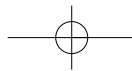
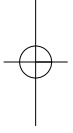
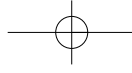


TÜRK DİYABET
YILLIĞI
2011-2012





TÜRK DİABET YILLIĞI
2011-2012
(*Year Book of Turkish Diabetology*)

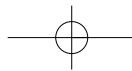
YAYIN YÖNETİM KURULU
(*Executive Editorial Board*)

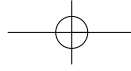
Prof. Dr. Temel Yılmaz
Prof. Dr. Nazif Bağrıaçık
Prof. Dr. Ahmet Kaya

BİLİMSEL YAYIN KURULU
2011-20112 Yılı İçin
(*Scientific Editorial Board*)

Prof. Dr. Hasan İlkova
Prof. Dr. Nevin Dinççağ
Prof. Dr. Miyase Bayraktar
Doç. Dr. Selçuk Dağdelen
Prof. Dr. Füsün Saygılı
Prof. Dr. Şazi İmamoğlu
Prof. Dr. Nilgün Başkal
Prof. Dr. Mustafa Kutlu

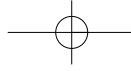
YAYIN YÖNETİCİLERİ
(*Executive Managing Editors*)
Prof. Dr. Temel Yılmaz





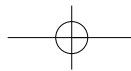
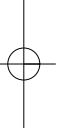
İÇİNDEKİLER

Diyabette İnsülin Duyarlaştırıcı Tedavi.....	5
Prof. Dr. Mustafa Kutlu	
Diyabet ve Kemik.....	11
Prof. Dr. Bilgin Özmen	
Diyabetik Gebede Tedavi Planlaması.....	16
Dr. Gül Gürsoy	
Karbonhidrat Metabolizma Bozukluğunda Hesaplanan A1C'nin Önemi.....	32
Emine Kartal, Şevki Çetinkalp, Ilgın Yıldırım Şimşir, Ahmet Gökhan Özgen, Lütfiye Füsun Saygılı, Candeg�er Yılmaz	
Sirtuinlerin Metabolik Reg�ulasyondaki Rol�.....	35
Hatice �zışık, IlgınYıldırım Şimşir, Şevki Çetinkalp	
Diyabet ve Cinsel Yaşam	38
Dr. AteşKadıoğlu	
Diabetes Mellituslu Hastalarda Periferik Arter Hastalığının Ciddiyetinin Tahmininde Ankle-Brachial İndex Kullanılması.....	40
Ş.Miray Kılınçer Bozg�l, Ilgın Yıldırım Şimşir, Şevki Çetinkalp	
Diyabetes Mellitus ve Bilişsel Fonksiyonlar.....	43
Dr. M. Eda Ert�rer	
Diyabetik N�ropati.....	50
Uzm. Dr. Mustafa Kulaksızıoğlu	



Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

Analog İnsülin Tedavisi Alan Diyabetiklerde Anti-insülin Antikor Pozitifliği	57
İlgin Yıldırım Şimşir, Şevki Çetinkalp, Gökçen Ünal Kocabaş, Ahmet Gökhan Özgen, Füsun.Saygılı, Candeğer Yılmaz	
Diyabetik Hipoglisemi ve Santral Sinir Sistemi.....	59
Doç. Dr. Fatih Tanrıverdi	
Adiptoksisite.....	66
Prof. Dr. İlhan Yetkin	
Diyabet Tedavisinde Kısa Etkili Analog İnsülinler-EVET	68
Prof. Dr. Aysen Akalın	
Diyabet ve Kanser.....	73
Prof. Dr. Ahmet Kaya	
Diyabetik Nöropatiye Yaklaşım.....	80
Prof. Dr. Engin Güney	
Psoriasis Artmış Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık İle İlişkilidir: Retrospektif Değerlendirme.....	87
Şevki Çetinkalp, Bengü Gerçeker Türk, Gökçen Ünal Kocabaş, Işıl Kılınç Karaarslan, İlgen Ertam, İdil Ünal	
Gençlerin Erişkin Tip Diyabeti (MODY).....	90
Esra Karakaş, İhsan Üstün, Cumali Gökçe	
Diabetes Mellitusta Metabolik Bozukluklar ve Bazı Parametrelerin Kalp ve Damar Hastalıkları Komplikasyonuna Etkisi	96
Yard. Doç. Meliha Kırkincioğlu, Prof. Dr. Uğur Görpe, Prof. Dr. Nazif Bağrıaçık	



DIYABETTE İNSÜLİN DUYARLAŞTIRICI TEDAVİ

Prof. Dr. Mustafa KUTLU
GATA Endokrinoloji ve Metabolizma BD. ANKARA

Diabetes mellitusun (DM) dünyada ve ülkemizde artış hızındaki korkutucu gelişme, dikkatleri bu hastalığa eşlik eden kardiyovasküler korumaya çekmektedir. Diyabetli hasta sayısı dünyada 2000 yılında 150 Milyon, 2007 yılında ise 247 milyon olarak bildirilmiştir. 2025 yılında dünyada diyabetli kişilerin sayısının, %5 prevalansla 340 milyon olması beklenmektedir. Ülkemizde % 13,7 prevalansla 10 milyon 300 bin bireyde diyabet olduğu TUR DEP 2 çalışmasında saptandı. DM,İnsülin rezistansı ve koroner arter hastalığının (KAH) ilişkisi hakkında ilk makale 1922 yılında yayınlanmış; akut myokard infarktüsü (AMI) hastalarda glukozüri insidansının yüksek olduğu bildirilmiş. Levine'in hipotezi ne göre; koroner tromboz ile yüksek glukoz seviyeleri arasında sebep-sonuç ilişkisi mevcuttur. Cruickshank hipotezine göre; vasküler dejenerasyonun, hem glukozürinin hem de KAH'nın nedeni olduğu ileri sürülmüştür.

İnsülin Rezistansı Diyabet ve koroner arter hastalığı

DM varlığı belirgin şekilde artmış KAH ve kardiyovasküler (KV) ölüm riski ile ilişkilidir. "Multiple Risk Factor Intervention" çalışmasında diyabetli hastalarda kardiyovasküler ölüm riski 3.0, koroner arter hastalığı gelişme riski 3.2 kat artmış olarak bildirilmiştir. Aynı şekilde "EU-ROASPIRE" ve "Swedish RIKSHIA" çalışmalarında, DM tanısı sırasında KAH varlığı %18-20 oranında bildirilmiştir.

"GAMI (Glucose in Acute Myocardial Infarction)" çalışmasında, akut myokard infarktüsü geçiren İsveçli hastalarda beklenmedik oranda anormal kan glukoz metabolizmasına rastlanmıştır. GAMI çalışmasında daha önceden glukometabolik bozukluğu olmayan ve kan glukozu <11.1 mmol/L olan 181 hasta akut myokard infarktüsüne bağlı olarak yoğun bakıma alındıklarında çalışmaya dahil edilmişlerdir. 4-5 gün sonra hastalara oral glukoz tolerans testi yapılmıştır. Hastaların %33'ünde diyabet,Diabetes hastalarının %88 de İnsülin rezistansı, %34'ünde bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır. Hastaların sadece %33'ünde normal glukoz toleransı saptanmıştır. Bu dağılım 3 ile 12 ay sonra test tekrarlandığında yine aynı bulunmuştur. GAMI hastaları ile yaş ve cinsiyet olarak benzer kontrol grubunda anormal glukoz metabolizmasına daha az rastlanmıştır. %65 hastada normal glukoz metabolizması, %24'nde bozulmuş glukoz toleransı ve %11'nde yeni tanı konmuş diyabet saptanmıştır. GAMI sonuçları diyabet ve kalp üzerine yapılan Avrupa Kalp Anketindeki akut veya stabil KAH olan 4961 hastanın sonuçları ile de doğrulanmıştır. Avrupa'daki 110 merkezde yapılan bu çalışmada daha önceden anormal glukoz toleransı değerleri ya da öyküsü olmayan 1920 hastaya oral glukoz tolerans testi uygulanmıştır. Anormal glukoz toleransı olan hasta sayısı normal glukoz metabolizması olanlardan daha yüksek bulunmuştur. Daha önceden glukoz

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

metabolizma bozukluğu olan hastalarla yeni saptanmış olanlar toplandığında hastaların sadece %29'unda normal glukoz toleransı olduğu, %31'inde bilinen diyabet ve %40'ında da yeni saptanmış glukoz anormallikleri olduğu görülmüştür.

Sadece DM'lu bireylerde değil, aynı zamanda insülin rezistansı olan bireylerde de KAH risk artışı olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir. Birçok kardiyovasküler risk faktörü (dislipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı, hiperkoagülabilité, şişmanlık, hiperinsülinemi ve düşük seviyeli inflamasyon) insülin rezistansı durumunda görülmektedir. Ayrıca obezite ve insülin direnci varlığında NO'deki azalmaya bağlı olarak endotel disfonksiyonu ortaya çıkar. İnsülin direnci dolaşan ADMA miktarını artırır. ADMA eNOS'nin inhibitörü gibi davranır. İnsülin direncinde artmış oksidatif stres ADMA'yı metabolize eden dimethylarginine dimethylaminohidrolase (DDAH) enzim miktarını azaltır. Bu faktörlerin her birinin ayrı ayrı tedavi edilmesi ile kardiyovasküler risk azalacaktır fakat daha rasyonel tedavi insülin direncini tedavi etmektir. Bu sebeple insülin direncini tedavi etmek KAH oluşumunun önlenmesinde birinci basamak tedavi olmalıdır.

Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve tokluk hiperglisemisi ile ortaya çıkan KAH risk artışı "Funagata Diyabet", "DECODE", "Rancho Bernardo" Çalışmaları ve "Honolulu Heart Program" ile araştırılmıştır. IGT ile artmış KAH'na bağlı mortalite Funagata Diyabet Çalışması ile açıkça gösterilmiştir.

Hiperglisemi ve KAH riski 20 prospektif çalışma sonuçlarında iyice vurgulanmıştır. Bu çalışmalarda (hastaların % 94'ü erkek, hasta sayısı: 95783, , takip süresi: 12.4 yıl ve toplam 3707 kişi kardiyovasküler olay geçirmiş) plazma glukoz (PG)

düzei diyabetik sınırın altında bile olsa, PG düzeyleri ile kardiyovasküler olaylar arasında ilişki saptanmıştır. Açlık plazma glukozu (APG) 110 mg/dl olan bireylerde, kardiyovasküler mortalite riski APG 75 mg/dl olanlara göre 1.33 kat, glukoz yükleme sonrası 2. saat PG'ü 140 mg/dl olanlarda 110 mg/dl olanlara göre 1.58 kat artmış olarak bildirilmiştir. Tokluk plazma glukozunun (TPG) kardiyovasküler morbidite ve mortalite bakımından APG'na göre daha önemli bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür.

Diabetes Mellitusa Bağlı Vasküler Endotel Değişiklikler;

- eNOS aktivitesi azalır
- Endotelin-I düzeyleri artar
- Prostatiklin serbestleşmesi azalır
- Adezyon molekül ekspresyonu artar
- Trombosit ve monosit adezyonu artar
- Prokoagülan aktivitesi artar
- İleri glikozilasyon ürünleri artar
- Fibrinolitik aktivite bozulur
- Glikozillenmiş fibrinin zayıf degradasyonu olur
- Bir fibrinolitik inhibitörü olan PAI-1'in düzeyindeki artış KVH'ların habercisidir

Metformin

Fransız Dr. Jean Sterne 1957 yılında metformini bir oral antidiyabetik olarak tanımladı. Metformin tüm algoritmalarda ilk seçenek olarak önerildi. Bunun sebebi:

- İspatlanmış başarı: A1c'de yaklaşık %2 düşüş
- Her 1-2 haftada doz titrasyonu mümkün
- Hipoglisemi yok
- Kilo kaybı sağlar
- En belirgin GİS'de olmak üzere hafif

Diyabette İnsülin Duyarlaştırıcı Tedavi

- yan etkiler
- Yüksek başarı oranı: 3 ayda hedefe ulaşıyor

Metforminin Kardiyovasüler (KV) Risk Faktörlerini Azaltma Mekanizmaları:

- Glikozilasyon ve oksidatif stresi azaltır
- Hücre ölümünü (apoptoz) önler
- Aterosklerozun oluşum mekanizmalarını etkiler
- Kimyasal yapısı nedeniyle bazı glikozile proteinleri (methylglyoxal) kondanse ederek triazopinone(TZP) formasyonu yapar
- Oksidatif stresi azaltır
- İn vitro apoptozisi azaltmaktadır
- Adezyon moleküllerinin overekspresyonunu azaltır
- Monositin makrofaja transformasyonundaki ana basamağı inhibe eder.
- Köpük hücrelerdeki lipid yüklenmesini azaltır

İR ve Endotel Disfonksiyonuna

Metforminin Etkisi;

Metformin, ADMA seviyelerini azaltarak damar duvarında NO sentezini artırır ve serbest oksijen radikallerini azaltır. PCOS da 6 aylık MTF tedavisi ile koroner mikrovasküler fonksiyon (koroner akım rezervi) iyileşmektedir.

Sonuç olarak metformin ile diyabete bağlı ölüm riskinde %42 azalma, myokard infarktüs (MI) riskinde %39 azalma saptanmıştır.

Glitazonların Rolü:

Tiazolidinedionlar (TZD.lar) tip2 DM tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. İlk kullanılan TZD olan troglitazon 1997 yılında kullanılmaya başlandı ve 2000 yılında hepatotoksisite yan etkisinden dolayı kullanımdan kaldırılırken, roziglitazon ve

pioglitazon Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999, Avrupa'da ise 2000 yılından beri kullanılmaktadır.

Bu ilaçlarla DM oluşumu önlenebilmektedir. Rozigitazon, "DREAM çalışmasında" ve pioglitazon ise "PIPOD çalışmasında" DM gelişimini önlemiştir. Pioglitazon la halen

Ülkemizde mevcut tek ajan olup devam eden "ACTOS,PIPOD,ACT-NOW çalışması" ile bu konuda daha ayrıntılı bilgilere ulaşmak mümkün olacaktır.

TZD.lar etkilerini daha çok yağ dokusunda bulunan peroksizom proliferatör aktive reseptör-gama (PPAR-gama) üzerinden gösterir. PPAR-gama esasen yağ dokusu, pankreatik-beta hücreleri, vasküler endotel hücreleri ve makrofajlarda bulunurken karaciğer, kalp ve iskelet kasında temel olarak PPAR-alfa eksprese edilir. PPAR-gama adiposit farklılaşması, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen genlerin transkripsiyonunu sağlar.

TZD.lar Etki Mekanizmaları:

- Kas dokusunda sensivitesini artırır
- Adipoz dokuda İnsülin etkisini artırır
- Hepatik glikoneogenezisi inhibe eder
- Beta hücre disfonksiyonunu düzeltir veya stabilize eder
- Hba1 c yi % 1-2 azaltır
- Yan Etkiler ödem,kilo artışı BMD azalması kırık
- Tatışılan konu mesane CA
- Kardiyak koruma ,Kan basıncını azaltma

Pioglitazon ise total ve LDL kolesterol düzeyini İnsülin etkilemezken, HDL kolesterolü artırır ve trigliserid düzeyini azaltır. Pioglitazon, lipidler üzerindeki etkisi ile lipid bağımlı kardiyovasküler korumada daha etkili görünmektedir. Ayrıca pioglitazon, roziglitazona nazaran küçük

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

yoğun LDL partiküllerini daha az aterosjenik olan büyük LDL partiküllerine daha belirgin dönüştürmektedir. Pioglitazon postprandiyal trigliserid düzeyini de daha çok azaltır. TZD.lar yağ dokusunun visseral bölgeden subkutan bölgeye geçişini sağlar.

TZD.lar angiotensinojen üretimini azaltarak kan basıncının düşürülmesine katkı sağlarlar. Roziglitazon daha etkin gibi görünse de, TZD.ların bu konudaki etkinliği daha çok hipotez düzeyindedir ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

TZD.ların endotelial fonksiyonlar, oksidatif stres, inflamasyon ve hiperkoagülabilitate üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır.

TZD.lar ve KV Olaylar

Pioglitazonun etkinliği “PROactive çalışması” ile gösterilmiştir. Pioglitazon herhangi sebepli ölüm oranını, ölümcül olmayan MI’ni, inme riskini, akut koroner sendrom oluşumunu primer olarak önlemezken, bu ilacın sekonder korumada belirgin etkili olduğu saptanmıştır.

Nissen ve Wolski yaptıkları metaanalizde roziglitazonun AMI riskini arttırdığını ve istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın düzeyde de (p=0.06) KV ölümleri arttırdığını belirttikten sonra “RECORD çalışması”na başlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda roziglitazon ile artmış KV ve herhangi sebepli ölüm riski tanımlamazken, kalp yetmezliğinde belirgin artış olduğu rapor edilmiştir. Ek olarak Singh ve ark.ları yayınladıkları metaanalizde 12 ay süre ile roziglitazon kullanımı sonrasında ölümcül olmayan MI ve kalp yetmezliği riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Bunların sonucunda 159,026 hastayı içeren 3.8 yıllık takip ile toplum kaynaklı çalışmada roziglitazon kullanan yaşlı diyabetik-prediabetik hastalarda kalp yetmezli-

ği, MI ve KV ölümlerde diğer oral antidiyabetiklere göre belirgin bir artış saptanmıştır.

Lincoff ve ark.larının yaptıkları metaanalizde pioglitazon ile ölümcül olan-olmayan MI ve akut koroner sendrom riskinde belirgin azalma saptanmış ve bu çalışmada ve metaanalizlerin sonucunda KV sonuçlarında TZD.ların sınıf etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

“PERISCOPE çalışmasında” ise 18 ay boyunca pioglitazon veya glimeprid tedavisi alan hastalara tekrarlanan intravasküler ultrasonografiler yapılmış ve pioglitazon kolunda koroner ateroskleroz ilerlemesinde belirgin yavaşlama olduğu gösterilmiştir. Aterom hacmi, glimeprid ile %0.73 artarken pioglitazon kullananlarda %0.16 azalmıştır.

Sonuç olarak her ne kadar TZD.ların kalp üzerinde bir takım faydalı ve zararlı etkileri olsa da, etki mekanizmaları halen kesin olarak bilinmemektedir ve bu sebeple bu ilaçların reçete edildiği hastaların iyi takip edilmesi gerekmektedir.

“ACCORD çalışması”: Bu çalışma ise 77 merkezde, yaş ortalaması 62.2 olan 10,251 hasta ile yapılmış. Ortalama HbA1C değeri %8.1 olan hastalara yoğun tedavi (hedef HbA1C<%6) veya standart tedavi uygulanmış. Tedaviye metformin ile başlanarak hedefe ulaşana kadar metformine sekrekoklar, akarboz, TZD.lar, in-kreatin ve insülin tedavisi eklenmiş. Hastaların %35’inin daha önceden geçirdikleri kardiyovasküler olayı varmış. Primer son nokta olarak KV ölüm, ölümcül olmayan MI veya inme olarak belirlenmiş. Hastalar 3.5 yıl boyunca takip edilmiş. 1 yıl içerisinde hedef değerlere ulaşmakla birlikte yoğun tedavi kolunda mortalitele- rin belirgin artması üzerine, çalışma planlanan tarihten önce sonlandırılmış. KV

olayların yoğun tedavi kolunda fazla görülmesinin sebebi hipoglisemi fazlalığı olarak belirtilmiş ve yüksek riskli hastalarda yoğun glisemi düşürücü tedavilerin uygulanmaması önerilmiştir.

“VADT çalışması”: Bu çalışmaya yaş ortalaması 60.4 olan 1791 tip 2 DM’lu hasta dahil edilmiştir. Hastalarda yoğun veya standart PG kontrolü hedeflenmiştir. Yoğun tedavi grubunun HbA1C’sinin konvansiyonel gruptan %1.5 daha düşük olması planlanmıştır. Primer son nokta; KV ölüm, ölümcül olmayan MI veya inme, kalp yetmezliği, KV hastalığa bağlı operasyon, opere edilemeyen koroner arter hastalığı ve iskemik gangrene bağlı amputasyon olarak belirlenmiştir. Hastalar 5.6 yıl takip edildikten sonra primer son noktada ve mikrovasküler (nefropati dışında) komplikasyonlar açısından gruplar arasında bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak;

Birbirinden farklı sonuçları olan çalışmalar olmakla birlikte, tüm çalışmalar birarada değerlendirildiğinde yüksek oranda diyabetik hastada ciddi komplikasyonlar görülürken diyabetik hastaların %60’ı KV hastalıklardan ölür. Bu oranları, eşlik eden sigara kullanımı, hipertansiyon, dislipidemi ve diğer metabolik anormallikler artırır. Özellikle bu hastalıklar, hastaların kendilerine, ailelere ve ülkelere sosyal ve maddi yükler getirir. Bu sebeple diyabetik hastaların tedavilerinin çok planlı bir şekilde yapılması kişilerin kendileri ve toplumlar açısından önem arz etmektedir. İnsülin rezistansı olan hastalarda ilk seçeneğin insülin duyarlaştırıcı ajanların olması kaçınılmazdır.

REFERANSLAR

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global bur-

Diyabette İnsülin Duyarlaştırıcı Tedavi

- den of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414–31.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wenworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
 3. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569–82.
 4. Norhammar A, Malmberg K, Ryde’n L et al. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 838–44.
 5. TURDEP 2 SONUÇ açıklaması TEMD kongresi ekim 2011
 6. Del Prato, Et al: Management of typ 2 diabetes: *Lancet* 2011; 378, 182-197
 7. Sawald-Ducray P: Pharmacokinetics of alaglitazarin patients with T2DM: *Clin. Phar. Ther.* 2010 : 88 197-203
 8. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur Heart J* 2004; 25: 1880–90.
 9. Rosenstock J. Et al: The 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase Typ1 inhibitor incb13739 improves hyperglycemia in patient with t2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Diab. Care* 2010; 33. 1516-22
 10. Scheen AJ; Long term glycemc effects of pioglitazone compared with placebo as add on treatment to metformin or sulphonylurea monotherapy in PROactive (Pro ACTIVE 18) *DiAB Med*; 26: 1242-49
 11. Laakso M, Kuusisto J. Understanding patient needs. *Diabetology for cardiologists. Eur Heart J* 2003; 5 (Suppl. B): B5–13.
 12. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–40.
 13. Adriaan Kooy, MD, PhD; Jolien de Jager, MD; Philippe Lehert, PhD; Daniël Bets, MSc; Michiel G. Wulfle’, MD, PhD; Ab J. M. Donker, MD, PhD; Coen D. A. Stehouwer, MD, PhD. Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and Mac-

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

- rovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes. Mellitus Arch Intern Med. 2009;169(6):616-625
14. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
 15. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008; 358:2560-72.
 16. Luisa Petrazzi, Davide Grassi, Lorella Polidoro, Azzurra D'Aurelio, Giuseppe Croce, Giuliana Properzi, Sergio Tiberti, Giovambattista Desideri, Claudio Feri. Cardiovascular risk and cardiometabolic protection: role of glitazones. JNEPHROL 2008; 21: 826-835
 17. William Duckworth, M.D., Carlos Abaira, 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;360:129-39.

DİYABET VE KEMİK

Prof. Dr. Bilgin ÖZMEN
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Diyabetiklerde; osteoartrit, osteoporoz, karpal tunnel sendromu, Charcot artropatisi, kristal birikimine bağlı gelişen artrit ve tendinopati sık görülen kemik hastalıklarıdır. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetiklerde kırık riski artmıştır. Özellikle tip 1 diyabetiklerde ki kırık riskindeki artış daha fazladır. O zaman hiperglisemi kemikleri olumsuz mu etkilemektedir sorusu akla gelmektedir. Evet, hiperglisemi kemikleri olumsuz etkilemektedir. Çünkü hiperglisemiye bağlı osteoblastların differansiyasyonu ve aktivitesinde ki azalmanın yanı sıra osteoklastik aktivitede ki artış kemik kaybına neden olmaktadır.

Ayrıca non-enzimatik glikozillenmenin son ürünü olan [advanved glycation end product (AGE)] “pentosidinin” artışına paralel olarak, kemiğin gücünde, mikromimarisinde, biyomekanik yapısında ve döngüsünde ki değişikliklere bağlı olarak kemiğin kırılabilirliği artar. Yapılan yeni çalışmalarda serum pentosidin düzeyindeki artışa paralel olarak kemikte de pentosidinin biriktiği ve özellikle kortikal ağırlıklı kemiklerin kırılabilirliğinin arttığı gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar idrar ve serum pentosidin düzeylerinin kırık riskinin belirlenmesinde bağımsız bir risk faktörü oluşturabileceğini ileri sürmektedir.

İnsülin hormonunun kemikler üzerinde anabolik bir etkisi vardır. Erken yaşlarda başlayan tip 1 diyabetiklerde insülin ile birlikte amylin, IGF-1 ve GH hormonlarındaki eksiklik sonucu osteoblastların aktivitesi, kollajen matrisi oluşumu, hid-

roksi apatit kristallerindeki çökme ve kalsiyum / fosfora oranındaki azalmaya bağlı olarak yetersiz pik kemik kütlesi oluşur ve kemiklerdeki kırık riski artar. Ayrıca tip 1 diyabetiklerde kemik mineral yoğunluğundan (KMY) bağımsız olarak kemik kalitesi etkilenmekte ve kemiğin gücü azalmaktadır. Eksperimental çalışmalar tip 1 diyabetiklerde insülin tedavisine ne kadar erken başlanırsa tip 1 diyabetik kemik fenotipinin önlenilebileceğini ortaya koymuştur. Ancak literatürde insülin tedavisinin tip 1 diyabetik bireylerde kırık riskini azalttığına ilişkin yeterli veri yoktur.

Obezite ile insülin direnci birliktelik göstermektedir. Yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin kemik dokusu üzerinde etkileri bulunmaktadır. Örneğin, leptin osteoblastik aktiviteyi uyararak ve osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik kütlesi üzerine olumlu etki göstermektedir. Erkeklerde serum adiponektin düzeyindeki artışın, kemik mineral dansitesini azaltarak vertebra kırık riskini arttırdığı iddia edilmektedir. Serum ghrelin düzeyi ile KMY’u arasında bir ilişki gösterilememiştir. İnsanlarda yapılmış çalışmalarda her iki cinsiyette KMY’u ile insülin direnci arasında pozitif bir korelasyonun bulunduğu gösterilmiştir.

Yapılan son araştırmalarda insülinin reseptörüne bağlanması ile osteoblastlardaki osteoprotegerin/RANKL oranının azaldığı, osteoklastlarda proton pompa subuniti işlevi gören Tc1g 1 gen ekspresyonu-

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

nun uyarıldığı ve kemik rezorpsiyon alanının asidik bir yapıya dönüşmesi ile (PH=4.5) inaktif osteoklasinin (cOC) aktif osteoklasine (ucOC) dönüşümünün uyarıldığı ve bu sayede dokulardaki insülin sensitivitesinin de arttığı ileri sürülmektedir. Ancak tip 2 diyabetiklerde gerek aktif gerekse de inaktif osteokalsin düzeylerinin düşüktür. Diğer taraftan serum total osteokalsin düzeylerindeki azalmanın hem tip 2 diyabet hem de metabolik sendrom gelişimi için bir risk faktörü olabileceği iddia edilmektedir.

Gıda alınması ile birlikte oluşan hormonal değişiklikler kemik dokusunu etkilemektedir. Kemik hücreleri inkretin reseptörleri ekspresse etmektedir. Gastrik inhibitör peptid (GIP) reseptörleri osteoblastlardan ekspresse edilir. GIP'in, bir taraftan osteoblastların adedini ve aktivasyonunu arttırarak diğer taraftan PTH aracılıklı osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemikler üzerine olumlu etki gösterdiği ileri sürülmektedir.

GLP-1 reseptörleri ise tiroid C- hücrelerinden ekspresse edilir. Bu sayede GLP-1'in bir taraftan kalsitonin (CT) hormon salınımını stimüle ederek diğer taraftan mezenşimal stem cell hücrelerinin proliferasyonunu uyararak osteoblastların differansiyasyonunu arttırmaktadır. GLP-2 reseptörleri, osteoklastlardan ekspresse olup, invitro koşullarda kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak gıda alınmasıyla birlikte insülin, amylin, preptin, IGF-1 ve GIP'in stimülasyonu sayesinde kemik formasyonu uyarılmakta, buna karşın kalsitonin hormonunun stimülasyonu ve parathormonun (PTH) baskılanmasıyla da kemik rezorpsiyonu baskılanmaktadır.

WHI postmenapozal tip 2 diyabetik kadınlarda KMY'ü değerleri yüksek olmasına rağmen kırık riskinde belirgin bir artış

olduğunu ileri sürmüştür. Benzer şekilde Rotterdam çalışması tedavi gören tip 2 diyabetiklerde non- diyabetiklere kıyasla hem femur boynu hem de vertebra kırık riskinde artış olduğunu ortaya koymuştur. O halde, tip 2 diyabetiklerde KMY'ü normal veya yüksek olmasına rağmen kırık riski artmıştır. Yapılan çalışmalar tip 2 diyabetiklerde kemik formasyonun azaldığını, kemiğin trabeküler kısmındaki azalmış kemik volümünün artmış kemik dansitesi ile kompanse edildiğini sonuçta kompresif kemik gücü oluşarak kemiğin kırılabilirliğinin arttığını ortaya koymuştur. Sonuç olarak tip 2 diyabetiklerde DEXA ile yapılan KMY'ü ölçümleri volümetrik ölçümleri saptamada, kortikal ve trabeküler kompartımanları birbirinden ayırmada ve mikro-mimariyi yansıtmakta yetersiz kalmaktadır.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral anti-diyabetik (OAD) ilaçlar kemikleri nasıl etkilemektedir? Tiazolidindionlar grubu (TZD) ilaçlar mezenşimal stem cell hücrelerinin adipositlere differansiyasyonunu uyarıp, osteoblastlara differansiyasyonunu azaltarak kemik formasyonunu baskılamaktadır. Bu nedenle postmenapozal dönemdeki bayanlarda tedaviye başlandıktan sonraki ilk bir yıl içinde kemik kaybında hızlanma ve fraktür riskinde artış görülmektedir. Buna karşın metformin grubu ilaçlar ise mezenşimal stem cell hücrelerinin pre-osteoblast ve osteoblastlara differansiyasyonunu uyarmaktadır.

