardiyovasküler risk hesaplamasına bakarak diyabetik 40-75 yaş arası ve LDL 70-189 mg/dL olanlarda 10 yıllık kardiyovasküler risk %7.5 üzerinde ise yüksek, altındaysa orta yoğunlukta statin tedavisi önerilmektedir (50). ATP-IV 2014 (Adult Treatment Panel-IV)'de primer korumada yine risk değerlendirmesi kullanılarak tedavi başlanması önerilir ve diyabetik hastalar doğrudan yüksek risk grubundadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (ESC/EAS) Hiperlipidemi Kılavuzu (2011)'nda SCORE risk skorlaması kullanılarak yapılan değerlendirmelere göre diyabetik hasta grubu yine yüksek risk grubu kabul edilmekte ve LDL hedefi 70 mg/dL altı olarak gösterilmektedir.

Sonuç olarak diyabet ve komplikasyonlarının patofizyolojisi, tanı, tedavi ve tetkikleri ile ilgili bu gelişmeler ve yeni bilgiler ışığında kılavuzlarda değişiklikler olmaya devam edecek, yeni ilaçların etki ve yan etkileriyle ilgili yeni bilgiler edinildikçe komplikasyonları önlemedeki başarı artacaktır.

Kaynaklar

- 1- Haffner SM, Letho S, Rönneaa T, Pyörala K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. N Eng J Med 1998;339:229-234.
- 2- Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, Nathan DM, Manson JE. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. Arch Intern Med. 2001 ;161:1717-1723.
- 3- Manuel DG, Schultz SE. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996-1997. Diabetes Care. 2004;27:407-414.
- 4- Thomas RJ, Palumbo PJ, Melton LJ 3rd, Roger VL, Ransom J, O'Brien PC, Leibson CL. Trends in the mortality burden associated

- with diabetes mellitus: a population-based study in Rochester, Minn, 1970-1994. *Arch Intern Med.* 2003;163:445-451.
- 5- Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes.. *Diabetes*199;48:937-942.
- 6- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993;16:434-444.
- 7- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Jan;29(1):32-37.
- 8- Ford ES. Trends in the risk for coronary heart disease among adults with diagnosed diabetes in the U.S.: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2008. *Diabetes Care.* 2011;34:1337-43.
- 9- Gregg EW, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States. *N Engl J Med.* 2014;371:286-287.
- 10- Way KJ, Katai N, King GL. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet Med* 2001;18:945-959.
- 11- Idris I, Gray S, Donnnelly R. Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 659-673.
- 12- Meier M, Kin GL. Protein kinase C activation and its pharmacological inhibition in vascular disease. *Vasc Med* 2000;49:1239-1248.
- 13- Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med* 1994;16:383-391.
- 14- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820.
- 15- Federici M, Menghini R, Mauriello A, Hribal ML, Ferrelli F, Lauro D, Sbraccia P, Spagnoli LG, Sesti G, Lauro R. Insulin-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. *Circulation.* 2002 23;106:466-72.
- 16- Clark RJ, McDonough PM, Swanson E, Trost SU, Suzuki M, Fukuda M, Dillmann WH. Diabetes and the accompanying hyperglycemia impairs cardiomyocyte calcium cycling through increased nuclear O-GlcNAcylation. *J Biol Chem.* 2003;278:44230-44237.
- 17- Rajamani U, Joseph D, Roux S, Essop MF. The hexosamine biosynthetic pathway can mediate myocardial apoptosis in a rat model of diet-induced insulin resistance. *Acta Physiol (Oxf).* 2011;202:151-157.
- 18- Kiss L, Szabo C. The pathogenesis of diabetic complications: the role of DNA injury and poly(ADP-ribose) polymerase activation in peroxynitrite-mediated cytotoxicity. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005;100 Suppl 1:29-37.
- 19- Luo B1, Soesanto Y, McClain DA. Protein modification by O-linked GlcNAc reduces angiogenesis by inhibiting Akt activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:651-657.
- 20- Nagai R, Shirakawa J, Fujiwara Y, Ohno R, Moroishi N, Sakata N, Nagai M. Detection of AGEs as markers for carbohydrate metabolism and protein denaturation. *J Clin Biochem Nutr.* 2014;55:1-6.
- 21- Miyata T, Ishikawa N, van Ypersele de Strihou C. Carbonyl stress and diabetic complications. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41:1150-1158.
- 22- Greaves DR, Gordon S. The macrophage scavenger receptor at 30 years of age: current knowledge and future challenges. *J Lipid Res.* 2009 Apr;50 Suppl:S282-S286.
- 23- Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end products: A review. *Diabetologia* 2001; 44: 129-146.
- 24- Tsuchida K, Makita Z, Yamagishi S et al. Suppression of transforming growth factor and vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy in rats by a novel AGE inhibitor, OPB-9195. *Diabetologia* 1999; 42: 579-588.
- 25- Varga ZV, Giricz Z, Liaudet L, Haskó G, Ferdinandy P, Pacher P. Interplay of oxidative, nitrosative/nitrative stress, inflammation, cell death and autophagy in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Jul 2. pii: S0925-4439(14)00207-5.
- 26- Hotlamlıgil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010;140:900-917.
- 27- Drury PL. Diabetes and arterial hypertension. *Diabetologia* 1983; 24:1-9.
- 28- Harker CT, O'Donnell MP, Katz SA. The renin-angiotensin system in the thype II diabetic obese Zucker rat. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1354-1361.
- 29- Vallon V, Wead LM, Blantz RC. Renal hemodynamics and plasma and kidney angiotensin II in established diabetes mellitus in rats: effect of sodium and salt restriction. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1761-1767.
- 30- Liang CP, Han S, Okamoto H, Carnemolla R, Tabas I, Accili D, et al. Increased CD36

- protein as a response to defective insulin signalling in macrophages. *J Clin Invest* 2004;113:764-773.
- 31- Staels B, Koenig W, Habib A, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR-alpha but not PPAR-gamma activators. *Nature* 1998;393:790-793.
- 32- Marx N, Kehrle B, Kohlhammer K, et al. PPAR activators as antiinflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis. *Circ Res* 2002;90:703-710.
- 33- Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, Chen H, Evans RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell* 1998;93:229-240.
- 34- Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with preoxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94: 4318-4323.
- 35- Michel JB, Martin-Ventura JL, Nicoletti A, Ho-Tin-Noé B. Pathology of human plaque vulnerability: mechanisms and consequences of intraplaque haemorrhages. *Atherosclerosis* 2014;234:311.
- 36- Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature* 2004;432:226-230.
- 37- Chakraborty C1, Doss CG, Bandyopadhyay S, Agoramoorthy G. Influence of miRNA in insulin signaling pathway and insulin resistance: micro-molecules with a major role in type-2 diabetes. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2014;5:697-712.
- 38- Fernandez-Valverde SL, Taft RJ, Mattick JS. MicroRNAs in -cell biology, insulin resistance, diabetes and its complications. *Diabetes*. 2011;60:1825-31.
- 39- Das Evcimen N1, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res*. 2007;55:498-510.
- 40- Feener EP, Northrup JM, Aiello LP, King GL. Angiotensin II induces plasminogen activator inhibitor-1 and 2 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995;95:1353-1362.
- 41- Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2003 Dec 8;115 Suppl 8A:24S-28S.
- 42- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-742.
- 43- Rajpathak SN1, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32:1924-1929.
- 44- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-2564.
- 45- Rocco MB. Statins and diabetes risk: fact, fiction, and clinical implications.. *Cleveland Clin J Med* 2012;79:883-893.
- 46- Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129.
- 47- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Eng J Med* 2007; 356: 2457-2471.
- 48- Dhar GC. Intensive glycemic control: Implications of the ACCORD, ADVANCE and VADT Trials for family physicians. *Can Fam Physician* 2009;55:803-804.
- 49- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study *B Med J* 2010;340:b4909.
- 50- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology and American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-S45.
- 51- Farooq SA, Saini V, Singh R, Kaur K. Application of novel drug delivery system in the pharmacotherapy of hyperlipidemia. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences* 2013;6:138-146.
- 52- Walton BL, Leja M, Vickers KS, et al. Delivery of negatively charged liposomes into the atheromas of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Vasc Med* 2010;15:307-313.
- 53- Ruehm SG, Corot C, Vogt P, Kolb S, Debatin JF. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation*

- 2001;103:415.
- 54- Daniel WL, Giljohann DA, Thomas AD, Mirkin CA. Templated spherical high density lipoprotein nanoparticles. *J Am Chem Soc* 2009;131:1384-1385.
- 55- <http://thefutureofthings.com/3641-insulin-nanopump-for-accurate-drug-delivery/> (en son okuma 02.11.2014 tarihinde)
- 56- Ansary A, Faddah LM. Nanoparticles as biochemical sensors. *Nanotechnology, Science and Applications* 2010;3:65-76.
- 57- Mc Auley MT, Wilkinson DJ, Jonas JLL, Kirkwood TBL. A whole-body mathematical model of cholesterol metabolism and its age-associated dysregulation. *BMC Systems Biology* 2012; 6:130.
- 58- Cilla M, Pena E, Martinez MA. Mathematical modelling of atheroma plaque formation and development in coronary arteries. *J. R. Soc. Interface* 2014; 11: 20130866.
- 59- McCall AL, Cox DJ, Crean J, Gloster M, Kovatchev BP. A novel analytical method for assessing glucose variability: using CGMS in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2006;8:644-653.

DIYABETTE KALSİYUM, D VİTAMİNİ VE ATHEROSKLEROZ

Prof. Dr. Tamer TETİKER
Ç.Ü.T.F.Endokrin ve Metabolizma BD

Kalsiyum başta iskelet mineralizasyonu olmak üzere vücutta pek çok biyolojik fonksiyonda rol alır ve sadece beslenme yolu ile vücuda alınır. Vücutta %40'ı proteine bağlı, %10'u fosfat ,sitrat yada bikarbonat ile kompleks halinde %50 si ise serbest kalsiyum(iyonize kalsiyum) şeklinde yer alır. Kalsiyum homeostazi; barsak,böbrek ve kemikteki kalsiyumun transportunu kontrol eden entegre bir hormonal sistemle temin edilir,(Parathormon ve PTH reseptörü, 1,25(OH)2D ve Vit d reseptörü). Yapılan klinik çalışmalarda Tip 1 ve tip 2 DM'ta kalsiyum atılımında artma ve buna bağlı kemik metabolizmasında olumsuzluklar geliştiğine dair bilgiler mevcuttur. (1)

Kalsiyumun kardiyovasküler sisteme potansiyel etkileri;

Kalsiyum intestinal sistemde yağ ve safra asidi ile birleşir ,lipid atılımı artar, enterohepatik dolaşıma giren lipid miktarı azalır, kan basıncını azaltıcı etkisi vardır. Yine pankreas beta hücresinde intra ve extra sellüler kalsiyum dengesindeki rolü ile insülin sekresyonunu düzeltici etkisi vardır. Kalsiyum ile aktive olan K kanalları açılması NO duyarlılığının artmasına ve superoksit - vazokonstriktör prostanoit üretimi azamasına neden olur. (2)

Bunların dışında kalsiyumun atherosklerotik lezyonlarda birikerek atherosklerozu artırdığına dair veriler mevcuttur.

Serum Kalsiyum Düzeyi –Kalsiyum tedavisi ve KVH Riski İlişkisi

Son yıllarda yapılan bazı klinik çalışmalar ve gözlemler kalsiyum düzeyi ile koroner

arter hastalığı ilişkisine dikkat çekmiştir. Doğrudan serum Ca düzeyi ve KVH ilişkisini gösteren çalışma sayısı çok değildir. Bunlardan ;18 yıl boyunca izlenen 2183 İsveç'li orta yaş erkek cohort'unda;serum Ca düzeyi yüksekliğinin artmış MI için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, günde 500 mg'ın üzerinde kalsiyum suplementasyonu alan ,40 yaş üzeri, enaz 1 yıl takip süreli ve populasyon olarak >100 kişi olan randomize plasebo kontrollu çalışmaların(toplam 15 klinik çalışma) meta-analizinde Vit D ile birlikte olmaksızın yapılan kalsiyum suplementasyonunun artmış MI riski (%30 artış ,p = 0.035 to 0.038). ile birlikte olduğu görüldü(3).

Kalsiyum suplementasyonu ve KVH riski ilişkisi ; olası mekanizmalar:

-Kalsiyum supplementleri serum kalsiyum düzeyini akut ve orta derecede yükseltir(aynı yükselme diyet ile alınan kalsiyumda görülmez),

-Artmış serum kalsiyumu pirofosfat gibi kalsifikasyon modülatörlerini etkileyerek vasküler düz kaslardaki kalsiyuma duyarlı reseptörlere bağlanır ve vasküler kalsifikasyona yol açar,

-Artmış serum kalsiyumu koagülabilitede artma ve vasküler akımda değişikliğe neden olabilir,

-Artmış serum kalsiyumu diğer kalsiotropik hormonlarda değişikliğe neden olarak artmış KVH riskine neden olabilir,

Bu konuda doğrudan kalsiyum suplementasyonu ve KVH ilişkisini

hedefleyecek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

D vitamini metabolizması

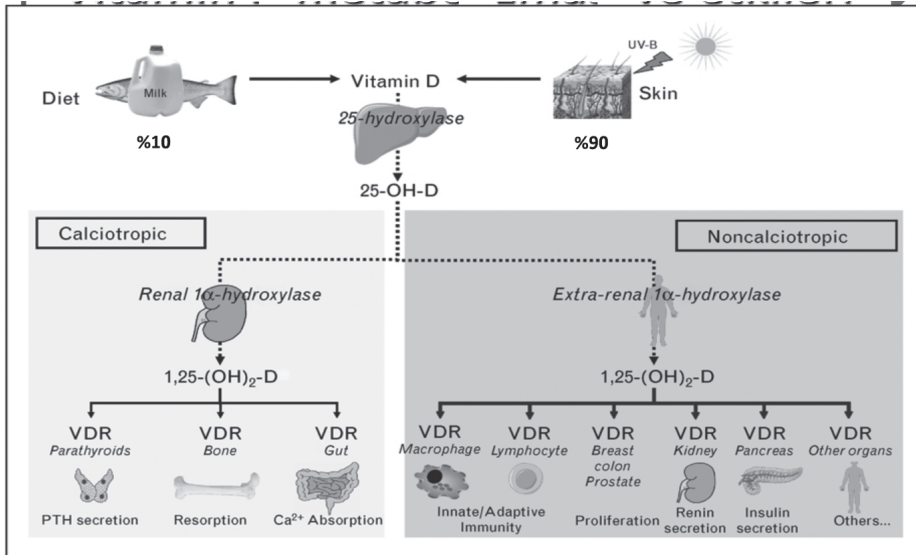
D vitamini; yağda eriyen vitaminler arasında yer almakta olup aynı zamanda endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildikleri için hormon ve hormon öncüleri olan bir grup steroldür. En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir. Son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin, yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıklarla ilişki içinde olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda D vitamini eksikliği osteoporoz, düşme ve kırıklar için tanımlanmış bir risk faktörüdür. D vitamini

eksikliği artık küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey (tercih edilen aralık 40-60 ng/mL) ve 150 ng/mL'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir.