İnsülin tedavisi kemikleri etkiler mi? Study of Osteoporotic Fracture çalışması, insülin ile tedavi gören ileri yaşta kadınlarda kırık riskinin OAD ile tedavi gören veya non-diyabetik kadınlara kıyasla daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Benzer şekilde Rochester Cohort çalışması da insülin tedavisinin kırık riskini arttırdığını bildirmiştir. Sonuç olarak insülin tedavisi-

nin kemikler üzerine anabolik etkilerinin olmasına rağmen tip 2 diyabetiklerde iskelet sistemi üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Sınırlı sayıda çalışmaya göre, kırık riskinin artmasına hipoglisemik atakların veya diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişmesinin neden olabileceği ileri sürülmektedir.

Diyabet süresi ve glikozile hemoglobin (HbA_{1c}) düzeyi ile kırık riski arasında ilişki netlik kazanmamıştır. Buna karşın diyabetin komplikasyonlarındaki artışa paralel olarak kemiğin kırılabilirliğinde de artış olur. Diyabetik nefropatiye sekonder olarak son dönem böbrek hastalıklarının gelişmesi kemiği olumsuz etkiler. Kronik böbrek hastalıkları ve metabolik kemik hastalığı; kronik renal hastalıkların (KBH-MKH) neden olduğu kemik mineral metabolizmasının bir hastalığı olarak tanımlanmaktadır. KBH-MKH’da kemiğin mineral yoğunluğunda, döngüsünde, mineralizasyonunda ve volümünde ki patolojiler ile birlikte serum kalsiyum, fosfor, vitamin-D ve PTH düzeylerinde değişiklikler, vasküler ve yumuşak dokuda kalsifikasyonlar görülür.

Evre 1-3 böbrek yetmezliklerinde DEXA ile KMY’nu değerlendirmek mümkün iken, özellikle evre 5 de DEXA hassasiyetini yitirdiği için kemik biyopsisinin yapılması daha uygun olacaktır. Benzer şekilde ileri yaşta (>70 yaş) hastalarda serum kreatinin düzeyi ölçümü, böbrek fonksiyonlarındaki bozuklukları saptamada yetersiz kalmaktadır. Bazı olgularda serum kreatinin düzeyi normal sınırlarda olmasına karşın glomerül filtrasyon hızında (GFR) azalma görülebilir. Bu nedenle GFR’nin “Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD) veya Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanması daha gerçekçi olacaktır.

GFR düzeyindeki azalma, kemik metabo-

lizmasına yönelik yapılacak olan tedavide bazı kısıtlamaları da beraberinde getirmektedir. Örneğin antirezorptif tedavi amaçlı olarak kullanılan bifosfonat grubu ilaçların GFR 30 ml/dk’nın altında kullanılması sakıncalıdır.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)’a göre; evre 1 ve evre 2 böbrek yetmezlikli olgular ile evre 3’de DEXA ile osteoporoz saptanan ve/veya kırık yüksek ve serum iPTH düzeyi normal olgularda da klasik osteoporoz tedavisini önermektedir. Antirezorptif tedavinin evre 4 ve evre 5 böbrek yetmezlikli olgularda kullanılması zorunlu ise mutlaka kemik biyopsisinin yapılarak dinamik kemik hastalığının ekarte edilmesini ve tedavi sırasında hastaların yakından izlenmesini önermektedir.

Evre 4 ve evre 5 böbrek yetmezlikli olgularda kemik formasyonunu arttıran “teriparatit” tedavisinin kullanımına ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle daha geniş serili ve uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

Denosumab, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) inhibitörü, anti-rezorptif etkili bir ilaç olup, 2010 yılında FDA tarafından postmenapozal osteoporozun tedavisi için kullanım onayı almıştır. Vertebra, nonvertebra ve kalça KMY’nu arttırmaktadır. İlacın klirensinin retikulo-endotelial sistemden olması (böbreklerden olmaması) nedeniyle FDA tarafından denosumabın KBH’da kullanılmasına ilişkin bir kısıtlama getirilmemiştir. GFR değeri 15 ml/dk’nın altındaki olgularda denosumab’ın üç yıl süreyle etkin ve güvenilir bir şekilde kullanıldığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak; kemik metabolizması üzerinde diyabetin neden olduğu patolojilerin mekanizması belirsizliğini korumaktadır. KMY’nu değerlendirmede ve yapılan te-

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

davinin etkinliğini değerlendirmede DE-XA yetersizdir.

Bugün için BF grubu ilaçlar, serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'nin ve kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın üzerindeki, KBH'da güvenle kullanılmaktadır

- a. Evre 1-2 KBH'da, WHO'nün tanımladığı kriterlere göre osteoporozu ve/veya KR'i yüksek olgularda: klasik osteoporoz tedavisi uygulanması uygundur,
- b. Evre 3 KBH'da, WHO'nun tanımladığı kriterlere göre osteoporozu ve/veya kırık riski yüksek olgularda ve serum iPTH düzeyi normal ise klasik osteoporoz tedavisi uygulanması uygundur,
- c. Evre 4-5 KBH'da osteoporozun hem tanısı hem de tedavisi için kesinleşmiş bir fikir birlikteliği olmamakla birlikte evre 4'de oral BF'ların kullanılması etkin ve güvenilirdir. Ancak bu evredeki olgularda BF grubu ilaçların en fazla 3 yıl süreyle kullanılması ve normal tedavi dozunun yarı-yarıya azaltılması önerilmektedir. KBH 5D ve frajil kırıklı osteoporozlu olgularda ise BF grubu ilaçların kullanılmasından mümkün olduğu kadar kaçınılması gerekmektedir.

Ayrıca KBH'lığı tanısı almış hastalarda günlük 1200–1500 mg kalsiyum, 25OHD düzeyinin 30 µg/ml'nin üzerinde olacak şekilde vitamin-D desteğinin sağlanması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. KDIGO CKD-MBD Work Group. Kidney International 2009; 76 (Suppl 113): S1–S130 .
2. Jamal SA, Leiter RE, Jassal V, Hamilton JS. Impaired muscle strength is associated with fractures in hemodialysis patients. Osteoporosis Int . 2006;17(9):1390–1397 .
3. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, Mitchell DY, Gordon MJ, Relationship bet-

ween age, renal function and bone mineral density in the US population. Osteoporosis Int . 2003;14(7):570–576.

4. Sarah L West, Charmaine E Lok, Sophie A Jamal. Fracture Risk Assessment in Chronic Kidney Disease, Prospective Testing Under Real World Environments (FRACTURE): a prospective study. BMC Nephrology 2010, 11: 17).
5. Andrew JB, Galateia J Kazakia, Sweta R, Thomas ML, Age- and gender-related differences in the geometric properties and biomechanical significance of intracortical porosity in the distal radius and tibia. JBMR 2010;25:983-993
6. Leonard MB. A structural approach to skeletal fragility in chronic kidney disease. Semin Nephrol . 2009 ;29(2):133–143
7. Kazama JJ, Koda R, Yamamoto S, Narita I, Gejyo F., Cancellous bone volume is an indicator for trabecular bone connectivity in dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5(2):292-298
8. İto M. Recent progress in bone imaging for osteoporosis research. J Bone Miner Metab. 2011; 29(2):131–140
9. Courtney A E, Maxwell A P, Chronic kidney disease and bisphosphonate treatment: are prescribing guidelines unnecessarily restrictive? Postgrad Med J 2009;85: 327–330
10. Nigel D. Toussaint, Grahame J. Elder, Peter G. Kerr. Bisphosphonates in Chronic Kidney Disease; Balancing Potential Benefits and Adverse Effects on Bone and Soft Tissue. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 221–233)
11. Sophie A Jamal, Douglas C Bauer, Kristine E Ensrud, Jane A Cauley, Marc Hochberg, Aref Ishani, Steven R Cummings. Alendronate Treatment in Women With Normal to Severely Impaired Renal Function: An Analysis of the Fracture Intervention Trial. J Bone Miner Res 2007;22:503–508
12. Paul D M, Christian R, Steven B,3 Ian P B, Lisa E D,David E B., Safety and Efficacy of Risedronate in Patients With Age-Related Reduced Renal Function as Estimated by the Cockcroft and Gault) Method: A Pooled Analysis of Nine Clinical Trials. J Bone Miner Res 2005;20: 2105–2115
13. US Food and Drug Administration (FDA). Drug Safety Newsletter, Volume 2; 2009.Number 2.
14. Miller PD. Fragility fractures in chronic kidney disease: an opinion-based approach. Cleve Clin J Med 2009;76(12):715–723).

15. Miller PD. The kidney and bisphosphonates. doi:10.1016/j.bone.2010.12.024 <http://www.nofstaging.org/sites/default/files/clinicalupdates/Issue20KidneyDisease/kidney.html>.
15. Torregrosa JV, Moreno A, Mas M, Ybarra J, Fuster D: Usefulness of pamidronate in severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int Suppl* 2003;S88–90,
16. Machado CE, Flombaum CD: Safety of pamidronate in patients with renal failure and hypercalcemia. *Clin Nephrol*. 1996; 45: 175–179,
17. Sellers E, Sharma A, Rodd C: The use of pamidronate in three children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1998;12: 778–781,
18. Miller PD: Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Osteoporos Rep* 2005: 3:5–12
19. Cunningham J: Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 223–234,
20. Areef I, Terri B, Sophie A. J, Steven R. C, Kristine E. E. The Effect of Raloxifene Treatment in Postmenopausal Women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 1 2008;9(7): 1430–1438
21. Miller PD, Schwartz EN, Chen P. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007;18:59–68
22. Whyte M “The long and the short of bone therapy”. *N Engl J Med* 2006;354 (8): 860–863
23. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65.
24. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, Ebeling PR, Franek E, Yang Y, Egbuna OI, Steven Boonen, Miller PD. The effects of denosumab on fracture and bone mineral density (BMD) by level of renal function. *J Bone Miner Res* in press.

DİYABETİK GEBEDE TEDAVİ PLANLAMASI

Dr. Gül GÜRSOY

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Diyabetes mellitus (DM) gebelik döneminin komplike olmasının en önemli nedenlerinden birisidir. Tüm gebeliklerin % 3-5'inde DM'un mevcut olduğu bildirilmekte olup, bu yüzdenin % 88'ini gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), % 8'ini tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), % 4'ünü tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) kapsamaktadır¹.

Gebelik insülin keşfinden önce % 45 ölümle sonlanırdı. Bu oran şimdilerde azalmış olmakla birlikte, DM kadınları gebelik öncesinde ve sırasında değişik şekillerde etkiler. Gebelik öncesi, diyabetle menarş yaşı gecikir, adet düzensizliği sıklıkla mevcut olup fertilité az da olsa etkilendir. Diyabetik annelerin bebekleri normal bebeklerden 2 kat daha fazla doğumda ciddi yaralanmalara, 3 kat daha fazla sezaryen doğuma, 4 kat daha fazla doğum sonrası yoğun bakım ünitesine alınma sıklığına maruz kalırlar. Oluşabilecek teratojenik değişikliklerden en önemlisi hiperglisemi olmak üzere, artmış serbest oksijen radikalleri, miyozitol ve araşidonik asit metabolizması bozuklukları, bazal membran anormallikleri ve çinko metabolizmasındaki değişiklikler sorumlu tutul-

maktadır.

DM ve gebelik ele alındığında aşağıdaki başlıklar değerlendirilmelidir:

- 1)Fötal morbidite
- 2)Perinatal morbidite
- 3)Perinatal mortalite
- 4)Maternal morbidite

1)Fötal morbidite:

Fötal morbidite; abortus, fötal malformasyonlar, büyümenin kısıtlanması ve hızlanması, polihidramnios, preterm doğum ve metabolik sendrom risklerini kapsar.

a) Abortus:

Spontan abortus genellikle hiperglisemi, uteroplazental yetersizliğin de dahil olduğu maternal vasküler hastalık ve muhtemelen immünolojik faktörlere bağlıdır. Abortus diyabetiklerde % 9-14 oranında görülmektedir. HbA1c % 11 üstünde olanlarda ve diyabet süresi 10 yılı aşanlarda bu oran %44'e çıkmaktadır².

b) Fötal malformasyonlar

Organogenez 8. haftaya kadar gerçekleştiğinden, daha önce görülen hiperglisemi

majör fetal malformasyonlara neden olmaktadır. Diyabeti olmayan gebeliklerde fetal malformasyon oranı % 1-2 iken, DM varlığında oran % 4.1-8.8' e çıkmaktadır. Renal agenezis, kaudal disgenezis sendromu, konjenital kalp hastalıkları ve nöral tüp defektleri gibi majör fetal malformasyonlar görülme sıklığı sağlıklı topluma göre diyabetiklerin bebeklerinde 2-8 kat fazladır³.

Sakral agenezis/kaudal displazi genel popülasyonda nadirdir. Maternal diyabetes ile yüksek oranda ilişkilidir, diyabet tüm vakaların %20'sini kapsar⁴. Diyabetik gebelikte artmış olan konjenital kalp hastalıkları; heterotaksi, Fallot tetralojisi, büyük damarların transpozisyonu, septal defektler, anormal pulmoner venöz dönüş ve sağ sol çıkış yolunda obstrüksiyon şeklinde sıralanabilir. Santral sinir sistemi defekteri; anensefali, spina bifida, ensefalosel, hidrosefali, anosya ve mikrosyayı kapsar. Ekstremitte eksiklikleri, ekstremitelerde fleksiyon kontraktürleri, vertebral anomaliler, hipospadias, ince barsak ve özellikle sol kolonda kısa kolon olmak üzere kolon anormallikleri ve orofasiyal defekler de artmıştır⁵.

Spina bifida sık rastlanılan bir patolojidir. DM dışında % 2, HbA1c % 8.5 altında olduğunda % 3.4, HbA1c % 8.5 üstünde olduğunda % 22.4 oranında raporlanmıştır⁶.

c) Büyümenin kısıtlanması

Özellikle T1DM'de görülür. Annenin

vasküler hastalığı ile ilişkilidir. Annede retinal ve renal vaskülopati ile kronik hipertansiyon varlığında risk artmaktadır.

d) Büyümenin hızlanması

GDM'de % 30, pregestasyonel DM de % 38 vakada görülür. Fötal obezite yani makrozomi; gestasyonel yaşa göre 90 persantil üstü veya 4000 gr üstü ağırlık olarak tanımlanmaktadır. DM'de %15-45 oranında görülmekte olup diyabetik olmayanlara göre sıklığı 3 kat daha fazladır⁷. Fötal makrozomi insidansı 2. saat kan şekeri >120mg/dL olduğunda % 20, >160mg/dL olduğunda % 35 olarak belirtilmektedir^{8,9}.

Makrozomi, doğum travmasına, özellikle de omuz çıkıklarına neden olması açısından önemlidir. Omuz çıkığı makrozomilerin 1/3'ünde görülür, brakiyal pleksus hasarlanmasına, klaviküler ve humeral kırıklara, perinatal asfeksiye, daha az sıklıkla sefalohematoma, subdural hematoma ve fasiyal paralizye neden olur, ayrıca sezaryen ihtiyacını artırır^{10,11}.

e) Polihidramnios

Polihidramnios yani aşırı amniyotik sıvı, özellikle kötü kontrollü diyabetik gebelerde ve büyük bebeklerde sıktır. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Polihidramnios anneye sıkıntı vereceği gibi fetal ölüm ve preterm doğum riski taşımaktadır¹².

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

f) Preterm doğum

Diyabetik gebelerde gerek spontan (Normal gebelere göre oran % 11/16) ve gerekse spontan olmayan preterm doğum (Normal gebelere göre oran % 3/22) siktir. Sebebi kesinleştirilememiş olmakla birlikte preeklampsi, kötüleşen nefropati, makrozomi, kötü glisemik kontrol suçlanmaktadır. Preterm doğum geç dönemde fetal ölüm ile ilişkili olup hyalin membran hastalığı siktir¹³.

g) Metabolik sendrom

Diyabetik ebebeynlere sahip bebeklerde diyabet geliştirme riski birkaç faktöre bağlıdır; diyabetin tipi (T1DM, T2DM, tip 2 poliglandüler otoimmün sendrom, 'maturity onset diabetes in young' (MODY), ırk ve yaşam tarzı. ADA'ya göre¹⁴;

□ T1DM'li bir babanın çocuğunun T1DM geliştirme riski 1/17'dir. Anne T1DM olup gebelik anında 25 yaştan küçükse risk 1/25, 25 yaştan büyükse 1/100'dür. Hastalıklı ebebeyn 11 yaşından önce diyabet geliştirmiş ise risk ikiye katlanmaktadır. Her iki ebebeyn T1DM'li ise bebeğin T1DM riski 1/4-10 arasındadır.

□ Tip 2 poliglandüler otoimmün sendroma sahip ebebeyn varlığında % 50 oranında bebekte aynı hastalık gelişmektedir.

□ Bebekte T2DM gelişme riski, 50 yaştan önce T2DM gelişen bir ebebeyn varsa

1/7, 50 yaştan sonra varsa 1/13'dür. T2DM hastasının anne olması halinde bebekte riskin arttığı belirtilmektedir. Her iki ebebeynde T2DM mevcut ise çocukta hastalığın gelişme oranı 1/2'dir.

Diyabetik gebelerin çocuklarında metabolik sendrom (MS) yani obezite, hipertansiyon, hiperlipemi ve glukoz intoleransı sıklığı diyabetik olmayan gebelerin çocuklarından daha fazladır. Bebeklerin anneleri GDM'li ise çocukta MS sıklığı 4 kat, pregastasyonel DM'li ise 2.5 kat artmaktadır¹⁵. Obezite, T1DM veya GDM'li anne çocuklarında normoglisemik annelerin çocuklarına oranla 2 kat daha fazla görülmüştür¹⁵. Ayrıca diabetik gebelerin çocuklarında 10-16 yaşlarında % 19.3 oranında glukoz intoleransı saptanmıştır.

2) Perinatal morbidite

Perinatal morbidite; hiperbilirubinemi, hipoglisemi, respiratuvar distres, transient takipne, hipokalsemi, kardiyomyopati ve polisitemi risklerini kapsar. Perinatal morbidite nedenlerinin diyabet tiplerine göre muhtemel yüzdeleri aşağıda verilmiştir^{10,11,16}.

3) Perinatal mortalite

İntrauterin bebek ölüm riski diyabetik anne bebeklerinde diyabetik olmayan anne bebeklerine göre 2 kat artmıştır. Diyabetin kötü regülasyonu, annede diyabetik nefropati varlığı, annenin sigara içiciliği,

%	Gestasyonel	T1DM	T2DM
Hiperbilirubinemi	29	55	44
Hipoglisemi	9	29	24
Res. Distres	3	8	4
Transient takipne	2	3	4
Hipokalsemi	1	4	1
Kardiyomyopati	1	2	1
Polisitemi	1	3	3

Res. Distres: Respiratuvar Distres

bebekte oluşan fötal makrozomi ve daha önceki gebelikte bebek ölümü perinatal mortalite riskinin 5 kat arttırmaktadır. Perinatal mortalite nedenleri arasında konjenital malformasyonlar, respiratuvar distres sendromu ve prematürite sayılmaktadır^{17,18}.

4) Maternal morbidite

Maternal morbidite nedenleri arasında nefropati, retinopati, nöropati, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve preeklampsi sayılabilir.

a) Diyabetik nefropati

Gebelik öncesinde serum kreatinini >3 mg/ml veya kreatinin klirensi <50ml/dak olanların % 40'ında gebelik sonrası kalıcı renal bozukluktan bahsedilmektedir. Daha az ciddi nefropatisi olanlar etkilenmezler. Annede nefropati mevcut olduğunda intrauterin gelişme geriliği 2 kat artmaktadır^{19,20}.

b) Diyabetik retinopati

Öncesinde retinopati olan gebelerde retinopatinin ilerleme riski % 5-25 olarak verilmektedir. Hamileliğin erken döneminde glisemik kontrolün hızlı gerçekleştirilmesiyle ilgisi belirlenmiştir. Daralmış ama patent olan küçük retinal damarların kapanmasından bahsedilmektedir. Doğum anındaki Valsalva manevrası sırasında aktif neovaskülarizasyon alanlarında kanama da bildirilmektedir. Aktif proliferatif retinopati varlığında hamileliğin ertelenmesi gerekir^{21,22}.

c) Diyabetik nöropati

Gebeliğin somatik veya otonomik nöropatiyi etkilemediği belirtilmesine rağmen etkilediği ile ilgili yayınlar az da olsa mevcuttur. Diyabetik nöropati tiplerinden gastroparezi hiperemezi artırabilir. Hipoglisemi farkındalığında azalma, idrar retansiyonu belirtilmektedir²³. Periferik nöropati nedeniyle karpal tünel sendromu alevlenebilir. Ayrıca gebeliğe karşı kardiyovasküler sistemde görülen uyum mekanizmaları diyabetik nöropati yüzünden etkilenmiş olabilir; kardiyak out-put ve kan volümünde olması gereken normal artışlar görülmeyebilir²⁴.

d) Hipertansiyon

Proteinürisi >190 mg/24 saat olan gebe-

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

lerde hipertansiyon sıklığı 3 kat artmaktadır. Annede hipertansiyon varlığı bebekte büyümenin kısıtlanması, preeklampsi, abrupsiyo plasenta ve maternal inme risklerini arttırmaktadır²⁵.

e) Kalp hastalığı

Diyabetik gebelerde miyokardiyal stresin, nefropati ve hipertansiyonu olan annelerde koroner kalp hastalığı riskinin arttığı bildirilmektedir. İlk 3 aydaki miyokard enfarktüsü medikal abortus endikasyonu olarak kabul edilmektedir. Son 3 ayda kalp yetmezliği gelişimi doğumun erkene alınmasına neden olmaktadır^{26,27}.

f) Preeklampsi

Diyabet yokluğunda preeklampsi riski yüzdesi % 8 iken varlığında bu oran % 12'e çıkar. Açlık kan şekeri (AKŞ) ile preeklampsi arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir. AKŞ <105 mg/dL iken preeklampsi yüzdesi 7.8, >105 mg/dL iken 13.8'dir. Ayrıca gebeliğinin başlangıcında 190mg/gün'den daha fazla proteinürisi olanlarda hipertansiyon ve preeklampsi riskinin çok yüksek olduğu bildirilmektedir²⁸. T1DM hastalarında düşük doz aspirin tedavisinin prekelampsi riskini azalttığı ispatlanmamış da olsa, hipertansiyon ve nefropati gibi diyabetle bağlantılı vasküler hastalık varlığında düşük doz aspirinin faydalı olabileceği düşünülmektedir²⁹.

Sonuç olarak, hem diyabetik gebenin hem de bebeğin sağlığı açısından diyabet bakım ve eğitimin konsepsiyon öncesi başlanması gerekmektedir. Bu nedenle kadınlarda gebelikle bağlantılı tedaviyi planlarken konuyu ikiye ayırmakta fayda vardır:

- Konsepsiyon öncesi,
- Konsepsiyon sonrası.

Konsepsiyon öncesi

Konsepsiyon öncesi en önemli konu ideal kan şekeri değerlerinin sağlanmasıdır. İdeal kan şekeri değeri açısından, HbA1c düzeyinin idealin en fazla %1'ini aşacak şekilde glisemik kontrolün sağlanması tavsiye edilmektedir. Bu HbA1c hedefinin seçilmesinin nedeni, normalden %1 fazla HbA1c değerlerine sahip gebelerde konjenital anomali ve düşük insidansının genel popülasyona eşit olmasıdır³⁰. Ayrıca, gebelikte nonoptimal HbA1c değerleri (\leq % 6.1), özellikle 3. trimesterde artmış preeklampsi riski ile bağlantılı bulunmuştur (31). Bununla birlikte bu glisemik kontrol düzeylerinde hipoglisemi riski de fazladır, sıkı diyabet kontrolünün fayda zarar açısından değerlendirmesinin yapılmadığını düşünenler de yok değildir.

HbA1c hamilelik dışında 8-12 haftalık kan şekeri regülasyonunu yansıtırken gebelerde bu süre daha kısadır, çünkü artmış yapım nedeniyle ortalama kırmızı küre yaşı azalmıştır. Ayrıca hemoliz, demir,

B12 ve folat eksikliklerinin tedavisinde olduğu gibi hızlı kırmızı küre döngüsü genç kırmızı küre oranını arttıracığından yanlış HbA1c düşüklüğüne sebep olabilir³².

İstenen AKŞ ve tokluk kan şekeri (TKŞ) değerlerinin konsepsiyon öncesi en aşağı 3 ay aşağıdaki şekilde olması gerektiği belirtilmektedir³³:

AKŞ	90-99 mg/dl
TKŞ (1. saat)	<140 mg/dl
TKŞ (2. saat)	120-127 mg/dl

Ayrıca kardiyovasküler, renal ve oftalmolojik durumun değerlendirilmesi ve nöral tüp defekti açısından konsepsiyon öncesi 1-5 mg/gün folik asit başlanması ve en aşağı 12. haftaya kadar devam edilmesi gerekmektedir³⁴.

Annenin sigarayı bırakması kesinlikle önerilmelidir. Sigara kullanımının, % 5 bebek ölümleri, % 10 erken doğum, % 30 gestasyonel yaşa göre küçük bebek riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35). Ayrıca sigara içimi ve sigaraya ikincil maruziyet; infertilite gibi, plasental abrupsiyo, preterm prematüre membran rüptürü ve plasenta previya risklerini de arttırmaktadır³⁶.

İnsülin başlanması gerekiyorsa değişik insülin rejimleri tavsiye edilmektedir, yemek öncesi 3 kez regüler ve gece veya sabah Nötral Protamin Hagedorn insülin

(NPH) şeklinde günde 4 doz veya günde 3 doz şeklinde bir tedavi rejimi planlanabilir (37). Günde 3 doz şeklinde bir tedavi planı aşağıda belirtilmiştir:

Toplam dozun 4/6 sı sabah

(2/3 NPH +1/3 regüler)

Toplam dozun 1/6 sı akşam

(1/2 NPH +1/2 regüler)

Toplam dozun 1/6 sı gece

(Tamamı NPH)

Konsepsiyon öncesi nefropati veya hipertansiyon için kullanılan angiotensin reseptör blokürleri (ARB) ve angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACE-İ) kesilmesi gerekir. Hipertansiyon için alfametil dopa, hidralazin ve nifedipinin kullanılabilceği belirtilmektedir.

Konsepsiyon sonrası

Konsepsiyon sonrası diyabetin ideal regülasyon değerleri Amerikan Diyabet Birliğine(ADA) göre şu şekilde olmalıdır³⁸:

Açlık, yatma zamanı ve gece boyu	60-99 mg/dl
Pik tokluk	100-129 mg/dl
HbA1c	< % 6

Diyabetin sıkı glisemik kontrolünün özellikle bebek üzerine etkileri belirgindir. Annenin ortalama glukoz konsantrasyonu <86 mg/dl olduğunda gestasyonel yaşa

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

göre büyük bebek doğurma ihtimali ortalama kan şekeri 87-105 mg/dl olanların yarısı, ortalama kan şekeri >106 mg/dl olanların dörtte biri kadardır³⁹.

Konsepsiyon sonrası tedavi, medikal nütrisyonel tedavi, egzersiz ve ilaç tedavisi prensiplerini içerir.

Medikal nütrisyonel tedavi

Medikal nütrisyonel tedavinin hedefleri; ögliseminin gerçekleştirilmesi, ketozisin engellenmesi, yeterli kilo alınımının sağlanması ve fetal iyilik halinin devamını kapsar.

Gebelik sırasındaki kalori ihtiyacı, gebe olmayan kadının günlük bazal ihtiyacından 300 kCal daha fazladır. Gebelerde kalori hesabı ideal vücut ağırlığına göre yapılmalıdır³³:

Vücut kikte indeksi	Gerekli kalori
<22	30-40 kCal/Kg
22-27	30-35 kCal/Kg
27-29	24-25 kCal/Kg
>30	12-15 kCal/Kg

Gebe ne kadar obez olursa olsun 20kCal/Kg altında bir beslenme planını tavsiye etmeyen yazarlar da vardır⁴⁰. Ketonemi ile bebeğin düşük IQ'su arasında korelasyon olup olmadığı tartışmalıdır.

Tedavi, gebelik sırasında kilo artışı ilk trimesterde 1.4-2.3 Kg/ay, ikinci, üçüncü trimesterde 0.5-0.9Kg/hafta olacak şekilde

toplam en fazla 11-16 Kg olarak planlanmalıdır. Diyetin içeriği konusu da tartışmalıdır, en sık taraftar bulan görüşe göre karbonhidrat oranı % 40, yağ oranı % 40, protein oranı % 20 olarak önerilmektedir⁴¹.

Öğünler 6 öğün (3 ana, 3 ara) şeklinde planlanmalıdır, obez kadınlarda ara öğünlerin atlanabileceği bildirilmektedir. Öğünlerin kalori dağılımı şöyledir:

- ❑ Kahvaltı: Total kalorisinin %10'unu kapsamalıdır. İnsülin rezistansının en fazla kahvaltıda olduğu kabul edildiğinden karbonhidrat içeriği kısıtlı olmalıdır.
- ❑ Öğle: Total kalorisinin %30'unu kapsamalıdır.
- ❑ Akşam: Total kalorisinin %30'unu kapsamalıdır.
- ❑ Ara öğünler: Geri kalan kaloriler; ki total kalorisinin ortalama %30 kadardır; ara öğünlere bölünür.
- ❑ Medikal nütrisyonel tedavide demir 18-30 mg/gün, folik asit 400-800mg/gün, kalsiyum 1200 mg/gün önerilmektedir⁴²⁻⁴⁵.

Gebelerde kullanılması halinde aspartam, sükraloz, sakarin, asesülfam potasyum ve steviosidin genel popülasyon ile kıyaslandığında daha yüksek doğum defekti risklerine sahip olduğu gösterilememiştir⁴⁶. Bir çalışmada gebe farelere yüksek doz sakarin kullanımı ile bebeklerde mesane kanseri saptanmış olup, başka çalışmalar-

da sakarin ile bu risk artışı belirlenmemiştir. Sakarin adultlarla kıyaslandığında fötüstän daha yavaş elimine olur⁴⁷. Bu nedenle bazı klinisyenler sakarin yerine diğer alternatiflerinin kullanımını tavsiye etmektedirler. FDA gebelik ve süt verimi sırasında aspartam kullanımının emin olduğunu açıklamıştır⁴⁷. Gerçi, metanol aspartamın bir son ürünüdür, fakat metanol birçok meyvanın da son ürünü olduğundan ve tüm bu kaynaklarda miktarı çok olduğundan gebelikte aspartamın emin olduğu belirtilmektedir.

Sağlık sorunu olmadan alınabilen ek gıdalar için kabul edilebilir günlük alım belirlenmiştir. Tatlandırıcılar bu limitin altındadır. Örneğin aspartam için kabul edilebilir günlük alım, 50mg/Kg/gün'dür. Örnek vermek gerekirse diyet kolanın 355ml'sinde 131 mg aspartam vardır. Kabul edilebilir günlük alım sakarin ve sukraloz için 5mg/Kg/gün, asesülfam potasyum için 15 mg/Kg/gün, steviosid için 4mg/Kg/gün'dür.

Kafein kolayca plasentayı geçer. Maternal kafein metabolizması gebelik sırasında belirgin olarak düşer, 3. trimesterde yarı ömrü 3 kat uzar. Kafeini metabolize edecek hepatik enzimlerin olgunlaşmamış olması nedeniyle fötus kafeini çok yavaş metabolize eder. Bu nedenle özellikle anne genetik olarak yavaş kafein metabolize edicisi olduğunda annenin kafein alımı düşük olsa bile uzamış fötal maruziyet

mevcut olacaktır. Sigara içicisi olduğunda annenin hızlanmış kafein metabolizmasına sahip olması ilginçtir⁴⁸.

Yüksek maternal kafein konsantrasyonunun, artmış fötal kalp hızı değişkenliği, düşük bazal kalp hızı, artmış fötal solunum aktivitesi, fötal ve plasental kan akımında değişiklikler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aşırı kafein alımı annede sirküle eden katekolaminleri arttırarak uteroplasental vazokonstriksiyona ve fötal hipoksiye neden olabilir. Ayrıca kafein homosistein seviyelerini arttırarak fötal büyüme ve gelişmeyi etkileyebilir⁴⁹⁻⁵⁰. Kafein alımının spontan abortus, erken doğum, konjenital anomali gelişimi ve fötal ölüm ile ilişkisi tam olarak gösterilememiştir⁵¹. Enteresan olarak prekonsepsiyonel orta derecede kahve alımının GDM gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir⁵². Tüm mevcut bilgiler ışığında gebe kalmayı düşünenler ve gebelerde kafein alımının günde 200 mg ile sınırlandırılması önerilmektedir⁵³.

Egzersiz

Diyabetik gebede egzersizin yapı taşları tam olarak belirlenmemiştir. T1DM hastasının gebeliği ile T2DM hastasının gebeliğinin farklıdır. T2DM primer olarak bozulmuş insülin klirensi hastalığıdır. Bu hastalarda insülinin periferik rezistansını azaltabilecek terapiler, ki bunlardan biri egzersizdir, insüline tercih edilir veya insüline

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

yardımcı olarak kullanılır. Bu nedenle zaten insülin alan T1DM hastalarında egzersizin faydaları açık değildir⁵⁴. Egzersiz diabeti daha labil hale getirip hipoglisemiye neden olabilir. Hamilelik öncesi egzersiz yapan hastaların hamilelik sırasında da egzersize devamı tavsiye edilir. Oturur pozisyonda kol egzersizleri, tempolu yürüyüş ve aerobik tavsiye edilen egzersiz çeşitleridir. Süresi ise haftanın 3 günü en az 15 dakika olarak belirtilmektedir. Kondisyonu iyi olmayan hastalarda ve gebelik öncesi egzersiz yapmayanlarda önerilmemelidir. Ayrıca; prematür eylem, kardiyak hastalık, vajinal kanama, plasenta previa, hipertansiyon,

anemi, intrauterin büyüme geriliği, malprezantasyon, aşırı obezite egzersiz kontrendikasyonları olarak sıralanmaktadır(55).

İlaç tedavisi

İlaç tedavisini belirlerken insülin, insülin pompası ve oral hipoglisemik ajanları ele almak gerekir.

i) İnsülin

İnsülin endikasyonları; AKŞ >105 mg/dL, TKŞ (1.saat) >155 mg/dL ve TKŞ (2.saat) >135 mg/dL olarak kabul edilmektedir. İnsülin ihtiyacı özellikle T1DM'de,

İlk trimestrde	(5 - 12 haftada)	0.7 U/ kg/gün
2. trimestrde	(12 - 26 haftada)	0.8 U/ kg/gün
3. trimestrde	(26 - 36 haftada)	0.9 U/ kg/gün
Termde	(36-40haftada)	1.0U/ kg/gün

olarak belirtilmektedir.

Gebeliğin ilk yarısında T1DM ve T2DM vakalarında insülin ihtiyacı genellikle benzerdir ama ikinci yarıdan sonra T2DM vakarında ihtiyaç T1DM'e göre daha hızla artmaktadır⁵⁶.

Değişik insülin rejimleri mevcuttur. 3 kez kısa etkili veya 3 kez kısa etkili + gece bazal insülin (Total insülinin %50'si) bunlardan birkaçıdır. 2 gün AKŞ >90mg/dL veya TKŞ >120 mg/dL ise doz artırılması önerilmektedir³⁷. AKŞ'e göre dozun ayarlanması için;

<60 (mg/dL) ise

totalin %3ü şeklinde azaltılması

61- 90 (mg/dL) ise

değişiklik yapılmaması

91-120 (mg/dL) ise

totalin %3'ü artırılması

>121(mg/dL) ise

totalin %6'sı artırılması tavsiye edilmektedir.

Antijenitesi düşük olan insülin preparatları insülin antikorlarının transplasental transportunu minimize eder. Ticari ola-

rak mevcut preparatlar arasında insan insülini en az immünojenik olandır. Üç hızlı etkili insülin analogu; lispro, aspart, glulusin immünojenite açısından insan regüler insülinine yakındır ama sadece lispro ve aspart insülinler gebelikte denemiştir. Plasentadan minimal transfer edildikleri ve teratogenez delili olmamaları açısından kabul edilebilir emniyete sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca bu ikisinin insan insülini ile kıyaslandığında, postprandial glisemik artışlar ve gecikmiş postpransial hipoglisemi açısından düşük riske sahip oldukları bildirilmiştir⁵⁷⁻⁵⁸.

Gebelikte uzun etkili analoglar; insülin glarjin ve detemir, ile ilgili çalışmalar çok azdır. Az sayıda çalışmada glarjinin her üç trimesterde kullanımı sonucunda maternal veya neonatal yan etki saptanmamıştır. İlk trimesterde kullanılan kadın sayısının nisbeten az olması nedeniyle konjenital malformasyonlar açısından ilacın emniyeti halen kesinleşmemiştir⁵⁹. Makrozomi insidansı, glarjin kullanımı ile azalmaktadır. Yirmi dört saat boyunca aktivitesinin sabit kalmasının bir dezavantaj olabileceği ve bu aktivite düzeyinin hem gündüz, hem gece bazal ihtiyaçları karşılamak için optimal olmayabileceği tartışılmaktadır. Ayrıca insülin analoglarıyla ilişkili kanser riski konusu da halen açıklığa kavuşmamıştır. NPH insülinin efektif ve emin olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur.

Sonuç olarak, lispro veya aspart insülin ile NPH insülinin gebelikte kullanımı, glarjin alan kullanan hastalarda NPH'a dönülmesi uygun gibi gözükmektedir.

ii) İnsülin pompası

İnsülin pompası ile iyi seçilmiş hastalarda başarılı sonuçlar alınmaktadır. Yapılan az sayıda çalışmada HbA1cdüzeyleri, anne ve bebek hipoglisemi, preterm doğum, makrozomi oranları ve sezaryen ihtiyaçları pompa kullanan ve kullanmayan hastalarda eşit bulunmuştur. Ayrıca ketozis, kataterle ilgili problemler ve pahalılık gibi sorunlardan bahsedilmektedir. Bu nedenle insülin pompa tavsiyesinin daha öncesinde pompa kullanan hastalara saklanması konusunda bir görüş mevcuttur⁶⁰.

iii) Oral hipoglisemik ajanlar

Oral hipoglisemik ajanların kullanımı; yeterli glisemik kontrol sağlayıp sağlamadıkları ve potansiyel fetal ve neonatal etkileri göz önüne alındığında henüz onaylanmış değildir⁶¹. Birinci jenerasyon sülfonilüreler; tolbutamid ve klorpropamid plasentayı geçerek fetal hiperinsülinemiye, dolayısıyla makrozomi ve uzamış neonatal hipoglisemiye neden olduklarından önerilmezler. Tiazolidindionlar konusunda yeterli bilgi yoktur⁶².

Gebelikte gliburid ve metformin kullanımına ait yayınlar mevcuttur, ama hepsi diyet ile regüle olmayan GDM'e aittir, Tip

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

2 DM vakalarında kullanımına ait çalışma yapılmamıştır. Oral antidiyabetiklerin kullanımı FDA ve ADA tarafından onaylanmamıştır. ‘American College of Obstetricians and Gynecologists’ kısıtlı olarak ve bireyselleştirerek oral antidiyabetiklerin kullanmasını tavsiye etmektedir. ‘National Institute for Health and Clinical Excellence? (NICE) sadece metforminin insüline alternatif olarak pregestasyonel diyabet vakalarında kullanılabileceğini belirtmektedir.

Gliburid, muhtemelen plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı için plasentadan minimal geçer. Kısa yarı ömüre ve hızlı klirensa sahiptir. Yapılan çok az sayıda araştırmada insülinle kıyaslandığında kan şekeri kontrolü ve emniyeti eşit bulunmuştur. Bununla birlikte 1. trimesterde tavsiye edilmemektedir. 2.5-5 mg ile başlanması ve 20 mg’ın aşılması belirtilmektedir. Süte geçmediğinden süt verirken alımının emin olduğu söylenmektedir. Gliburid, glisemik kontrolde %79-86 başarılı bulunmuştur. Başarısızlık; artmış anne yaşı, teşhis sırasında erken gestasyonel yaş, çoğul gebelik, geçirilmiş çok sayıda gebelik ve yüksek ortalama AKŞ’e bağlanmaktadır⁶³.

Metforminin, kord seviyeleri anne kanından yüksek saptanmıştır, plasentadan geçer ama emin olduğu yayınlanmıştır. Teratojenik olmadığı kabul edilmekle birlikte 1. trimestrden itibaren önerilmektedir.

Annede daha az kilo alımına neden olmaktadır. Bebekte uzun süreli etkisi araştırılmamıştır. Özellikle T2DM’de kullanılabileceği ama hastaya uyarılarak tavsiye edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Günde iki kez 500mg şeklinde başlanmakta, iki kez 850 mg ile devam edilmektedir. Sütle çocuğa az oranda geçmektedir. Metforminin, gliburid ile kıyaslamalı çalışmalarda glikoz regülasyonu ve yan etkileri açısından farklılık saptanmamıştır ama glisemik kontrol sağlanamayıp insüline geçilen hasta sayısı metforminde 2 kat daha fazladır⁶⁴.

Diyabetik gebelerde doğum:

Doğum zamanının tercihan 38. haftada vaginal yolla olması önerilmektedir. Pregestasyonal diyabetiklerde ise fötusun pulmoner maturasyonunu tamamlanmasının beklenmesi fikri öne çıkmaktadır.

Doğum şekline gelince; diyabet varlığı sezaryen için endikasyon değildir. 38. haftadan sonra makrozomi ve dolayısıyla omuz çıkığı riski olduğunda sezaryen yapılmalıdır.

Doğum sırasında GİK enfüzyonu yapılır ve orale geçinceye kadar GİK protokolü sürdürülür^{65, 66}.

GİK protokolü; 500ml %5 Dekstroz +10 IU kısa etkili insülin+10 mmol (%7.5 luk) 1 amp KCl şeklindedir. Enfüzyonun hızı şöyle ayarlanır:

<u>KŞ (mg/dl)</u>	<u>İnf Hızı (ml/saat)</u>
>=280	140
279-220	120
219-180	100
179-120	80
119- 80	60

<80 İnfüzyona 2 saat ara verilir.

Sezaryen planlanıyorsa operasyonun yapılacağı sabaha kadar akşamki tedavilere; gece orta etkili insülin, oral antidiyabetikler veya sabaha kadarki pompa tedavilerine devam edilir. Hasta gece uzun etkili insülin tedavisi alıyorsa doz yarıya indirilir. Sabah insülin veya oral antidiyabetik dozu atlanır ve hastaya oral hiçbir şey verilmez. Bununla birlikte operasyon öğleden sonraya kalacaksa ketozu önlemek için %5 dekstroz ile sabah orta etkili insülin dozunun üçte biri verilir. Glukoz seviyeleri takip edilir, hiperglisemi saptanırsa kısa etkili insülin yapılabilir. Yara infeksiyonunu minimize etmek, annede metabolik komplikasyonlara ve neonatal hipoglisemiye engel olmak için operasyon sırasında hiperglisemiden kaçınmak gerekir. Kan şekeri stabil olana kadar (70-150 mg/dl) 2 saatte bir postoperatif glukoz seviyeleri monitorize edilmelidir⁶⁷. İntravenöz hidrasyon olarak, umbilikal kord PH'sını düşürüp neonatal hipoglisemiye neden olabileceğinden büyük miktarda glukoz veriliminden kaçınmak gerekir, izotonik sıvı tercih edilmelidir.

Postpartum Peryod

Plasentanın çıkımından sonra, gebeliği karakterize eden insülin rezistan durum ortadan kalkar. Özellikle pregastasyonel DM vakalarında insülin ihtiyacı azalacağından kan şekeri yakından takip edilmelidir. Aşırı insülininden kaçınmak açısından ilk 24- 48 saate 140-160 mg/dl kan şekeri sağlanacak şekilde kısa etkili insülin tavsiye edilir. Vajinal doğum yapan ve oral alabilecek T1DM hastalarında prepartum uzun etkili (Ör glarjin) veya orta etkili insülin (NPH) dozunun 1/2-1/3'ü uygun olacaktır. Kısa etkili öğün öncesi dozlar da aynı oranda azaltılmalıdır⁶⁵.

T2DM hastaları genellikle ilk 24-48 saatte insüline ihtiyaç duymazlar. İnsülin ihtiyacı varsa ve hasta oral alabiliyorlarsa postpartum ağırlığa göre 0.6Ü/Kg insülin başlanır. Metformin ve gliburidin de kullanılabilir⁶⁶.

GDM'li kadınlarda AKŞ 126 mg/dl altında ise diyet, egzersize devam etmeleri ve diyabeti önlemek için sağlıklı bir kiloda kalmaları önerilir. 6-10 hafta sonra 75 gr ile oral glukoz tolerans testi yapılır. Bu test normal olsa bile yılda 1 kez kan şekerinin bakılması önerilmektedir.

Laktasyon

Tüm DM hastalarında, anne ve bebek açısından faydaları göz önüne alınarak en kısa zamanda laktasyon başlatılmalıdır. Süt verilmesi günde ek 500 kCal gerektirir.

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

Bu miktarın 100 gr karbonhidrat, 20 gr protein şeklinde olması önerilir. Laktasyon sırasında yüksek metabolik ihtiyaç nedeniyle kan şekeri hızla düşebilir, bu yüzden özellikle T1DM hastaların kan şekeri monitorizasyonu önemlidir⁶⁸⁻⁶⁹.

Kaynaklar

1. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, et al. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988. *Diabetes Care* 1995; 18:1029.
2. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, et al. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1113.
3. Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17:127.
4. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006; 333:177.
5. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:237.e1.
6. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990; 85:1.
7. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM. Secular trends in cesarean delivery rates among macrosomic deliveries in the United States, 1989 to 2002. *J Perinatol* 2005; 25:569.
8. Rey E, Attié C, Bonin A. The effects of first-trimester diabetes control on the incidence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:202.
9. Gold AE, Reilly R, Little J, Walker JD. The effect of glycemic control in the pre-conception period and early pregnancy on birth weight in women with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:535.
10. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:249.
11. Michael Weindling A. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14:111.
12. Idris N, Wong SF, Thomae M, et al. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:338.
13. Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, et al. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1520.
14. www.diabetes.org/genetics.jsp (accessed June 28, 2006).
15. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2464.
16. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011; 127:575.
17. Johnstone FD, Lindsay RS, Steel J. Type 1 diabetes and pregnancy: trends in birth weight over 40 years at a single clinic. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1297.
18. Weintrob N, Karp M, Hod M. Short- and long-range complications in offspring of di-

- abetic mothers. *J Diabetes Complications* 1996; 10:294.
19. Ekblom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, et al. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001; 24:1739.
 20. Khoury JC, Miodovnik M, LeMasters G, Sibai B. Pregnancy outcome and progression of diabetic nephropathy. What's next? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11:238.
 21. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995; 18:631.
 22. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341:1306.
 23. Lapolla A, Cardone C, Negrin P, et al. Pregnancy does not induce or worsen retinal and peripheral nerve dysfunction in insulin-dependent diabetic women. *J Diabetes Complications* 1998; 12:74.
 24. Mabie WC. Peripheral neuropathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48:57.
 25. Leguizamón GF, Zeff NP, Fernández A. Hypertension and the pregnancy complicated by diabetes. *Curr Diab Rep* 2006; 6:297.
 26. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643.
 27. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003; 46:760.
 28. Temple RC, Aldridge V, Stanley K, Murphy HR. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes. *BJOG* 2006; 113:1329.
 29. Dekker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:214.
 30. American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1:S76.
 31. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes Care* 2011; 34:1683.
 32. Gandhi RA, Brown J, Simm A, et al. HbA1c during pregnancy: its relationship to meal related glycaemia and neonatal birth weight in patients with diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138:45.
 33. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105:675.
 34. U.S. Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150:626.
 35. Heffner LJ, Sherman CB, Speizer FE, Weiss ST. Clinical and environmental predictors of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1993; 81:750.
 36. Tong VT, Jones JR, Dietz PM, et al. Trends in smoking before, during, and after pregnancy - Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 31 sites, 2000-2005. *MMWR Surveill Summ* 2009; 58:1.
 37. Jovanovic L, Peterson CM. Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient. *Diabetes Care* 1982; 5 Suppl 1:24.
 38. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care*

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

- re 2009; 32 Suppl 1:S13.
39. Langer O, Mazze R. The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1478.
 40. Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, et al. Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. *Obstet Gynecol* 2008; 112:1007.
 41. Modern Management of the Pregnant Diabetic Woman. The American Diabetes Association. Fourth Edition, 2001.
 42. Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD004736.
 43. Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, et al. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:512.
 44. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, et al. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD007079.
 45. U.S. Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150:626.
 46. Cohen-Addad N, Chatterjee M, Bekersky I, Blumenthal HP. In utero-exposure to saccharin: a threat? *Cancer Lett* 1986; 32:151.
 47. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, et al. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 35:S1.
 48. Grosso LM, Bracken MB. Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol* 2005; 15:460.
 49. Tsubouchi H, Shimoya K, Hayashi S, et al. Effect of coffee intake on blood flow and maternal stress during the third trimester of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 92:19.
 50. Kirkinen P, Jouppila P, Koivula A, et al. The effect of caffeine on placental and fetal blood flow in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:939.
 51. Ford RP, Schluter PJ, Mitchell EA, et al. Heavy caffeine intake in pregnancy and sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group. *Arch Dis Child* 1998; 78:9.
 52. Adeney KL, Williams MA, Schiff MA, et al. Coffee consumption and the risk of gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:161.
 53. Health Canada's new recommendations of caffeine intake. Available at <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/food-aliment/caffeine-eng.php#h>. (Accessed on July 6, 2009).
 54. Ceysens G, Rouiller D, Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD004225.
 55. Carpenter MW. The role of exercise in pregnant women with diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:56.
 56. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, et al. Pregestational diabetes: insulin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:616.
 57. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, et al. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 2005; 22:803.
 58. 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.
 59. Egerman RS, Ramsey RD, Kao LW, et al. Perinatal outcomes in pregnancies managed with antenatal insulin glargine. *Am J Perinatol* 2009; 26:591.
 60. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs

Diyabetik Gebede Tedavi Planlaması

- intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:447
61. Garcia-Bournissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:303.
 62. Kalyoncu NI, Yaris F, Ulku C, et al. A case of rosiglitazone exposure in the second trimester of pregnancy. *Reprod Toxicol* 2005; 19:563.
 63. Koren G. Glyburide and fetal safety; transplacental pharmacokinetic considerations. *Reprod Toxicol* 2001; 15:227.
 64. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000; 17:507.
 65. Gabbe SG, Carpenter LB, Garrison EA. New strategies for glucose control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50:1014.
 66. Lepercq J, Abbou H, Agostini C, et al. A standardized protocol to achieve normoglycaemia during labour and delivery in women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34:33.
 67. Gabbe SG, Carpenter LB, Garrison EA. New strategies for glucose control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50:1014.
 68. Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, et al. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1437.
 69. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, et al. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care* 2005; 28:1851.

KARBONHİDRAT METABOLİZMA BOZUKLUĞUNDA HESAPLANAN A1C' NİN ÖNEMİ

Emine KARTAL, Şevki ÇETİNKALP, Ilgın Yıldırım ŞİMŞİR, Ahmet
Gökhan ÖZGEN, Lütfiye Füsun SAYGILI, Candeğer YILMAZ
*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD, İzmir*

GİRİŞ VE AMAÇ

Amerikan Diyabet Derneği 2010 yılında diyabet tanısı için birincil test olarak hemoglobin A1c (HbA1c)'nin kullanılmasını önerdi ve A1c \geq %6.5 diyabet, A1c % 5.7–6.4 prediyyabet olarak tanımladı. Çalışmamızda diyabet riski yüksek olan karbonhidrat metabolizma bozukluklarında, hesaplanan A1c'nin önemini, diyabet ve prediyyabet tanısı için HbA1c sensitivitesini ve spesifitesini araştırdık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

2010 Temmuz-Aralık ayları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Laboratuvarında 75 gram oral glukoz tolerans testi(OGTT) yapılan hastalar içinden randomize olarak 138 hasta seçildi. OGTT sırasında ölçülen 0. Saat ve 2. Saat kan şekerlerinin ortalaması ile A1c hesaplandı (ADAG, Ortalama glukoz= $28.7 \times A1C - 46.7$). DM, IGT ve IFG tanısında hesaplanan HbA1c'nin sensitivitesini ve spesifitesini araştırdık.

BULGULAR

OGTT sonuçlarına göre; 39 hasta normal, 40 hasta DM, 38 hasta IGT, 10 hasta IFG, 11 hasta IGT ve IFG tanısı aldı. DM tanısı alan hastaların ortalama A1c değeri= % 7.15 (%6.5-11), IGT tanısı alan hastaların ortalama A1c değeri=%5.8 (%5.4-6.6), IFG tanısı alan hastaların ortalama A1c değeri=%5.65 (%5-5.9), IGT ve IFG tanısı olan hastaların ortalama A1c değeri= %6.4 (%5.8-6.9) olarak hesaplandı.

SONUÇLAR

DM tanısı için A1c değeri \geq %6.5 kabul edildiğinde, sensitivite ve spesifite değeri yüksek bir tanı testi olarak kullanılabilir. IGT, IFG tanısı için ise HbA1c değeri: %5.7-6.4 kabul edildiğinde, IGT için daha spesifik, fakat IFG için spesifitesi düşüktür. DM tanısı için A1c sensitiv ve spesifik bir test olmakla beraber, IGT ve IFG gibi diğer karbonhidrat metabolizma bozukluklarının tanısında sensitivite ve spesifite değeri düşük bir testir.

GİRİŞ-AMAÇ:

Uzun zamandır diyabetes mellitus(DM) tanı testi olarak açlık plazma glukozu(APG) ve oral glukoz tolerans testi(OGTT) kullanılmaktadır. APG ve OGTT bir günlük ölçümü göstermekte ve DM tanısı için her iki testte bir biri ile konfirme edilmesi gerekmektedir. Akut stres durumlarında endogen glukoz üretimi artışı ve insülin direnci geliştiği için APG yükselir. Ekzersizde ise glukoz kul-

lanımını artırdığı için APG düşük saptanır. DM ise kronik ve komplike bir hastalıktır. Plazma glikolize hemoglobini (HbA1c) ise ortalama üç aylık kan şekeri ni yansıtmaktadır ve akut olaylardan etkilenmemektedir. APG ölçümü için ortalama 8 saatlik bir açlık dönemi gerekmekte iken HbA1c ölçümü açlık ve tokluk fark etmeksizin yapılabilir¹. Amerikan diyabet derneği(ADA) yakın bir zamanda, DM birincil tanı testi olarak HbA1c'nin kullanıl-

Karbonhidrat Metabolizması Bozukluğunda Hesaplanan A1C'nin Önemi

masını önerdi ve HbA1c? % 6,5 DM, HbA1c % 5.7-6.4 prediyabet ve HbA1c ≤ %5.7 normal olarak tanımladı². Ancak tüm dünyada kullanılan HbA1c ölçümü için standartize yöntemler kullanılmamakta ve HbA1c'nin tanı değeri anemi, hemoglobinopati, renal yetmezlik, ileri yaş ve etnik grup farklılıklarında düşmektedir³. Çalışmamızda diyabet riski yüksek olan karbonhidrat metabolizma bozukluklarında, hesaplanan HbA1c'nin önemini, diyabet ve prediyabet tanısı için HbA1c sensitivitesini ve spesifitesini araştırmayı hedefledik.

YÖNTEM-GEREÇLER

2010 Temmuz-Aralık ayları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji laboratuvarında 75 gram OGTT yapılan hastalar içinden randomize olarak 138 hasta seçildi. OGTT sırasında ölçülen 0. Saat ve 2. Saat kan şekerlerinin ortalaması ile A1c hesaplandı (ADAG, Ortalama glukoz= $28.7 \times A1C - 46.7$). OGTT sonuçları ADA kriterlerine göre yorumlandı².

1. APG ≥ 126 mg/dl ve OGTT 2. saat glukozu ≥ 200 mg/dl DM olarak tanımlandı,
 2. APG < 100 mg/dl, OGTT 2. saat glukozu 140 – 199 mg/dl arası bozulmuş glukoz toleransı(IGT) olarak tanımlandı,
 3. APG 100 – 125 mg/dl arası ve OGTT 2. saat glukozu < 140 mg/dl bozulmuş açlık glukozu(IFG) olarak tanımlandı.
- DM, IGT ve IFG tanısında hesaplanan HbA1c'nin sensitivitesini ve spesifitesini araştırdık.

İSTATİKSEL ANALİZ

İstatiksel analiz SPSS versiyon 14 kullanılarak yapıldı. Receiver operating curve(ROC) analizi HbA1c'nin DM tanısın-

da sensitivite ve spesifitesi değerlendirildi. Chi-square test ve student t yesti ile istatikselsel anlam değerlendirildi. Tüm istatikselsel değerlendirmelerde p değeri < 0.05 istatikselsel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Randomize olarak 20-75 yaş arasında 138 hasta seçildi. Hastaların yaş ortalaması; 46.7 ± 12.14 , 60 (%43.5) kadın, 78(%56.5) erkek, beden kitle indeksi(BMI); 28.7 ± 4.2 kg/m². Hastaların OGTT sonuçları ADA kriterlerine göre yorumlandı; 39 (%28.3) hasta normal, 40 (%28.9) hasta DM, 38 (%27.6) hasta IGT, 10 (%7.2) hasta IFG, 11 (%8) hasta IGT ve IFG tanısı aldı. Hastaların genel karakteristik özellikleri Tablo 1 de yer almaktadır. Hastaların genel karakteristik özellikleri açısından gruplar bir biri ile kıyaslandığında aralarında istatikselsel olarak anlamlı fark yoktu.

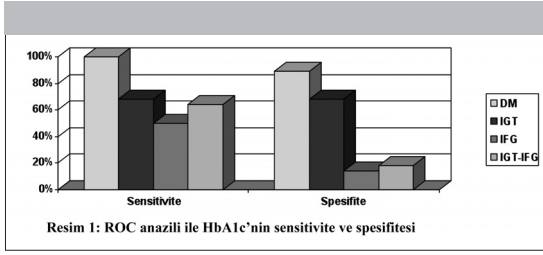
	Normal OGTT	DM	IGT	IFG	IGT ve IFG
N	39(%28.3)	40(%28.9)	38(%27.6)	10(%7.2)	11(%8)
YAŞ	45.4±11.2	47.8±14.6	46.4±13.4	46.8±11.6	47.1±9.9
KADIN	17(%43.6)	18(%45)	16(%42.1)	4(%40)	5(%45.5)
BMI	27.4±3.9	29.7±4.2	28.9±4.3	28.4±4.1	29.1±4.1

Tablo 1:Hastaların genel özellikleri

DM tanısı alan hastaların ortalama A1c değeri= %7.15 (%6.5-11), IGT tanısı alan hastaların ortalama A1c değeri=%5.8 (%5.4-6.6), IFG tanısı alan hastaların ortalama A1c değeri=%5.65 (%5-5.9), IGT ve IFG tanısı alan hastaların ortalama A1c değeri= %6.4 (%5.8-6.9) olarak hesaplandı.