Başlıca D vitamini kaynağı; endojen olarak ultraviyole B (UVB) ışınlarının deride fotokimyasal olarak 7 dehidrokolesterolden vitamin D3 (kolekalsiferol) oluşturmasıdır. Güneş ışığına fazla maruz kalınmasıyla vitamin D3 inaktif ürünlerine çevrilmektedir. Diyetle D vitamini, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir.

Vit D eksikliği için risk faktörleri

Şekil 1: Vitamin Metabolizması ve Etkileri

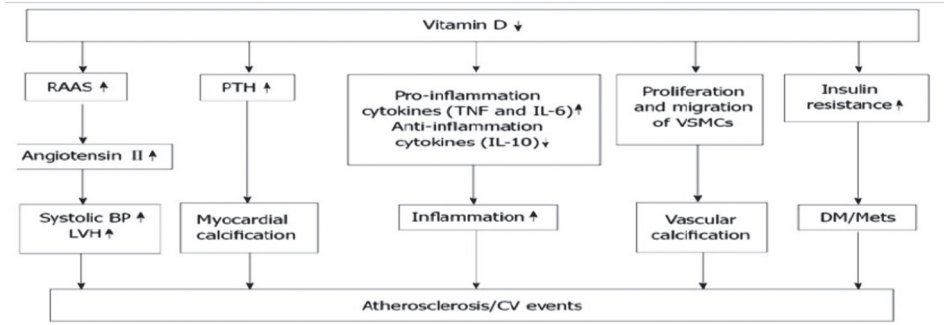


Maalouf NM, Current opinion in Nephrology and hypertension, 2008

- Yaşlılar, eve bağımlılar,
- Cilt rengi koyu olanlar,
- Ekvator bölgesinden uzak olanlar,
- Kış mevsimi,
- Hava kirliliği, sigara, obezite,
- Malabsorbsiyon, KC-Böbrek hastalıkları,
- İlaçlar,

Vitamin D ve Atheroskleroz
Vit D reseptörleri başlıca kardiomiyositler, beta hücreleri, vasküler endotelial hücreler ve osteoblastlarda bulunur. Eksikliği KV hastalık(MI veya stroke) riskini artırır. Vit D eksikliği ile DM, HT, Met Sendr, LVH, KKY ve Vasküler İnflamasyon birlikteliği siktir,(4).

Şekil 2: Vitamin D eksikliğinin potansiyel kardiyovasküler etki mekanizmaları



Serum vitamin D düzeyleri ile tüm nedenlere bağlı mortalitenin irdelendiği bir meta-analizde D vitamin düşük olanlarda mortalite oranları artmış bulundu(5). Bu çalışmada 25(OH)D düzeyinde 20 nmol/l artışın yaşlı popülasyonda mortalitede % 8 'lik azalma ile ilişkili olduğu görüldü.

Tedavi

Gençler ve yetişkinlerde D vitamini eksikliğini önlemek amacı ile haftada 3 kez , gün ortasında 20-30 dakika güneş ışınına maruziyet yeterlidir(her defasında 2000 IU sentez). Yaşlı ve cilt rengi koyu olanlarda güneş ışığına maruziyet süre ve sıklığı artırılmalıdır.

Hipovitaminoz D tüm dünyada yaygın görülen bir problemdir ve pek çok çalışmada vit d eksikliği ile KVH'lar arasında ilişki gösterilmiştir. Gençlerde, erişkinlerde olası KVH'ların önlenmesi ve kemik sağlığının temini için yeterli kalsiyum ve

vitamin d alınması sağlanmalıdır. Diyabetik popülasyonda Vit D eksikliği ve KV hastalık ilişkisi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Rinkel A1, Sheehy O, Rahme E, LeLorier J. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2008 Jun;34(3):193-205. doi: 10.1016/j.diabet.2007.10.008. Epub 2008 Mar 4.
2. Challoumas D1, Cobbold C, Dimitrakakis G. Effects of calcium intake on the cardiovascular system in postmenopausal women. Atherosclerosis. 2013 Nov;231(1):1-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.018. Epub 2013 Aug 29.
- 3- Bolland M, Avenell ABaron A, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events; meta-analysis.
- 4- Brewer LC1, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. Curr

- 5- Drug Targets. 2011 Jan;12(1):54-60.
Schöttker B,Ball D,Gellert C,Brenner H.
Serum 25-hydroxyvitamin D levels and

overall mortality. A systematic review
and meta-analysis of prospective cohort
studies.Ageing Res Rev.2012 Feb 16.

TİP 2 DİYABETTE OTOİMMÜNİTE

Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU

*Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak*

ÖZET

Tip 2 diyabet ve insulin direncinin patogeneğinde immun faktörlerin rol oynadığına dair işaretlere ulaşılmıştır. İnflamasyonla insulin sinyalinin baskılanması sonucu insülin direncine neden olarak tip 2 diyabetin ortaya çıktığına işaret edilmektedir. Obezite ve insülin direnci kronik ve subklinik inflamatuvar süreç ile ilişkilendirilmektedir. Birçok dokuda insülinim etkisini bozarken pankreatik beta hücrelerinin fonksiyonunu da etkilediği, inflamasyonun monositler ve kemokin-sitokinler aracılığıyla doğuştan var olan immun cevabı değiştirdiği öne çıkmaktadır. Devamında antijen spesifik adaptif immun sistem yanıtı, yani otoimmünite yer almaktadır. Sonuçta Tip 2 diyabetin bir klinik formuna dair “doğuştan var olan immun yanıtın otoimmun bir duruma geçişin sonucu olduğu” hipotezi öne çıkmıştır. Anahtar kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus, insülin direnci, obezite, otoimmünite

TİP 2 DIABETES MELLITUS VE OTOİMMÜNİTE

Tip 2 diabetes mellitus, dünya genelinde 340 milyon insanı etkileyen çok yaygın bir hastalıktır (1). Obezite, tip 2 diyabet için en önemli predispozan faktörlerdendir ve birlikte hızlı bir artış göstermektedir. Obeziteye yol açan temel çevresel faktör yoğun enerji ve yağdan zengin beslenmedir (2). Klinik ve moleküler çalışmalar diyete bağlı subklinik inflamasyon ile obezite ve diyabet arasındaki ilişkiyi araştırmıştır.

Diabetes mellitus’un Tip 1 ve Tip 2 formları dışında epigenetik ve metabolik özellikleri ile etiyopatogenetik alt grupları tanımlanmıştır. Tip 2 diyabete yol açan mekanizmalar tam olarak tanımlanmamış olsa da çoğunlukla beta hücre disfonksiyonu ile ilişkilendirilir. Son yıllarda insulin direnci ve tip 2 diyabet patogeneğinde immun faktörlerin de rol aldığı gösterilmiştir (3-5). Ancak, “Tip 2 diyabet” ile “otoimmun diyabet” terimleri birbiriyle çakışmaktadır.

Çocuklar ve adolesanlarda hiperglisemi ile ortaya çıkan, tip 1 ve tip 2 diyabetin göstergelerinin oluşturduğu tablo “double-diabetes(DD)” veya “1.5 diabetes” şeklinde tanımlanmıştır. Tip 2 diyabetiklerde GADA (glutamik asit dekarboksilaz antikor), IA-2 (insulinomayla ilişkili-2 antikor) ve IAA (insülin otoantikor) antikorlarının varlığı DD olarak kabul edilir. Başlangıçta ve bir zaman insulin ihtiyacı olmayan, GADA veya ICA (‘islet cell antibody’, adacık hücre antikor) pozitif hastalar, yetişkinde ortaya çıkan latent otoimmun diyabet (‘latent autoimmune diabetes in adults’, LADA) (6,7). Adacık hücrelerine karşı antikor varlığı tip 1 diyabetin özelliği olmasına rağmen, tip 2 diyabet kliniği (insülin direnci ve obezite) ile tip 1 ve tip 2 diyabet aile hikayesi birlikteliğinde DD tanısı konmaktadır. Tip 2 diyabetiklerde adacık hücrelerine spesifik T hücrelerinin varlığı gösterilmiştir. Tip 1 diyabetiklerde olduğu gibi hücre aracılıklı adacık otoimmünitesinin progressif beta hücre fonksiyon kaybı ile paralel olduğu bildirilmektedir (6,7). Tip 2 diyabet,

güncel otoimmün diyabet tipleri içerisinde bir alt tip olarak da tanımlanmaktadır (3). Özellikle poligenik olması, yetişkin yaşlarda herhangi bir zamanda, yavaştan hızlıya değişen kliniğıyle, otoantikör saptanmazken, bazılarında insülin direnci ile ilişkili pankreatik adacık hücre antijenlerine karşı IgG antikörü saptanan, ketozis belirgin olmayan, obezite sıklığının arttığı, akantozis nigrikansın ve aile hikayesinin saptandığı, insülin ihtiyacının olduğu klinik form otoimmün Tip 2 diyabet olarak kategorize edilmiştir (3).

İnflamasyonla indüklenen insülin sinyal inhibisyonu, insülin direncinin ve tip 2 diyabetin nedenlerinden biri olarak öne sürülmektedir. Obezite ve insülin direnci, birçok dokuda insülinin etkisini bozan ve pankreas beta hücre fonksiyonunu etkileyen subklinik inflamatuvar bir süreçle ilişkilendirilmektedir. Obezite ve insülin direnci ile birlikte metabolik inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Bu inflamasyon metabolik hücrelerin fazla besin ve enerjiye karşı verdiği düşük dereceli kronik inflamasyon (metaflamasyon)dur. Kronik inflamasyon yağ dokusu, karaciğer, kas, pankreas ve beyin dokusunda metabolik bozukluk ve insülin direnci oluşturmaktadır. Monositik hücreler ve kemokin-sitokin profili ile ortaya çıkan bu inflamasyon “doğal immün yanıtı” işaret etmektedir. Ayrıca adaptif immün sistem elemanlarının da insülin direncinde rol aldığı gösterilmiştir. Adaptif cevapların aktivasyonu antijen spesifitesini içerdiğinden bazı araştırmacılar tarafından “tip 2 diyabet; doğal immün cevaptan otoimmüniteye geçiş tablosudur” hipotezi ileri sürülmüştür (3-7).

Obezitede inflamatuvar sinyalin başlangıcı tam olarak bilinmese de endoplazmik retikulum stresinin “metaflamasyon”da etkili olduğu kabul edilmektedir (8). Obezite ilişkili insülin direnci ve glukoz tolerans bozukluğuna yönelik antiinflamatuvar ve immün tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Obezite ve insülin direncine neden olan inflamasyonun başlaması ve progresyonunun otoimmünite ile Tip 2

diyabet açığa çıkmasına yönelik dört yol dikkati çekmektedir:

- 1- Diyetteki yağ asitleri, immün sistem aktivitesini değiştirerek self antijenlere karşı adaptif immün sistemi aktifleştirir. Bunu lipid tabaka kompozisyonundaki yaptığı değişiklik ve toll like resptör-2 (TLR2) / TLR4 aracılıklı sinyal akışında artış ile gerçekleştirir (9). Bu yolda yağ asitleri regülatör T lenfositlerini negatif yönde, efektör T lenfositlerini pozitif yönde etkilemektedir. Sonuçta otoantijenlere tolerans kaybolurken otoimmünite ortaya çıkar.
- 2- Yağ asitleri, doğal immün yanıtı tetikleyerek yağ dokusu gibi ilişkili dokularda hücrelerin ölümüne neden olur. Yağ dokusunda kriptik antijenlerin açığa çıkışı ile kendi antijenlerine adaptif immün yanıtı etkinleştirir. Diyetteki lipidler çoğu metabolizmayla ilişkili dokularda immün yanıtı aktifleştirir (8,10-12). Kronik inflamasyon, adiposit ve nöron gibi temel hücrelerin ölümüne neden olur. Kriptik antijenlerin açığa çıkması ve bunlara karşı immün yanıt otoimmüniteye yol açar.
- 3- Endojen ve ekzojen lipidlerin T lenfositlerine sunulması ve CD1-TCR sinyal sistemi aracılığıyla adaptif immün yanıtın aktifleşmesi, bu süreçte merkezi bir yoldur (13,14). Diyetteki lipidler CD1-aracılıklı antijen sunumu ile T lenfositlerini aktifleştirir.
- 4- Barsak florasındaki değişiklikler ile kanda lipopolisakkarid seviyeleri yükselirken immün aktivite de değişiklikler ortaya çıkar. Sonuçta yağ asitlerine karşı adaptif immün yanıt ve kriptik antijenlere karşı otoimmün yanıtı etkinleştirir. Barsak florasındaki değişiklikler obeziteyle ilişkili sistemik inflamasyon ve insülin direncini etkiler (15,16). Barsak florasındaki değişiklikler barsakta IL-17 aracılıklı sistemik immün yanıtı artırır (17).

SONUÇ

Obezite ve insülin direncine neden olan inflamasyonda otoimmun aktivitenin varlığına dair bilgiler vardır. Adaptif immun yanıtın Tip 2 diyabet patogeneziindeki rolü net olmasa da Tip 1 diyabette adacık inflamasyonu ve otoimmunitedeki rolü belirgindir. Tip 2 diyabette otomimmuniteye bağlı beta hücre ölümüne işaret eden kesin veri yoktur. Tip 1 diyabette otoimmun yanıtın temel hedefi pankreatik beta hücreleridir. Tip 2 diyabette kronik, sistemik düşük dereceli inflamasyonun yağ dokusu, karaciğer, beta hücreleri, kardiyovasküler sistem ve hipotalamus gibi dokuları etkilediği kabul edilir. Burada yağ asitlerinin birçok yolağı birlikte aktifleştirerek immun yanıtı doğrudan etkinleştireceği bildirilmektedir. Özellikle yapılacak iyi-kontrollü çalışmalarla Tip 2 diyabet patogeneziindeki otomimmuniteye ait net sonuçlara ulaşılması beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Danaei, G. et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31–40.
2. Schulz, M. et al. Food groups as predictors for short-term weight changes in men and women of the EPIC-Potsdam cohort. *J. Nutr.* 2002;132:1335–1340.
3. Canivell S, Gomis R. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):403–7.
4. Velloso LA, Eizirik DL, Cnop M. Type 2 diabetes mellitus—an autoimmune disease? *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(12):750–5. Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the β cell: the last ten years. *Cell.* 2012;16:148(6):1160–71. Gale EA.

Is type 2 diabetes a category error? *Lancet* 2013;381:1956–7.

5. Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(2):52–7.
6. Leslie RD, Kolb H, Schloot NC, Buzzetti R, Mauricio D, De Leiva A, et al. Diabetes classification: grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:511–9.
7. Brooks-Worrell B, Narla R, Palmer JP. Islet autoimmunity in phenotypic type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(Suppl 3):137–40.
8. Eizirik, D. L., Miani, M. & Cardozo, A. K. Signalling danger: endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation. *Diabetologia* 2013;56: 234–241.
9. Brassard, P. et al. Modulation of T cell signalling by non-esterified fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2007;77:337–343.
10. Gregor, M. F. & Hotamisligil, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 2011;29:415–445.
11. Cnop, M., Foulle, F. & Velloso, L. A. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends Mol. Med.* 2012;18:59–68.
12. Velloso, L. A. & Schwartz, M. W. Altered hypothalamic function in diet-induced obesity. *Int. J. Obes (Lond.)* 2011;35:1455–1465.
13. Beckman, E. M. et al. Recognition of a lipid antigen by CD1-restricted $\alpha\beta$ T cells. *Nature* 1994;372:691–694.
14. Cohen, N. R., Garg, S. & Brenner, M. B. Antigen presentation by CD1 lipids, T cells, and NKT cells in microbial immunity. *Adv. Immunol.* 2009;102:1–94.
15. Cani, P. D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761–1772.
16. Caricilli, A. M. et al. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. *PLoS Biol.* 9, e1001212 (2011).
17. Geddes, K. et al. Identification of an innate T helper type 17 response to intestinal bacterial pathogens. *Nat. Med.* 2011;17:837–844.

YAŞLI DİYABETİK HASTADA EĞİTİM

Prof. Dr. Teslime ATLI
Özel Ankara Güven Hastanesi

Yaşlı bireyde diyabet tedavisinde ilaç ve yaşam tarzı değişiklikleri yanında, kendisine veya bakıcısına en uygun yerde ve uygun strateji ile eğitim verilmesi önerilmektedir. Diyabet eğitimi tedavinin en önemli bölümlerinden birisidir. Amaç, diyabetik bireyin kendi tedavisinde etkin olarak rol almasını sağlamaktır. Eğitim, hastanın güvenliği, risk yönetimi, komplikasyonların önlenmesi amacıyla belirlenen hedeflere göre bireyselleştirilmelidir. Yeni tanı konulan yaşlı veya yakınına öncelikle acil konularda eğitim verildikten sonra diğer konulardaki eğitimine devam edilmelidir. Diyabetik olduğu önceden bilinenlerde ise düzenli eğitimlere devam edilmeli ve arada gözden geçirmeler olmalıdır.

Basit ve bireyselleştirilmiş bir eğitim programı oluşturulmalı, hipoglisemi ve diğer akut-kronik komplikasyon durumlarına yönelik özel programlar oluşturulmalıdır. Eğitim programı kendisi ve ailesi ile birlikte geliştirilmelidir. Kan şekeri düşürmek için insülin veya diğer tedavileri alanlarda bireyselleştirilmiş kan şekeri takip programı planlanmalıdır. Kan şekeri ölçüm cihazları ve insülin kullanımı ile ilgili eğitimler verilmeli, belli aralıklarla tekrar edilmelidir. Tüm bu eğitimlerin yaşlı, ailesi, bakıcısı ve sağlık ekibi için bir sağlık paketi haline getirilmesi gereklidir.

Diyabet eğitmeni

İyi bir diyabet eğitimi, iyi bir eğitmen ile başlar. Diyabet eğitmeni yaşlanma ve bu dönemde sık görülen hastalıklar

ilaçlar tedavi hedefleri konusunda bilgili olmalıdır. Eğitici, başta yaşlıyı mevcut yaşa bağlı değişiklikler ve diyabet yönetimini etkileyebilecek sorunlar açısından değerlendirir. Yaşının fonksiyonel, mental ve psikososyal durumuna göre tedavi ve takip hedeflerini belirler, eğitim planını yapar, medikal takiplerinin içine yerleştirir. Hastanın mevcut diyabete bağlı sorunları, eşlik eden hastalıkları ve tedavilerine göre diyabet bireysel yönetim becerilerinin geliştirilmesini sağlar. Ayrıca, bakım elemanları, evde bakım verenleri ve hastane çalışanlarını da yaşlı diyabetik hastanın bakımı konusunda yeterlilik açısından değerlendirir ve eğitir.

Diyabette klasik eğitim modelleri sıklıkla fonksiyonel durum, öğrenme ve hafızaya bağlıdır. Oysa genel olarak yaşlılarda ve özellikle fonksiyonel yetersizlikleri olanlar ve demanslılarda bu fonksiyonlar bozulduğundan, bu stratejiler uygun olmayabileceğinden farklı yollar izlenmelidir. Bu nedenle IDF (international diabetes federation) eğitim ve tedavinin bireyselleştirilmesi için yaşlıları aşağıdaki şekilde kategorilere ayırmıştır:

Kategori 1- Fonksiyonel kısıtlılığı olmayanlar

Bireyselleştirilmiş eğitim verilmeli ve arada hedefe yönelik gözden geçirmeler yapılmalıdır.

Bireysel yönetim eğitimleri bireysel kan şekeri takibinin yapılmasını içermelidir.

Kategori 2- Fonksiyonel kısıtlılığı olanlar

Bireysel yönetim eğitiminde hastanın fiziksel ve mental kısıtlılıkları, mevcut hastalıkları, görme/işitme bozuklukları, el becerileri ve sosyal durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

Bakım verenlere de ücretsiz eğitim verilmelidir

Kan şekeri takibi sıklığı, hipo ve hiperglisemiyi önleyecek minimum düzeyde olmalıdır.

Subkategori A: Kırılğan yaşlı

Diyabet bireysel yönetim eğitimi Kategori 2'deki gibi olmalıdır.

Subkategori B: Demans

Eğitim desteği akut sorunların önlenmesine yönelik olmalıdır.

Aile, diğer hekimler, palyatif bakım, evde bakım ekipleri ile yakın bağlantı kurulmalıdır.

Sürekli kan şekeri takibi sadece çok özel şartlarda (ciddi hipoglisemi, kortikosteroid alan yaşlı gibi) düşünülmelidir

Yaşlı diyabetik hastada diyabet eğitimi verilmesinin önemi bir çok çalışmada gösterilmiştir ve bütün diyabet cemiyetlerince önerilmektedir. Yaşlıda kan diyabet yönetiminde görülen sorunlar, renal bozukluklar, sosyal izolasyon, malnütrisyon ve kilo kaybı, denge bozuklukları ve düşme, kan şekeri kontrolsüzlüğü, hipoglisemi atakları ve eğitimsizliktir. Tedavisinin ve takibinin çok iyi planlandığından emin olunan yaşlıda, eğer kan şekeri regülasyonunda sorunlar varsa, hastanın eğitiminin tekrar gözden geçirilmesi önemlidir.

Yaşlıda eğitimin, hastalık süresi, mevcut komplikasyonlar, komorbid durumlar, kullanılan ilaçlar ve yaşam beklentisi gibi klinik durumlar, fiziksel durum (aktif/frail), mental durum (normal/demans), psikolojik durum (sağlıklı/depresif) ve sosyal durum (destekli/izole) gibi heterojen durumlar nedeniyle bireyselleştirilmesi gerekir.

Yaşlının eğitimi planlanırken klinik

özellikleri, fonksiyonel durumu, bireysel tercihleri göz önünde bulundurulmalıdır. Eğitim yaşam beklentisi ve yaşam kalitesine göre potansiyel faydalar ve zararlar düşünülerek, diğer disiplinlerle ortak olarak planlanmalı ve yaşlının, ailesinin ve bakım verenlerin katılımıyla eğitim verilmelidir.

Eğitimde özellikle üzerinde durulması ve dikkat edilmesi gereken konular şunlardır:

Sağlıklı beslenme

Yaşlanmayla tat alma, koku ve iştahta azalma ve yiyecek hazırlamadaki zorluklar, beslenme ihtiyaçlarındaki farklılıklar ortaya çıkar. Diyabet eğitiminde bu değişiklikler değerlendirilmelidir. Obezite veya istemsiz kilo kaybı mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Kan şekeri kontrolü primer önceliktir. Beslenmede hipo-hiperglisemiden korunma, kabul edilebilir kiloyu koruma hedeflenir. Yutma, dişler, besinleri sağlayabilme ve hazırlayabilme yetileri, yemek pişirme şartlarının uygunluğu, kendi yemeğini yiyebilme, sosyal izolasyon ve sağlıklı beslenme bilgisi en başta değerlendirilmelidir.

Beslenme önerileri gençlerden farklı değildir. Ancak beslenme önerileri yapılmadan önce yaşlının: ekonomik güçlükler, alışveriş yapamama ve yemeği hazırlamadaki zorluklar, tat ve koku duyusundaki bozulma, diş problemleri, ağız kuruluğu, GIS problemleri, mental bozukluklar ve depresyonu olup olmadığı (öğün atlama ve yetersiz beslenmeye neden olabileceğinden) açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gereklidir.

Beslenme eğitiminin başında, diyabet ve nütrisyonun hastaya ne ifade ettiğini anlaşılmaya çalışılmalıdır. Her hastaya başlangıçta ve belli aralıklarla nütrisyon değerlendirme testleri (tercihen mini nütrisyonel değerlendirme) yapılmalıdır. Yemek tercihleri, yemek hazırlama kapasitesi, yetersiz beslenmeye neden olabilecek durumlar gözden geçirilmelidir (diş, yutma ve GIS problemleri, susama hissinde azalma, beslenmeyi etkileyebilecek

ilaç kullanımı, ekonomik problemler ve sosyal izolasyon).

Beslenme eğitimindeki temel hedefler:

- Hipogliseminin önlenmesi
- Düzenli yemek saatleri

Ana ve ara öğünlerin özellikleri

- Ekstra aktivite durmlarında ara öğünlerin artırılması
- Hipogliseminin uygun şekilde giderilmesi
- Sağlıklı besin alınması/lipid kontrolü
- 3 ana/ara öğün yapılması
- Et, balık, tavuk, bakliyatın düzenli tüketilmesi
- En az bir porsiyon süt/süt ürünü tüketilmesi
- En az iki öğün sebze/meyve tüketilmesi
- En az 6 bardak su tüketilmesi
- Uygun vücut ağırlığının korunması
- Gıdanın satın alma, hazırlama, tüketimindeki engellerin kaldırılması
- Sosyal yemek zamanlarının artırılması
- Yüksek yağ/karbonhidratlı gıdaların porsiyonlarının küçültülmesi

Fiziksel Aktivite

Yaşlıda düzenli fizik aktivite yapılması fiziksel ve emosyonel iyiliğin sağlanmasında önemlidir. Kan şekeri düzeylerini düşürme, kardiyovasküler sağlığın iyileştirilmesi, güç denge ve esnekliğin artırılması, iyilik hissinin artması ve pozitif mood sağlar.

Kadınların, 75 yaş ve üzerindeki ve fonksiyonel kısıtlılığı olanların daha az egzersiz yaptığı bilinmektedir. Oysa günde 3 defa 15 dakikalık kısa yürüyüşler bile kan şekerini yaşlılarda daha iyi düşürmeye yardımcı olmaktadır. Yaşlılarda da fiziksel aktivitenin glisemik kontrol, insülin direnci, kilo ve kardiyovasküler hastalık riski üzerine olumlu etkileri vardır. Haftada 5 gün 30 dakika orta derecede aktivite ve haftada iki gün kas güçlendirici aktivite önerilir.

Yaşlı diyabetikler diğerlerinden 1,7 kat daha fazla düşer. Direnç egzersizleriyle kas gücünü arttırmak diğer olumlu etkilerin yanında düşme riskini azaltır. Tekerlekli sandalyede yapılan egzersizin bile el sıkma

gücü, denge ve yürüme üzerine olumlu etkileri vardır.

Ancak egzersiz planlanırken, kardiyovasküler hastalıklar, yaşının mevcut hastalıkları ve kullandığı ilaçlar, fonksiyonel ve mental durumu, hipoglisemi riski, sosyal desteği, çevresi, daha önce egzersiz yapıp yapmadığı, yetenekleri, ilgi alanları ve ekonomik durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

Komorbiditeler ve Polifarmasi

Hastanın eğitimi planlanırken eşlik eden hastalıklar ve kullandığı ilaçlara dikkat edilmelidir. Mümkün olduğunca ilaçları sadeleştirilmeli ve ilaçları düzgün kullanmasını sağlayacak ayarlamalar yapılmalıdır.

Mental durum

Mental bozukluklar diyabet kontrolünü zorlaştırmaktadır. Bu nedenle diyabet eğitimine başlanmadan önce mental fonksiyonları Mini Mental Durum Değerlendirme Testi ve Saat Çizme testi ile değerlendirilmelidir. Hafif kognitif bozukluklarda bile yeni bilgileri öğrenme ve kompleks uygulamaları öğrenme de zorluklar olabileceğinden eğitimi etkileyebilir.

Depresyon

Depresyon sıklığı yaşlı diyabetiklerde 1,6 kat artmıştır. Özellikle öz bakım bozukluğu ve fonksiyonel kısıtlılığı olanlarda daha sıktır. Depresyon mevcudiyeti, diyabet tedavisini ve eğitimini olumsuz etkileyeceğinden, diyabet bireysel bakım/eğitim planı yapılırken yaşının depresyon açısından değerlendirip, sorunun çözülmesi gerekir.

Fiziksel kısıtlılıklar

Yaşlı diyabetiklerde günlük temel ve enstrümental yaşam aktivitelerinde kısıtlılıkların olma olasılığı daha yüksektir. Görme işitme bozuklukları, kronik ağrılı durumlar, hareket kısıtlılığı, denge bozuklukları ve düşme, düşme korkusu nedeniyle fonksiyonlarını azaltırlar. Bu

tip yaşlılarda bireysel diyabet eğitim programları tercih edilmelidir.

Fiziksel kısıtlılığı olanlarda:

- Daha basit eğitim yöntemleri kullanılmalı
- Daha basit bir tedavi planı yapılmalı
- Eğitim daha uzun zamana yayılmalı
- Bireysel eğitim tercih edilmeli
- Kolay kullanacağı cihazlar tercih edilmeli
- Depresyon, mental durum değerlendirilmeli
- Hipoglisemi durumlarında ne zaman yardım çağrılması gerektiği açıkça anlatılmalı
- Yemek planı basit olmalı
- Kilo verdikten diyet önerme konusunda dikkatli olunmalı
- Aile üyelerinden yardım alınması desteklenmelidir.

Monitörizasyon

Diyabet bireysel yönetiminde kan şekerinin, ayakların, kan basıncı, kilo ve egzersiz sıklığının takibi önemlidir. Bu takiplerde görme, el fonksiyonları, mental fonksiyonlar çok önemli olduğundan eğitici tarafından ayrıntılı değerlendirilmelidir.

İlaçlar

Diyabetikler çoğunlukla birden fazla ilaç kullanırlar. Yaşlıların ilaç uyumu genelde düşüktür, iyi takip edilmeleri gerekir. İlaç uyum bozukluğu görme, işitme problemleri, fonksiyonel yetersizlikler, demans, psikolojik sorunlar, polifarmasi, ekonomik yetersizlik, ilaç yan etkileri gibi nedenlere bağlı olabilir. Daha basit tedavi rejimleri, tek doz ilaçların tercih edilmesi, yandaş sorunların düzeltilmesi önemlidir.

Bireysel bakım/ eğitim planı yapılırken:

Kişisel tercihler (bireysel tercihleri sorulması, tedaviye uyumu, hasta memnuniyetini tedavi/ eğitim sonuçlarını olumlu etkiler), ilaç tedavisinin potansiyel fayda ve zararları, yaşam kalitesi üzerine etkileri,

hastanın yaşam beklentisi göz önünde bulundurulmalıdır. Diyetisyen, hemşire, fizyoterapist, psikolog, sosyal çalışmacı, klinik farmakolog, iş/ uğraş terapistleri gibi diğer disiplinlerle ortak hareket edilmelidir. Hastanın ailesi ve bakıcısı ile ortak hareket edilmelidir. Hastanın yaşam alanı (ev, evde bakım, huzurevi, bakımevi, gündüz bakım merkezi, palyatif bakım, terminal bakım..) değerlendirilmeli, ayrıntılı bilgi alınmalıdır. Mümkünse eğitimin başında yaşadığı yere gidilerek görülmesi iyi olabilir.