ROC analizi ile HbA1c'nin tüm grupların sensitivite ve spesifitesi değerlendirildiğinde, DM (HbA1c \geq %6,5) için sensitivitesi % 100, spesifitesi % 89.9, IGT (HbA1c % 5.7-6.4) için sensitivitesi %68

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012



spesifitesi %68, IFG (HbA1c %5.7-6.4) için sensitivitesi %50, spesifitesi % 14, IGT ve IFG (HbA1c %5.7-6.4) için sensitivitesi %64, spesifitesi %18 olarak saptandı. (Resim 1)

TARTIŞMA

Bu çalışmada, karbonhidrat metabolizma bozukluklarının tanısında hesaplanan HbA1c'nin sensitivite ve spesifitesi araştırıldı. Tek başına HbA1c DM tanısı için sensitivite %100 ve spesifite %89.9 iken prediyabet tanısı için sensitivite %60.7 ve spesifite %33.3. Daha önce yapılan çalışmalarda DM tanısı için HbA1c sensitivitesi %44 iken prediyabet tanısı için sensitivitesi %29^{4,5,6}. Ulusal sağlık ve beslenme çalışmasının (NHANES), HbA1c'nin DM tanısı için sensitivite %44 ve spesifite %99 saptanmış⁷. Bizim çalışmamız ile diğer çalışmalar sonuçlarının farklı çıkmasının nedeni daha önceki çalışmalarda HbA1c laboratuvar yöntemi ile ölçülmüş iken biz OGTT sonuçlarının ortalamasına göre hesaplanan HbA1c'yi kullanmamız olabilir.

Özet olarak HbA1c, DM tanısı için sensi-

tivite ve spesifite değeri yüksek iken prediyabet tanısı için, sensitivite ve spesifite değeri daha düşüktür.

Çalışmanın kısıtlılıkları; çalışmanın tek bir merkezde yapılması, hasta sayısının az olması ve kullanılan HbA1c'nin OGTT sonuçlarının ortalamasına göre hesaplanması. OGTT sonuçlarına göre hesaplanan HbA1c ile laboratuvar ortamında ölçülen HbA1c değerlerini kıyaslayan yeni çalışmalara ihtiyaç var.

KAYNAKLAR

1. Diabetes Care, Volume 34, Supplement 2, May 2011. Enzo Bonora, Jaakko Tuomilehto. The Pros and Cons of Diagnosing Diabetes With A1C
2. American Diabetes Association (2010) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 33(Suppl 1):S62-S69
3. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Twombly JG, Narayan KM, Koch DD, Phillips LS 2010 Glucoseindependent, Black-White differences in hemoglobinA1C levels. Ann Intern Med 152:770-777.
4. Olson DE, Rhee MK, Herrick K, Ziemer DC, Twombly JG, Phillips LS 2010 Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. Diabetes Care 33:2184-2189
5. 2010 A1C and diabetes diagnosis among Filipino Americans, Japanese Americans and Native Hawaiians. Diabetes Care 33:2626-2628
6. 2010 A1C and diabetes diagnosis: the Rancho Bernardo Study. Diabetes Care 33:101-103
7. Buell C, Kermah D, Davidson MB. Utility of A1C for diabetes screening in the 1999-2004 NHANES population. Diabetes Care 2007; 30:2233-2235

SİRTUİNLERİN METABOLİK REGÜLASYONDAKİ ROLÜ

Hatice ÖZİŞİK, Iğın Yıldırım ŞİMŞİR, Şevki ÇETİNKALP

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Sirtuin proteinleri, NAD (Nicotinamide adenine dinucleotide) bağımlı protein deasetilazların evrimsel olarak korunmuş ailesidir¹. Mayalarda ve diğer alt türlerde yaşam süresinin anahtar düzenleyicisi olarak ortaya çıkan gen-susturucu proteinlerdir. Memelilerde sirtuin homologlarının ortaya konması hücre yaşamı, metabolizması ve apoptozisi ile bağlantılı birçok biyolojik aktivitenin yeniden tanımlanmasını sağlamıştır. Aynı zamanda bu alan yeni ilaç keşfine yönelik çabaları teşvik etmektedir. Bu makalenin amacı, memeli sirtuin ailesinin en karakterize üyesi olan sirtuin 1'in olası farmakolojik etkilerini, glikoz ve yağ metabolizmasındaki biyolojik fonksiyonlarını gözden geçirmektir.

Memelilerde maya Sir2 (silent information regulator2) proteininin sirtuin 1-7 (SIRT 1-7) olarak 7 homologu tanımlanmıştır. Bu izoformlar subelüler lokalizasyon, aminoterminal ve karboksiterminal protein sıraları olarak farklılık göstermektedir. Sirtuinlerin bir çoğu (SIRT 1,2,3,5) protein substratlarından lizin parçalarını deasetile eder. Bu asetilasyon reaksiyonu NAD'a ihtiyaç duyar². Bu reaksiyon deasetile olan proteinler üretir (NAM [nicotinamide] ve O-acetyl-Adenosine diphosphate -ribose) (4). SIRT 4 ve SIRT 6 NAD'ı donör olarak kullanarak protein substratlarının ADP-ribozilasyonuna aracılık eder³.

SIRT 1, 3, 4, 5 mitokondrial fonksiyonu regüle eder. SIRT 1 iskelet kası, kahve-

rengi yağ dokusu, koroner arter endotel hücreleri, renal proksimal tübül hücrelerinde mitokondrial biyogenezi regüle eder. Mitokondrial biyogenez proliferator-activated receptor-coactivator1a (PGC1a) ve peroxisome proliferator activated receptor a (PPARa) aracılığı ile olur. SIRT 3,4,5 mitokondride bulunmaktadır⁵.

SIRT 3'ün deasetile olması çeşitli mitokondrial matrix proteinlerini stimule eder. SIRT 3 complex 1 subunitinin deasetilasyonunu, mitokondrial elektron transportunu artırarak yapar. SIRT 3 olmayan farelerde kalp, karaciğer ve böbrekte bazal enerji seviyelerinde %50'den fazla azalma gösterilmiştir.

SIRT 4 mitokondrial glutamat dehidrogenazın ADP-ribozilasyonu sayesinde pankreastaki beta hücrelerinden glukoz ve aminoasitle indüklenen insülin salınımını inhibe eder.

SIRT 5 mitokondrideki üre siklusunun başlangıç basamağı olan carbomoiil fosfat sentetaz 1(CPS1)'in deasetilasyonunu stimule eder. SIRT 5'i olmayan fareler CPS1 aktivitesini artıramadığı için açlık sırasında kan amonyak düzeylerinde artış olur.

Nutrisyonel durumlarda SIRT 1 aktivitesi ile ilgili olarak, kalori kısıtlanmasının ve açlığın memelilerde birçok dokuda SIRT 1 proteininin etkisini artırdığı bilinmektedir. SIRT 1 ekspresyonu açlıkta forkhead transkripsiyon faktörü olan FoxO3A ve p53 den oluşan protein kompleksi tarafından artırılır. Açlıkta NAD

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

konsantrasyonları karaciğer ve iskelet kası hücrelerinde artış gösterirken, SIRT 1 enzim aktivitesinde de artış gösterilmiştir. NAD/NADH (Nikotinamid adenin dinükleotit indirgenmiş hali) oranındaki artış SIRT 1 aracılıklı iskelet kasında gen ekspresyonunda inhibisyona yol açmaktadır. Kalori kısıtlama, NAD konsantrasyonunu etkilemez ancak NADH konsantrasyonunu azaltır. Kalori kısıtlama ve açlık mayalarda NADH konsantrasyonunu modüle etmesine rağmen memelilerde etkisi yoktur. Bu nedenle NAD/NADH oranındaki artış mayalarda kalori kısıtlanması durumunda maya yaşam ömrünü uzatmaktadır.

Sirkadyen ritmin SIRT 1 ile düzenlenmesinde CLOCK ve BLAM-1 proteinleri suprakiazmatik nucleus ve periferik dokularda sirkadyen gen ekspresyonunun kontrolünü sağlayan heterodimerik transkripsiyon faktörlerini oluşturur(7). SIRT 1 sirkadyen düzenleyiciler olan CLOCK-BLAM1 kromatin kompleksine bağlanır. SIRT 1 aktivitesinin inhibisyonu sirkadyen siklusta ve BLAM1'in asetilasyonunda bozukluğa yol açar. BLAM1'in SIRT 1 bağımlı deasetilasyonu NAD aracılığı ile artırılır⁸. Sonuç olarak, SIRT 1 sirkadyen ritmi NAD bağımlılığı ile etkilemektedir. Azalmış besin alımının hipotalamik nöronlarla değil normal SIRT 1 mRNA seviyesi ile ve buna eşlik eden yağ kitlesinde ve plazma leptin seviyesinde azalmayla ilgili olduğu gösterilmiştir. SIRT 1 geni ile ilişkili olan genetik varyasyonların obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

SIRT 1 karaciğerde, iskelet kasında, yağ dokusunda ya katabolizmasını stimüle eder. SIRT 1 ters kolesterol transportunu stimüle eder. SIRT 1 yağ ve kolesterol katabolizmasını indüklemekte ve açlık sırasında düzenlemektedir. Açlık karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda SIRT 1 pro-

tein ekspresyonunu artırır. Açlık yine bu dokularda NAD seviyelerini artırarak SIRT 1 enzim aktivitesinde artışa da yol açar. AMPK (Adenosine monophosphate-activated protein kinase), glukoz yokluğunda iskelet kaslarında cevap olarak NAMPT'yi (memelilerde NAD kurtarma yolunda hız sınırlayıcı enzim) aktive eder. Açlıkta AMPK aktivitesi arttığı için bu durum aynı zamanda iskelet kasında NAD seviyesindeki artışı açıklar. SIRT 1, ters kolesterol transportunda ve kolesterol safra asidi ekskresyonunda kullanılan nükleer reseptör LXRA'yı aktive eder. SIRT 1 lipogenezi inhibe eder ve PPAR gammayı bloke ederek adipositlerden serbest yağ asidi salınımını stimüle eder. SIRT 1 yağ asidi oksidasyonunu, mitokondrial biyogenezi, kas, yağ ve kc hücrelerinde enerji dağılımını düzenler. Bu durum SIRT 1'in PPRalfayı direkt ve indirekt aktivasyonunu ve AMPK'nın da SIRT 1 aracılıklı adiponektin sentezini de içerir¹⁰.

SIRT 1 aracılı glukoz metabolizmasının regülasyonu ile ilgili olarak; SIRT 1 insülin duyarlılığını artırır, hepatik glukoneogenezi artırır, glukozla indüklenen pankreatik insülin sekresyonunu artırır, glukoz homeostasisini korur. Açlık SIRT 1 protein ekspresyonunu artırır, SIRT 1 enzim aktivitesinde de artışa yol açarak karaciğerde NAD konsantrasyonlarını artırır. SIRT geç açlık durumunda hepatik glukoneogenezi devam ettirir, karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülin sinyallerini düzenler. Bunu protein tirozin fosfatase 1B (PTP1B) seviyesini azaltarak ve plazma adiponektin seviyelerini artırarak sağlar. SIRT 1 mitokondrial uncoupling 2 proteinin (UCP2) ekspresyonunu bloke ederek pankreatik beta hücrelerinden glukozla indüklenen insülin sekresyonunu uyarır⁹.

Resveratrol ve SIRT1720'nin hayvan mo-

dellerinde test edilerek sirtuini artıran ilaçlar olarak kesin metabolik yararlar sağladığı gösterilmiştir⁶. Resveratrol'un SIRT 1'in stimülasyonunu sağlayan AMPK (AMP-activated protein kinase) aktivasyonu enerji tüketimi, insülin duyarlılığı, glukoz toleransı, fiziksel dayanıklılık üzerine etkisi olduğu bildirilmiştir. SRT1720 ise, 100 mg/kg oral dozda diyabetik hayvan modelinde mitokondriyal kitleyi artırmıştır. Sirtuini inhibe eden bileşiklerin nörodejenerasyon, kanser ve HIV transkripsiyonuna karşı etkili olduğu gösterilmiştir. İlk tanımlanan sirtuin inhibitörleri sirtinol ve splito-misindir.

Sonuç olarak NAD bağımlı deasetilaz SIRT 1, beslenme ihtiyacına cevap olarak enerji homeostasisini koruyan evrimsel olarak korunan eski bir metabolik sensördür. SIRT 1 regülasyonu üzerine olan çalışmaların çoğu açlık ve kalori kısıtlamasının birçok dokuda SIRT 1 aktivitesini başlattığını göstermiştir. Açlık durumunda SIRT 1 yağ ve kolesterol katabolizmasını düzenler. Tokluk durumunda SIRT 1 glukoz düşürücü etkiye sahiptir, insülin direnci ve diyabetik durumlarda glukoz dengesini sağlar⁹. Yeni yapılan bazı çalışmalarda sirtuinin anti-aging üzerine olan etkisi vurgulanmıştır. Bu durumla ilgili olarak alzheimer, hungtington gibi nörolojik hastalıklar ve diyabette yeni ilaçların keşfi için çalışılmaktadır. Sirtuinler aynı zamanda yeni cilt bakım malzemelerinde anti-aging olarak kullanılmaktadır.

Olay mitokondri ve sirtuin olunca konu oldukça yeni ve karmaşık gözüküyor. Ancak SIRT 1'in terapötik değerini anlamak, spesifik ve daha potent kimyasal analoglar tanımlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulacağı kesin.

Kaynaklar

1. Imai,S. et al. Sir2:an NAD-dependent histone deacetylase that connects chromatin silencing,metabolism,and aging. Cold Spring-Harb.Symp.Quant.Biol 2000; 65: 297-302
2. Landry,J. et al. The silencing protein SIR2 and its homologs are NAD- dependent protein deacetylases. Proc. Natl.Acad.Sci 2000, 97: 5807-5811
3. Smith,J.S. et al. Aphylogenetically conserved NAD+-dependent protein deacetylase activity in the Sir2 protein family. Proc. Natl.Acad.Sci 2000, 97: 6658-6663
4. Imai,S. et al. Transcriptional silencing and longevity proteinSir2 is an NAD- dependent histonedeaacetylase. Nature 2000,403: 795-800
5. Imai,S.andGuarente,LTen years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases: implications for metabolic diseases. Trends Pharmacol.Sci 2010; 31: 212-220
6. Csiszar,A. et al. Resveratrol induces mitochondrial biogenesis in endothelial cells. Am. J.Physiol.HeartCirc.Physiol 2009, 297: H13-H20
7. Hirayama,J. et al. CLOCK-mediated acetylation of BMAL1 controls circadian function. Nature 2007,450: 1086-1090
8. Nakahata,Y. et al. Circadian control of the NAD+ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. Science 2009, 324: 654-657
9. Moynihan,K.A. et al.)Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. Cell Metab 2005,2: 105-117
10. Yamauchi,T. et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature 2003, 423: 762-769.

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

DİYABET VE CİNSEL YAŞAM

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Bilim Dalı

Diyabet Mellitus gittikçe yaşlanmakta olan toplumumuzda prevalansı gittikçe artmakta olan bir hastalıktır. Bu hastalık toplum sağlığının pek çok ögesinin bozarken, cinsel yaşam bu konuda özel bir yer tutmaktadır. Sertleşme probleminde (erektil disfonksiyon,ED) tek başına sebep olabilen hastalıklar içerisinde %40'lık oranı ile DM birinci sıradadır. Onu %30 ile vasküler hastalıklar, %13 ile prostat kanseri cerrahisi ve %8 ile spinal kord travması takip etmektedir. Diyabetik hasta grubunda sertleşme problemi sağlıklı nüfusa göre 3 kat fazladır. Yapılan araştırmalarda aynı grupta bu hastalık oranının %85'lere kadar çıktığı görülmüştür. Aynı zamanda bu problemin ortaya çıkış yaşını da diyabet 10-15 yıl erkene çekmektedir. 10 yıldan uzun süredir diyabeti olan hastalarda özellikle 60 yaş üstü grupta sertleşme problemi daha çok dikkat çekmektedir. Androloji polikliniğine başvuran hastaların %5'i, sertleşme problemi ile başvuran hastaların %12'si ilk defa diyabet tanısı alırlar. 65 yaşından küçük hastalarda sertleşme problemi diyabetin habercisi olabilir. 10 yılı aşan diyabetiklerde ED görülme oranı %50'den fazladır. Tip 2 DM'a hiperlipidemi, obezite, hipertansiyon, sedanter yaşam gibi yandaş öğeler eşlik ederler ve diyabet ile bunlar birbirlerini beslerler. Diyabet vasküler, nörolojik, endokrinolojik, psikiyatrik ve lokal patolojiler ile ED'ye sebep olur.

ED aynı zamanda koroner hastalıklarında bir öncüsüdür. Mesela koroner hastaları-

nın %67'si bu tanıyı almadan önce sertleşme problemi yaşamaktadırlar. 1-2 mm çaplı penil arter, 3-4 mm çaplı koroner arterlerde göre daha erken etkilenmektedir. Hipogonadizm ile diyabet, vücut kitle indeksi ve yaş arasında direkt bir bağ bulunmaktadır. . Endotelial disfonksiyon ise NO salınımını azaltmakta ve düz kas gevşemesini engellemektedir. Diyabetik erkeklerin %50'sinde serbest testosteron sınırının altındadır, bu da ED'a sebep olmaktadır. Androjen yoksunluğunda korpus kavernosumlarda nNOS,eNOS azalmakta ve adipoz birikimi artmakta ve apoptozis görülmektedir. Kastre edilmiş erkeklerin %58-100'ünde erektil disfonksiyon görülmüştür. Diyabetin de içinde bulunduğu metabolik sendrom ayrıca, koroner arteriyal hastalık, hiperlipidemi, obezite ve artmış insülin direnci öğelerini barındırır. Vaskülopati mikrovaskülopati, makrovaskülopati ve endotelial disfonksiyon olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Makrovaskülopati ateroskleroz ve tromboz ile penis giden akımını azaltırken, mikrovaskülopati de otonomik ve periferik nöropatiye sebep olmaktadır

Diyabette ED tedavisinin ilk ve en önemli aşaması aslında diyabetten korunmadır. Genetik formül değiştirilemez de, beslenme, egzersiz, sonuç olarak yaşam tarzı değiştirilerek hem diyabet ve erektil disfonksiyondan korunabilir. Tedavinin sonraki aşaması ise diyabettekilerde doğru glikoz regülasyonu ve ilaç kullanımı, obezite, hareketsizlik, hipertansiyon ile mü-

cadeledir. PDE-5 inhibitörleri ise bir sonraki tedavi basamaklarıdır. eNOS ve nNOS'un stimülasyonu ile oluşan ve ereksiyonu sağlayan cGMP'yi yıkan PDE-5 enzimini inhibe eden bu ilaçlar, hücre içi cGMP arttırarak düz kas gevşemesini ve böylece ereksiyonu sağlarlar. Vardenafil, tadalafil, sildenafil ve yeni çıkan udenafil bu ilaç grubuna aittirler. Bunlar PDE-5 enziminin katalitik bölümüne bağlanıp cGMP ile yarışmalı inhibisyona girerek onun yıkılmasını önlerler. Farmakolojik olarak vardenafil daha potent olsa da klinik olarak her 3 ilacında etkisinin aynı olduğu kabul edilir. Tadalafilin yarılanma ömrü 17.5 saat iken diğer iki ilacın süreleri 3-5 saat arasındadır. Sildenafil ve vardenafilin plazma konsantrasyon düzeyleri yağlı yemek ile beraber alındıklarında azalırken, tadalafilin emiliminin besinlerle bağlantısı yoktur. Standart ED'li hastalarda PDE-5 inhibitörlerinin SEP sistemine göre başarısı %80'lerdeyken diyabetik nüfusta bu oran %55-60'a düşmektedir. PDE-5 inhibitörlerinin yan etkileri arasında yüz kızarması (%4-14), baş ağrısı (%14), dispepsi (%4-10), rinit (%3-9) sayılabilir. Ayrıca sildenafil kullananlarda %5 oranında görme bozukluğu ve tadalafil kullananlarda %6 oranında sırt ağrısı görülmüştür.

Oral ilaçların başarısız olduğu zaman bir sonraki aşamada vakum cihazları, intrakavernöz enjeksiyon veya transüretal alprostadil tercih edilebilir. 3. aşama ise yüksek başarı ve kullanıcı memnuniyeti gösteren penil protezdir. Çok parçalı veya bükülebilir tek parçalı olabilen penil pro-

tezin, enfeksiyon oranı normal nüfusta %1, diyabetiklerde ise %2-4 arasındadır. HbA1c düzeyleri ile protez enfeksiyonu arasında bir bağ bulunmamıştır.

İlişkiye girmeyi zorlaştıran Peyronie hastalığına %18-33 oranında diyabet eşlik etmektedir. Normal popülasyonda insidans %3'tur. Diyabetlilerde Peyronie hastalığı daha uzun süre ile (24 ay>12 ay), ağrısız ve daha yüksek oranda ED (%81>%41) ve penil eğrilik (%90>%80) görülerek seyredir. Peyronie hastalığında tedavi aktif dönemde E vitamini, kolşisin, varsa ED'nin tedavisi, kronik dönemde ED'nin eşlik etmediklerinde Nesbit ve İVP cerrahisi, edenlerde ise buna ilaveten penil protezdir. Normalde %96 olan penil protez memnuniyeti, Peyronie hastalarında %75'e düşer.

Diyabet kadınların da cinsel yaşamını etkiler. Streptozosin ile diyabetik hala getirilen sıçanlarda yapılan deneyde bu sıçanların kan glikoz, testosteron oranları ve vücut kitle indeksleri daha yüksek iken, östrojen ve uterin ağırlıkları daha düşük bulunmuştur. Vajinal kan akımı stimülasyon ile normal hastalarda beş katına çıkarken, diyabetiklerde iki katına kadar çıkabilmiştir. Klitoral doppler ile değerlendirildiğinde kontrol grubunda %15 olan seksüel disfonksiyon oranı, diyabetik kadınlarda %65 olarak tespit edilmiştir. Bu gruba 100 mg sildenafil verildiğinde klitoral kan akımında anlamlı derecede artış sağlanmış. Klitoral vakum cihazı kullanılarak vajinal ve klitoral kan akımı artışı, vajinal lubrikasyon ve engorjman ve otonomik refleks artışı sağlanabilir.

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ CİDDİYETİNİN TAHMİNİNDE ANKLE-BRACHIAL INDEX KULLANILMASI

Ş. Miray Kılınçer BOZGÜL¹, Iğın Yıldırım ŞİMŞİR², Şevki ÇETİNKALP²

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

Giriş: Periferik arter hastalığı (PAH), distal aorta ve iliak arterlerin tıkaçıcı hastalığı, femoral arter, popliteal arter ya da daha distal arterlerin oklüzyonu/daralması ve dolaşımın kısıtlanması, kladikasyon intermitant ile başlayan ve daha sonra ekstremitate amputasyonuna kadar gidebilen ve diğer vasküler yataklarda da ateroskleroz varlığına işaret eden bir durumdur. PAH' da inme, miyokard infarktüsü ve ölüm riski yüksektir. Alt ekstremitate amputasyonlarının temel nedenidir. Dünyada prevalansı yaklaşık %12'dir¹. Diabetes mellitus (DM); ileri yaş, hiperlipidemi, sigara, hipertansiyon (HT) ve erkek cinsiyet ile birlikte önemli bir PAH nedenidir. Risk faktörlerinin varlığı ve yaşam süresinin uzaması PAH ile karşılaşılma sıklığını da artırmaktadır. Diyabetik hastalar semptomatik PAH hastalarının %20'sini oluşturur².

PAH hastaları çoğunlukla asemptomatiktir. Semptom verenlerde esas belirti ağrıdır. Bununla birlikte aralıklarla ortaya çıkan ağrı genellikle intermitan kladikasyon olarak isimlendirilir ve hareket veya yol yürüme ile meydana gelir. Sıklığı yaşla artar ve 65 yaş üzerindeki kişilerde %5 oranında görülür. Ayrıca hastalar ayakta renk değişikliği ve ülser gibi yakınmalar-

la da gelebilir. Fizik muayenede alt ekstremitate cildindeki değişikliklerin gözlenmesi ve nabızların palpasyonu önemlidir. PAH tanısında kullanılan doppler ultrason, MR anjiyografi, klasik anjiyografi gibi görüntüleme yöntemleri genelde klinik bulgular geliştikten sonra uygulanır. Ankle-brachial index (ABI) bacadan ve koldan ölçülen sistolik kan basıncı değerlerinin oranıdır. ABI, periferik arter hastalığının saptanmasında kolay, ucuz, hızlı ve non-invaziv bir yöntemdir. ABI kullanarak 40 yaş üstü diyabetik hastalarda PAH prevalansı %20 (3), 50 yaş üstü hastalarda %59 olarak saptanmıştır⁴.

PAH'nın tedavisinde konservatif, girişimsel radyolojik ve cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Konservatif tedavide risk faktörlerinin azaltılması (sigaranın bırakılması, DM kontrolü [HbA1c < 7], HT kontrolü [< 140/90 mmHg]), yürüme egzersizi ve ilaç tedavileri (antiagregasyon ve vazodilatasyon) yer alır. Girişimsel radyolojik tedavide stent koyulması ve atektomi uygulaması mevcuttur. Cerrahi tedavi seçenekleri arasında anatomik bypass cerrahisi, ekstra anatomik bypass, sempatektomi ve amputasyon bulunur.

Amaç: Bu çalışmada, diyabetik ayak kon-

Diabetes Mellituslu Hastalarda Periferik Arter Hastalığının Ciddiyetinin Tahmininde Ankle-Brachial Index Kullanılması

seyine çıkan hastalara verilen tedavi (amputasyon veya izlem) ile bu hastaların konsey öncesi ölçülen ABI değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-yöntem: Çalışmaya diyabetik ayak konseyine çıkan ardışık 20 hasta alındı ve konsey öncesinde ABI ölçümleri yapıldı. Çift kör olarak çalışıldı. ABI ölçümü yapan doktor konsey kararını, konseydekiler ise ABI sonucunu bilmiyorlardı. Tüm hastaların son bir ayda bakılan hemoglobin A1c (A1c), low density lipoprotein (LDL) değerleri ve son gelişlerindeki açlık ve tokluk kan şekeri ortalamaları alındı. Tüm hastalara ABI ölçümü, supin pozisyonda yaklaşık 5 dakika istirahat sonrasında uygulandı. El doppler cihazı (Bistos el doppleri) kullanılarak her iki koldan ve ayak bileğinden sistolik kan basıncı değerleri ölçüldü.

Ayak bileği sistolik değeri / kol sistolik değeri = ABI

Bu oran; 0.91 – 1.3 normal, 0.7 – 0.9 hafif obstrüksiyon, 0.4 – 0.69 orta obstrüksiyon, <0.4 ağır obstrüksiyon, >1.3 medial arteriyel kalsifikasyon (ileri tetkik gerekli) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu hastalara konsey sonucunda amputasyon veya pansuman ile izlem kararları alındı. Amputasyonlar parmak seviyesinde yapıldı. Daha proksimal düzeyde amputasyon ihtiyacı olan hasta yoktu. Veriler SPSS 16.0 paket programı ile değerlendirildi. Mann-Whitney U testi ile istatistiksel analizi yapıldı (p<0.05).

Bulgular: Çalışmaya alınan (n=20) tüm hastalarda ortalama 10 yıllık DM öyküsü mevcuttu. Ortalama yaş 59.2 10.3, %65 erkek (n=13), % 35 kadın (n=7), ortalama kan glukozu (mg/dL) 163 15, A1c (%)

7.03 0.66, LDL (mg/dL) 129.5 37, kol sistolik arteriyel basıncı (mmHg) 152.5 23.5, ABI 1.14 0.19, trigliserid (mg/dl) 195 38 idi.

Parmak amputasyonu yapılan hastalarda (n=6); ortalama yaş 56.67 10.38, %50 erkek (n=3), % 50 kadın (n=3), ortalama kan glukozu (mg/dL) 149 11, A1c (%) 6.83 0.75, LDL (mg/dL) 149.17 15.36, kol sistolik arteriyel basıncı (mmHg) 148.33 27.8, ABI 1.08 0.2, trigliserid (mg/dl) 190 26 idi. Pansuman ile takip edilen hastalarda (n=14); ortalama yaş 60.29 10.47, %71 erkek (n=10), %29 kadın (n=4), ortalama kan glukozu (mg/dL) 157 17, A1c (%)7.11 0.63, LDL (mg/dL) 121.1 40.77, kol sistolik arteriyel basıncı (mmHg) 154.29 22.43, ABI 1.17 0.19, trigliserid (mg/dl) 187 42 idi.

Diyabetik ayak koseyinde amputasyon ve pansumanla takip gruplarının ABI'leri arasında anlamlı fark bulunmadı (p<0.2).

Tartışma: PAH erken tanısı ve risk faktörlerinin kontrolü, PAH progresyonunun önlenmesinde önemli faktörlerdir. ABI diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı tanısında kullanılabilir non-invaziv bir tekniktir. ABI %95 duyarlı, %100 spesifiktir⁵. PARTNERS (PAD Awareness, Risk, Treatment: New Resources for Survival) çalışmasında PAH'nın ABI ölçümü yöntemiyle kolayca saptanabileceği ve bir tarama testi olarak Doppler USG'ye göre ucuzluğu nedeniyle avantajlı olduğu bildirilmiştir⁶. 50 yaş üzerinde diyabetik hastalarda ABI normal ise 5 yıl arayla uygulanmalıdır. Düşük ABI değeri ilave risk faktörü ve/veya klinik bulgusu olanlara daha sık yapılabilir. 50 yaş altı diyabetik hastalarda ise sigara, HT, hiperlipidemi ve 10 yıldan fazla diyabetli olma gibi diğer risk faktörlerinin varlığında yapılması önerilmektedir. Böylece PAH oluşmadan gerekli önlemler alınabile-

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

cek ve amputasyon gibi sonuçların gelişmesi engellenebilecektir.

Çalışmamızda pansumanla takip edilen ve amputasyon uygulanan grupta ABI değerlerinde anlamlı fark bulunmadı. Bu durum ileri yaşlı hastalarda artmış medial kalsifikasyon nedeniyle ABI değerlerinin yanlış negatif olmasına bağlı olabilir. Aortoiliak darlık varlığı da yanlış negatif ABI hesaplanmasına neden olabilir. Bu nedenle ileri yaşlı hastalarda PAH tanısı koymada tek başına ABI kullanılması yetersiz kalabilir. Tedavi kararının alınması ve yönlendirilmesinde hastaların ABI ile takibi ve oluşacak değişikliklerin değerlendirilmesi daha etkin olacaktır.

Kaynaklar

1. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF: Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 44-49
2. American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in People with Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3333-3341
3. Elhadd TA, Robb R, Jung RT, Stonebridge PA, Belch JF. Pilot study of prevalence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes attending a hospital clinic. *Practical Diabetes Int.* 1999;16:163-166
4. Hirsch AT, Criqui MH, Olin JW, Mc Dermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care. *JAMA*. 2001; 286: 1317-1324
5. Bernstein EF, Fronck A. Current status of non-invasive tests in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Surg Clin North Am*. 1982; 62: 473-487 *Diabetes Care* 26(12): 3333-3341, 2003
6. Merenstein JH. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2002;287(3):314.

DIABETES MELLİTUS VE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR

Dr. M. Eda ERTÖRER

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) öngörül-
leri, 1995-2025 arasındaki zaman dilimin-
de gezegenimizdeki erişkin insan sayısı-
nın %11 oranında artacağını bildirmektedir.
Bu, diabetes mellitus (DM) için %42
oranında bir artış ifade etmektedir. Para-
lel olarak, 65 yaş üstü erkeklerin %16'sı,
kadınların %33'ü demans geliştirecektir¹.
Diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldıkları-
rında diyabeti olanlar, özellikle hafıza ve
yönelimsel fonksiyonları içerecek şekilde
bilişsel fonksiyonlarda (BF) kayba uğrarlar.
Bir diyabet hastasının bilişsel fonksi-
yonlarını değerlendirmenin hedefi, her
şeyden önce tedavisini sürdürebilmek için
yardıma ihtiyacı olup olmadığını anla-
maktır. Ayrıca, özellikle, tip 2 DM'de
metabolik kontrolü düzeltmenin BF'yi de
düzeltebildiği bilinmektedir.

İnsülin ve Beyin

İnsülin reseptörleri ve mRNA'sı olfaktör
bölgede, hipotalamusta, hipokampusta,
serebellumda amigdala ve serebral kortek-
ste gösterilmiştir. Beyin dokusu hemen
hemen hiç insülin üretmez. İnsülinin be-
yinde iki temel fonksiyonu vardır:

- Olfaktör bulbus ve talamustaki insü-
lin reseptörleri aracılığı ile gıda alı-
mını azaltma yönündeki etkileri
- Bilişsel fonksiyonlar, hafıza ve nöro-
dejeneratif bozukluklar üzerine etki-
leri

İnsülin reseptörleri astrositler ve nöron-

larda ifade edilmektedir. İnsülin astrositler-
lerde glukoz tutulumunu sağlar, nöronlar-
da sağlamaz. Nöronlar ve glial hücreler
kandan sürekli bir glukoz desteğine ihti-
yaç duyar. Bu sürekli desteğe ek olarak,
glukoz astrositlerde glukojen olarak de-
polanır, ihtiyaç halinde laktata metaboli-
ze olur ve takiben kullanım için nöronlara
transfer olur^{2,3}. İnsülin kan beyin bari-
yerini reseptör aracılı aktif transport sis-
temi ile geçer. Plazma insülin değerlerin-
deki yükselmeyi serebrospinal sıvıdaki
(CSF) yükselme takip eder. Dolayısı ile,
beyin insülini perifer insülinine göre
ayarlanır. İnsülin pek çok neurotransmit-
teri artırır. N-metil-D-aspartat (NMDA),
alfa-amino 3-hidroksi-5-metil-4-izoksaz-
olpropionat (AMPA) ve gama-amino-
bütirik asit (GABA) reseptörü yüzey ifa-
desini artırır. İnsülin, ayrıca bazal sinap-
tik iletimi ayarlar ve hayvan modellerin-
de normal sinaptik plastisiteyi sağlar. Hi-
pokampusta insülin reseptörlerinin göz-
lenmesi ile insülin-bilişsel fonksiyonlar
ilişkisi gündeme gelmiştir. Otuz sağlıklı
erkeğe öglisemik pompa ile yüksek doz
insülin verildiğinde (15mU/kg) hafıza
performansında iyileşme; örneğin kelime
hatırlamada iyileşme, kelime okuma,
renk isimlendirme ve özelleşmiş dikkat
gibi alt başlıkları değerlendiren Stroop
testinde düzelme gözlenmiştir⁴.
Karaciğerdeki ilk geçiş etkisini atlayarak
intranasal insülin uygulanması, kan değil,

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

ama CSF insülin düzeylerini artırmaktadır ve etkinliği konusunda cinsiyete ait farklılıklar gözlenebilir. İntranasal insülinle yapılan bir çalışmada, insülin yalnızca erkeklerde gıda alımında azalmaya sebep olmuştur, hipokampus bağımlı hafıza ise yalnızca kadınlarda düzelmiştir. Bulgular göstermektedir ki, erkekler santral insülinin anoreksik etkilerine karşı daha duyarlıdır, kadınlar ise bilişsel fonksiyonlar bakımından fayda görmektedir⁵. Bilişsel fonksiyonlar üzerine olan bu etkinin insülinin direkt etkisi mi, yoksa kan glukoz değerlerini düşürerek yaptığı olumlu bir etki mi olduğu bilinmemektedir.

Bilişsel fonksiyonları etkileyen diğer bir faktör ortamda bulunan glukoz miktarıdır. Hipokampus bağımlı bilişsel testler sırasında, kemirgenlerin hipokampuslarında ekstraselüler ortamda glukozun azalması, hücreler tarafından tutulan ve kullanılan glukozun arttığını düşündürmektedir. Glukoz verilmesi, geçmişteki bilişsel sorun varlığından bağımsız olarak iyileşmeye neden olmaktadır^{2,3,6}.

Diyabet alt tipine göre bilişsel fonksiyonlardaki farklı bozulma modelleri

Giderek artan sayıda veri hem tip 1 DM, hem de tip 2 DM'de bilişsel fonksiyonlarda bozulma olduğunu bildirmektedir. Diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldıklarında diyabetikler, özellikle hafıza ve yönetsel fonksiyonları içerecek şekilde bilişsel fonksiyonlarda kayba uğramaktadır. Genel olarak, diyabette dikkat, bilgiyi işleme hızı ve hafızayı içeren bozukluklar gözlenmektedir. Ancak, bozulmanın derecesi ya da ortaya çıkışı konusunda hastalığın bu iki alt tipinin farklı olduğu görülmektedir. Altta yatan fizyopatolojik sorunların sonuçlarında benzerlikler olmakla birlikte, tip 1 DM'de psikomotor yavaşlama ve

mental yetkinlikte azalma izlenirken, tip 2 DM'de psikomotor yeterlilik, dikkat, öğrenme ve hafızada azalma görülmektedir. Bazı çalışmalar, diyabet ilintili santral sinir sistemi komplikasyonlarının tip 2 DM'de tip 1 DM'e göre daha hızlı seyrettiğini bildirmektedir. Örneğin, 30 yıllık bir tip 1 DM hastasının bilişsel fonksiyonlarının yedi yıldır tip 2 DM hastası olan bir kişi ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu gösterilmiştir^{8,9}.

Tip 1 DM hastalarının bilişsel fonksiyonlarının yaş uyumlu kontrollere göre durumunu değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkidir. Yapılan bir çalışmada, tip 1 diyabetiklerin yönetsel fonksiyonlar, kısa zamanlı hafıza, psikomotor yeterlilik gibi bilişsel fonksiyonları ölçmeye yönelik testlerde, normal sınırlar içinde kalmak kaydı ile daha kötü oldukları görülmüştür⁷. Literatürde tip 1 DM'un BF üzerine etkilerini inceleyen en büyük meta-analiz, tip 1 DM'da bilişsel fonksiyonlarda bozulma olduğunu, ancak bu bozulmanın normal sınırlar içinde kaldığı onaylamaktadır. Olguların kazandıkları bilgiyi başka bir durumda kullanabilme konusunda sorunlu olduğu, ancak hafıza ve öğrenme fonksiyonlarının korunduğu görülmüştür. Bu meta-analizde, metabolik kontrolün ve hastalık süresinin belirgin bir etki yaratmadığı, ancak mikrovasküler komplikasyonların; retinopati, nöropati gibi, BF'yi kötüleştirdiği izlenmiştir. Tip 1 DM başlangıç yaşı 15 civarı olan olguların BF değişikliği ve modeli, bu yaşın üzerinde ortaya çıkanlarla benzer bulunmuştur. Ancak, diğer literatür verileri, beş yaştan önce başlayan diyabette bozulmanın çok daha ciddi olduğunu bildirmektedir. Çocuklukta başlayan ile erişkinde başlayan diyabet bir arada değerlendirilmemelidir. Gençlikte anılan bu hafif düzeyde bozukluklar, olguların sonraki hayatlarında hız-

lı bir kötüleşmeye neden olmaktadır¹⁶. Vaka-kontrol çalışmalarında, tip 2 DM olgularının yaş, cinsiyet ve eğitim uyumlu kontrol grubuna göre, sözel hafıza, bilgiyi işleme hızı, dikkat ve yönetsel faaliyetlerde daha kötü olduğu gösterilmiştir. Algılama kabiliyeti, ince motor becerilerin görme ile eşgüdümünü gerektiren yetenekler ve dil üzerine tip 2 DM etkisiz gibi görünmektedir. Aynı BF testleri kullanarak değerlendirme yapan üç farklı çalışma birlikte değerlendirildiğinde, yaş, cinsiyet, tahmini zeka puanı eşitlendikten sonra, tip 2 diyabetiklerin tüm testlerde daha kötü olduğu gözlenmiştir. Dikkat, yönetsel beceriler, verbal hafıza, bilgi işleme hızı en fazla etkilenen fonksiyonlardır¹⁷. Tip 2 DM'de zaman içinde silik, sessiz, sinsi bir şekilde ilerleyen bir BF bozulması görülmektedir. Uzun diyabet süresi ve yüksek hbA1c düzeyleri daha hızlı bir bilişsel bozulmaya neden olabilir. Hatırlanması gereken, uzun diyabet süresinin, özellikle tip 2 DM'de olgunun hiperglisemi dışında pek çok olumsuz risk faktörüne maruz kalınması anlamına geldiğidir. Tip 1 ve Tip 2 DM'de BF'deki bozulmanın neden farklı olduğu sorusu birkaç başlıkta yanıtlanabilir^{3,13,14,15,17}:

1. Diyabet başlangıç yaşı önemlidir. Tip 1 DM genellikle 18 yaş altı başlar. Erken yaşta başlayan diyabetin santral sinir sisteminde (SSS) gelişimsel bozukluklara neden olabileceğinden bahsedilmektedir. Kötü glukoz regulasyonu ve/veya SSS'de yetersiz insülin varlığının deneysel tip 1 DM modellerinde (ör. Streptozosin ile diyabetik yapılmış kemirgenlerde) nöronal sinaptik yeniden düzenlenmeye ve astrositlerde artmış proliferasyona neden olduğu izlenmiştir. Tip 1 DM'de oluşan bilişsel bozukluklar hipergliseminin kendisinden çok, insülin ve c-peptit eksikliği ve

bozulmuş insülin sinyalizasyonu ile ilgili olabilir. Diyabetin ortaya çıkış yaşının yapısal değişikliklere neden olduğunu ileri süren çalışmalarda, en çok etkilenen yapıların limbik temporal ve frontal yapılar olduğu, özellikle hipokampusun diyabet ilintili atrofiye daha yatkın olduğu bildirilmektedir. Altı yaş öncesi ortaya çıkan tip 1 DM olgularının manyetik rezonans görüntülemelerinde, yüksek oranda meziotemporal lob sklerozu izlenmiştir. Dört yaşından beri tip 1 DM hastası olan ve ketoasidoz komasında beyin ölümü nedeni ile kaybedilmiş iki farklı tip 1 DM olgusunun, hipokampus ve frontal kortekslerinde belirgin nöronal kayıp ve frontal ve temporal bölgelerde belirgin beyaz cevher atrofisi izlenmiştir. Bu iki olgunun post-mortem incelemelerinde hipokampus cerebellum pons ve bazal ganglionlarında azalmış GH-IGF-1 ekspresyonu saptanmış ve bunun hipokampus ve frontal kortekste ciddi nöronal kayıpla ilişkili olduğu görülmüştür. Yapısal bozukluklar, artmış sorbitol ve azalmış taurinle birlikte, bu durum artmış poliyol yolu aktivitesine ve bozulmuş nörotropik desteğe işaret etmektedir. Tip 1 DM'de gri cevherdeki (özellikle limbik bölgede) bozukluklara bağlı olarak farklı düzeylerde BF bozuklukları ve beyaz cevher atrofisi izlenmektedir. Bulgular, diyabet ne kadar erken başlamış ise o kadar ağır olmaktadır.

2. Klinik olarak belirgin fonksiyon kaybı, genellikle ilerleyen yaşla beraber, yaşlı tip 2 DM olgularında görülür. Kötü glisemik kontrol, beyinde glukozla amino grupları arasında enzimatik olmayan reaksiyonla oluşan ileri glikozilasyon ürünleri (AGE) birikimine ve oksidatif strese neden olur. Biriken AGE ve oluşan oksidatif stres, diyabet ilintili beyin yaşlanmasına katkıda bulunur. İleri glikozilasyon ürünleri, eks-

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

traselüler matriks proteinlerinde ve bazal bileşenlerinde vasküler komplikasyonlara neden olur. Ek olarak, AGE oluşumu damarlarda oksidatif stresi artıran pro-inflamatuar mekanizmaları kolaylaştırır. Oksidatif stres de AGE birikimini artırır ve komplikasyonlara neden olan kör bir daire oluşur. Oksidatif stres/anti-oksidan mekanizmalar arasındaki dengenin oksidatif stres yönünde bozulması, patolojilere neden olur. Ratlarda oksidatif stresin artması, hipokampus bağımlı öğrenme ve hafıza performansında bozulmaya neden olmuştur. Doğal yaşlanma sürecinde de antioksidan enzim aktiviteleri ve enzim ekspresyonu azalır. Ortamdan oksidatif stres ürünlerinin uzaklaştırılması bozulur.

3. İnsülin direncinin etkisi-katkısı olabilir. Prediyabetik bireylerde insülin direnci varlığı tip 2 DM gelişeceğinin en iyi göstergesidir Glukoz metabolizmasının erken dönemlerinde BF'da bozulma başlayabilir. Örneğin, hiperinsülinemi ve bozulmuş glukoz toleransında, BF'da kötüleşme olabileceği gösterilmiştir. İnsülin direncine eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite gibi vasküler risk faktörlerinin de duruma katkısı olabilmektedir.

4. Metabolik Sendrom (MetS) varlığı etkili olabilir. Sendromun komponentlerinin ayrı ayrı BF bozulmasına katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir. Örneğin, orta yaşta başlayan hipertansiyonun ileri yaşlarda BF'da bozulma ve demansla ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Hipertansiyon büyük serebral damarlarda arterio ve aterosklerotik değişikliklere yol açar. Arteriollerde luminal daralma ile enfarktüse ve beyaz cevher değişikliklerine neden olan hipoksemiye neden olur. Hipertansif serebral mikroanjiyopati diyabetik mikroanjiyopatının negatif etkilerini potansiyali-

ze edebilir. Diyabet olmadan MetS varlığının Alzheimer hastalığı'na (AH) yatkınlık yarattığı bilinmektedir. Avrupa'da pek çok farklı merkezin katıldığı bir gözlemsel çalışmada, 40-79 yaş arası erkekler ATPIII NCEP kriterlerine göre MetS varlığı bakımından tarandığında, kullanılan geniş bir BF panelinde, olgular yaş, eğitim, sigara, alkol, fiziksel aktivite, depresif bulguların varlığı bakımından eşitlendiklerinde, MetS varlığı ile BF arasında ilişki bulunamamıştır. Sendrom bileşenlerine bakıldığında, yalnızca glukoz seviyesinin tüm BF testleri ile ters ilişki gösterdiği saptanmıştır. Olgular, normal glukoz, bozulmuş açlık glukozu ve DM varlığı diye ayrıldığında da negatif ilişki devam etmiştir. Sonraki daha az kuvvetli ilişki, HDL ile saptanmıştır, HDL yükseldikçe BF'nin düzeldiği saptanmıştır. Bu durum, HDL'nin SSS'e kolesterol taşıması ile ya da HDL düştükçe kardiyovasküler riskin artması ve bunun da BF'yi bozduğu bilgisi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Anılan çalışma literatürdeki en geniş çalışmadır. Yalnızca erkekleri almış olması, kesitsel olması; MetS süresi, MetS'in geri dönüşümlü olup olmadığı hakkında bilgi vermemesi kısıtlayıcı noktalarıdır.

Diyabette akut ve kronik dönemde glisemik düzeylerin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi

Tekrarlayan ciddi hipoglisemi ataklarının hem nöron ölümüne (özellikle hipokampus ve bazı korteks bölgelerinde), hem de bilişsel bozulmaya neden olduğu bilinmektedir. Ancak tekrarlayan ciddi olmayan hipoglisemi ataklarının BF üzerine etkileri net değildir. Tekrarlayan ciddi olmayan hipoglisemilerde kan beyin bariyerinin glukoz transportunun arttığı, glukozun beyine transfer kapasitesinin arttığı ileri sürülmektedir. Bu konudaki

çalışmaların sayıca azlığı, insülin-karşıtı sistemde gelişebilen maskelenme varlığı ve hipoglisemik çevre yaratma zorluğu nedeni ile kontrol grubu oluşturamama bu konuyu karanlıkta bırakmaktadır^{6,18}.

Kronik hiperglisemi sonucu gelişen ileri mikrovasküler komplikasyonların Tip 1 DM'da bilişsel fonksiyonlarda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir⁸. Tip 2 DM'da ise mikrovasküler hastalığın hafif formları ile BF arasında ilişki gözlenmiştir, ancak yaşlı tip 2 DM'lerde mikroalbuminüri varlığı ile BF bozulması arasında bağlantı izlenmiştir¹⁹. Tip 2 DM'un kendisi aterosklerotik mikroçevre ile karakterizedir. Tip 2 DM olgularında BF'ları değerlendiren ADDITION-UDES-HOORN çalışmalarının karşılaştırıldığı bir analizde, makrovasküler hastalık öyküsü ve yüksek hbA1c değerlerinin, azalmış BF ile karakterize en önemli faktörler olduğu bulunmuştur¹⁷. Yaklaşık üç bin tip 2 DM olgusunun ortalama 10 yıl izlendiği ACCORD-MIND çalışmasında da yükselen hbA1c değerlerinin kötüleşen BF ile ilişkili olduğu saptanmıştır²⁰.

Akut hipergliseminin BF'da bozulmaya sebep olup olmadığı bilinmemektedir. Tip1 ve tip 2 DM olgularını birlikte değerlendiren bir çalışmada, serum glukoz değeri 270 mg/dl üzerine çıkınca BF'da; özellikle sözel ve matematiksel yeteneklerde belirgin bozulma izlenmiştir. Kelime hatırlayamama, çıkartma işleminde hata yapmada artış saptanmıştır²¹.

Tip 2 DM, Alzheimer Hastalığı ve İnsülin direnci ilişkisi

Tip 2 DM varlığı demans için bir risk faktörüdür ve ileri yaş demanslarının %6-8'inden sorumludur. Etkilenen olgularda vasküler demans riskinin 2-4 kat, Alzheimer Hastalığı (AH) riskinin 1.5-2 kat arttığı bildirilmektedir. Klinik olarak vaskü-

ler tip demans ile AH-benzeri demansın ayırımını yapmak pek mümkün değildir ve pek çok olgu her iki tip patolojiden de etkilenmiş olabilir¹⁷.

Alzheimer Hastalığı saptanmış olguların post-mortem incelemelerinde, serebral korteks, hipokampus ve diğer temporal lob yapılarında bol miktarda nöritik plak ve nörofibriler düğüm izlenmiş ve sinaptik yapıların kaybolduğu gözlenmiştir. Nöritik plakların Amiloid Öncü Protein'in (APP) yarıması ile oluşan amilod-Beta peptidin birikmesi ile oluştuğu düşünülmektedir. Nörofibriler düğümler ise anormal bir şekilde hiperfosforile olmuş tau proteinden oluşur. Tau protein aksonal bir proteindir ve mikrotübülün bütünlüğünü ve stabilitesini sağlar. Hiperfosforile olan tau proteinin fonksiyonu bozulur ve bu durum sinaps fonksiyon bozukluğuna, nöron dejenerasyonuna ve bilişsel bozulmaya yol açar. Nörofibriler düğüm oluşumu ve amiloid birikimi AH'nın tanısı için önemli belirteçlerse de, sinaps kaybı ile BF bozulma düzeyi önemli oranda korelasyon göstermektedir^{17,22}. Patolojinin biriken amiloid-Beta oligomerlerinin yarattığı toksisiteden kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

İnsülinin amilod-Beta depolanması üzerine iki yoldan etkisi bulunmaktadır²²:

- ❑ İnsülinin deneysel olarak ve ratlarda nöronlardan A-Beta salınımını artırdığı gösterilmiştir.
- ❑ İnsülini yıkan enzim hem A-Betayı hem de insülini yıkar. Bu yüzden artan insülin düzeyleri varlığında; insülin direncinde, hücre içi, hem hücre dışı amiloid-Beta birikimi artacaktır.

İlerleyen yaş, genetik yatkınlık (APOE Å4 aleli taşımak veya insülini yıkan enzim varyasyonları varlığı), kardiyovaskü-

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

ler komplikasyonların ve diyabetin varlığı Alzheimer hastalığı için risk yaratmaktadır.²³

Tip 2 DM'de beyin; vasküler bozukluklardan, glukoz toksisitesinden, hipoglisemik toksisiteden, hipoglisemik epizotlardan ve serebral insülin sinyalizasyon bozukluklarından etkilenmektedir. Bazı klinik ve epidemiyolojik çalışmalar; Tip 2 DM ve AH gelişimi arasında bağlantı kurmuştur. Örneğin ABD'de yaşlanan 800 katolik papaz, rahibelerin değerlendirildiği, 9 yıllık bir izlem çalışmasında diyabetik olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığı, diyabetli olgularda AH geliştirme riskinin %65 oranında artmış olduğu izlenmiştir (24). Bu ilişkinin insülin direnci üzerinden olabileceği ileri sürülmektedir. Tip 2 DM'deki bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde sıklıkla Minimental test (MMSE) kullanılmaktadır. Bu testte aşağıdaki yedi başlığı içerecek şekilde sorular sorulur ve 30 üzerinden bir puanlama yapılır²⁵:

1. **Zamanda yönelim (5 puan):** İçinde bulunulan yıl, mevsim, ay sorulur.
2. **Uzayda yönelim (5 puan):** Yaşanılan ülke, şehir, sokak sorulur.
3. **Kısa dönem hafıza (3 puan):** Sık kullanılan 3 kelime sorulur, akılda tutması istenir.
4. **Geriye doğru sayma (5 puan):** Çıkartma işlemi yaptırılır. Örneğin 100'den geriye doğru üçer eksilterek sayınız gibi.
5. **Episodik hafıza (3 puan):** 3 numaralı soruda ezberletilen üç kelimenin aradan zaman geçtikten sonra tekrar çağırılması istenir.
6. **Lisan yeteneği değerlendirilir (8 puan):** Bu madde birkaç aşamalıdır: Üzerinizdeki iki cismi isimlendirin; örneğin; saat ve kalem (2 puan), bir tekerleme söyleyin (1 puan), bir cümle yazın (1 puan), şu 3 aşamalı komutu gerçekleştirin: örne-

ğin, Bana bakın, ayağa kalkın, elinizi kaldırın (3 puan), şu cümleyi okuyun ve gerçekleştirin: örn. Gözlerinizi kapatın (1 puan) gibi.

7. Çizili bir şeklin kopyalanması istenir (1 puan)

Minimental test yaş ve eğitim düzeyinden etkilenir. Sekiz yıl ve üzeri eğitim almış birinde demans demek için 26 ve altındaki puanlar yeterli iken, 1-8 yıl arası eğitim almış bir insanda bu değer 18 ve altıdır.

Sonuç olarak

Diyabetes mellitusta bilişsel fonksiyonlarda bozulma izlenmektedir. Bu bozulma Tip1 ve tip 2 DM'de farklı paternlerdedir. Tip 2 DM, Alzheimer hastalık sürecini hızlandırabilmektedir. İnsülin sinyalizasyon yolağındaki bozuklukların düzeltilmesi ile sorunlar geriletilebilecek gibi görünmektedir.

Glukoz metabolizmasının yanı sıra, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesi, düzenli fiziksel aktivitenin sağlanması ile oksidatif stres azaltılarak bilişsel fonksiyonların korunmasına katkı sağlanabilir.

Kaynaklar

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-31.
2. Wrighten SA, Piroli GG, Grillo CA, Reagan LP. A look inside the diabetic brain: Contributors to diabetes-induced brain aging. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792:444-53.
3. Laron Z. Insulin and the brain. *Arch Physiol Biochem* 2009; 115:112-6.
4. Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL. Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology* 2001; 74:270-80.
5. Benedict C, Kern W, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Differential sensitivity of men

- and women to anorexic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1339-44.
6. McNay EC, Cotero VE. Mini-review: impact of recurrent hypoglycemia on cognitive and brain function. *Physiol Behav* 2010; 100:234-8.
 7. Weinger K, Jacobson AM, Musen G, Lyoo IK, Ryan CM, Jimerson DC, et al. The effects of type 1 diabetes on cerebral white matter. *Diabetologia* 2008; 51:417-25.
 8. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28:726-35.
 9. Convit A. Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model. *Neurobiol Aging* 2005;26 (Suppl 1):31-5.
 10. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
 11. Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, van Straaten EC, Pantoni L, Poggesi A, et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke* 2008; 39:1414-20.
 12. Tiehuis AM, van der Graaf Y, Visseren FL, Vincken KL, Biessels GJ, Appelman AP, et al. Diabetes increases atrophy and vascular lesions on brain MRI in patients with symptomatic arterial disease. *Stroke* 2008; 39:1600-3.
 13. van Harten B, de Leeuw FE, Weinstein HC, Scheltens P, Biessels GJ. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2006; 29:2539-48.
 14. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2007; 30:1544-8.
 15. Tournoy J, Lee DM, Pendleton N, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, et al. Association of cognitive performance with the metabolic syndrome and with glycaemia in middle-aged and older European men: the European Male Ageing Study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 668-76.
 16. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28: 726-35.
 17. Reijmer YD, van den Berg E, Ruis C, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26:507-19.
 18. Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E194-201.
 19. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Starkstein SE, Clarnette RM, Almeida OP, et al. Predictors of cognitive decline in older individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 2103-7.
 20. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care* 2009; 32:221-6.
 21. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:71-7.
 22. Chiu SL, Cline HT. Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function. *Neural Dev* 2010; 15:7.
 23. Sima AA. Encephalopathies: the emerging diabetic complications. *Acta Diabetol* 2010; 47:279-93.
 24. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61:661-6.
 25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-98.

DIYABETİK NÖROPATİ

Uzm. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Diyabetik nöropatinin tanımı zaman içinde değişmiştir, 1988 yılında San Antonio’da yapılan toplantıda; Diabetes Mellitus zemininde, periferik nöropati için başka bir neden yokluğunda, klinik veya subklinik olarak gösterilebilen bozukluk olarak tanımlanırken¹, 1998 yılında diyabetik hastalarda, diğer sebepler dışlandıktan sonra periferik sinir hasarının belirti ve/veya bulgularının olması olarak kabul edilmiştir². Distal simetrik polinöropati (PNP) ayırıcı tanısında dışlanacak bir çok

dır. Nitekim hangi hastalarda diyabete bağlı olmayan nöropati araştırılmasının gerektiğine yönelik yeni bir görüş ortaya çıkmıştır⁴ (Tablo 2). Aslında, diyabetik nöropatiler, sinir sisteminin bir çok farklı yerini etkileyen değişik klinik sunumlarla ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur ve semptom yok demek bulgu yok demek değildir. (Tablo 2)

Nöropatiler, tipik ve atipik polinöropatiler olarak da tanımlanabilir. Tipik nöropati: diyabet (hiperglisemi) ve kardiyovasküler risk faktörleri varlığında, metabolik ve mikrodamar değişiklikleri sonucunda ortaya çıkan simetrik, uzunluk bağımlı sensörimotor polinöropati olarak tanımlanırken; atipik nöropati: ağırlı, otonomik, sinir harabiyeti olanlar olarak sınıflandırılabilir⁵. Tanısı sinir iletim çalışmaları ile asemptomatik haldeyken tanı konabilir, beraberinde retinopati-nefropati olması DNP’yi destekler.