Takipte kan şekeri, kan basıncı, komplikasyonlar, kilo kontrolü yanında ayak bakımına dikkat edilmelidir. Kullanılan ölçüm cihazları, geniş ekranlı/bold yazı karakteri, tutması kolay ve ölçüm yapmadı kolay olmalıdır. insülin kullananlarda basit rejimler tercih edilmeli, kalem insülinler tercih edilmeli, hasta ve bakım verenle birlikte hareket edilmeli, insüline başlama, bırakma gibi konular hasta ve ailesiyle ayrıntılı olarak tartışılmalıdır. İlaçlar çok önemlidir.

Mümkün olan en basit tedavi rejimi planlanmalı, fazla ilaç kullanarlarda kombinasyonlar tercih edilmelidir. İlaç listesi yapıp hastaya uygunluğu değerlendirilmeli, her gelişinde ilaçları tekrar değerlendirilmeli, ilaç saatlerini hatırlatacak yöntemler konusunda bilgilendirilmeli, aileden birisi veya bakıcısı işe katılmalı, gerekli hallerde eve hemşire yönlendirilmelidir.

Hipoglisemi eğitiminde dikkatli olunmalıdır. Hipoglisemi semptomları nedenleri anlatılmalıdır. Hipoglisemi semptomlar özellikle beta bloker kullananlarda silik olabilir. Nöroglikopenik semptomlar anlatılmıdır. Araç kullanma ile ilgili öneriler, özellikle öncesinde kan şekerini ölçmenin önemi vurgulanmalıdır. Hangi durumlarda acil sağlık ekibi çağırması gerektiği anlatılmalıdır.

Kullanılan eğitim materyalleri basit olmalıdır. Özellikle ülkemizde birçok okuryazar olmayan yaşlı olduğu punto kullanılmalıdır. Eğitimlere bir yakını, arkadaşı veya bakıcısı ile katılması teşvik

edilmelidir. Eğitimde yazılı yönergeler yanında oyunlar da kullanılabilir. Genelde grup eğitimi tercih edilse de özel durumlarda bireysel eğitim kullanılması gerekebilir.

Sonuç olarak:

Yaşlı bireylere de diyabet eğitiminin yapılması, bireysel bakım/eğitim planının oluşturulması önemlidir. Bu eğitimlerin yaşlı konusunda deneyimli kişiler tarafından, yaşlının mevcut hastalıkları, ilaçları, fonksiyonel ve mental durumuna göre sürekli yapılması gereklidir.

Kaynaklar

1. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults: A consensus report. J Am Geriatr Soc. 2012; 60(12):2342-2356.
2. Munshi M. Diabetes in older adults. Diabetes Spect 2006;218-219.
3. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes 2013.
4. Praiser G, Hager K, Gillette P, et al. Active steps for diabetes. A community-campus partnership addressing frailty and diabetes. The Diabetes Educator 2014;40(1):60-67.
5. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Management of Type 2 diabetes in older people. Diabetes Ther 2013; 4; 13-26.
6. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc. 2003 May;51(5 Suppl Guidelines):S265-80.
7. Suhl E, Bonsignore P. Diabetes Self-Management Education for Older Adults: General Principles and Practical Application, Diabetes Spectrum 2006, 19, 234-240
8. Special Considerations for the Education and Management of Older Adults With Diabetes The Diabetes Educator, 2003 29: 93-96.

ANTİ DİYABETİK İLAÇLARIN KEMİK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ*

Uzm. Dr. Muhammed KIZILGÜL, Prof. Dr. Tuncay DELİBAŞI
*Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji
Kliniği, Ankara*

ÖZET

Diabetes mellitus (DM) iskelet sistemini olumsuz etkileyerek osteoporoz ve kırık riskini artırır. Diyabetik hastalarda osteoblast aktivitesi multifaktöryel olarak etkilenir. Tip 1 DM iskelet sistemini, tip 2 DM'ye göre daha fazla etkilemektedir. Tip 2 DM'li hastalarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) yüksek kalabilmektedir. Fakat bu durum kemik kalitesi bozulduğu için hastaları kırık riskine karşı korumamaktadır. Klinik olarak in vivo ve in vitro çalışmaların hepsi insülinin proosteoblastik mekanizmalarla kemik formasyonunu iyileştirdiğini desteklemektedir. İnsülin eksikliği olan hayvan modelleri, insülin tedavisiyle önlenebilen kemik mikroyapısında anormalliklerle ilişkilidir. İnsülin anabolik bir ajan olduğundan kemiği korur ve kemik kuvvetini artırır fakat tip 2 diyabetin erken safhalarında olduğu gibi belirli hiperinsülinemik durumlarda kırık riski artmaktadır. Bu durum diyabetin kemik üzerinde multifaktöryel etkilerinin olduğunu düşündürmektedir ve insülinin sağlıklı kemiğe katkıda bulunmasında bir eşik değerinin olabileceğini desteklemektedir. Metformin veya sülfonüre kullanımının kemik üzerinde pozitif etkileri vardır ve kırık riskini azaltırlar. Tiazolidinedionlar (TZD) peroksizom-proliferatör-aktive reseptör γ (PPAR- γ) aktivasyonu ile osteoblast diferansiasyonunu ve aktivitesini inhibe ederek kemik dansitesini azaltabilirler. Son zamanlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve metaanalizler TZD'lerin kırık riskini arttırdığını göstermiştir. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri KMY üzerinde nötral etkilidirler ve kırık riskini arttırmazlar. Hatta bazı çalışmalarda kırık riskini azalttıkları belirtilmiştir. Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörlerinin KMY üzerinde minimal etkileri vardır ve kırık insidansını arttırmazlar. Yeterli glisemik kontrol hem tip 1 hem tip 2 diyabette kemik dokusunun bozulmasını engelleyen önemli bir faktördür.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus; Kemik yoğunluğu; kırıklar, kemik

* Derleme 23-27 Nisan 2014 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen 50. Ulusal Diyabet Kongresinde Prof.Dr.Tuncay Delibaşı tarafından "Diyabet tedavilerinin kemik üzerine etkileri" konu başlığıyla anlatılmıştır.

ABSTRACT

BONE EFFECTS OF ANTIDIABETIC DRUGS

Diabetes Mellitus (DM) adversely affects bone and there is an increased risk of osteoporosis and fractures in diabetic patients. In diabetic patients, osteoblast activity is affected by different mechanisms. In type 1 DM, bone is affected more seriously than type 2 DM. Although bone mineral density (BMD) can remain high in type 2 diabetic patients this does not protect against fractures due to deterioration of bone quality. Clinically all in vivo and in vitro studies suggest insulin enhance bone formation by proosteoblastic mechanisms. In animal models lack of insulin is associated with abnormalities of bone microarchitecture and this situation can be prevented with insulin replacement. Insulin can protect and increase bone strength because it is an anabolic agent but in certain hyperinsulinemic situations such as type 2 DM, fracture risk is increased. This emphasizes the multifactorial nature of the effects of diabetes on bone and may put forward a threshold for insulin in promoting healthy bone. Metformin or sulfonylureas have positive effects on bone and they decrease the risk of bone fractures. Thiazolidinediones (TZD) decrease bone mineral density by which the mechanisms are inhibiting osteoblast differentiation and affecting peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) activation. In recent randomized controlled trials and metaanalysis have shown TZD's increase the risk of fractures. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogs and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors have neutral effects on BMD and they do not increase fracture risk and even in some studies it have been indicated they decrease the fracture risk. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors have minimal effects on BMD and they do not increase fracture incidence. In both type 1 and type 2 diabetes adequate glycemic control may be an important factor in preventing bone tissue impairment.

Keywords: Diabetes Mellitus; bone Density; fractures, bone

Giriş

Diabetes mellitus (DM) iskelet sistemini olumsuz etkileyerek osteoporoz ve kırık riskini artırır. Tip 1 DM iskelet sistemini, insülinin ve diğer pankreatik enzimlerin kemik anabolik etkilerinin yokluğuna bağlı olarak, tip 2 DM'ye göre daha fazla etkilemektedir. Tip 2 DM'li hastalarda kemik kütlesi yüksek kalabilmektedir. Fakat bu durum kemik kalitesinin bozulması sebebiyle hastaları kırık riskine karşı korumamaktadır. DM ile kemik kütlesinin kaybına bağlı oluşan osteoporoz arasındaki ilişki ilk kez 1940'lı yıllarda tanımlanmıştır. Kalsiyum metabolizması, kemik metabolizması ve kırık riski DM'si olan hastalarda çeşitli sebeplerden dolayı etkilenmektedir. DM'si olan hastalarda intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalır ve renal kalsiyum atılımı artar. Bu durum düşük renal 1 α -hidroksilaz aktivitesi ile beraber magnezyum eksikliğine bağlı olabilecek uygunsuz düşük plazma paratiroid hormon (PTH) düzeyi ile ilişkili olabilir. İskelet sistemi hasarında, azalmış ya da artmış

insülin ve insülin like growth factor-1 (IGF-1) düzeyleri ile kemik dokusunda glikasyon son ürünlerinin toplanması da rol oynuyor olabilir. Tip 1 DM'li hayvan modellerinde kemik kaybı, azalmış osteoblast aktivitesi, artmış kemik iliği adipozitesi, osteoblast ölümü ve ilik inflamasyonu olduğu tespit edilmiştir .

Çoğu çalışmada DM'li hastalarda HbA1c düzeylerinin artmasıyla kemik yıkım ürünlerinin ve kemik rezorpsiyonun arttığı belirtilmiştir .

Artmış kırık riski makrovasküler komplikasyonlar, diyabetik göz, böbrek hastalıkları ve nöropati gibi diyabetik komplikasyonlarla daha da artmaktadır. DM'nin endotelial disfonksiyon yapması da KMD'nin azalmasına katkıda bulunmaktadır. Ek olarak hastalığın süresi, yaşlanma, eski kırık varlığı ve kortikosteroid kullanımı da daha yüksek kırık riskine katkı yapmaktadır.

Yaşlı ve kadın diyabet hastaları, özellikle de insülin kullananlar, düşme açısından daha yüksek riske sahiptirler. Artrit varlığı,

zayıf denge, kardiyovasküler hastalıklar, depresyon, zayıf görme, uyku ve anksiyete için kullanılan ilaçlar bu artmış riskin sebepleridir.

Hayvan modellerinde diyabet kontrolünün iyileşmesinin, diyabete bağlı histomorfometrik kemik değişikliklerini geri çevirebileceği gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmalarda, daha iyi glukoz kontrolü ile idrar kalsiyum kaybının geri döndürebileceği ve KMD'de düzelme olabileceği vurgulanmıştır. Aynı zamanda diyabetiklerde daha iyi metabolik kontrolle kırık riskinin azalabileceği belirtilmiştir. Bu derlemede amacımız DM tedavisinde kullanılan ilaçların kemik dokusu ve kırık riski üzerindeki etkilerini incelemektir.

İnsülinin etkileri

İnsülin sinyalizasyon düzeneği, açık bir biçimde kemik büyümesi ve kemik formasyonu ile ilişkilidir. Klinik olarak in vivo ve in vitro çalışmaların hepsi insülinin proosteoblastik mekanizmalarla kemik formasyonunu iyileştirdiği bilgisini desteklemektedir. İnsülin eksikliği olan hayvan modelleri, insülin tedavisiyle önlenebilen kemik mikroyapısında anormalliklerle ilişkili bulunmuştur. Bu veriler bir arada değerlendirildiğinde insülinin anabolik bir ajan olarak kemik formasyonu üzerindeki etkileriyle kemik kuvvetini arttırdığı sonucuna ulaşılabilir. Fakat tip 2 DM gibi hiperinsülinemik durumlarda kalıcı kırık riski vardır. Bu durum diyabetin kemik üzerinde multifaktöriyel etkilerinin olduğunu düşündürmektedir ve insülinin sağlıklı kemiğe katkıda bulunmasında bir eşik değerinin olabileceğini desteklemektedir. İnsülin tedavisi alan Tip 2 diyabetli hastalarda kırık insidansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olsa da aksini gösteren çalışmalar da vardır. , , Bu durum hipoglisemik episodların ve düşme riskinin daha yüksek olmasına bağlanabilir. İnsülin tedavisi alan hastalarda diyabet komplikasyonlarının ve komorbid durumların yüksek prevalansının belirgin

artmış kırık insidansına katkıda bulunmasına rağmen çoğu çalışma komorbid durumlar için düzenleme yapmamıştır. Antidiyabetik ilaç seçiminde kemik kırıklarının da tedavi sonuçları arasında değerlendirilmesi özellikle yaşlı Tip 2 diyabetli hastalarda önem arz etmektedir.

İnsülinin kemik üzerinde anabolik etkileri olduğu bilinmektedir fakat diyabetik hastalarda insülin tedavisinin kemik üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda insülin tedavisi artmış vertebral kırık riski ile ilişkilendirilirse de bu etkinin insülin tedavisi alan hastaların daha uzun süreli ve/veya komplikasyonlu hastalıklarının olduğu veya daha yüksek hipoglisemi riskine sahip olmalarıyla ilgili olduğu öne sürülmektedir.

Metforminin etkileri

Metformin karaciğerde glukoz üretimini suprese ederek etki gösteren ve tip 2 DM'lilerde ilk seçenek tedavi olarak kullanılan ilaçlardan biridir. Metformin ile in vitro olarak yapılan çoğu çalışmada metforminin osteojenik olduğu ve AMP kinaz iletim yolağı aktivasyonu ile osteoblastların diferansiasyonunu ve mineralizasyonunu indüklediği ve bunun yanında metforminin sadece diyabetlilerde değil aynı zamanda osteoporoz hastalarında da kemik formasyonunu uyararak faydalı olabileceği bildirilmiştir. , Rat kemik iliği mezenkimal hücre kültürlerinde, metformin adiposit diferansiasyonunu inhibe etmekte ve ve osteoblast diferansiasyonunu uyarmaktadır. Metformin osteoblastlarda reseptör aktivatör nükleer faktör kappa ligand (RANKL) ekspresyonunu azaltır ve osteoprotegerin ekspresyonunu uyarır. Ek olarak overektomize farelerde osteoklast diferansiasyonunu inhibe edip kemik kaybını önler.

Ayrıca farelerde yapılan bir çalışmada metforminin rosiglitazon ile beraber verilmesiyle, rosiglitazonun kemik üzerindeki anti-osteojenik etkilerini önlediği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise overektomize farelerde metforminin

kemik kitlesi ve kırık iyileşmesi üzerinde etkisi olmadığı belirtilmiştir. Geniş ölçekli bir vaka-kontrol çalışmasında diyabetik hastalarda metformin tedavisinin kırık riskini azalttığı belirtilmiştir.15 Fakat bu bulguların tersine, ADOPT (A Diabetes Outcome progression Trial) çalışmasında ilginç olarak tip 2 DM'lilerde kemik formasyonun belirteçlerinin metformin kullananlarda azaldığı görülmüştür fakat aynı zamanda bir osteoklast belirteci olan C-terminal telopeptidin azaldığı da gözlemlenmiştir. Tip 2 DM'lilerde metformin kullanımı osteositler tarafından üretilen ve kemik yapımını azaltan sklerostinin serumdaki düzeylerini azaltır.