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Metabolik <ul style="list-style-type: none"> – Üremi – B12- folik asit eksikliği – Hipotiroidi – Akut intermitan porfiri • Toksik <ul style="list-style-type: none"> – Alkol – Ağır metaller (kurşun, civa, arsenik) – İlaçlar | <ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyöz veya inflamatuvar <ul style="list-style-type: none"> – Sarkoidoz – Lepre – Periarteritis nodoza – Bağ dokusu hast. (SLE) • Diğer <ul style="list-style-type: none"> – Paraneoplastik sendrom – Lösemi ve lenfoma – Amiloidoz – Hereditör Nöropatiler |
|--|--|

Tablo 1: Distal simetrik polinöropati ayırıcı tanısı

sebeptir (Tablo 1).

Fakat yapılan Rochester diyabetik nöropati çalışmasında diyabetik hastaların sadece %5’inde diğer sebeplere bağlı PNP görüldüğü saptanmıştır³. Hastaların büyük çoğunluğunda nöropatinin kaynağı diyabetse o zaman tablo 1’de görülen hastalıkları dışlamanın gereksiz zaman ve ekonomik kayba yol açacağı aşkar-

Ne zaman diğer nedenleri düşünelim?

- Nörolojik kayıpların belirgin olarak asimetrik olması
- Hakim motor kaybı, mononöropati ve kafa sinirlerinin tutulumu
- Nöropatik bozuklukların ani gelişmesi ya da hızlı ilerlemesi
- Optimal glukoz regülasyonuna rağmen ilerleyici nöropati
- Sadece üst ekstremitelerde semptom ve kayıpların olması
- Ailesel nöropati hikayesi
- Nöropatinin klinik muayene ile saptanamaması

Tablo 2: Diyabet dışı nöropatinin araştırılması gerektiği durumlar

Nöropatiyi erken ve doğru tanımlamalıyız çünkü; diyabetli hastaların % 5 nondiyabetik nöropatiye bağlıdır, semptomatik diyabetik nöropatilerde tedavi şansı vardır, %50'si asemptomatiktir, travmatik amputasyonların %80'i ayak ülseri veya hasarı sonrası gerekir, otonomik nöropati özellikle kardiyovasküler otonomik nöropati diyabetik hastalarda ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir⁶.

Diyabetik PNP'nin sınıflandırılması da klinik, geri dönüşümlü olup olmamasına veya simetrik veya fokal-multifokal olmasına göre yapılabilmektedir (Tablo 3). Diyabetik Periferik Sensorimotor Nöro-

<ul style="list-style-type: none"> • Simetrik nöropatiler <ul style="list-style-type: none"> - Distal simetrik sensörimotor polinöropati - Otonomik nöropati - Akut ağırlı nöropati - Hiperglisemik nöropati - Tedaviyle indüklenmiş nöropati - Simetrik proksimal alt ekstremitte nöropatisi • Fokal ve multifokal <ul style="list-style-type: none"> - Kranial nöropati - Torokoabdominal nöropati - Fokal uzuv nöropatisi - Diyabetik amiyotrofi

Tablo 3: Diyabetik Nöropati sınıflandırması

pati prevalansı çeşitli çalışmalarda diyabetin süresine, hasta yaşına, diyabet tipine göre % 25-45 arasında değişmektedir. TURNEP (Türk Nöropati Epidemiyoloji Prevelansı) çalışmasına göre DNP prevalansı fizik muayene ile % 40.4 iken sinir iletim çalışmaları da eklenirse %62.2'lere çıkmaktadır. Ağrı hastaların %16'sında mevcutken klinik NP olmayan hastaların % 45.4'inde EMG ile tanı konulabilmektedir⁷.

Diyabetik PNP için risk faktörleri; hiperglisemi, diyabetin süresi, boy uzunluğu, ileri yaş, alkol-sigara kullanımı, iskemik kalp hastalığı, dislipidemi, hipertansiyon olması gibi aynı zamanda kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine benzerdir.

Kan şekeri regülasyonu ile mikrovasküler komplikasyonlardan nöropati riskinin azaldığı DCCT çalışmasında da gösterilmiştir.

Diyabetik nöropatide klinik tutulan sinir grubuna göre değişebilir. Ağrı tanımlayan hastaların en sık yakınmaları; yanma, elektrik çarpması, karıncalanma, iğnelenme ve üşümedir (8). Nöropatik ağrısı olan hastalarda; uyku bozukluğu, enerji azlığı, konsantrasyon güçlüğü, depresyon, anksiyete gibi ek sorunlar da tanımlanmıştır⁹.

Distal duyuşal nöropatiler sık görülen nöropati tipidir; pozitif ve negatif semptomlar olabilir. Genellikle eldiven çorap tarzı tutulum görülmekle beraber motor tutulum da olabilir. Nöropatik ağırlı hastalar farklı kombinasyonlar halinde seyreden çeşitli duyuşal semptomlar sergiler. Nöropatik ağrının negatif semptomları arasında ağırlı olmayan uyarıların hissedilmesinin azaldığı hipoestezi, vibrasyon algılamasının azaldığı palhipoestezi, ağırlı uyarıların hissedilmesinin azaldığı hipoaljezi ve sıcak-soğuk uyarıların hissedilmesinin azaldığı termohipoestezi

yer almaktadır. Spontan duyu ve ağrılar ise parestezi, paroksizmal ağrı ve yüzeysel ağrıyı içerir. Parestezi, karıncalanma gibi ağrısız rahatsız edici hislerdir. Paroksizmal ağrı saniyeler süren elektrik çarpması hisleridir; sıklıkla yanma tarzında olan ağırlı süregen hisler ise yüzeysel ağrı olarak adlandırılır. Dizestezi ise hoşça gitmeyen anormal duyuşlar anlamına gelir. Uyarılmış ağrılar hiperaljezi ve allodini olarak gruplandırılır. Hiperaljezi normalde ağırlı olan bir uyarana artmış yanıt; allodini ise normalde ağrı oluşturmeyen bir uyarı ile ağrı oluşmasıdır. Allodini mekanik veya termal uyarı ile oluşabilir¹⁰.

Nöropatik ağrı değerlendirilmesinde objektif bir ölçüme yaklaşmak için çeşitli öl-

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

çekler kullanılabilir. Hastaların subjektif bir yakınma olan ağrılarını değerlendirdikleri Görsel Analog Skala, Sözel Ağrı Şiddeti Ölçeği gibi ölçüm yöntemleri olmakla birlikte; LANSS ağrı skalası (Leeds Nöropatik Semptom ve Bulgu Değerlendirmesi) gibi ölçekler de kullanılmaktadır.

Kronik Sensorimotor Nöropati, nöropatilerin yaklaşık %50'sini oluşturur. Yanma, bıçak saplanması, elektrik çarpması gibi şikayetler olabilir, tipik olarak geceleri artar, alt ekstremitelerde duyu ve motor kayıp ile ortaya çıkabilir. Fizik muayene en az yılda bir kez yapılmalı; iğne, ısı, vibrasyon algısı (128-Hz diyapazon), 10-g monofilament ve ayak bileği refleksi'ni içermelidir.

Patogeneizde; poliyol yolağı, glikolizasyon son ürünleri, protein kinaz C, oksidatif stres, insülin benzeri büyüme faktörleri, C peptid, vasküler büyüme faktörleri, nörotrofinler, mitojen aktive protein kinaz (MAPK) gibi birçok faktör öne sürülmektedir.

DPN'yi objektif olarak göstermenin en iyi yollarından biri sinir biyopsisidir. Sinir biyopsisi; henüz normal klinik ve nörofizyolojik çalışmaları olan hastalarda bile myelinli ve myelinsiz sinirlerde patolojiyi gösterebilir¹¹. Fakat sinir biyopsisi invazif bir işlemdir, yalnızca büyük sinirlerde yapılabilir ve tedavi sonrası kontrol için tekrarlanabilir olması zordur. Deri biyopsisi göreceli olarak daha az invazif bir işlemdir, burada yaklaşık 3 mm'lik derinlikte bir doku parçası zımba şeklinde alınır. Elektrofizyolojik olarak göstermenin zor olduğu küçük sinir liflerindeki patolojileri gösterebilir, hatta bozulmuş glukoz toleransındaki erken değişiklikler bile saptanabilir¹². Deri biyopsilerinde intraepidermal sinir fiber yoğunluğu ölçülebilir, diyabetik nöropatide sinir yoğunluğu

azalmıştır. Bu yolla nöropati saptanan hastaların yalnızca %50'sinde elektrofizyolojik çalışmalarla nöropati saptanabilmiştir¹³. Nöropati ölçümünün invazif olmayan, hızlı, tekrarlanabilir bir yolu da korneal konfokal mikroskopidir, bu yolla korneal sinirler görüntülenir ki bu da somatik nöropati ile koreledir¹⁴.

Nöropatik ağrılı hastanın tedavisinde amaç ağrı yoğunluğunun azaltılması, fiziksel fonksiyonların iyileştirilmesi, psikolojik gerilimin azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır¹⁵. Nöropatik ağrı tedavisinde uygulanan yöntemler genel olarak ikiye ayrılabilir: Farmakolojik olmayan yöntemler ve farmakolojik yöntemler. Farmakolojik olmayan yöntemlerin etkinliği net olarak kanıtlanmamıştır ve bilimsel yeterliliğe sahip kontrollü klinik çalışmalar yapılmamıştır. Farmakolojik tedavi yöntemlerinde ise bir çok ilaç grubuyla yapılmış çok sayıda, randomize, kontrollü klinik çalışma bulunmaktadır ve etkinlikleri kanıtlanmıştır. Farmakolojik olmayan yöntemlere örnek olarak davranış terapisi, fizik tedavi, trans epidermal sinir tedavisi verilebilir. Farmakolojik tedavilere ise; basit analjeziklerden, trisiklik antidepressanlara, SSRI'lara, antikonvülzanlara, opioid analjeziklere kadar bir çok ilaç grubu örnek verilebilir. Hangi ilacın ne zaman verileceği ve etkinliği farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Bu yüzden de son iki yıl içerisinde hem Avrupa kıtasından hem de Amerika kıtasından yeni kılavuzlar yayınlanmıştır.

EFNS (European Federation of Neurological Sciences) yani Avrupa Nörologlar Birliği tarafından yayınlanan kılavuzda Ocak 2005-Eylül 2009 arasında nöropatik ağrı hakkında yapılan kontrollü klas 1 ve 2 çalışmaları değerlendirmeye alınmıştır. Kronik yani 3 aydan uzun süren diyabetik ve nondiyabetik ağrılı polinöropati de-

ğerlendirilirken; fibromyalji, sırt ağrısı, hastalık modifiye edici çalışmalar (--lipoik asit) çalışma dışı bırakılmış¹⁶. Tedavi etkinliği, yaşam kalitesi, uyku ve yan etkiler değerlendirilmiş. İlk seçenek ilaçlar olarak duloxetine, gabapentin, pregabalin, trisiklik antidepresanlar ve venlafaxine önerilirken ikinci seçenek olarak opiatlar bunlardan da tramadol önerilmiş.

Amerika Kıtasından gelen kılavuz ise Amerikan Nöroloji Akademisi, Amerikan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Akademisi ve Amerikan Nöromusküler ve Elektrodiagnostik Tıp Birliklerinin ortak görüşlerinden oluşmaktadır¹⁷⁻¹⁸. Oldukça kapsamlı olan bu metaanalizde 1960-2008 yılları arası yapılan 2234 makale inceleyerek vaka çalışmaları ve derlemeler dışlandıktan sonra DPN tedavisi verilenlerden müdahalesi açık olan, tedaviyi tamamlayabilen, yan etkiler açıkça belirtilmiş, hayat yaşam kalite çalışması olanlar incelemeye alınmış. Bu kriterlere uyan 79 çalışma üzerinden kararlar verilmiş. Kanıt düzeyleri; sınıf 1-2-3-4, öneriler A-B-C olarak kanıtlar yetersiz olduğunda U olarak değerlendirilmiş. Sonuç olarak düzey A olarak sadece pregabalin 300-600 mg/gün önerilirken; düzey B olarak tablo 4'deki tedavi seçenekleri önerilmiştir.

Bu kılavuzlar ormanına son olarak "Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy" Grubu önerileriyle katıldı¹⁹. Burada hastaya göre bireyselleştirilmiş tedavi önerileri vardı (Tablo 5). Ağrılı diyabetik nöropati tedavi önerileri ise şekil 1 'deki gibiydi.

Önerilen tedavi ve dozu
Düzye A Pregabalin 300-600 mg/gün
Düzye B Gabapentin 900-3600 mg/gün

Okskarbazin Sodyum Valproat 500-1200 mg/gün Lamotrigin Venlafaksi 75-225 mg/gün Lokazamid Duloksetin 60-120 mg/gün Klonidin Amitriptyline 25-100 mg/gün Pentoksifilin Dextrometorphan 400 mg/gün Meksiletin Morfin sülfat 120 mg/gün titre edilebilir Manyetik alan tedavisi Tramadol 210 mg/gün Düşük yoğunluklu lazer Oksikodon ortalama 37 mg/gün, maksimum 120 mg/gün Reiki tedavisi Kapsiasin %0.075 qid İsosorbit dinitrat sprey Elektriksel stimülasyon 3-4 hafta

Tablo 4: Amerikan Nöroloji Akademisi, Amerikan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Akademisi ve Amerikan Nöromusküler ve Elektrodiagnostik Tıp Birliklerinin önerileri

	Önerilen tedavi ve dozu	Önerilmeyen
Düzye A	Pregabalin 300-600 mg/gün	
Düzye B	Gabapentin 900-3600 mg/gün	Okskarbazin
	Sodyum Valproat 500-1200 mg/gün	Lamotrigin
	Venlafaksin 75-225 mg/gün	Lokazamid
	Duloksetin 60-120 mg/gün	Klonidin
	Amitriptyline 25-100 mg/gün	Pentoksifilin
	Dextrometorphan 400 mg/gün	Meksiletin
	Morfin sülfat 120 mg/gün titre edilebilir	Manyetik alan tedavisi
	Tramadol 210 mg/gün	Düşük yoğunluklu lazer
	Oksikodon ortalama 37 mg/gün, maksimum 120 mg/gün	Reiki tedavisi
	Kapsiasin %0.075 qid	
	İsosorbit dinitrat sprey	
	Elektriksel stimülasyon 3-4 hafta	

Sonuç olarak; kan şekeri regülasyonu ve stabilizasyonu, diyabete eşlik eden hastalıkların, ek risk faktörlerinin tedavisi (HT, HL, sigara...) her hastaya önerilmelidir. Ağrılı DNP'nin tedavisinde monoterapinin etkinliği kısıtlıdır, tedavi sırasında söz konusu ilaçların (doza bağımlı) yan etkileri göz önünde bulundurulmalı bu nedenle tedavi kılavuzlar eşliğinde bireyselleştirilmelidir. Semptomatik tedavinin yetersiz kalması nedeniyle patogeneze yönelik çalışmalar yoğun bir şekilde devam et-

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

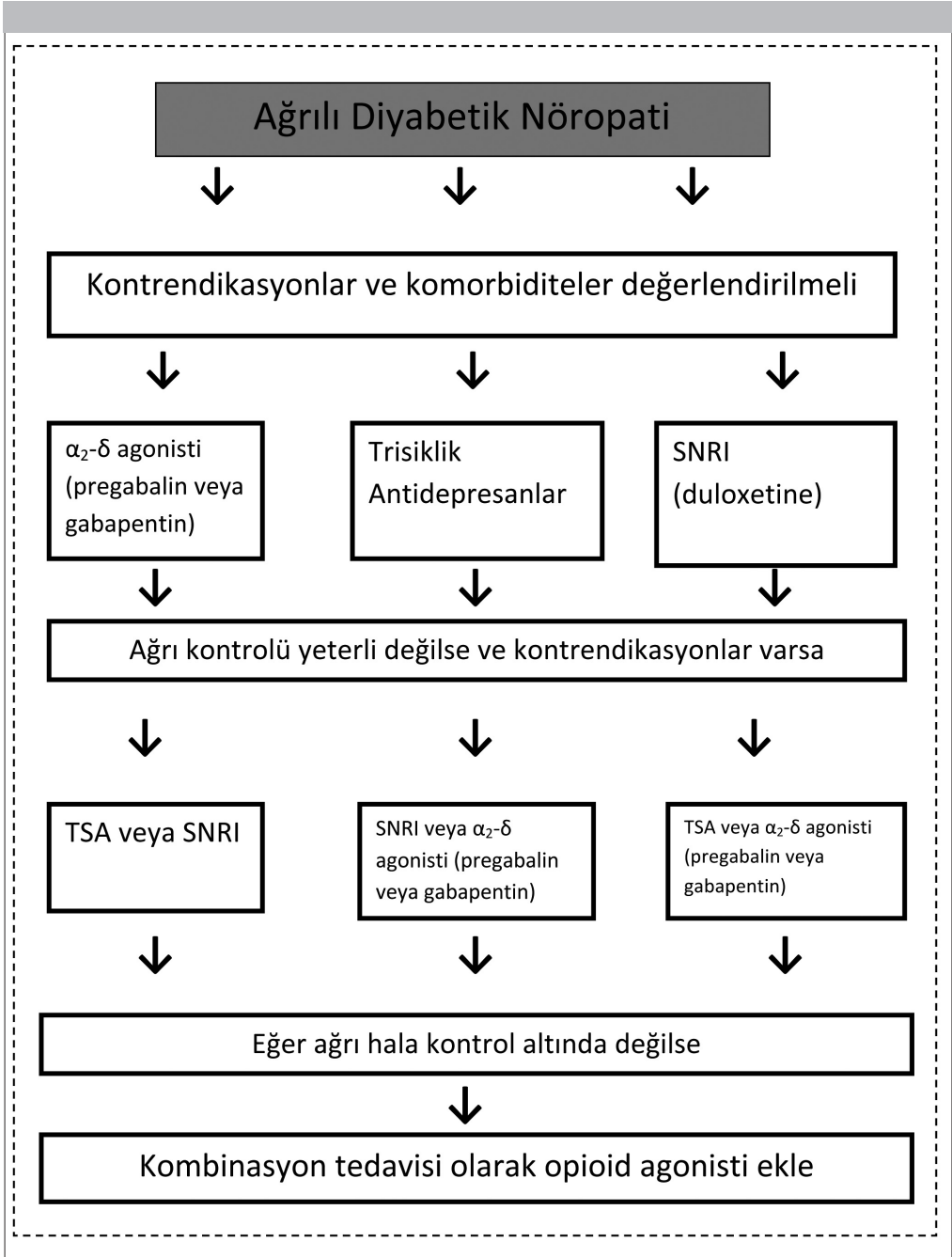
Faktör	Kontrendikasyon
Glokom	TSA
Ortostatik hipotansiyon	TSA
Kardiyovasküler hastalık	TSA
Hepatik hastalık	Duloxetine
Ödem	Pregabalin, gabapentin
Kilo artışı	TSA, pregabalin, gabapentin

Tablo 5: Hastalıklara göre kullanılmaması gereken ilaçlar. TSA: Trisiklik antidepresanlar.

mektedir. Patogeneze yönelik tedavilerde bugün için elimizde yeterli kanıt olmamakla birlikte, çok merkezli, geniş serili ve uzun süreli çalışmaların insanlarda yapılmasına gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Consensus statement. *Diabetes*. 1988 Jul;37(7):1000-4.
2. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 1998 Jun;15(6):508-14.
3. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, Karnes JL, Melton LJ 3rd, O'Brien PC, Litchy WJ, Windebank AJ, Smith BE, Low PA, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology*. 1991 Jun;41(6):799-807.
4. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care*. 2009; 32:2, 414-419
5. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93.
6. ADA statement. *Diabetes Care* ,28: 4, 2005
7. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M; TURNEP Study Group. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol*. 2011 Feb;28(1):51-5.
8. Marcus DA. Chronic Pain. *Neuropathic Pain*. Humana Press Inc. 2005, USA: pp:111-128.
9. Meyer-Rosberg K, Kvarnström A, Kinnman E, Gordh T, Nordfors LO, Kristofferson A. Peripheral neuropathic pain—a multidimensional burden for patients. *European Journal of Pain* 2001;5:379-89.
10. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain – a clinical perspective. *Neurology* 2006;2(2):95-106.
11. Tesfaye S, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Wilson RM, Rennie IG, Ward JD. Impaired blood flow and arterio-venous shunting in human diabetic neuropathy: a novel technique of nerve photography and fluorescein angiography. *Diabetologia*. 1993 Dec;36(12):1266-74.
12. Sommer C, Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol* 2007;6:632-642.
13. Shun CT, Chang YC, Wu HP, Hsieh SC, Lin WM, Lin YH, Tai TY, Hsieh ST. Skin denervation in type 2 diabetes: correlations with diabetic duration and functional impairments. *Brain* 2004;127:1593-1605.
14. Kallinikos P, Berhanu M, O'Donnell C, Boulton AJ, Efron N, Malik RA. Corneal nerve tortuosity in diabetic patients with neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Feb;45(2):418-22.
15. Nicholson BD. Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5 Suppl 2):S30-6.
16. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113-e88.
17. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iversen DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1758-65.
18. Bril V, England JD, Franklin GM, Backonja



Şekil 1: Ağrılı diyabetik nöropatide tedavi algoritması

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

- M, Cohen JA, Del Toro DR, Feldman EL, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne DW; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation.
19. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy—report of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, the American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine & Rehabilitation. *Muscle Nerve*. 2011 Jun;43(6):910-7.
 20. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup S, Perkins B, Baconja M, Vinik A, Boulton A; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy .Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Jun 21.

ANALOG İNSÜLİN TEDAVİSİ ALAN DİYABETİKLERDE ANTI-İNSÜLİN ANTİKOR POZİTİFLİĞİ

Ilgın Yıldırım ŞİMŞİR, Şevki ÇETİNKALP, Gökçen Ünal KOCABAŞ,
Ahmet Gökhan ÖZGEN, Füsün SAYGILI, Candeğer YILMAZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı-İZMİR

Giriş ve Amaç: Ekzojen insüline karşı antikor gelişimi diyabet tedavisinin beklenen bir sonucudur. Anti-insülin antikorlar (AIA), insülin tedavisi alan diyabetik hastalarda glisemik kontrolün bozulmasına, yüksek tokluk kan şekeri düzeyleri ile birlikte gecikmiş hipoglisemiye de yol açarak insülin farmakokinetiğinde değişiklik oluştururlar^{1,2,3}.

Bu durum nadiren çok yüksek günlük insülin gereksinimlerine yol açarak insülin direncine neden olabilir.

İnsülin allerjisine neden olan antikorlar IgE tipindeyken AIA'lar genellikle IgG tipindedir⁴. Ekzojen insüline karşı humoral yanıtın az ya da çok şiddetli olmasını etkileyen unsurlar; bağımsızlık yanıtını düzenleyen genler, yaş, dolaşımda yeterli otolog insülin olması ve insülin uygulama şeklidir⁴.

Son dönemde saflaştırılmış hayvan insülin preparatlarının yerini insülin analogları ve rekombinant insan insülinlerinin alması ile AIA oluşum insidansı azalmıştır. Bu nedenle, AIA oluşumunun artık ciddi bir sorun olmadığı düşünülmektedir. Ancak insülin uygulama modaliteleri, yani intensif insülin tedavisi, sürekli subkutan insülin infüzyonu (SII), sürekli peritoneal insülin

infüzyonu (SPII) ve insülin inhalasyonu, AIA oluşum riskini arttırabilir^{5,6}.

Uyguladığımız analog insülin tedavileri ile AIA varlığını araştırmayı plamladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda insülin tedavisi almasına rağmen HbA1c >%7 olan 24 tip 1 ve 31 tip 2 diyabetik hastamızda kullanılan analog insülin tipleri ile AIA varlığını araştırdık. AIA radyoimmünassay ile ölçüldü. Normal değeri %0-8.2 arasındaydı.

Sonuçlar: Tip 1 diyabetiklerin ortalama HbA1c değerleri % 7.8, tip 2 diyabetiklerin % 8.8 idi. Ortalama AIA değerleri sırasıyla 21.8 ve 21.9 saptandı. Diyabet sü-

Tablo 1

	Hasta Sayısı	Ort. AIA	Ort. HbA1c	p
Grup 1 (lispro-detemir/glarjin)	9	17.5	9.9	0,110
Grup 2 (glulisin-detemir/glarjin)	6	21.9	8.3	0,046
Grup 3 (aspart-detemir/glarjin)	34	21.4	8.2	<0,001
Grup 4 (glarjin)	23	21.8	8.2	<0,001
Grup 5 (detemir)	26	19.8	8.9	<0,001
Grup 6 (aspart-detemir)	20	20.5	9.4	<0,001
Grup 7 (aspart-glarjin)	14	22.8	7.4	0,003
Grup 8 (lispro-glarjin)	5	17.9	10.8	0,345
Grup 9 (lispro-detemir)	4	16.8	8.8	0,144
Grup 10 (glulisin-detemir)	2	19.3	9.0	0,655
Grup 11 (glulisin-glarjin)	4	23.3	8.0	0,068
Grup 12 (aspart)	2	25.6	8.0	0,180
Grup 13 (glulisin)	4	22.5	8.0	0,068
Grup 14 (lispro)	0	0	0	NA

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

resi 5 yıldan daha az olan tip 1 diyabetli hasta yoktu ve AIA varlığı endojen değil; eksojen olarak yorumlandı. Tablo 1’de insülin kombinasyonları ile ortalama (ort.) AIA düzeyleri, ort. A1c değerleri ve bunlar arasındaki istatistiksel farklılık gösterilmiştir. (Tablo 1)

Tartışma: İnsülin tedavisi AIA oluşumu ile ilişkilidir⁷. Yaptığımız değerlendirme sonucunda aspart-glarjin kombinasyonu kullanan grupta ort. AIA değeri 22.8 ile en yüksek, ort. HbA1c değeri %7.4 ile en düşük olarak saptandı. p değeri 0.003 ile anlamlı olarak değerlendirildi. Ort. HbA1c’deki düşüklük AIA nedeniyle gelişen hipoglisemilerle ilişkilendirildi. Bu hastalar insülin farmakokinetiğindeki değişimler sonucunda sadece HbA1c ile yanlılıkla regüle olarak değerlendirilmiş olabilirler.

Kaynaklar

1. Van Haeften TW. Clinical significance of insulin antibodies in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Care* 1989;12(9):641-8.
2. Koyama R, Nakanishi K, Kato M, Yamashita S, Kuwahara H, Katori H. Hypoglycemia and hyperglycemia due to insulin antibodies against therapeutic human insulin: treatment with double filtration plasmapheresis and prednisolone. *Am J Med Sci* 2005; 329: 259-64.
3. Matsuyoshi A, Shimoda S, Tsuruzoe K, Take-ta K, Chirioka T, Sakamoto F et al. A case of slowly progressive type 1 diabetes with unstable glycemic control caused by unusual insulin antibody and successfully treated with steroid therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72: 238-43.
4. Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, Fountaine RJ, Finch GL, Krasner AS. Immunological responses to exogenous insulin. *Endocr Rev.* 2007 Oct;28(6):625-52. Epub 2007 Sep 4.
5. Sahin SB, Cetinkalp S, Ozgen AG, Saygili F, Yılmaz C. The importance of anti-insulin antibody in patients with type 1 diabetes mellitus treated with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections therapy. *Acta Diabetol.* 2010 Dec;47(4):325-30. Epub 2010 Sep 15.
6. Radermecker RP, Renard E, Scheen AJ. Circulating insulin antibodies: influence of continuous subcutaneous or intraperitoneal insulin infusion, and impact on glucose control. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:491-501.
7. Soeldner JS, Slone D. Critical variables in the radioimmunoassay of serum insulin using the double antibody technique. *Diabetes* 1965;14:771-79.

DİYABETİK HİPOGLİSEMİ VE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ

Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ
*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri*

KONUPLANI

1. Sağlıklı bireyler ve diyabetik hastalarda hipoglisemiye cevap ve diyabetiklerde hipoglisemi ile ilişkili otonom disfonksiyonun (HAAF) tanımlanması
2. Hipogliseminin santral sinir sistemi (SSS) üzerine etkileri (deneysel çalışmalar)
3. Hipogliseminin SSS üzerine etkileri (klinik çalışmalar)
4. Özet ve sonuçlar

Tip 1 ve Tip 2 diyabet tedavisinde hedef kan şekeri düzeylerine ulaşmadaki en önemli kısıtlayıcı faktörün hipoglisemi olduğu artık kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan büyük ölçekli randomize çalışmalarda Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda yoğun tedavi sırasında ağır hipoglisemilerin sanıldığından daha sık geliştiği gösterilmiştir.

Hipoglisemiye cevapta santral sinir sisteminin önemi uzun süredir bilinmektedir ancak tekrarlayan hipoglisemilerin santral sinir sistemi (SSS) üzerine etkisi halen tam olarak anlaşılammıştır ve son yılların diyabet alanında aktif araştırma konularından biri haline gelmiştir. Bu yazıda temel olarak hipogliseminin SSS üzerine etkileri ile ilgili literatürdeki deneysel ve klinik çalışmalar özetlenecektir.

1. Sağlıklı bireyler ve diyabetik hastalarda hipoglisemiye cevap ve diyabetiklerde hipoglisemi ile ilişkili otonom disfonksiyonun tanımlanması:

Beyin fonksiyonlarının devamı dolaşımdan sürekli glukoz sağlanmasına bağlıdır çünkü beyin dokusunda glukoz sentezi

veya depolanması mevcut değildir. Dolaşımdaki bazal glukozun yaklaşık %60 kadarı beyin tarafından kullanılmaktadır. Bu nedenle ki sağlıklı bireylerde postabsorptif dönemde yaklaşık 10-14 saatlik açlık olsa dahi plazma glukozu 70 mg/dl'nin altına genellikle düşmemektedir. Sağlıklı bireylerde fizyolojik şartlarda hipoglisemi görülmemesi hipoglisemiye karşı nöroendokrinolojik defans mekanizmaları sayesinde olmaktadır. Detayları ileride bahsedilecek olan hipoglisemiye otonom (adrenomedüller, sempatik, parasempatik), nöroendokrin (kortizol, GH) ve davranış cevabı SSS tarafından koordine edilmektedir.