Sonuç olarak bu veriler, metforminin kemik metabolizması üzerinde olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Tiazolidinedionların etkileri

Tiazolidinedionlar (TZD) PPAR-γ'nın selektif ligandıdır ve tip 2 DM'deki temel problem olan insulin direncine karşı geliştirilen ilaçlardandır. TZD'lerin karaciğer, iskelet sistemi, kas, yağ dokusu ve endotel üzerinde etkileri vardır. TZD'lerin kemik üzerindeki etkilerini PPAR-γ üzerinden yapıyor olması muhtemeldir. TZD'ler PPAR-γ aktivasyonu ile osteoblast diferansiasyonunu ve aktivitesini inhibe ederek kemik dansitesini azaltabilir. Aslında PPAR-γ aktivasyonu multipotent mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlar yerine adipositlere dönüşmesini indükler ve osteoblast apoptozunu artırır. Diğer yandan TZD'lerin insulin sensitize edici etkisi dolaşan insulin seviyesini azalttığından, insulinin kemik üzerindeki anabolik etkisini azaltmış olur. ,

Roziglitazon verilen farelerde yapılan çalışmalarda trabeküler kemik hacmi ve KMD'nin azaldığı tespit edilmiştir. , , ,

Farklı çalışmalarda PPAR agonistlerinin kemik dansitesi üzerinde negatif etkileri olduğu ile endişeler ortaya çıkmıştır. , Roziglitazon verilen sağlıklı postmenapozal kadınlarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada placebo ile karşılaştırıldığında

kısa süreli tedavinin kemik yapımını inhibe ederek iskelet sistemi üzerinde zararlı etkiler yaptığı tespit edilmiştir. ADOPT çalışmasında roziglitazon kullanan grupta; metformin ve gliburid grubuna göre alt ve üst ekstremitelerde kırık insidansı belirgin olarak artmıştır.25

Son zamanlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ve metaanalizlerde de bu olası risk gözlemlenmiştir. , Loke YK ve ark.'larının yaptığı metaanalizde uzun süreli TZD kullanımının tip 2 DM'li erkek hastalarda kırık riskini arttırmadığı, tip 2 DM'li kadın hastalarda kırık riskini 2 kat artırdığı ve TZD maruziyetinin lomber vertebra ve kalça KMD'sinde belirgin değişikliğe neden olduğu tespit edilmiştir. Yaşlanma ve östrojen eksikliği TZD tedavisine bağlı kemik kaybını artırıcı faktörlerdir.

PERISCOPE çalışmasında pioglitazon kullanan hastalarda kırık yüzdesi yüksek bulunmuştur. Pioglitazon ile ilgili çalışmalarda kırık riskinin özellikle postmenapozal kadınlarda arttığı belirtilmektedir. Kadın hastalarda pioglitazon kullanımına bağlı oluşan kırıklar çoğunlukla distal üst ekstremitte (önkol,el ve el bileği) veya distal alt ekstremitde (ayak, ayak bileği ve tibia) meydana gelmektedir.

Pioglitazon kullanımı prediyabetiklerde de vücudun çeşitli bölgelerinde KMD'yi azaltmaktadır. Tip 2 diyabetli erkek hastaların alındığı bir çalışmada 24 haftalık pioglitazon kullanımının; sklerostin düzeylerini artırdığı ve bu artışın kemik kırılabilirliğindeki artışın patogeneziyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir 27

Fakat tüm bu verilerin tersine bir çalışmada Tip 2 diyabeti yada bozulmuş glukoz toleransı olanlarda pioglitazon tedavisinin KMD veya kemik döngüsü üzerine etkisi olmadığı öne sürülmüştür.

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, hem pioglitazonun hem roziglitazonun kemik kütesini azalttığı ve kırık riskini artırdığı sonucu ortaya çıkmaktadır. Kırık riski yüksek olan hastalarda bu ilaçların kullanımı açısından dikkatli olunmalıdır.

Sulfanilürelerin etkileri

Sulfonilüreler pankreas beta hücrelerinde ATP-duyarlı potasyum kanallarını inhibe ederek insulin sekresyonunu stimüle ederler. Hala DM hastalarının büyük bir kısmı sulfonilüreleri kullanmaktadırlar. Sulfanüre grubu ilaçlar ilk kez oral antidiyabetik başlanacak hastaların yaklaşık olarak %25'ine reçete edilmektedir.

Diyabetik hastalarda sulfanilüreler kalça, önkol ve vertebrada kırık riskini azaltır.15 Tip 2 DM'li hastalarda gliburid tedavisi ile bir osteoklast kemik yıkım belirteci olan C-terminal telopeptidin azaldığı gözlemlenmiştir.25 Diyabetiklerde serum IGF-1 düzeyleri azalmaktadır ve insülin tedavisi IGF-1 eksikliğini düzeltmektedir. İnsüline göre daha az etkili olmasına rağmen glimepidrid tedavisi ile anlamlı IGF-1 artışı görülmektedir. Sulfanilürelerin yararlı etkilerini IGF-1 sekresyonunu artırma aracılığıyla meydana getirmesi olasıdır.

Ma P ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada glimepidridin osteoblastlardaki PI3K/Akt fosforilasyonunu uyarak yüksek glukozun PI3K/Akt yoluyla oluşturduğu hasarı azalttığı gösterilmiştir.

C-peptid kondrositlerin proliferasyonunu uyarır bu nedenle bu durum C-peptidin büyüme faktör aktivitesi olduğunu işaret etmektedir. Sulfanilüreler endojen C-peptid ve proinsülini arttırdığından KMD'nin tedavi ile artması beklenen bir durumdur. Bunun yanında insülinde C-peptid salınımını azalttığı için ters etkilere sahiptir.

Sulfanilürelerin kemik metabolizması üzerine etkileri ile ilgili literatürde sınırlı sayıda bilgi vardır fakat sınırlı bilgiye rağmen sulfanilürelerin kemik üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu söylemek mümkündür.

İnkretinlerin etkileri

İnkretinler glukoz bağımlı yolla pankreatik hücrelerden insulin salınımını uyarırlar ve GLP1 pankreatik hücrelerden glukagon salınımını inhibe eder. GLP-1 reseptör (GLP-1R) agonistleri ve DPP-4 inhibitörleri inkretin reseptör sinyallerini potansiyelize

ederek etkilerini gösteren Tip 2 DM tedavisinde kullanılan yeni nesil ilaçlardır. Kemik döngüsü yemek alımıyla enerjisini karşılayan dinamik bir süreçtir. Özellikle geceleri gıda alımının olmaması nedeniyle dolaşan kalsiyum düzeyinin ayarlanması için kemik rezorpsiyonu artabilir. Yemek alımından sonra kemik rezorpsiyonu gereksiz olduğundan inhibe edilir. Bu mekanizma yemeğin alınmasını takiben salınan gastrointestinal hormonlar tarafından gerçekleştiriliyor olabilir. Bu hipotez ile uyumlu olarak; parenteral beslenme ile azalmış kemik kütlesinin ilişkili olması inkretin hormonların kemik döngüsünde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir. İnkretin hormonları, indirek olarak insulin sekresyonunu artırarak ve aynı zamanda osteoblastlar üzerinde direk etki ile osteoblastogenezi uyarır. GLP-1 agonistleri ve DPP-4 inhibitörlerinin spesifik olarak osteoblastogenez stimülasyonunu wnt/beta-catenin yoluyla ve/veya artmış osteoprotegerin (OPG)/ RANKL oranı ile oluşturduğu öne sürülmektedir. , GLP-1R agonistleri kemirgenlerde kemik formasyonunu uyarır. Tip 2 DM hastalarında uzun süreli GLP1 analogu olan exenatid enjeksiyonunun kırık riskinde artışa yol açmadığı bildirilmiştir. DPP-4 inhibitörü olan vildagliptin ile tedavi, plasebo ile kıyaslandığında, dolaşan kemik rezorpsiyon belirteçlerini ve kalsiyum homeostazını etkilememektedir. Monami ve ark.'ları tarafından yapılan bir metaanaliz DPP-4 inhibitörü kullanan hastalarda kemik kırık riskinin daha düşük olabileceğini göstermiştir.

İnkretinler kemik hücreleri üzerinde direk etki ile yada indirek olarak tiroid C hücreleri ve kalsitonin aracılığıyla kemik metabolizması üzerine etki eder. Kemik üretimine katkıda bulunur ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Böylece kemik kuvvetini arttırırlar. Bu nedenle GLP-1R/- farede kalsitonin eksikliği osteoklastik kemik rezorpsiyonunu arttırır.

İnkretin hormonların kemik üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri kemik mineral dansitesi (KMD) üzerinde nötral etkilidirler ve kırık riskini arttırmazlar.

Glifozinlerin etkileri

Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri üriner glukoz atılımını insülin sekresyonu veya etkisinden bağımsız olarak arttıran yeni bir antidiyabetik ilaç sınıfıdır. SGLT-2'nin selektif inhibisyonu

Şekil 1: İncretin Hormonlarının Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi

Çalışma olguları	İncretin hormonlar	Kemik üzerine etkileri	Referans
Postmenapozal kadınlar	GLP-2	Kortikal kemikte KMD , s-CTX , s-kalsiyum ve s-fosfat	⁵⁰
İnsan osteoblastik benzeri hücreler	GIP	Tip 1 kollajen , alkalen fosfataz , osteoblast benzeri hücre aktivitesi	⁶⁴
Overektomize fareler	GIP	KMD	⁶⁵
Fare osteoklast benzeri hücreler	GIP	Aktif kemik rezorpsiyonu	⁶⁶
GLP-1 R / fare	GLP-1	Kortikal KMD	⁶⁷
GPR / fare	GIP	Kemik formasyonu ,kemik rezorpsiyonu , kemik kütlesi	⁶⁸
GIP overekspres transjenik fare	GIP	Kemik kütlesi	⁶⁹
Fare C hücre ailesi	GLP-1	Kalsitonin ve kemik rezorpsiyonu	⁵⁸
Tip 2 diyabetik fareler, insülin dirençli fareler	GLP-1	Osteokalsin , Osteoprotegerin	⁷⁰
Tip 2 diyabetik fareler, insülin dirençli fareler	Exendin-4	KMD	⁵⁴
MC3T3-E1 osteoblastik hücreler	GLP-1	Osteokalsin ,osteoprotegerin	⁷¹
Hiperlipidemik fare modelleri	GLP-1 veya Exendin-4	Osteoprotegerin/RANKL oranı	⁵³
Tip 2 diyabetik hastalar	Eksenatid	KMD	⁵⁵
Tip 2 diyabetik hastalar	Vildagliptin	KMD	⁵⁶

diyabetik hastalarda üriner glukoz atılımını arttırarak glisemik kontrolü iyileştirir. SGLT-1 veya SGLT-2 işlevi engellenmiş farelerde yapılan deneylerde azalmış kemik kütlesine ait kanıt saptanmamıştır. 12 hafta dapagliflozin alan hastaların incelendiği bir çalışmada serum 1.25-dihidroksivitamin D ve 25-hidroksivitamin D düzeyleri bazal değerlere göre değişiklik göstermemiştir. Ortalama paratiroid hormon seviyelerinde küçük artışlar olmuştur. Dapagliflozinin yüksek dozlarında fosfat düzeylerinde artış olmuştur.

Diyabet hastalarında artmış idrar miktarı idrarla minerallerin kaybına yol açar. Küçük kısa-süreli çalışmalar dapagliflozinin kemik yapım belirteçleri, kemik yıkımı ve/veya KMD üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını göstermiştir. 102 hafta dapagliflozin verilen hastaların alındığı bir çalışmada dapagliflozinin kemik döngüsünün belirteçlerini veya KMD'yi etkilemediği tespit edilmiştir.

Pioglitazon monoterapisi ile pioglitazona dapagliflozin eklenmesinin HbA1c üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada serum kalsiyum, magnezyum, fosfor ve 25-hidroksivitamin D düzeylerinde gruplar arası farklılık görülmemiştir. Sadece pioglitazon alan gruba göre klinik önemi olmayan serum paratiroid hormon ve kemik belirteçlerinde (serum prokollajen tip 1 N-telopeptid, tip 1 kollajenin COOH-terminal telopeptidi, tip 1 kollajenin N-terminal telopeptidi ve osteokalsin) küçük artışlar görülmüştür. Pioglitazon tedavisine dapagliflozin eklenmesi kırık sayısında artışa yol açmamıştır. Kanagliflozinin kullanıldığı bir çalışmada kemik yapım ve yıkım belirteçlerinde değişiklik olmasına rağmen plasebo ile kıyaslandığında kırık insidansında artış görülmemiştir.

Sonuç olarak bu yeni nesil antidiyabetik ilaçların KMD üzerinde minimal etkileri vardır ve kırık insidansını arttırmazlar.

Tartışma

Sonuç olarak insülinin kemik üzerindeki etkileri tartışmalıdır. İnsülin kemik için anabolik bir ajan olmasına rağmen insülin kullanan diyabetik hastalardaki artmış kırık insidansı insülinin sağlıklı kemiğe katkıda bulunmasındabireşik değerinin olabileceğini düşündürmektedir. Diyabetik hastalarda insülin tedavisinin kemik metabolizması üzerine etkilerini inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Metforminin KMD üzerinde potansiyel pozitif etkileri vardır ve kemik kırığı riskini azalttığı belirtilmektedir. Sulfanilüreler ile ilgili çalışmalar sınırlı olsa da yapılan çalışmalarda KMD'yi arttırdığı ve kırık riskini azalttığı öne sürülmektedir. Glinidlerin kemik üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. Tiazolidinedionların KMD'yi azalttığı ve kırık riskini arttırdığı yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve metaanalizler ile desteklenmektedir. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri kemik mineral dansitesi (KMD) üzerinde nötral etkilidirler ve kırık riskini arttırmazlar hatta bazı çalışmalarda kırık riskini azalttıkları belirtilmiştir. Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri kemik mineral dansitesi üzerinde minimal etkileri vardır ve kırık insidansını arttırmazlar.

Kaynaklar

1. Hamann C, Kirschner S, Günther KP, Hofbauer LC. [Bone, sweet bone--osteoporotic fractures in diabetes mellitus]. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(5):297-305.
2. Albright F, Reifstein EC. [Bone development in diabetic children: a Roentgen study]. *Am. J. Med. Sci.* 1948; 174, 313–319.
3. Rejnmark L. [Bone effects of glitazones and other anti-diabetic drugs]. *Curr Drug Saf.* 2008;3(3):194-198.
4. Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmio E. [Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus]. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(3):196-204.
5. McCabe LR. [Understanding the pathology and mechanisms of type I diabetic bone loss]. *J Cell Biochem.* 2007;102(6):1343-1357.
6. Botolin S, McCabe LR. [Bone Loss and Increased Bone Adiposity in Spontaneous and

- Pharmacologically Induced Diabetic Mice]. *Endocrinology*. 2007;148(1):198-205.
7. Starup-Linde J. [Diabetes, biochemical markers of bone turnover, diabetes control, and bone]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:21.
8. Sanada M, Taguchi A, Higashi Y, Tsuda M, Kodama I, Yoshizumi M et al. [Forearm Forearm endothelial function and bone mineral loss in postmenopausal women]. *Atherosclerosis*. 2004;176(2):387-92.
9. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Thorneau TM, Khosla S et al. [Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study]. *J Bone Miner Res*. 2008;23(8):1334-42.
10. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE et al. [Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study]. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1749-54.
11. Follak N, Kltling I, Wolf E, Merk H. [Improving metabolic control reverses the histomorphometric and biomechanical abnormalities of an experimentally induced bone deficit in spontaneously diabetic rats]. *Calcif Tissue Int* 2004; 74(6): 551-60.
12. McNair P, Madsbad S, Christensen MS, Christensen C, Faber OK, Binder C et al. [Bone mineral loss in insulin treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis]. *Acta Endocrinol* 1979;90(3): 463-72.
13. Thrailkill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. [Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues]. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289(5):E735-45.
14. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. [Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey]. *Diabetologia* 1999;42(8): 920-5.
15. Nicodemus KK, Folsom AR. [Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women]. *Diabetes Care* 2001;24(7):1192-7.
16. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. [Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk]. *Diabetologia* 2005;48(7):1292-9.
17. Monami M, Cresci B, Colombini A, Pala L, Balzi D, Gori F et al. [Bone Fractures and Hypoglycemic Treatment in Type 2 Diabetic Patients]. *Diabetes Care* 2008;31(2):199-203.
18. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T. [Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus]. *J Bone Miner Metab* 2010;28(5):554-60.
19. Cheng AY, Fantus IG. [Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus]. *CMAJ* 2005;172(2):213-26.
20. Cortizo AM, Sedlinsky C, McCarthy AD, Blanco A, Schurman L. [Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture]. *Eur J Pharmacol* 2006;536(1-2):38-46.
21. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Sugimoto T. [Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression]. *TBiochem Biophys Res Commun* 2008 24;375(3):414-9.
22. Gao Y, Xue J, Li X, Jia Y, Hu J. [Metformin regulates osteoblast and adipocyte differentiation of rat mesenchymal stem cells]. *J Pharm Pharmacol* 2008;60(12):1695-700.
23. Mai QG, Zhang ZM, Xu S, Lu M, Zhou RP, Zhao L et al. [Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats]. *J Cell Biochem* 2011;112(10):2902-9.
24. Sedlinsky C, Molinuevo MS, Cortizo AM, Tolosa MJ, Felice JJ, Sbaraglini ML et al. [Metformin prevents anti-osteogenic in vivo and ex vivo effects of rosiglitazone in rats]. *Eur J Pharmacol* 2011;668(3):477-85.
25. Jeyabalan J, Viollet B, Smitham P, Ellis SA, Zaman G, Bardin C et al. [The anti-diabetic drug metformin does not affect bone mass in vivo or fracture healing]. *Osteoporos Int* 2013;24(10):2659-70.
26. J Zinman B, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Lachin JM, Kravitz BG et al. [Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes]. ADOPT Study Group. *Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):134-42.
27. van Lierop AH, Hamdy NA, van der Meer RW, Jonker JT, Lamb HJ, Rijzewijk LJ et al. [Distinct effects of pioglitazone and metformin on circulating sclerostin and biochemical markers of bone turnover in men with type 2 diabetes mellitus]. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(4):711-6.
28. Yki-Järvinen H. [Thiazolidinediones]. *N Engl J Med* 2004;351(11):1106-18.
29. Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, Canning C, Levin R, Stürmer T. [A cohort study of thiazolidinediones and fractures in older adults with diabetes]. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2009;94(8):2792-8.
30. Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, Montague DC, Lecka-Czernik B. [Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone]. *Endocrinology* 2004;145(1):401-6.
31. Soroceanu MA, Miao D, Bai XY, Su H, Goltzman D, Karaplis AC. [Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis]. *J Endocrinol* 2004;183(1):203-16.
32. Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, Parfitt AM, Manolagas SC, Jilka RL. [Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation]. *Endocrinology* 2005;146(3):1226-35.
33. Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, Montague DC, Lecka-Czernik B. [Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone]. *Endocrinology* 2004;145(1):401-6.
34. Soroceanu MA, Miao D, Bai XY, Su H, Goltzman D, Karaplis AC. [Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis]. *J Endocrinol* 2004;183(1):203-16.
35. Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, Swain FL, Suva LJ, Lecka-Czernik B. [Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone]. *Endocrinology* 2007;148(6):2669-80.
36. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR et al. [Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults]. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3349-54.
37. Mbalaviele G, Abu-Amer Y, Meng A, Jaiswal R, Beck S, Pittenger MF et al. [Activation of peroxisome proliferators-activated receptor- γ pathway inhibits osteoclast differentiation]. *J Biol Chem* 2000;275(19):14388-93.
38. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J et al. [The peroxisome-proliferator-activated receptor- γ agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial]. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1305-10.
39. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR et al. [Rosiglitazone-associated fracture in type 2 diabetes]. *Diabetes Care* 2008;31(5):845-51.
40. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A et al. [Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes]. *JAMA* 2008;299(13):1561-73.
41. Loke YK, Singh S, Furberg CD. [Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis]. *CMAJ* 2009;180(1):32-9.
42. Lecka-Czernik B. [Bone as a target of type 2 diabetes treatment]. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10(10):1085-90.
43. Betteridge J, DeFronzo RA, Chilton RJ. [PROactive: time for a critical appraisal]. *Eur Heart J*. 2008;29:969-83.
44. Govindan J, Evans M. [Pioglitazone in Clinical Practice: Where Are We Now?]. *Diabetes Ther* (2012) 3(1):1-8.
45. Bray GA, Smith SR, Banerji MA, Tripathy D, Clement SC, Buchanan TA et al. [Effect of pioglitazone on body composition and bone density in subjects with prediabetes in the ACT NOW trial]. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):931-7.
46. Grey A, Bolland M, Fenwick S, Horne A, Gamble G, Drury PL et al. [The skeletal effects of pioglitazone in type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a randomized controlled trial]. *Eur J Endocrinol*. 2013;170(2):255-62.
47. Ashcroft F. [Mechanisms of the glycaemic effects of sulfonylureas]. *Horm Metab Res* 1996;28(9):456-63.
48. Desai NR, Shrank WH, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S et al. [Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications]. *Am J Med* 2012;125(302):e301-7.
49. Guney E, Kisakol G, Oge A, Yilmaz C, Kabalak T. [Effects of insulin and sulphonylureas on insulin-like growth factor-I levels in streptozotocin-induced diabetic rats]. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23(5-6):437-9.
50. Ma P, Xiong W, Liu H, Ma J, Gu B, Wu X. [Extrapancratic roles of glimepiride on osteoblasts from rat mandibular bone in vitro: Regulation of cytodifferentiation through PI3-kinases/Akt signalling pathway]. *Arch Oral Biol*. 2011;56(4):307-16.
51. Lindahl E, Nyman U, Zaman F, Palmberg C, Cascante A, Shafqat J et al. [Proinsulin C-peptide regulates ribosomal RNA expression]. *J Biol Chem* 2010;285(5):3462-9.
52. Dutta M, Pakhetra R, Garg M. [Evaluation of bone mineral density in type 2 diabetes mellitus patients before and after treatment]. *Med J Armed Forces India* 2012;68(1):48-52.
53. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. [Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits]. *Diabetes Care* 2010;33(2):428-33.

54. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG et al. [Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD: a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD]. *Bone* 2009;45(5):833-42.
55. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsbøll T, Hartmann B, Henriksen EE et al. [Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption]. *J Bone Miner Res* 2003;18(12):2180-9.
56. Elena Ceccarelli, Elisa G. Guarino, Daniela Merlotti, Aurora Patti, Luigi Gennari, Ranuccio Nuti et al. [Beyond Glycemic Control in Diabetes Mellitus: Effects of Incretin-Based Therapies on Bone Metabolism]. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 73.
57. Nuche-Berenguer B, Lozano D, Gutiérrez-Rojas I, Moreno P, Mariñoso ML, Esbrit P et al. [GLP-1 and exendin-4 can reverse hyperlipidic-related osteopenia]. *J Endocrinol* 2011;209(2):203-10
58. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Portal-Núñez S, Dapía S, Esbrit P, Villanueva-Peñacarrillo ML. [Exendin-4 exerts osteogenic actions in insulin-resistant and type 2 diabetic states]. *Regul Pept* 2010;159(1-3):61-6
59. Bunck MC, Eliasson B, Cornér A, Heine RJ, Shaginian RM, Taskinen MR et al. [Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes]. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(4):374-7.
60. Bunck MC, Poelma M, Eekhoff EM, Schweizer A, Heine RJ, Nijpels G et al. [Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients]. *J Diabetes* 2012;4(2):181-5.
61. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. [Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials]. *Diabetes Care* 2011;34(11):2474-6
62. Lamari Y, Boissard C, Moukhtar MS, Jullienne A, Rosselin G, Garel JM et al. [Expression of glucagon-like peptide 1 receptor in a murine C cell line: regulation of calcitonin gene by glucagon-like peptide 1]. *FEBS Lett* 1996;393(2-3):248-52
63. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N et al. [The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption]. *Endocrinology* 2008;149(2):574-9.
64. Bollag RJ, Zhong Q, Phillips P, Min L, Zhong L, Cameron R et al. [Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors]. *Endocrinology* 2000;141(3):1228-35.
65. Bollag RJ, Zhong Q, Ding KH, Phillips P, Zhong L, Qin F et al. [Glucose-dependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic effects]. *Mol Cell Endocrinol* 2001;177(1-2):35-41.
66. Zhong Q, Itokawa T, Sridhar S, Ding KH, Xie D, Kang B et al. [Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function]. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292(2):E543-8.
67. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N et al. [The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption]. *Endocrinology* 2008;149(2):574-9.
68. Xie D, Cheng H, Hamrick M, Zhong Q, Ding KH, Correa D et al. [Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor knockout mice have altered bone turnover]. *Bone* 2005;37(6):759-69.
69. Xie D, Zhong Q, Ding KH, Cheng H, Williams S, Correa D et al. [Glucose-dependent insulinotropic peptide-overexpressing transgenic mice have increased bone mass]. *Bone* 2007;40(5):1352-60.
70. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, Dapía S, Caeiro JR, Cancelas J et al. [Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states]. *Calcif Tissue Int* 2009;84(6):453-61.
71. Nuche-Berenguer B, Portal-Núñez S, Moreno P, González N, Acitores A, López-Herradón A et al. [Presence of a functional receptor for GLP-1 in osteoblastic cells, independent of the cAMP-linked GLP-1 receptor]. *J Cell Physiol* 2010;225(2):585-92.
72. Nair S, Wilding JP. [Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus]. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):34-42
73. Powell DR, DaCosta CM, Gay J, Ding ZM, Smith M, Greer J et al. [Improved glycemic control in mice lacking Sglt1 and Sglt2]. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;304(2):E117-30.
74. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. [Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes]. *Diabetes Care* 2009;32(4):650-7.
75. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD

- et al. [Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin]. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:990–9.
76. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD et al. [Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin]. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Feb;16(2):159-69
77. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. [Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy]. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1473-8.
78. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. [Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial]. *Hosp Pract (1995)*. 2013;41(2):72-84.

YAŞLI DİYABETİKLERDE EN İYİ FARMAKOLOJİK AJAN

Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

*SB İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği*

Hem nüfusun giderek yaşlanması hem de yeni farklı farmakolojik ajanların tedaviye girmesi yaşlılarda diyabet tedavisini ilgi çekici hale getirmiştir. Yaşlılıkta başlayan diyabette beta hücre defekti hakimdir. Yaşlılarda postprandial hiperglisemi daha barizdir. Bu hastalarda tedavi ağırlıklı olarak insülin salgılatmaya veya insülin verilmesine yönelik olmalıdır. Yaşlılardaki diyabet tedavisinde en önemli iki çekince hipoglisemi ve kardiyovasküler olay riskidir. Verilecek tedavi bu önemli iki çekinceyi dışlayıp minumum risk- maksimum fayda sağlamalıdır.

METFORMİN

Metformin insülin direncinin ön planda olduğu obez yaşlı diyabetiklerde iyi bir seçimdir. Yaşlılardaki majör avantajı etki mekanizması dolayısıyla hipoglisemiye neden olmamasıdır. Kilo vermeyi kolaylaştırır, lipid seviyelerini düşürür ve hipoglisemi etkisi çok azdır. GİS intoleransının yaşlılarda %38 oranında olduğu bildirilmiştir (1).

Renal fonksiyon bozukluklarında, yani serum kreatinini erkeklerde 1.5mg/dl, kadınlarda 1.4mg/dl'nin üzerinde ise, konjestif kalp yetmezliği, hepatik fonksiyon bozukluğu, metabolik asidoz ve hipoksik kardiyopulmoner hastalıklarda kullanılmaz. Tedaviye başlarken özellikle yaşlılarda düşük doz ile başlanıp doz artırılmalıdır (2). Akut hastalık, hastaneye yatışta iyodin kontrast görüntüleme, sepsis, dehidratasyon, metformin kullanımına geçici de olsa ara

vermeyi gerektiren durumlardır.

Yaş sınırlaması: 80 yaşına kadar kullanılabilir. Yaşla birlikte kas kitlesi de azalacağı için daha dikkatli olunmalı ve 80 yaşın üzerinde kreatin klirensine bakılmadan kullanılmamalıdır.

Kardiyovasküler olaylar ile ilişkiler: Metformin, kalp yetmezliği riskini artırmadığı gösterilen tek antidiyabetik ilaçtır (3).

Böbrek yetmezliğinde kullanım: Ciddi böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır. KBY sürecinde ama stabil böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda (akut ilerleyen böbrek yetmezliği veya eşlik eden K.ciğer yetersizliği veya doku hipoksisi olmadıkça) kullanılabileceği ileri sürülmüştür (4).

Parkinson hastalığı ve metformin ilişkisi: Metforminin Parkinson hastalığı riskini azalttığı ileri sürülmektedir.

SÜLFONİLÜRELER

Teorik olarak sulfonilüreler zayıf, yaşlı diyabetiklerde ilk sırada düşünülen ilaçlardır. Sulfonilürelerle tedavi edilen yaşlı hastalarda major risk hipoglisemidir. Yaşla birlikte karaciğer ve böbrek fonksiyonlarındaki azalmalar, ilaç metabolizması ve atılımını etkileyecekleri için hipoglisemi görülme sıklığı artabilir. Hipoglisemi ile de çok ciddi iskemik olaylar (inme, myokard infarktüsü gibi) tetiklenebilir. Zayıf fakat beta hücre rezervi yeterli yaşlı diyabetikler için sulfonilüreler düşük dozda kullanılabilir.

Yaş sınırlaması: Sulfonilüreler yaşlı

diyabetiklerde yaş sınırlaması olmaksızın düşünülebilir. Yavaş salınımlı sulfonilüreler 75 yaşın üzerinde ki çok yaşlı hastalarda HbA1c düzeylerini azaltmada sürdürülebilir etkinlik göstermiştir.