Glukoz homeostazındaki en temel iki hormon, insülin ve glukagondur. Yemek sonrası plazma glukoz düzeyi yükselince pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanır. İnsülinin temel etkisi fizyolojik sınırlar içinde kan şekerini düşürme şeklindedir ve bunu gerek hepatik glukoz üretimini baskılayarak (glukojenoliz ve glukoneogenezi inhibe eder) gerekse de iskelet kası ve adipoz dokunun plazmadan glukoz alımını artırarak sağlar. Ayrıca insüli-

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

nin diğer bir önemli etkisi de pankreas alfa hücrelerinden salgılanan ve konturregülatuar hormonlardan olan glukagonu baskılamaktır. Glukagonun temel görevi plazma glukozu düşmeye bağlayınca karaciğerden glukojenoliz ve glukoneogenez yoluyla glukoz üretimini artırmaktır.

1a. Sağlıklı bireylerde**hipoglisemiye cevap:**

Açlık durumunda plazma glukozu sindirim sisteminden elde edilemez ve plazma glukozu aşağıda bahsedilen konturregülatuar mekanizmalar ile hipoglisemi olmadan fizyolojik sınırlarda tutulur. Sağlıklı bireylerde bu mekanizmalar kişide hipoglisemi ve hipoglisemik belirtileri gelişmeden önce devreye girer:

Plazma glukozu düşmeye başlayınca (genellikle arterialize-venöz plazma glukozu 80-85 mg/dl'lik bir glisemik eşğin altına düşünce) ilk defans insülin sekresyonundaki azalmadır.

Hipoglisemiye cevap olarak ikinci defans glukagon sekresyonudur. Glukagon salınımı için glisemik eşik 65-70 mg'dir.

Üçüncü defans mekanizması ise adrenal salgılanması ve sempatoadrenal cevabın artmasıdır. SSS bu cevapta temel rol oynar. Adrenal bezden adrenal salgılanması için glisemik eşik glukagona benzer şekilde 65-70 mg/dl'dir. Adrenalinin temel etkisi beta-2 adrenerjik reseptörler aracılığı ile hepatic glukoz yapımının artışıdır. Sempatik ve parasempatik zincirlerden salgılanan noradrenalin ve asetilkolin, kan şekeri yükseltici etkilerinden çok hipogliseminin nörojenik semptomlarından sorumludurlar. Nörojenik semptomlar (terleme, çarpıntı, anksiyete, acıkma hissi, tremor), hipoglisemiye davranışsal defansta çok önemlidir ve plazma glukozu 55 mg/dl'nin altına düşünce belirgin hale gelirler. Sağlıklı bireylerde herhangi bir

nedenle plazma glukozu 50 mg/dl'nin altına düşerse kognitif disfonksiyon görmeye başlar ve plazma glukozu 30 mg/dl'nin altında konvülsiyon ve koma riski mevcuttur.

Kortizol veya büyüme hormonu gibi konturregülatuar hormonlar, hipoglisemi birkaç saat devam ederse devreye girer. Bu hormonlar da periferde glukoz kullanımını sınırlayıp hepatic glukoz üretimini artırır.

1b. Diyabetik hastalarda hipoglisemiye cevap ve hipoglisemi ilişkili otonom disfonksiyon (HAAF):

ADA 2009 yılı rehberinde diyabetik hastalarda plazma glukoz düzeyi 70 mg/dl'nin altı, semptomatik olsun ya da olmasın, hipoglisemi olarak kabul edilmiştir. Ağır hipoglisemi ise; hipoglisemi durumunda başka birinin yardımı ile karbonhidrat almak zorunda kaldığı veya glukagon/parenteral tedavi gerektiren ağır nöroglükopenik semptomlar ve nöbet veya komaya ilerleyebilen klinik tablo olarak tanımlanmıştır.

İntensif insülin tedavisi gören Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda ağır hipoglisemi riskinde yaklaşık 3 kat artış saptanmıştır. Cryer PE ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada haftada 2 kez semptomatik hipoglisemi tarifleyen Tip 1 diyabetli hastalarda 24 saat kan şekeri monitorizasyonu yapıldığında, takip edilen sürenin %10 kadarında KŞ'nin 50 mg/dl'nin altında olabileceği ve hastaların çoğunun bu sürelerde asemptomatik olduğu gösterilmiştir. Bu verilerden de anlaşılacağı gibi Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda hipoglisemi riski anlamlı derecede yüksektir ve bunun en önemli nedeni diyabetik hastalarda hipoglisemiye cevabın çeşitli nedenlerle bozulmasıdır. Hipoglisemiden koruyucu konturregülatuar mekanizmalardaki bo-

zukluklar şu şekilde özetlenebilir:

Hipoglisemi sırasında ilk cevap olan insülin sekresyonunun baskılanması, Tip 1 diyabetikler ve ilerlemiş Tip 2 diyabetiklerde görülmez.

Hipoglisemiye glukagon artışı cevabı diyabetin başında var iken, özellikle Tip 1 diyabetiklerde daha hızlı olmak üzere ilerlemiş Tip 2 diyabetiklerde de kaybolmuştur.

Diyabetiklerde hipoglisemiden koruyucu en önemli konturregülatuar cevap nöral cevap olan epinefrin salınımıdır. Ayrıca sempatik nöral yanıt da hipogliseminin fark edilmesi ve davranış cevabı açısından çok önemlidir. Hipoglisemiye SSS cevabı olan bu defans mekanizmaları her bir hipoglisemi atağında (özellikle sıkı glisemik kontrol yapılan veya brittle diyabetli hastalarda) bozulmaya başlar. Tip 1 ve ilerlemiş Tip 2 diyabetiklerde hipoglisemiye epinefrin cevabının bozulması, defektif glukoz konturregülasyonuna yol açar ve bu durumda ağır hipoglisemi riski 25 kat artar. Ayrıca azalmış sempatik nöral yanıt hipoglisemiye fark edememe (hipoglycemia unawareness) durumuna yol açar. Son yıllarda tanımlanan hipoglisemi-ilişkili otonom disfonksiyon (hypoglycemia-associated autonomic failure; HAAF); hipoglisemiye fark edememe ve azalmış epinefrin cevabının birlikte olduğu klinik durumdur. HAAF'ın otonom nöropatiden en önemli farkı geriye dönebilen fonksiyonel bir hasar olmasıdır. HAAF Tip 1 diyabetiklerde daha sık görülmekle birlikte, sık iyatrojenik hipoglisemisi olan ve intensif insülin tedavisi yapılan ilerlemiş Tip 2 diyabetik hastalarda da görülebilmektedir. Sonuçta hastada tekrarlayan hipoglisemiler HAAF riskini artırır ve HAAF gelişen hastalarda tekrarlayan hipoglisemiler daha sık olur.

2. Hipogliseminin santral sinir sistemi (SSS) üzerine etkileri (deneysel çalışmalar):

Deneysel çalışmalarda ratlarda koma ve/veya konvülsiyona neden olan, uzamış tek bir hipoglisemik atağın özellikle serebral korteks ve/veya limbik sistemde kalıcı dejenerasyona neden olabildiği gösterilmiştir. Ratlarda 30-60 dakika süreyle izoelektrik EEG'ye (ağır hipogliseminin elektrofizyolojik göstergesi) neden olacak ağırlıktaki hipogliseminin, EEG değişikliği yapmayana göre daha yaygın nörokortikal ve hipokampal hasar yapabildiği gösterilmiştir.

Gerek deneysel çalışmalarda, gerekse de hipoglisemi nedeniyle ölen insanlardaki postmortem çalışmalar göstermiştir ki; ağır hipoglisemi SSS'inde en çok serebral korteks ve hipokampus bölgesini, 2. sırada bazal ganglion ve talamus bölgelerini etkilemektedir. Bilindiği gibi hipokampus kognitif (bilişsel) fonksiyonların koordine edildiği önemli bir beyin bölgesidir. Hipoglisemiye bağlı nöronal hasara en dirençli bölgeler ise serebellum, beyin sapı ve spinal kord'dur. Ancak bu bilgilerin tekrarlayan ve mortal olmayan hafif-orta-ağır hipoglisemiye bağlı insanda gelişen SSS hasarını ne derece yansıttığı halen bilinmemektedir.

Rekürren orta dereceli hipogliseminin kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri ile ilgili deneysel çalışmalarda farklı sonuçlara varılmıştır. McNay EC ve ark. diyabetik ve non-diyabetik ratlarda (3 gün - günde 3 saat KŞ 50 mg/dl) tekrarlayan orta derecede hipoglisemi sonrası öglisemik periyotlarda basit kognitif fonksiyonlarda rölatif artma tespit etmişler. Ancak bu ratlarda kompleks kognitif fonksiyonlar etkilenirken bazal fonksiyonların korunduğu saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan önemli bir deneysel çalışmada non-semp-

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

tomatik /orta dereceli (55-65 mg/dl) tekrarlayan hipoglisemik atakların insülin ihtiyacı olan diyabetik ratlarda serebral iskemik hasarı artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışma halen klinik olarak doğrulanmadıysa da yaşlı ve nörolojik problemi olan diyabetik hastalarda tekrarlayan hafif hipogliseminin dahi potansiyel nörolojik zararlarını öngördürücü niteliktedir.

DeneySEL çalışmalardan elde edilen sonuçlar maddeler halinde şu şekilde özetlenebilir:

Hipogliseminin en önemli zararı serebral korteks ve hipokampus bölgelerinedir.

Ağır hipoglisemide eğer konvülziyon mevcut ise SSS hasarı ihtimali artmaktadır.

Tekrarlayan hafif hipoglisemide basit kognitif fonksiyonlar etkilenmese de kompleks fonksiyonlar azalabilmektedir, ayrıca HAAF gelişimiyle daha ağır hipoglisemiler için zemin oluşabilmektedir.

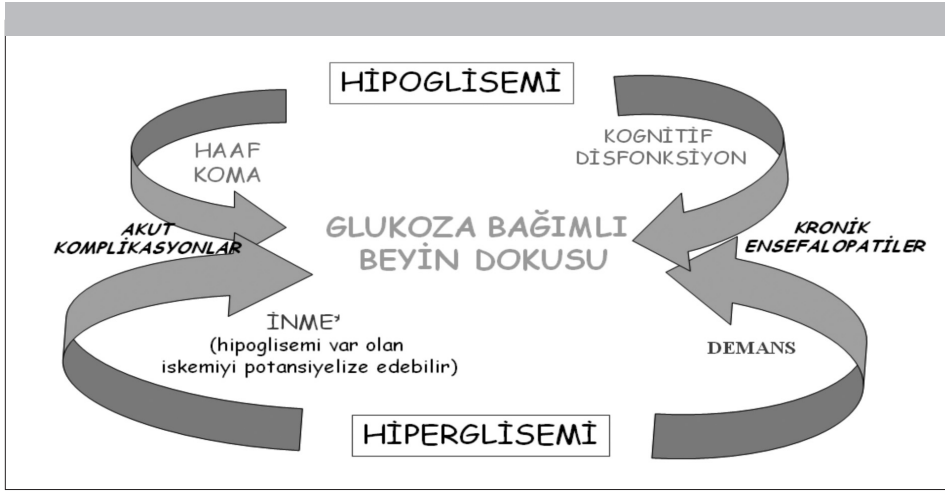
Diyabetik deneysel modellerde serebral iskemik hasar, hafif hipoglisemi ile artma potansiyeline sahiptir.

3. Hipogliseminin SSS üzerine etkileri (klinik çalışmalar):

Hipogliseminin SSS üzerine etkilerini araştıran klinik çalışmalarda, deneysel çalışmalardan farklı olarak, direkt hipogliseminin etkisini incelemek oldukça zordur. Çünkü hasta grupları diyabetik komplikasyonlar açısından heterojendir ve komplikasyon gelişen hastalarda hipogliseminin SSS hasarını ayırmak zor olabilir. Ayrıca çalışmalarda hipoglisemi dökümanente edilirken genellikle hasta ölçümleri ve hikayeleri dikkate alınmaktadır ve fark edilmeyen hipoglisemiler genellikle 24 saatlik monitorizasyon yapılmıyor ise kaydedilememektedir. Klinik çalışmalardaki zorluklara rağmen son yıllarda hipogliseminin SSS etkisini inceleyen çalış-

maların sayısı giderek artmaktadır.

Tip 1 diyabeti olan hastalarda tekrarlayan hipoglisemilerin hafif / orta derecede kognitif fonksiyon bozukluğu yaptığı (öğrenme, hafıza, problem çözme yeteneği, mental ve motor hız) ve duygu-durumunu etkilediğini (korku, agresif davranış, depresyon vb.) gösteren çeşitli retrospektif çalışmalar mevcuttur. Neonatal ve erken çocukluk dönemi Tip 1 diyabetiklerde (7-10 yaş altı) özellikle nöbetle birlikte olan hipoglisemilerin beyinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir. Tip 1 diyabetik hastalarda en önemli çalışmalardan olan DCCT çalışmasında intensif tedavi grubunda konvansiyonel tedaviye göre 3 kat ağır hipoglisemi olduğu bilinmektedir. DCCT/ EDIC çalışmasının 2007 yılında yayınlanan uzun dönem izlem sonuçlarının analizinde 1144 Tip 1 diyabetik hasta çalışma başında (ortalama yaş: 27) ve ortalama 18 yıl sonra (ortalama yaş: 46 yaş) tekrar değerlendirildiğinde; intensif tedavi grubunda ağır hipoglisemi ile kognitif fonksiyonlarda bozulma arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir. Yani genç erişkin yaşta Tip 1 DM başlayan hastalarda ağır hipogliseminin orta yaşlarda kognitif fonksiyonları etkilemediğini söylenebilir. Hipergliseminin bu hastalarda yol açtığı komplikasyonlar dikkate alındığında, hipoglisemi riskine rağmen sıkı glisemik kontrol bu hasta grubunda akılcı bir klinik yaklaşım olacaktır. Ancak DCCT çalışmasının uzun dönem sonuçlarının en önemli eleştirilen yönü, değerlendirilen kognitif fonksiyonlarının basit kognitif fonksiyonlar olmasıdır. Çünkü deneysel çalışmalar göstermiştir ki kompleks kognitif fonksiyonlar hipoglisemiye daha duyarlıdır. Bu konuda halen kognitif fonksiyonların detaylı incelendiği prospektif çalış-



Şekil 1: Tip 1 ve Tip 2 diyabetik erişkin hastalarda hipoglisemi ve hipergliseminin SSS üzerinde yaptığı akut ve kronik değişiklik veya komplikasyonlar. (HAAF; hipoglisemi ilişkili otonom disfonksiyon)

malara ihtiyaç vardır.

Tip 2 diyabeti olan hastalarda, diyabetik olmayan populasyona göre kognitif fonksiyonlarda azalma riski 1.5 kat ve demans riski 1.5-2.5 kat artmıştır. Tip 2 diyabetik hastaların daha yaşlı olması ve hiperglisemiye bağlı makro ve mikrovasküler komplikasyonların sık olması nedeniyle bu hastalardaki SSS hasarına tekrarlayan hipoglisemilerin etkisini saptamak oldukça zordur. Ancak Tip 2 diyabeti olan hastalarda tekrarlayan hipoglisemilerin kognitif disfonksiyon ve demansa yol açtığı, küçük çaplı retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Bu alanda iki önemli prospektif geniş çaplı çalışma, 2009 yılında yayınlanmıştır. İlk çalışmada Whitmer RA ve ark., ağır hipoglisemi epizotları olan 16667 Tip 2 diyabetik hastada (65 yaş üzeri, 17 yıllık izlem) % 11 oranında demans saptamış ve hipoglisemi ile demans riski arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. İkinci çalışmada Bruce DG ve ark., demans ve kognitif fonksiyon bozukluğu olan diyabetik yaşlı hastalarda

(302 hasta, 5 yıllık izlem, 70 yaş üzeri) hipoglisemi oranını, demansı olmayan aynı yaşta diyabetik hastalardan 3 kat daha fazla bulmuşlardır. Ancak hipogliseminin tek başına kognitif fonksiyon bozukluğu veya demansa neden olup olmadığı bu çalışmada gösterilememiştir.

Hipoglisemi ile ilgili çalışmalarda önemli bir bilim adamı olan Cryer PE, yaşlı Tip 2 diyabetik hastalarda beyin plastisitesi daha az ve vasküler problemler fazla olduğu için hipogliseminin nörolojik ve kognitif fonksiyon bozukluğu etkilerinin daha fazla olabileceğini yazılarında ifade etmekte ve uzun süreli Tip 2 diyabetiklerde glisemik hedeflerin daha yüksek tutulmasını önermektedir. Ancak bu alanda daha objektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Klinik ve deneysel çalışmalardan elde edilen veriler ışığında hem hipogliseminin hem de hipergliseminin SSS'ni etkilediği artık kabul edilmektedir ve bu etkiler Şekil 1'de şematize edilerek özetlenmiştir:

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

4. Özet ve Sonuçlar:

Duyarlı nöropsikolojik metotlarla ölçüm yapılan çalışmalar göstermiştir ki, hem sağlıklı bireylerde hem de diyabetiklerde hafif hipoglisemi sonrası sözel beceriler, kısa dönem hafıza ve reaksiyon zamanı gibi kognitif (bilişsel) fonksiyonların etkilendiği, ayrıca duyu durum bozukluğu ve EEG aktivitesinde değişiklikler de saptanmıştır. Nöropatolojik çalışmalar ise ilaçlara bağlı hipogliseminin en sık serebral korteks ve hipokampusu, en az ise beyin sapı, serebellum ve medullaspinalisi etkilediğini göstermişlerdir. Ayrıca hipoglisemi ve santral siniri sistemi ilişkisini araştıran deneysel modeller bir çok moleküler yolağın patogeneizde rol alabileceğini göstermektedir.

4. Özet ve Sonuçlar:

Duyarlı nöropsikolojik metotlarla ölçüm yapılan çalışmalar göstermiştir ki, hem sağlıklı bireylerde hem de diyabetiklerde tekrarlayan hafif hipoglisemi sonrası sözel beceriler, kısa dönem hafıza ve reaksiyon zamanı gibi kognitif (bilişsel) fonksiyonlar etkilenmekte, ayrıca duyu durum bozukluğu ve EEG aktivitesinde değişiklikler de gelişmektedir. Nöropatolojik çalışmalar ise ilaçlara bağlı hipogliseminin en sık serebral korteks ve hipokampusu, en az ise beyin sapı, serebellum ve medulla spinalisi etkilediğini göstermişlerdir. Ayrıca hipoglisemi ve santral siniri sistemi ilişkisini araştıran deneysel modeller bir çok moleküler yolağın patogeneizde rol alabileceğini göstermektedir.

Tip 1 diyabetik hastalarda DCCT/EDIC çalışmasının uzun dönem analizlerinde tekrarlayan hipoglisemilerin erişkin yaşta minimal düzeyde bilişsel fonksiyon bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında klinik pratiğe yansıtılacak en önemli yak-

laşım şu şekilde özetlenebilir; yeni tanı almış genç erişkin Tip 1 diyabetik hastalarda intensif tedavi hipoglisemi riskinde artışa rağmen SSS açısından güvenli gibi gözükmektedir. Ancak tekrarlayan hipoglisemilerin gelişmiş olan periferik nöropati ve oluşmuş bilişsel bozuklukları arttırabileceği şeklinde görüş birliği vardır.

Tip 2 diyabeti olan yaşlı hastalarda demans ve bilişsel fonksiyon bozukluklarının gelişiminde tekrarlayan hipogliseminin katkısının olabileceğini gösteren çalışmaların sayısı son yıllarda artmıştır. Şu anki mevcut literatür verileri ışığında klinik pratiğe yansıtılacak en önemli yaklaşım şu şekilde özetlenebilir; vasküler komplikasyon gelişmiş yaşlı Tip 2 diyabetik hastalarda hipoglisemiye bağlı SSS hasarı klinik olarak önemli gözükmektedir ve glisemik hedefler buna göre ayarlanmalıdır.

Sonuç olarak yapılan çalışmalar, diyabetik hastalarda kronik tekrarlayan hipogliseminin en az kronik hiperglisemi kadar SSS'ine zarar verebileceğini düşündürmektedir. Şu an bilindiği kadarıyla hipogliseminin SSS üzerine yaptığı en önemli etki, hipoglisemi ile ilişkili otonom disfonksiyona yol açarak SSS'nin hipoglisemiye konturregülatuar cevabını zayıflatmaktadır. Hipoglisemiye karşı defans sistemi zayıflamış ve hipoglisemiyi fark edemeyen diyabetik hastalarda hipogliseminin SSS'inde çeşitli kalıcı hasarlara neden olması kuvvetli bir olasılıktır. Ancak uzun süreli ve hipoglisemilerin daha objektif dökümanite edildiği yeni prospektif klinik çalışmalar, hipogliseminin SSS üzerine etkilerini daha anlaşılır hale getirecektir.

Kaynaklar:

1. Cryer PE. The prevention and correction of hypoglycemia. In: Handbook of Physiology: The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism, Jefferson LS, Cherrington AD

Diyabetik Hipoglisemi ve Santral Sinir Sistemi

- (Eds), Oxford University Press, New York 2001. Vol II, p.1057.
2. Cryer PE. Physiologic response to hypoglycemia in normal subjects and patients with diabetes mellitus. UpToDate; <http://www.uptodate.com>, 2012.
 3. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997; 46:271.
 4. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356:1842.
 5. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50:1140.
 6. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1902.
 7. McNay EC, Sherwin RS. Effect of recurrent hypoglycemia on spatial cognition and cognitive metabolism in normal and diabetic rats. *Diabetes*. 2004 Feb;53(2):418-25.
 8. Dave KR, Tamariz J, Desai KM, Brand FJ, Liu A, Saul I, Bhattacharya SK, Pileggi A. Recurrent hypoglycemia exacerbates cerebral ischemic damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Stroke*. 2011 May;42(5):1404-11.
 9. Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Feb;7(2):108-14.
 10. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009 Apr 15;301(15):1565-72.
 11. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Clarnette RM, Brown SG, Jacobs IG, Almeida OP, Davis TM.
 12. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2009 Sep;52(9):1808-15.
 13. Scheen AJ. Central nervous system: a conductor orchestrating metabolic regulations harmed by both hyperglycaemia and hypoglycaemia. *Diabetes Metab*. 2010 Oct;36 Suppl 3:S31-8.

ADİPTOKSİSİTE

Prof. Dr. İlhan YETKİN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Son 15-20 yıl içerisinde yağ dokusuna bakış açımız çok değişti. Geçmiş yıllarda yakıt deposu ve iç organları travmadan koruyan bir destek doku olarak yorumlanırken, son yıllarda yağ dokusunun bu etkinliklerinin yanı sıra son derece dinamik ve bulunduğu düzeye göre de sağlık sorunlarının artmasına katkı sağladığı görülmektedir.

Yağ dokusu ve yağ hücre fonksiyonları çok daha detaylı ve sağlıklı bilimsel yöntemlerle araştırıldıkça bu hücre grubunun “endokrin bez” gibi davrandığı görülmektedir. Yağ dokusunun bir başka özelliği de yaşlandıkça kendi sayısını ve hacmini arttırabilen tek dokudur.

O halde adipotoksisiteyi iki temel başlıkta inceleyebiliriz.

1-Yağ dokusunun kütle etkisi sonucu ortaya çıkan sorunlar.

2-Yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin ortaya çıkarabileceği sorunlar başlığı altında incelenecektir.

1- Yağ dokusunun kütle etkisi sonucu ortaya çıkan sorunlar:

Bu başlık altında obezitesi olmayan yağ dokusu oranları bayan ve erkeklerde normal kabul edilen sınırlar içerisinde bulunan bireylerde kalbin her atımının %5'i yağ dokusuna giderken, obez bireylerde bu ihtiyaç %20'lere kadar çıkabilmektedir. Bu miktar özellikle 10 yıllık obezite sürecinden sonra kalp yetmezliği şeklinde

kendini göstermeye başlar. 25 yıllık Obezlerin aşağı yukarı %93'ünde kalp yetmezliğinin geliştiğini görmekteyiz. Ki bu kalp yetmezliği tedaviye oldukça dirençli olan hiperdinamik kalp yetmezliği tipindedir.

2- Yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin ortaya çıkarabileceği sorunlar:

Yağ hücresinin bu gün için 80 çeşit veya daha da üzerinde adipokin, sitokin vs gibi madde salgıladığı anlaşılmıştır. Bu adipokinlerin miktarı ise adipozit sayısı artıkça daha da artmaktadır.

Normalde yetişkin ve sağlıklı bir kişide 25 milyar olan yağ hücresi sayısı, obezite durumunda 3 misline çıkabilir. Adipoz doku hipertrofi ve hiperplazilerinin sürenleşmesi adipozit fonksiyonların intrasellüler anomalisi ile biriktirir ve bu anomaliler özellikle mitokondrial stres ve endoplazmik retikulum stresi varlığı ile birliktelik gösterir.

Yağ asitlerinin bu aşırı düzeylerde intravasküler alanda artışı, süreç içerisinde non-adipoz dokularda yağ damlacıkları halinde cytosol'de birikmesine neden olur. Organ yetmezliği ve disfonksiyonun gelişmesinde, cytosol'de trigliserid birikmesi ve lipid metabolizmasının sürmesi en önemli etkidir.

Diğer önemli bir hususta non-adipozit dokularda yağ depolanmasında artış görül-

mesidir. Bu dokular ektojik yağ dokusu olarak tanımlanır. Bu tip ektojik doku olarak pankreas, kalp, karaciğer, kas dokusu vs gibi dokularda yağ miktarında artış olmasıdır. Ektojik yağın biriktiği dokularda fonksiyon eksilmesi gözlenir.

Obeziteye bağlı kalp yetmezliği gelişmesinde en güçlü risk faktörü, morbid obez olarak geçen süredir. Bir yıl morbid obez kalan hastaların Kongestif Kalp Yetmezliği (KKY) odds oranı 1.46 artar. 25 yıl morbid obez kalan hastanın KKY geliştirme olasılığı % 93'dür. Obezlerde sorun preload artışıdır.

Yağ dokusundan salgılanan aktif maddeler (Adipokinler) şöyle sıralanabilir.

- Sitokinler
- Kemokinler
- Akut faz proteinleri
- Proinflamatuvar adipokinler olarak sıralanabilir.

Sonuçta şöyle özetleyebiliriz. Yağ dokusu endokrin, aktif bir organdır. Adipositler ürettikleri adipokinler aracılığı ile yağ dokusunun diğer sistemler ile ilişkisini aktif bir şekilde düzenlerler. Lipotoksisite önemsenmeli ve dokulara etkisi önlenmelidir. Adipotoksisite adipozitlerin kütle artışı ve adipokinlerin miktar artışı sonucu gelişir. Yağ dokusu daha iyi anlaşılmalı ve yeni adipokinlerin keşfi için daha çok çaba harcanmalıdır.

DİYABET TEDAVİSİNDE KISA ETKİLİ ANALOG İNSÜLİNLER- EVET

Prof. Dr. Aysen AKALIN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı

Banting ve Best tarafından insülinin keşfi tıp tarihindeki en önemli aşamalardan birisini oluşturmuştur. Bu dönemden itibaren diyabetli hastaların tedavisi insülinin kullanıma girmesi ile önemli bir değişime uğramıştır. Başlangıçta tedavi regüler veya kristalize insülinin öğünlerden kısa süre önce subkütan yolla verilmesi şeklinde idi. Enjeksiyon sıklığının azaltılması amacıyla enjeksiyon bölgelerinden emilim hızını azaltarak etki süresini uzatmak için insülini modifiye etmeye yönelik çeşitli girişimler yapıldı. Regüler insülinle birlikte protamin zink insülin, NPH ve lente insülinler yıllar boyunca insülin tedavisinin başlıca elemanları oldular. Ancak, 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalar metabolik kontrolün derecesi ile mikrovasküler komplikasyonların gelişimi arasındaki yakın ilişkiyi net bir şekilde ortaya koydu. Bunun sonucunda, glisemik kontrolün iyileştirilmesine yönelik fizyolojiye daha yakın insülin rejimleri uygulanması gerekliliği ortaya çıktı.

İnsan insülini pankreasdan direkt olarak hepatik portal dolaşıma salınır. Subkütan yolla insülinin verilmesi, insülinin fizik özellikleri ve yapısı nedeniyle fizyolojik replasmanı sağlamaya uygun değildir. Bu yüzden, tedavi hedeflerine ancak fizyolojik insülin sekresyonunun taklit edilmesi yoluyla sağlanabileceği belirlendi. Bunun sonucunda insülin molekülünün modifiye

edilmesi yoluyla daha kısa ve daha uzun etkili insülin analoglarının geliştirilmesi yoluna gidildi.