Kardiyovasküler olaylar ile ilişkiler: Yüksek doz sulfonilüre kullanmanın kalp yetmezliği riskini artırdığı ileri sürülmüştür(5).

Demans, Parkinson hastalığı , Alzheimer hastalığı ilişkisi: Hipoglisemi sıklığı ile demans arasında doğrudan ilişki gösterilmiştir. Ayrıca hipoglisemi hipocampal atrofiye yol açarak Alzheimer için tetikleyici bir faktördür. Bununla ilişkili olarak da sulfonilürelerin Parkinson hastalığı riskini artırdığı ileri sürülmektedir.

NONSÜLFONİLÜRE SEKRETOGOG GLİNİDLER

Meglitinidler, repaglinid (benzoik asid türevi) ve nateglinid (fenilalanin türevi) non-sülfonilüre insülin sekretagoga-rdır. Sülfonilürelere benzer mekanizma ile etki gösterirler ve insülin sekresyonunu artırır. Hızlı bir şekilde absorbe edilmeleri ve KATP kanallarına hızlı bağlanma kinetikleri ile özellikle erken dönem yemekle ilişkili insülin salınımını artırarak postprandi- al plazma glukozunu azaltırlar. Etkileri daha hızlı başlar, yanlanma ömürleri daha kısadır. Repaglinid yemekten 15 dakika önce alınca bariz olarak insülin salınımı yapar fakat etkisi 3 saate sınırlıdır ki bu da bir öğünün sindirim süresine denk gelmektedir. Her öğünden önce 0,5-4 mg dozda uygulanabilir. Nateglinid ise daha hızlı etki başlangıcına sahip olmakla beraber etkinlik süresi daha kısadır. Genellikle günde 3 kez yemeklerden 10 dakika önce 120 mg dozda verilir. Etki mekanizmaları or-tamdaki glukozu bağlı olduğu için öğün atlanması durumunda ilacın o öğün için alınmamasına dikkat edilmelidir. Repaglinid ile nateglinidin monoterapideki etkinliklerinin karşılaştırıldığı 16 hafta süren bir çalışmada, HbA1c'deki düşüş repaglinid ile %1.57 iken nateglinid ile %1.04 olarak saptanmıştır (6).

Diğer oral antidiyabetiklerin kontrendike

olduğu hastalarda düşük hipoglisemi riski nedeniyle yaşlılarda tercih edilebilir(7). Repaglinidin metabolizması sitokrom P450 izoenzimi olan CYP 3A4 tarafından gerçekleştirildiği için bu enzim aktivi-tesini değiştiren diğer ilaçlarla kullanımında dikkatli olun-malıdır.

Yaş sınırlaması: Yaş sınırlaması bulunmamaktadır.

Kardiyovasküler olaylar ile ilişkiler: Nateglinide ile yapılan NAVIGATOR çalışmasında IGT ve kardiyovasküler hastalığı veya kardiyovasküler risk faktörü olan hastalarda diabet sıklığını ve KVO azaltmadığı gösterilmiştir (8).

Böbrek yetmezliğinde kullanım: Repaglinidin metabolizması nere-deyse tamamen böbrek fonksiyonundan bağımsızdır. Bu nedenle sulfonilüre ve metformininin kullanılmadığı orta dereceli kronik böbrek yetmezliğinde repaglinide kullanılabilir (%90 safra ile atılım).

ALFAGLUKOSİDAZİNHİBİTÖRLERİ

Yaşlı hastalardaki tokluk kan şekeri daha yüksek oranda gözleendiğinden dolayı önemlidir. Güvenilirlikleri yaşlı hastalarada uygundur, ancak gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle tedaviye yine düşük dozlarda başlamak uygundur. Ancak düşük ve yetersiz beslenmiş yaşlı diyabetiklerde uygun değildir. Biguanidler ile kombinasyonunda gastrointestinal sistem yan etkilerinde artış gözlenebilir. Özellikle yaşlı vakalarda iyi takip ile karar verilmelidir (9).

Yaş sınırlaması: Yaş sınırlaması yoktur.

Kardiyovasküler olaylar ile ilişkiler: Akarbozun tip 2 diyabetiklerde myokard infarktüsünü önlediği ve kardiyovasküler riski azalttığı ileri sürülmüştür (10).

Böbrek Yetmezliğinde kullanım: Orta ve ciddi böbrek yetmezliğinde kullanılmamalı

GLİTAZONLAR

PPARγ agonisti olan glitazonların yaşlılıkta kullanımı ile ilgili çalışmalar azdır, ancak etki mekanizmaları göz önüne alındığında insülin direncini azalttıkları

ve yaşla da ortaya çıkan insülin direnci nedeni ile de uygun görünmektedir. İnsülin veya sekrotogoglarla kombine edilmezse hipoglisemi oluşturma riski çok azdır. Yaşlılarda hepatik toksisitesi bildirilmemiştir, ancak tedavi süresince karaciğer fonksiyonları takip edilmelidir. Yaşlı vakalarda ödem ve anemi yapabilir, bu nedenle de volüm ve kan sayımı dikkatle izlenmelidir. Sıvı retansiyonu ve periferik ödeme yol açabilirler ve tedavinin ilk ayında ortaya çıkar. Yaşlı hastalarda günlük insülin ihtiyacı, 50 Üniteyi aşarsa yardımcı tedavi olarak eklenebilir. Ancak ciddi kilo artışına yol açabilirler. Newyork Kalp Derneğinin sınıflamasına göre evre III ve IV kalp yetersizliğinde kullanılamazlar. Kalp yetmezliği, kilo alımı ve olası kırık artırıcı etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Yaş sınırlaması: 75 yaş altında kullanımı önerilmektedir.

Kardiyovasküler olaylar ile ilişkiler. Antidiyabetik olarak pioglitazon verilecek ise kalp yetmezliği riskini artırabileceğinden dolayı diyabet süresi 10 yıldan fazla olanlarda, kötü kontrolü olanlarda, kreatini yüksek olanlarda, morbid obez olanlarda dikkatli olunmalıdır. Daha önceden kardiyovasküler hastalık geçiren diyabetiklerde plaseboya göre pioglitazon ile daha fazla ciddi kalp yet gelişmesine karşın kalp yetmezliğine bağlı mortalitenin her iki grupta benzer bulunması dikkat çekicidir. Ayrıca ciddi kalp yetmezliği olanlarda müteakip tüm sebeplere bağlı mortalitenin pioglitazon kullananlarda oransal olarak daha düşük bulunması da ilginçtir (11)

Böbrek Yetmezliğinde kullanım: Tiazolidinedionlar ilerlemiş olmamak kaydı ile renal yetersizlikte kullanılabilirler, ancak kardiyak fonksiyonlar göz ardı edilmemelidir.

Parkinson ile ilişkisi: Pioglitazone 'un Parkinsona karşı koruyucu olduğu rapor edilmiştir.

DPP-IV İNHİBİTÖRLERİ

Hipoglisemi riski daha az olduğu için yaşlılarda tercih edilebilecek bir ajandır.

Düşük doz sülfonilüre ile HbA1c hedefi sağlanmakla birlikte hipoglisemik ataklar yaşayan ve/veya kilo artışı olan hastalar için uygun seçenektir.

Yaş sınırlaması: Sitagliptin, saxagliptinin 65-75 yaş için vildagliptin ise 75-84 yaş için kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir. Kardiyovasküler olaylar ile ilişkiler: Toplum bazlı retrospektif bir çalışmada DPP-IV inhibitörleri ile tedavinin daha öncesinde kalp yetmezliği olan diyabetiklerde kalp yetmezliği ile ilişkili hospitalizasyon riskini artırdığı gösterilmiştir (12).

Saxagliptin ile yapılan SAVOR-TIMI 53 çalışmasında plaseboya göre kalp yetmezliğinden dolayı hospitalizasyon daha fazla olmuştur (13).

Tüm bu nedenler ile sınıf I-II dışında kalp yetmezliğinde DPP-IV inhibitörleri kullanılmamalıdır.

Böbrek Yetmezliğinde kullanım: Sitagliptin GFR > 50 ml/dak ise 100 mg , 30 -50 ml/dak ise 50 mg GFR <30 ml/dak ve hemodializ/periton dializi olanlarda 25 mg (idrarla değişmeden atıldığı için) kullanılabilir. Yine saxagliptin 2.5 mg orta-ciddi KRY'de kullanılabilir. Vildagliptin hafif KBY 'de doz değişikliğine gerek kalmadan orta ve ciddi renal yetmezlikte ise 50 mg/gün dozunda kullanılabilir.

GLP1 RAGONİSTLERİ

Hipoglisemi riski daha az olduğu için yaşlılarda tercih edilebilecek bir ajandır. Kilo kaybı istenen ve diğer antidiyabetik ilaçlar ile hipoglisemi yaşayan yaşlı diyabetiklerde uygun bir seçenek olabilir. Yine postprandial hiperglisemisi ön planda olup OAD ile kontrol edilemeyen diyabetiklerde insüline alternatif olabilir. Bulantı-kusma-ışhal ve ağırlık kaybı nedeni ile düşük yaşlılarda dikkatli olunmalıdır. Glomerüllerde GLP-1 reseptörü bulunduğundan diüretik etki mevcut (ACEİ kullanımına dikkat). Yaşlı diyabetiklerde bazal insüline ilave edilen bolus prandiyal insülin yerine GLP1 R agonistlerinin verilmesi yani bazal uzun etkili insulin analog ve GLP1 agonistleri ile kombine tedavi, benzer glisemik etki

yanında hem kilo alımını engellemesi hem de daha az hipoglisemiye yol açması bakımından tercih nedeni olabilir (14).

Yaş sınırlaması: İleri yaşlarda kullanım ile ilgili bir sınırlamayı gösteren literatür bilgisi mevcut değildir.

Kardiyovasküler olaylar ile ilişkiler: GLP1R agonistlerinin major kardiyovasküler olay sıklığını (MACE)artırmadığı hatta bunların sıklığı üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (15).

Yapılan bir metaanalizde LDL kolesterol düzeylerinde orta derecede azalma yaptığı gösterilmiştir (16).

Böbrek Yetmezliğinde kullanım : Orta ve ciddi böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Sonuç:

Yaşlı diyabetiklerde tedavi seçiminde hipoglisemi ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite iki önemli karinedir. Tolere edebiliyorsa ve kontrendikasyon yok ise metformin, tolere edemiyorsa veya kontrendikasyon var ise düşük doz sülfonilüre, DPP-4 inhibitörleri, glinidler verilebilir. DPP-IV inhibitörleri, GLP-1R analogları ve gerekirse uygun vakalarda pioglitazon gibi antidiyabetik ilaçları da hipoglisemi riski varsa ilk planda düşünebiliriz. Orta ve ciddi böbrek yetmezliği varsa kullanılacak en iyi insülin dışı farmakolojik ajan 50 mg sitagliptin, 50 mg vildagliptin ve 2.5 mg saxagliptin ve de %90 safra ile atıldığı için repaglinide olabilir. Oral glukoz düşürücü ilaçlar kontrendike ise veya tolere edilemiyorsa uzun etkili bazal insulin tek başına veya düşük doz glinidler ile veya GLP-1R agonistleri ile kombine kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Germino FW. Noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review. Clin Ther 2011;33(12):1868-82.
2. DeFronzo RA and multicenter Metformine Study Group.Efficacy of metformine in paients with non insuline dependent diabetes mellitus.N Eng J Med 1995;333:541-49.
3. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF,

Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA.Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. BMJ 2007 ;335(7618):497.

4. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: The safest hypoglycemic agent in chronic kidney disease. Nephron Clin Pract 2011;118:c380.
5. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. Eur J Heart Fail 2008 ;10(7):703-8.
6. Rosenstock J, Hassman DR, Maddar RD, Brazinsky SA, Farrell J, Khutoryansky N, Hale PM. Repaglinide Versus Nateglinide Comparison Study Group. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: A randomized, multicenter study. Diabetes Care 2004;27: 1265-70.
7. Dornhorst A. Insulotropic meglitinide analogues. Lancet 2001; 1709-15)
8. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. NAVIGATOR STUDY GROUP. N Engl J Med 2010; 362: 1463-76.
9. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005 18;(2):CD003639. Review.
10. Hanefeld M , Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies.
11. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J, Tan M, Spanheimer R, Standl E, Dormandy JA; PROactive investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). Diabetes Care 2007; 30(11):2773-8.
12. Weir DL, McAlister FA, Senthilselvan A, Minhas-Sandhu JK, Eurich DT.Sitagliptin use in patients with diabetes and heart failure: a population-based retrospective cohort study. JACC Heart Fail 2014 ;2(6):573-82.
13. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. SAVOR-TIMI 53 steering Committee and Investigators.Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013 ;369:1317-26.
14. Digenio A, Karve S, Candrilli SD, Dalal M. Prandial insulin versus glucagon-like peptide-1 added to basal insulin: comparative

- effectiveness in the community practice setting. *Postgrad Med* 2014 ;126(6):49-59
15. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014 ;16(1):38-47
16. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, Li L, Zhang Y, Ji L, Zhan S. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther* 2015; 37(1):225-241

YAŞLILARDA DİYABET: DİYABETİN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Prof. Dr. Zeynep CANTÜRK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim dalı

Diyabetes mellitus, retina, deri, böbrek, küçük ve büyük damarlar, merkezi ve periferik sinirler de dahil olmak üzere, vücutta herhangi bir organa zarar verebilen sistemik bir hastalık olup obezite ve ilerleyen yaşla birlikte sıklığı artmaktadır.

Klasik mikro ve makrovasküler hastalıkları önlemeye ve tedaviye yönelik yaklaşımlar iyileştikçe insanlar bu hastalıkla daha uzun süre yaşamaktadırlar. Bu eğilim, T2DM' in mevcut tedavi stratejileri ile hedef alınmayan yeni komplikasyonlarının ortaya çıkabileceği anlamına gelmektedir. Bilişsel bozulma ve demans bu kategori içine girebilir. Son yıllarda diyabet ile bilişsel bozukluklar arasındaki ilişki önemli ölçüde daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır. Ayrıca, Alzheimer hastalığı (AH) ve vasküler demans riskinin, özellikle tip 2 diyabette arttığını gösteren çalışmalar vardır.

Diyabet, diyabete özgü faktörler (örn., hiperglisemi, hipoglisemi, insülin eksikliği ve insülin direnci), diyabet ile ilişkili vasküler risk faktörleri (örn., hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite) ve makro ve mikrovasküler hastalıklar (örn: inme) gibi bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek çeşitli risk faktörleri ile ilişkilidir. Sistemik veya serebral inflamasyon da önemli bir faktör olabilir. Ayrıca diyabette HPA aksın disfonksiyonu, genetik yatkınlık, depresyon ve neurotransmitterlerde değişikliklerin bilişsel fonksiyonlarda azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen tek bir faktörün sorumlu olması yerine bu faktörler aditif veya sinerjistik yolla etkili olarak,

nöronal homeostazisi bozabilir, nöronal vulnerabiliteyi artırabilir ve nihayetinde bilişsel fonksiyonları azaltabilir. Diyabette bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte oksidatif stress ve insülin/ insülin reseptör aracılı sinyal iletimi giderek daha çok ilgi çekmektedir.

Yapılan çalışmalarda diyabette ilerleyen yaş ile birlikte bilişsel fonksiyonların azalmasına serebral vasküler ve nörodejeneratif patolojilerin birlikte neden olabildiği gösterilmiştir. Subkortikal infarktlar, beyaz cevher lezyonları, serebral mikrokranamalar serebral mikrovasküler hastalığın görüntülenebilir belirteçleridir. Total beyin dokusu, gri cevher ve beyaz cevher volüm kayıpları ise global veya lokal beyin nörodejenerasyonunun belirteçleridir.

Nöropsikolojik değerlendirme yöntemleri

Bilişsel bozukluğu olan hastaların taranması için, çeşitli nöropsikolojik değerlendirme yöntemlerinden yararlanılabilir.

Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) yönelim, bellek, hesaplama, sözel yetenek ve yapısal problemler dahil olmak üzere global olarak bilişsel fonksiyonları değerlendirmeye yarayan bir ölçektir. Tam puan 30 dur, 23-24 üzerinden bir cut-off noktası demans taraması için kullanılır. Yapılan çalışmalarda MMSE analizi ile AH da zaman oryantasyonu ve hatırlama puanları düşük bulunurken, diyabetiklerde spesifik olarak dikkat ve hesaplama

problemleri görülmüştür.

MMSE değerlendirilmesinin yapıldığı 65 yaş üzeri Japon diyabetik yaşlılarda bilişsel skorların düştüğü, 75 yaş üzerinde bu düşüşün daha belirgin olduğu gösterilmiştir. T2DM de etkilenen alanlar arasında, bilişsel hız diyabetle ilişkili bilişsel gerilemenin erken teşhisini sağlayabilir.

Sayı sembol yerine koyma testi (DSST), görece kolay yapılabilir bir bilişsel hız testidir. DM olan veya olmayan hastalarda klinik olarak demans tanısı, genellikle ‘Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı III’ (revize) kriterleri esas alınarak konulur. Aşağıdakilerden en az biri ile hafıza bozukluğu demans tanısı için gereklidir: soyut düşünme, muhakeme, iş ya da sosyal faaliyetleri engelleyen yüksek kortikal fonksiyon bozuklukları ve kişilik değişiklikleri.

Diyabetik olmayanlarda olduğu gibi diyabetik hastalarda da demansın başlıca nedeni AH’ dır. Diyabetiklerde sık görülen serebrovasküler hastalık ta AH üzerine olumsuz etkiye sahiptir.

Tip 1 diyabette olumsuz etkilendiği tespit edilmiş bilişsel alanlar

Bilgi işlem fonksiyonlarının yavaşlama, psikomotor yetenek, dikkat, bellek, öğrenme, problem çözme, motor hız, kelime hazinesi, genel zeka, görsel algı, somatosensori muayene, motor gücü, zihinsel esneklik, yürütme, yönetme fonksiyonu.

Tip 2 diyabette olumsuz etkilendiği tespit edilmiş bilişsel alanlar

Bellek (sözel bellek, görsel hafıza, çalışma belleği, hemen hatırlama, gecikmeli hatırlama), psikomotor hız, yürütme fonksiyonu, işleme hızı, karmaşık motor fonksiyon, sözel akıcılık, dikkat, depresyon. Tip 2 diyabet ve demans arasındaki ilişkiyi destekleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Ancak, T2DM’in bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi, diyabetin metabolik karmaşıklığını yansıtır bir biçimde multifaktördür.

Diyabetik hastalarda sıklıkla iskemik beyin

lezyonları vardır. Yaşlı diyabetik hastalarda asemptomatik serebral infarktların bile bilişsel etkileri vardır. Serebral manyetik rezonans görüntülemelerde, sıklıkla yaşlılarda görülen beyaz cevher hiperintensiteleri ve lakünler, genellikle beynin küçük damar hastalığının kanıtı olarak görülmektedir. Küçük damar hastalıkları yaşlı diyabetiklerde bilişsel fonksiyonu etkilemektedirler.

Diyabet, mikrovasküler endotel hücrelerin fonksiyonunu da etkilemektedir. Endotel hücre fonksiyonunda bozulma kan-beyin bariyeri işlevinin bozulmasına yol açar, bu durum ise nöroinflamatuvar reaksiyonlara ve nörodejenerasyona neden olabilir.

Endotel hücreleri, nöronal, glial ve vasküler bileşenler arasında hemodinamik bağlama kontrolünde kritik bir rol oynar; bu, “nörovasküler birim”dir. Nörovasküler birimlerin fonksiyon bozukluğu, diyabetik hastalarda bilişsel fonksiyonlar üzerinde bazı etkilere neden olabilir. T2DM dahil vasküler risk faktörlerinin tedavisi ile hafif bilişsel bozukluğun AH na dönüşümünün azaldığı, AH da ise bilişsel kaybın yavaşladığı bildirilmektedir.

Hiperglisemi

Hiperglisemi, akut ve kronik mekanizmalar ile kognitif fonksiyonların azalmasına neden olabilir. Kan glikoz konsantrasyonundaki akut değişikliklerin bölgesel serebral kan akışını değiştirebileceği ve aynı zamanda serebral nöronlarda ozmotik değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir. Yine hiperglisemi oksidatif stresi tetikleyerek ve AGE oluşumunu artırarak nöronal hasara neden olabilir. AGE ler beyinde bulunan doğal immün hücreler olan mikrogliaları da reaktif eder. Kronik hiperglisemi, başta retina, sinir ve böbrek olmak üzere mikrovasküler değişiklikler ile ilişkilidir. Retinal mikrovasküler anormallikler kognitif bozukluk ve demans ile ilişkilidir ve bu yüzden bu mikrovasküler değişiklikler serebral mikrovasküler hastalığın bir vekil belirtici olabilir. Edinburgh Tip 2 Diyabet çalışmasında (ET2DS), erkeklerde

diyabetik retinopati şiddetinin bilişsel fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ve sonraki EDIC çalışmasında ortalama HbA1c konsantrasyon artışı ile tip 1 diyabetli bireylerde 18 yıllık bir süre zarfında motor hız ve psikomotor verimlilikte ılımlı azalmalar olduğu gözlenmiştir. Accord-MIND çalışmasında Tip 2 DM lular da HbA1c düzeyleri ile bilişsel işlev arasında benzer bir ilişki olduğunu gösterilmiştir.

Hipoglisemi

Ciddi hipogliseminin bilişsel işlevlere potansiyel zararlı etkisi her zaman endişe konusu oluşturmaktadır. T1DM' lular da ciddi hipoglisemiler T2DM lulara göre daha sık görülmektedir. T1DM lular da yapılan kesitsel çalışmalarda tekrarlayan ciddi hipoglisemilere maruziyetin bilişsel fonksiyonları azalttığı gösterilmiştir. Ancak DCCT-EDIC çalışmasının longitudinal verilerine göre; tekrarlayıcı, ciddi hipoglisemi ile bilişsel azalma arasında belirgin bir bağlantı bulunamamıştır. T2DM liler ile ilgili bir çalışmada ise hipoglisemisi olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, hipoglisemiye maruz olanlarda demans riskinin kademeli bir artış gösterdiği, üç veya daha fazla hipoglisemi atağına maruz kalanlarda demans riskinin yaklaşık 2 katına çıktığı bildirilmiştir. Bu veri yaşlı tip 2 diyabetli bireylerin beyinlerinin hipoglisemi etkilerine çok hassas olabileceğini düşündürmektedir.

İnflamatuvar Mediatorler

Kronik inflamasyonun ateroskleroz ve diyabet ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kronik inflamasyon ek olarak demansı olan bireylerin beyinlerinde de gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretiminin nörodejenerasyon ve bilişsel defisitlerle ilişkili olduğunu göstermiştir. T2DM' lu bireylerde de dolaşımda inflamatuvar belirteçler artmıştır; buna bağlı olarak , ya direk etkiyle (sitokinler kan-beyin bariyerini geçebilir) ya da vasküler hastalık gelişimini

etkileyerek bilişsel bozukluk gelişimini hızlandırabilirler.

Reolojik Faktörler

Kanın viskozitesinin artışı beyin de dahil olmak üzere organlara kan akımını etkilemektedir. Kanın yapışkanlığının artması ve dolayısıyla, kan damarları içinde akmasına karşı direnç, serebrovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. Tam kan viskozitesinin başlıca belirleyicileri hematokrit ve plazma viskozitesi yaşlılarda kognitif performansla ilişkilendirilmektedir. Tip 2 DM de yapılan bir kesitsel çalışmada ilerleyen yaşlarda plazma viskozitesi ile bazı bilişsel fonksiyonların ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tersine yüksek hematokritin ileri yaşlarda daha iyi bilişsel fonksiyonlarla zayıf ta olsa ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. (U şeklinde ilişki?) Bu bulguların prospektif analizlerde konfirme edilmesi gerekmektedir.

Hipotalamo-pituiter-adrenal Aksın (HPA) Disregülasyonu

Çeşitli çalışmalar tip 2 diyabeti olan hastalarda HPA aksın aktive olduğunu göstermekte, HPA aksında santral bir disregülasyonu işaret etmektedir. Diyabetik hastalarda plazma kortizol düzeylerinde artış, metabolik anormallikler, iskemik kalp hastalığı riskinde artış ve retinopati, nöropati ve nefropati gibi diyabet komplikasyonları ile ilişkilidir. Giderek artan kanıtlar, HPA aksındaki bu düzensizliğin tip 2 diyabetiklerde bilişsel fonksiyonlarda azalma ve duygudurum bozuklukları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hipokampus uzun süreli hafızada anahtar role sahiptir ve glukokortikoidlerin zararlı etkilerine özellikle duyarlıdır. HPA aksının düzensizliği, hipokampusun yüksek glukokortikoid seviyelerine kronik olarak maruz kalmasına neden olur. Bu durumun glukokortikoidlerin hipokampal nöronlara zararlı etkileri yoluyla yaşa bağlı bilişsel kayıplara katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında ve insanlarda yapılan çalışmalarda endojen veya egzogen glukokortikoid artışının

affektif, bilişsel ve psikotik bozukluklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Glukokortikoidler ve Depresyon

Depresyon bilişsel bozukluklar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Pek çok çalışmada diyabetiklerde depresyonun sık görüldüğü gösterilmiştir. Depresyonlu bireylerde HPA aks regülasyonu bozulmuştur.

Hiperinsülinemi

Beyin içinde bulunan insülinin çoğunlukla, kan-beyin bariyerini geçen , pankreas kökenli insülin olduğu kabul edilmektedir. SSS de de novo insülin üretimi ise tartışmalıdır. Beyinde insülinin başlıca etkileri (olfaktor bulbus ve talamusta bulunan insülin reseptörleri aracılığıyla) gıda alımının kontrolü ve hafıza dahil bilişsel işlevler, üzerindeki etkileridir. İnsülin aynı zamanda asetilkolin (ACh) sentezinden sorumlu bir enzim olan asetilkolin transferaz ekspresyonunu da düzenler. ACh bilişsel işlevler için kritik bir nörotransmitter olup, diyabetiklerde bilişsel bozukluklar ile ilişkili olabilir. Aβ(amiloid beta) oligomerleri patojenik ligandlar gibi hareket ederek, belirli sinapslara spesifik olarak bağlanan çözünebilir moleküllerdir. Son prelinik araştırmalar, merkezi sinir sistemindeki insülin sinyalinin, (Aβ) oligomerlerinin sinapslara bağlanmasını önlediğini göstermiştir. İnsülinin beyindeki önemli fonksiyonları insülin direnci durumunda bozulur. İnsülin direnci ile ilişkili hiperinsülinemide kan-beyin bariyerinden beyine insülinin transportu azalır, buna bağlı beyinde insülin seviyeleri azalır. İntranasal insülin uygulaması erken AH da bazı faydalar göstermiştir. Bu uygulama ile, insülin periferi ve kan-beyin bariyerini atlayarak dakikalar içinde beyin ve beyin omurilik sıvısına ulaşır(geleneksel aksonal transport yolları boyunca ve olfaktor ve trigeminal perivasküler kanallar boyunca). Bazı araştırmalar, insülin sinyalizasyonunun, Aβ metabolizması ve tau fosforilasyonuna etkileri nedeniyle AH patolojisi ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. insülin sinyali,

PI3K/Akt yolunu aktive eder, bu durum glikojen sentaz kinaz-3b (GSK-3b) nin inaktivasyonuna neden olur.GSK-3b, AH daki ana patolojik komponentlerden biri olan tau fosforilasyonunu regüle eder. Daha az insülin sinyali GSK-3b aktivitesini de artırabilir bu durum tau proteininin fosforilasyonunu artırır, ve nörofibriler yumakların oluşumuna yol açar.Azalmış insülin sinyali IDE dahil olmak üzere çeşitli proteinlerin sentezini azaltır. IDE, insülin gibi Aβ yı da degrade eder ve IDE nin miktarında azalma daha fazla amiloid birikimine neden olabilir. Bununla beraber, DM olan veya olmayan AH nın patolojik değerlendirme sonuçları oldukça tartışmalıdır.

GLP-1 agonistleri ve DPP4 inhibitörleriyle yapılan az sayıda deneysel ve klinik çalışmada bilişsel fonksiyonların olumlu yönde etkilendiği gösterilmiştir. Bilişsel fonksiyonlar, T2DM'lu hastalarda yapılan randomize tedavi çalışmalarında standart sonlanım noktası olarak dahil edilmelidir; bilişsel fonksiyonları korumak ve progresyonunu önlemek için muhtemelen yeni tedavi stratejileri gerekecektir.

Sonuç olarak, tip 2 diyabet demans riskinde 1,5-2,5 misli artış ile ilişkilidir .Tip 2 diyabet hastalarının bilişsel işlev bozukluğunun etyolojisi multifaktöryeldir. Diyabetle yaşam süresi arttıkça lipidlerin, böbrek fonksiyonu, ayak ve göz sağlığının takibinin yanında bilişsel fonksiyonların da izlenmesi gerekebilir Diyabet eğitiminin ve tedavisinin bilişsel bozukluğu olan yaşlılara adapte edilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Marioni RE. Diabetes 2010; 59:710–713,
2. Strachan MWJ. Diabetes, Obesity and Metabolism, 11, 2009, 407–414
3. Xu X. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Vol 2013, Article ID 649396, 10 pages
4. Qiu C. Ann Neurol 2014;75:138-146
5. MWJ Strachan .British Medical Bulletin 2008; 88: 131–146
6. Ryan JP. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 2014, Vol. 27(1) 47-55

7. Strachan, M. W. J Nat. Rev. Endocrinol. 7, 2011,108–114.
8. Neurochem Res.2007, 32: 2032-2045
9. CT Kodl. Endocrine Reviews, June 2008, 29(4):494–511
10. Umegaki H. Geriatr Gerontol Int 2013; 13: 28–34
11. Age and Ageing 2010; 39: 354–359
12. Baquer NZ. Biogerontology (2009) 10:377–413
13. HF Sakr. Journal of physiology and pharmacology 2013, 64, 5, 613-623
14. Whitmer, R. A. JAMA 301, 1565–1572 (2009).
15. Diabetes Care. 2014 Feb;37(2):507-15.