İnsülin analoglarının biyokimyasal özellikleri

Teorik olarak insan insülininin hızlı etki edeceği düşünülmüştür, fakat gerçekte istenildiği kadar hızlı etki gösterememiştir. Subkütan dokuda hegzamerlerin monomerlere ayrışmasının yavaş olması insülinin dolaşıma geçişinin gecikmesine neden olmaktadır. Kısa etkili insülin analogları bu engelin aşılması amacıyla geliştirilmiştir. İnsülinin B zincirinde 28. sıradaki lizinin 29. sıradaki prolin ile yer değiştirmesi ile insülin lispro, 28. sıradaki prolinin yerinin aspartik asit ile doldurulmasıyla insülin aspart elde edilmiştir. Diğer bir kısa etkili insülin analogu olan insülin glulisin ise 3. ve 29. sıralardaki lizin ve glutamik asitin asparajin ve glisin ile yer değiştirmesiyle elde edilmiştir. Bu değişimler insülinin kendi kendine birleşme eğilimini azaltarak monomerik insülinin daha hızlı emilimine olanak tanır. Bu nedenle kısa etkili analog insülinler subkütan enjeksiyonu takiben daha hızlı emilerek daha erken ve daha yüksek bir serum düzeyi sağlarlar ve etki süresi de modifiye edilmemiş insan insülinine göre daha kısadır. İnsülin lispro 1 saat içerisinde pik etkinliğe ulaşır ve etki süresi 3-4 saat kadardır. Benzer şekilde insülin

Diyabet Tedavisinde Kısa Etkili Analog İnsülinler: EVET

aspart insülin molekülünün birleşmesini azaltır ve sadece zayıf dimer ve hegzamer oluşumuna izin verir, böylelikle subkütan enjeksiyon sonrasında hızla ayrışır. İnsülin aspart regüler insüline göre 2 kat hızlı emilir ve insan insülinine göre 2 kat fazla bir plazma maksimum konsantrasyonuna ulaşır. Bir glukoz klemp çalışması 2 saatlik bir insülin infüzyonu sırasında glukoz infüzyon oranlarının glulisin ve insan regüler insülini için hemen hemen eşit olduğunu göstermiştir. Bu 3 analog insülinin farmakokinetik ve farmakodinamik profilleri ve subkütan enjeksiyonu takiben aktivite profilleri insan insülinine göre normal fizyolojik insülin yanıtını daha yakından taklit eder.

Subkütan enjeksiyonu takiben insülin molekülleri bir depo oluştururlar ve sistemik dolaşıma emilim buradan gerçekleşir. Tüm insülin molekülleri hegzamerik kompleksler şeklinde birleşmeye eğilimlidir ve bu kümelerin interstisyel sıvıya geçebilmeleri için dimer ve monomerlere ayrışmaları gerekir.

Hızlı etkili insülin analogları

İnsan insülinine göre etkileri daha hızlı başlar ve etki süreleri daha kısadır. Her bir analog için insülin molekülüne yapılan modifikasyonlar oldukça küçüktür, sadece 1 veya 2 aminoasit değişimini içerir. Bu değişimler insülin molekülünün hegzamerler şeklinde birleşmesini zayıflatarak daha hızlı bir emilime olanak tanır. Bununla birlikte bu moleküler değişimler insülin reseptörüne bağlanma anlamında insülinin biyolojik etkilerini değiştirmez. Hızlı etkili insülin analogları insan insülini ile benzer glukoz düşürücü etkinlik gösterirler.

Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler

Analog insülinler daha hızlı olmalarının

yanı sıra daha yüksek pik serum insülin düzeyleri sağlarlar. İnsülin aspart regüler insan insülinine göre 2 kat daha hızlı emilir ve 2 katından fazla serum konsantrasyonlarına ulaşabilir. Enjeksiyon bölgesine bakılmaksızın insülin aspartın farmakodinamik özelliği insan insülinine göre daha hızlı ve yaygındır. Metabolik aktivitesi regüler insüline göre daha hızlı azalır. Aynı zamanda insülin aspartın insan insülinine göre daha az farmakokinetik değişkenliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde pik serum insülin konsantrasyonu insülin lispro ile daha erken başlar ve daha yüksektir. İnsülin glulisininde insan insülinine göre 2 kat daha hızlı olduğu ve 2 kat yüksek pik konsantrasyonlara ulaşabildiği gösterilmiştir.

Hızlı etkili analogların glukoz düşürücü etkilerinin hızlı başlaması postprandiyal glukoz emiliminin en yüksek olduğu öğünler sırasında verilebilmesine olanak tanır. Bu durum hastalar için önemli bir avantaj sağlar. Çünkü regüler insülinin postprandiyal glisemiye kontrol edebilmesi için öğünlerden 30 dakika önce verilmesi gerekir. Hatta tip1 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada insülin aspartın öğünden hemen önce veya öğünü takiben uygulanması ile benzer düzeylerde bir glisemik kontrol sağlandığı gösterilmiştir.

Klinik etkiler

Hızlı etkili insülin analoglarını regüler insülin ile karşılaştıran 49 randomize klinik çalışmayı kapsayan bir incelemede tip1 diyabetli hastalarda analog insülinler lehine % -0.1'lik bir HbA1c farkı saptanmıştır. Tip 2 diyabetli hastalar arasında HbA1c'de anlamlı fark saptanmamıştır. Yine 3 klinik çalışma tümüyle analogdan oluşan insülin rejimlerini tümüyle insan insülinleri ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmaların en geniş kapsamlı olanı insülin aspart/ detemir kombi-

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

nasyonunu NPH/ regüler insülin kombinasyonu ile karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonunda ortalama HbA1c aspart/ detemir grubunda NPH/ regüler insülin grubuna göre önemli şekilde daha düşük olarak bulunmuştur. (%7.88 vs. %8.11, $p < 0.001$). 56 tip1 diyabetli hastayı kapsayan daha uzun süreli bir çalışmada glarjin/lispro kombinasyonu ile HbA1c düzeyleri %7.5 bulunurken, regüler insülin grubunda HbA1c ortalaması %8 olarak bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada 28 adolesan hastayı içeren bir çalışmada glarjin/ lispro ve NPH/ regüler insülin kullanımı sonrasında 16 haftada HbA1c düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. HbA1c'deki düzelmeler mikrovasküler komplikasyon gelişme oranını önemli ölçüde azaltır. Makrovasküler hastalık gelişiminin özellikle tip2 diyabetli hastalarda postprandiyal hiperglisemi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyi normal olan hastalarda izole postprandiyal hiperglisemi kardiyovasküler hastalıklardan ölümü 2 kat kadar artırabilmektedir. Dahası, geniş çalışma popülasyonlarında hem diyabetik ve hem de diyabetik olmayan hastalarda postprandiyal glukoz düzeylerinin tüm nedenli ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsan insülini ile bazal-bolus tedavi rejimlerinde hızlı etkili analogları kıyaslayan çalışmaların gözden geçirilmesinde her çalışmada hızlı etkili analogların postprandiyal glukoz düzeylerine etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. 32 hafta süren tüm analog insülinleri bazal -bolus(lispro/glarjin) ile tümüyle insan insülini (NPH/ regüler) kıyaslayan uzun çalışmalarından birinde tümüyle analogdan oluşan rejimde postprandiyal glukoz düzeylerinde %15 daha fazla azalma sağlanmıştır.

Hipoglisemi riski

Hipoglisemi ve buna eşlik eden kazalar,

koma ve ölüm korkusu diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrolün elde edilmesinde başlıca fizyolojik engel olmuştur. Çalışmalarda HbA1c değerlerinde düşme sağlanmasıyla birlikte ciddi hipoglisemi riskinin de önemli şekilde arttığı gözlenmiştir. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasının bir devamı olarak geniş bir merkezde diyabet takip parametreleri 1993'den 1998'e kadar 884 tip1 diyabetli hastada izlenmiştir. 1993'den 1996'ya kadar HbA1c önemli şekilde düşmeye devam ederken ciddi hipoglisemik olay sayısında önemli bir artış olmuştur. 1996'dan başlayarak bu hastaların önemli bir kısmında (676) lispro insülinin kullanıma girmesi ile tedavileri lispro ile değiştirilmiştir. Lisproya geçilen hastalarda HbA1c düzeyleri önemli şekilde düzelmeye devam etmiş, bununla birlikte bu hastalarda ciddi hipoglisemi riskinde artış olmamıştır. Dahası, regüler insülin rejiminde kalan hastalarda HbA1c düzeylerinde daha fazla anlamlı düzelmeye gözlenmemiştir. Bu bulgular insülin analogları ile yoğun tedavinin insan insülini rejimlerine benzer hipoglisemi riski ile birliktelik göstermediğini düşündürmektedir.

Kısa etkili insülin analogları ile yapılan çalışmaların gözden geçirildiği Cochrane veri tabanında regüler insülin ile karşılaştırıldığında 100 insan yılı başına daha düşük bir ortalama ciddi hipoglisemi insidansı bulunmuştur.

Tedaviye Uyum

Hehangibir tedavinin etkin uygulanabilmesi hastalar tarafından uygun bulunması ve istekli olarak kullanılabilmesine bağlıdır. Özellikle diyabet gibi kronik bir hastalık için uzun dönem prognoz düzeltilebilmesi için farmakolojik tedaviye uyum şarttır. Diyabet tedavilerine uyum

Diyabet Tedavisinde Kısa Etkili Analog İnsülinler: EVET

çok yoğun ilgi ve dikkat ister. Çalışmalar diyabet tedavi rejimlerine uyumun çok yetersiz olduğunu ortaya koymaktadır. Uzun dönemli ve yeni başlangıçlı insülin kullanımı olan hastaları içeren retrospektif geniş bir veri tabanı ortalama insülin tedavisine uyumun %63 olduğunu ortaya koymuştur. Tedaviye uyumun yeterli olmaması hastalık kontrolü üzerine olumsuz bir etki göstermektedir ve medikasyonlara uyumun artmasıyla glisemik kontrolün önemli ölçüde düzelebileceği gösterilmiştir. Regüler insülinlerin postprandiyal dönemde yeterli etki gösterebilmesi için öğünlerden en az 30 dakika önce enjeksiyon yapılması gerekir. Bu durum hastanın uyumunu güçleştirebilir ve bu düzeyin sağlanamaması ise regüler insülin beklenen etkinin elde edilememesine neden olur. Kısa etkili analog insülinlerin öğünden hemen önce enjekte edilebilmeleri hastaların uyumunu önemli ölçüde artırmaktadır. Ayrıca bu durum öğün saatleri açısından hastaya esneklik sağlar. Kısa etkili analogların kullanımındaki esneklik özellikle pediatrik ve adolesan gruptaki ve değişken günlük aktivitesi olan diyabetli hastalarda uyum üzerine daha önemli katkı yapmaktadır.

Mitojenite

Kısa etkili insülin analoglarında insülin molekülüne yapılan değişiklikler reseptör bağlayıcı bölgeleri değiştirmez. Tüm reseptör izoformlarına insan insülinine benzer affinite ile bağlanırlar. Post reseptör sinyal yolu aktivasyonu sinyal yolu düzeyindeki farklılıklar minimal düzeydedir. Doğal insüline benzer hızda reseptörden ayrılırlar. Aynı zamanda IGF-1 reseptörüne insan insülinine benzer hızda bağlanırlar. Mitojenik olduklarına ilişki veri bulunmamaktadır. Kısa etkili analoglarda neoplazm görülme sıklığı, mortalite ve

doza bağımlı malignite risk artışı insan insülininden farklı bulunmamıştır.

Maliyet-Etkinlik

Diyabet tedavilerinde maliyet direkt ilaç harcamalarının yanı sıra hipoglisemik episodlara yönelik harcamalar, acil başvuruları, yatış masrafları, mikro ve makrovasküler komplikasyonlar için yapılan harcamalar ve iş gücü kaybını da içine almaktadır. Tip2 diyabette hasta başına komplikasyonlarla ilişkili 30 yıllık giderler ortalama 47.240\$ olarak hesaplanmıştır. Kısa etkili insülin analoglarının (lispro ve aspart) maliyet ve etkinliğinin regüler insülin ile kıyaslandığı bir çalışmada tip1 diyabetli hastalarda insülin aspart kullanımının maliyetinin daha düşük olduğu saptanırken tip2 diyabetli hastalar ve lispro kullanan hastalarda regüler insülinin maliyetinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Ancak farklı bir çalışmada kısa etkili analog insülinlerin (lispro) ilaç giderlerinin başlangıçta daha yüksek olmasına karşın, 1 yıllık izlemde diyabetle ilişkili diğer medikal harcamalar ve diyabet ile ilişkili olmayan diğer medikal harcamalar göz önüne alındığında kısa etkili analog insülin kullanan hastalarda total medikal harcamaların regüler insülin kullananlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durum kısa etkili analog insülinlerin tedavide sağladığı üstünlüklerin başlangıçta ilaç giderleri için yapılan fazladan harcamaları telafi ettiğini düşündürmektedir.

Kaynaklar:

1. Vigneri R, Squatrito S and Sciacca. Insulin and its analogs: actions via insulin and IGF receptors. *Acta Diabetol* 2010;47:271-278.
2. Hemkens L.G, Grouven U, Günster C et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. doi:10.1007/s00125-009-1418-4)
3. Carro JJ, Ward AJ, O'Brian JA. Lifetime costs

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

- of complications resulting from type 2 diabetes in the US. *Diabetes Care* 2002;25(3):476-81.
4. Chris G, Cameron MSc, Heather A, et al. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ* 2009; 180(4):400-7.
 5. Manucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues versus regular insulin in type2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009; 11:53-59.
 6. Danne T, Aman J, Shober E, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type2 diabetes. *Diabetes care* 2003; 26(8):2359-64.
 7. Rave K, Klein O, Frick A.D, et al. Advantage of premeal injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type1 diabetes. *Diabetes care* 2006;29:1812-17.
 8. Cameron CG, Bennett HA. Cost effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ* 2009; 180(4):400-7.
 9. Home P.D, Lindholm A, Riis A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000; 17:762-70.
 10. Chen K, Chang EY, Summers KH et al. Comparison of costs and utilization between users of insulin lispro versus users of regular insulin in a managed care setting. *J Manag Care Pharm.* 2005;11(5):376-82.
 11. Pfutzner A, Küstner E, Forst T et al. Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104(1):25-30.
 12. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, et al. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargin and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type1 diabetes. *Diabetes care* 2000; 23(11):1666-71.
 13. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD003287
 14. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK; et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular insulin) in basal-bolus therapy for patients with type1 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:622-629.
 15. Chase HP, Lockspeiser T, Peery B, et al. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type1 diabetes. *Diabetes care* 2001; 24(3): 430-4.
 16. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes care* 2004;27(5): 1218-24.
 17. Hartman I. Insulin analogues: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. *Clinical Medicineand Research* 2008;6(2):54-67.
 18. Ross AS, Zinman B, Campos RV, et al. A comparative study of insulin lispro and human regular insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycemic agents. *Clin Invest Med* 2001; 24(6): 292-8.

DİYABET VE KANSER

Prof. Dr. Ahmet KAYA

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı

Diyabetik hastalarda kanser sıklığının arttığı yaklaşık 70 yıldan bu yana bilinmesine karşın konu son yıllarda gündeme gelmiştir. Aslında diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı mortalite artışı hep ön planda olduğu için belki de diyabet- kanser ilişkisi ötelenmiştir. Diyabet ve kanser heterojen, multifaktöryel kökenli, ciddi ve kronik iki farklı hastalıktır. Her ikisi de öngörülerin ötesinde artmaktadır. Bu nedenle diyabette kanser riski –aralarındaki ilişki çok az olsa bile- toplum yansımaları sonuçlar son derece önemli olacaktır. Diyabetik kişilerin yarısının tanı almadığı ve dünyada yaklaşık 180 milyon tanı almamış diyabet olduğu kabul edilirse diyabet-kanser ilişkisinde sıklığın daha da fazla olması doğaldır. Prediyabetik evrede karşımıza çıkan hiperglisemi ile 25 sene içerisinde oluşacak olan kanserler arasında da ilişki gösterilmiştir¹.

Diyabetik hastalarda birçok faktör ileri sürülmesine karşın kanser riskinin ne ile ilişkili olduğunu göstermek zordur ama diyabetik hastalarda nondiyabetik hastaları da etkileyen çevresel faktörler; durağan yaşam, rafine karbonhidrat ve doymuş yağdan beslenme gibi pek çok neden suçlanmıştır. Fiziksel, kimyasal ve biyolojik çevre kirlenmesi gibi nedenler de diyabetikleri etkilediği gibi; obezite; diyabet, insülin direnci, hiperinsülinizm; adipokinler, serbest yağ asidlerinin (SYA) artışı,

serbest radikal oluşumu (ROS), antioksidan kapasite azalması, mitokondrial disfonksiyon ve NF-kB sistem ve seks steroidlerindeki değişim, diyabetin süresi, metabolik kontrol derecesi, insülin ve oral antidiyabetiklerin kullanımı, özellikle böbrek tümörlerinde geçerli olan hipertansiyonun varlığı hipertansiyon ve kronik komplikasyonlar gibi pek çok neden kanser gelişiminde etkindir. İnsülin gibi sülfonilürelerin de mitojenik etkileri söz konusu edilebilir. Kanser gelişiminde enfeksiyonlara artmış yatkınlık ve yaşlanmanın önemi yanında, diyabetin süresi; metabolik kontrol durumu, farklı ilaç kullanımları da etkilidir ama diyabet- kanser ilişkisinde moleküler patofizyoloji halen tam olarak belli değildir¹⁻⁵.

Her iki hastalık birbirini olumsuz etkiler; örneğin diyabetiklerde kansere bağlı mortalite oranı daha fazladır. Glukokortikoidler gibi kanser tedavisinde kullanılan bazı ajanlar da metabolik kontrolü bozabilir ve kanser hastalarının da yaklaşık %8-18'inde hiperglisemik durum söz konusudur. Epidemiyolojik çalışmalar, özefagus; pankreas, karaciğer, göğüs, kolorektal, üriner sistem ve kadın reproduktif organlarla ilişkili kanserlerin ve lenfomanın diyabetiklerde daha fazla olduğunu göstermiştir¹.

Terapötik dozda insülin de kanser riskini artırır. Ayrıca bazı insülin analogları daha mitojenik olabilir. Çünkü İGF-1 afini-

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

tesisi daha fazladır^{2-4,6}.

Ekzojen insülin alımı endojen insülin salınımına benzemez: Hormon serum düzeyleri ve kompartman dağılımı farklıdır. Pankreastan salınan insülin önce karaciğere gelir ve %80'inden fazlası burada degrade olur. Kalan hormon periferik dokulara ulaşır. Karaciğer/ periferik doku insülin oranı 3:1- 9:1 arasındadır. Eksojen insülin alımında bunun tersi söz konusudur. İnsülin önce periferik dokulara sonra karaciğere gelir. Öte yandan birçok tip 2 diyabet hastasında hiperglisemi, insülin direnci nedeni ile endojen hiperinsülinemi ile birlikte dir. Bu prediyabetik evreden bu yana böyledir. İnsülin direnci olduğu için glukoz yakıt olarak kolaylıkla kullanılamaz; hiperglisemi olur. Bunlara glukagon, leptin ve inkretin artışı da eşlik eder. T2DM'da karaciğerin yüksek insülin düzeyleri ile karşılaşması ve karaciğer kanser gelişimi insülinin mitojenik aktivitesi yanında, ektopik yağ dokusunun artışı; proinflatuar sitokin ve serbest yağ asidlerinin de artışı da etkili olabilir. İnhalen insülinlerin kullanımında yüksek insülin konsantrasyonlarının alveolar ve bronşial epitelde mitojenik etki oluşturduğu bilinmekte ise de eksojen insülin kullanımında bu mekanizmalar geçerli değildir¹.

Hiperinsülinemi diyabetik hastalarda kanser gelişiminde en olası ve etkin nedenlerdendir. İnsülinin metabolik etkileri yanında mitojenik etkisi de vardır. Reseptör ve postreseptör düzeyde etkileyerek malignite gelişimine neden olur. Deneysel hayvan çalışmalarında insülin direnci ve hiperinsülineminin karsinogeneze duyarlılığı artırdığı gözlenmiştir. İnsülin ve hiperinsülinemi tümör oluşumunu direkt olarak epitel hücreleri üzerindeki insülin re-

septörü yoluyla ya da indirekt olarak; insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), seks hormonları, inflamatuvar süreçler ve adipokin düzeylerini etkileyerek yapabilir (7,8). Uzamış hiperinsülinemi İGF bağlayan protein (İGFBP-1 ve 2) azalır, serbest ya da bioaktif İGF-1 artar. İnsülin reseptör aktivasyonu ile intraselüler sinyal yolak ve ekstraselüler sinyal-regule kinaz (ERK) ve fosfotidilinozitol-3 tetiklenir. Böylece mitojenik ve antiapoptotik yolak da tetiklenir. Proliferatif etki muhtemelen İGF-1 reseptör ile ilişkilidir (Tablo-1).

Tablo-1: İnsülin Etkisi ve Tümör Gelişimi

Mitojenik ve antiapoptotik etki
İGF-1 dahil büyüme faktörlerinin etkilenmesi
ERK aktivasyonu
Glukogen sentaz kinaz -3β inhibisyonu ve RAS aktivasyonu ile birçok kanserde β-katenin sinyal yolak erken uyarısı
İGFBP-3 proteolizi ve serbest İGF-1 artışı, İGF-1'in İGFBP-3'e affinite azalması

İGF-1 afinitesi daha fazla olan insülin analogları daha mitojenik olabilir⁹.

İnsülin reseptörleri normal dokularda olduğu gibi kanserli dokularda da ekprese edilir. Normal dokularda daha çok insülin reseptör B izoformu olmasına rağmen kanser hücreleri A izoformunu ekprese eder. İzoform A'nın mitojenik etkisi metabolik etkisinden fazladır. Aynı zamanda kanserli hücreler hiperinsülinemiye cevap olarak insülin reseptör sıklığını azaltma yetilerini yitirmişlerdir. Bu artmış insülin seviyelerinin prognozdaki olumsuz katkısını açıklayabilir^{1,10}.

İnsülin ve İGF-1 reseptörleri (İGF-İR) yapı olarak birbirlerine benzer, hem insülin hem de İGF'ler bu reseptörlere bağlanıp aktive edebilirler ki bunlar kanserli dokularda çoğunlukla fazladan ekprese edilmişlerdir. Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek İGF-1 seviyeleri ile kolorektal,

prostat ve meme kanseri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Hiperinsülinemi, İGF-1 ve İGF-2 düzeylerini artırabilir aynı zamanda bağlandığı proteinlerden de ayrılması sağlayıp dolaşımdaki serbest yani biyoaktif seviyelerini de yükseltebilir. Artmış İGF-1 seviyeleri de mitojenik etki ile yol

Diyabetiklerde oksidatif stres artmış, DNA tamir kapasitesi azalmıştır. DNA tamiri yüksek enerji gerektiren bir süreçtir. Hücre döngüsünde bu bozukluk ya apoptoz ya da proliferasyonla sonlanır. Mitokondrial disfonksiyon kanser etiyopatogenezinde sorumludur²⁻⁴. Stres; serbest ROS

artışı ve oksidatif hasar kromozomal ve mitokondrial DNA hasarına neden olur. Uzun süre DNA mutasyonu kanseri tetikler. DNA tamiri yüksek enerji gerektiren bir süreçtir. Mitokondrial aktiviteyi artırır. Özellikle hasarlı mitokondriyal aktivitenin ol-

Tablo-2: İGF-1 etkisi ve tümör gelişimi

Mitojenik ve antiapoptotik
Proangiogenik, hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) ilişkili vasküler endotelial büyüme faktör üretimi
Tümör ilişkili lenfangiogenezin başlaması
Artmış hücre migrasyonu
Hücre farklılaşması, hücre boyut ve yapısında değişiklik
Diğer hücre büyüme faktörlerinin estrogen gibi uyarılması ve potansiyel etkisi
B-katenin düzenlenmesi ve stabilizasyon

açabilir, tablo 2,^{1,2,9,10}.

Kanser batı tipi beslenme, durağan yaşam, aşırı kilo ile ilişkilidir. BKİ >25 kg/m² olanlarda meme kanserine bağlı mortalite artar. BKİ 40 kg/m² üzerinde ise risk iki kat artar. Tip 2 diyabetiklerde kolorektal kanser riski artmıştır. Obezite (viseral adiposite), fiziksel inaktivite, hiperglisemi ve hiperinsülinemi kolon kanseri ve adenom gelişme riski artar. Artmış insülin düzeyleri ve serbest İGF-1 kolonda hücre proliferasyonuna neden olur^{2,3,12-16}. Obesojenik çevrede endometrium, postmenopozal meme, kolon, böbrek tümör artışı gözlenir. Mekanizma net olarak belli değildir. İnsülin direnci yanında,İGF-1, seks steroidleri, adipokinler, obezite ilişkili inflamatuvar belirteçler, NF-kB sistem ve oksidatif stres etkilidir Tablo-3. Obezlerde renin-angiotensin-aldosteron sistem (RAS) aktivitesi artışı ile kanser artışı arasında paralellik gösteren çalışmalar olup, diyabetik hastalarda RAS aktivite çoğu kez artmıştır¹⁷⁻¹⁹. (Tablo 3)

ması kısır döngü nedenidir: ROS üretimi daha da artar. Diyabetiklerde mutasyon gibi oksidatif DNA hasarı da gösterilmiştir. Bunun sonucu prematür yaşlanma, nörodejenerasyon ve kanser gelişir^{2,4,9}. İnflamasyon, insülin direnci ve pankreas B hücre disfonksiyonuna yol açar. İnsülin direncinde C-reaktif protein, doku plazminojen aktivatörü gibi belirteçler ve ROS artar. Bunlar insülin direnci artışına neden olur. Artmış insülin direnci de inflamasyonu artırır ve kısır döngü oluşur.

Tablo-3: Obezite ve kanser; Patofizyolojik ve biyolojik mekanizmalar	
Biyolojik mekanizmalar	
<i>En sık çalışılanlar</i>	
İnsülin ve IGF	
Seks steroid ve SHBG	
Adipokinler (Adiponektin ve leptin)	
<i>Diğer Mekanizmalar</i>	
Obezite ilişkili inflamatuvar sitokinler	
NF-kB sistem	
Değişen immün yanıt	
Oksidatif stres	
Peroksidasyon ve renal kanser	
Mekanik Mekanizmalar	
Hipertansiyon ve renal kanser	
Asid reflü ve özefageal adenokarsinom	
Artmış iyod uptake ve tiroid kanseri	

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

Kronik subklinik inflamasyon tümör oluşumunda temel mekanizmalardandır.

Yüksek enfeksiyon riski, viral protoonkogen aktivite insanlarda kanser gelişiminin %15'inden sorumludur. İnsan genomda viral partikül integrasyonu birçok protoonkogen aktivasyonuna neden olur ve etkilenen hücrelerde tumorojenik mekanizmalar tetiklenir. Tetiklenen protoonkogenlerden en iyi bilinen C-MYC'dir. Böylece hedef insan genomu ile virüs parçacıklarının entegrasyonu kansere neden olur. HPV virüs enfeksiyonu insanda virütik nedenlerin %80'ini oluşturur. HBV ve HBC virüs enfeksiyonları diyabetiklerde siktir. Meme kanserinin de patofizyolojide temelidir³. Helikobakter pilori enfeksiyonu diyabetiklerde artmıştır. Bu mekanizmalar özellikle tip 1 diyabetiklerde kanser risk artışını da açıklar¹¹.

Çoğu epidemiyolojik çalışmalar diyabetiklerde karaciğer hepatoselüler kanser riskinin 2-3 kat arttığını göstermiştir. Birçok çalışmada diyabet, pankreas ve karaciğer kanseri arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. Bu iki organ diyabette tipik metabolik bozukluğun bulunduğu 2 anahtar organdır. Portal dolaşım nedeniyle diğer dokulara göre karaciğer hücreleri daha fazla insülinle karşılaşır, Bu etki karaciğerde spesifik olarak kansere neden olur.

Ayrıca diyabetik hastalarda pek çok kanserogenez saptanmıştır. Diyabetin kendisi mi ya da diyabetle ilişkili diğer bozukluklar mı kanser için risk oluşturmaktadır? Bu net olarak açıklanamamıştır. Olasılıkla ikisi de etkindir. Diyabetik hastalıklarda birlikte olan steatoz ve siroz da hepatoselüler karsinom nedenidir. Nonalkolik yağlı karaciğer diyabet ve obezitede siktir; T2DM'lilerin %80'inde karşımıza çıkar. HBV ve HBC virüs enfeksiyonları diyabetiklerde nondiyabetiklere göre siktir

ve karaciğer kanseri nedenidir. Karaciğer inflamasyonu, hepatosit hasarı ve tamir süreci diyabetik hastalarda karaciğer kanserinin artmış riskinde etken olan başlıca olası mekanizmalardır^{12,15,16}.

Karaciğer kanseri gibi pankreas kanseri de diyabetiklerde daha siktir ama diyabetin mi kansere kanserin mi diyabete neden olduğu mutlak ayırt edilmelidir: Pankreas kanseri ve diyabet alanında erken çalışmaların çoğu yanıltıcı sonuç verebilir. Çünkü önceden diyabetikte kanser gelişebilir ya da pankreas kanseri nedeniyle diyabet olabilir. Ayrıca 45-50 yaş arasında hiperglisemi ve zayıflama yakınmaları ile gelen bir kişide diyabet aile öyküsü yoksa pankreas kanseri araştırılmalıdır. Benzer şekilde yaşlı kişilerde başlayan diyabetiklerde aynı yaş ve cinse göre pankreas kanseri gelişme riski 8 kat artar. Yaşlılarda ortaya çıkan diyabette aynı yaş ve cinse göre pankreas kanseri gelişme riski 8 kat fazladır. Uzun süreli diyabet pankreas kanser riskini %50 arttırır^{12,13}.

Diyabetiklerde böbrek kanseri, artmış insidens ve mortalite ile birlikte: Hiperinsülinemi, obezite ve hipertansiyon sorumlulu olabilir. Mesane kanseri orta derecede artmıştır. Hiperinsülinemi ve sık idrar yolu enfeksiyonları etkilidir¹⁻³.

Sedanter yaşam, rafine karbonhidrat alımı ve yağlı beslenme, düşük serum HDL kolesterol ile meme kanseri arasında ilişki vardır. Normal ve malign meme dokusunda insülinin mitojenik etkisi vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda postmenopozal meme kanserlerinde artmış dolaşan C-peptid düzeyleri saptanmıştır. Hormona bağlı meme kanserlerinde estradiolün tümör hücre proliferasyonuna etkisi insülin ya da İGF mevcudiyetine bağlıdır. Özellikle obezlerde menopoz sonu endojen estrogen yapımı C19 steroid androstenedione aromatzasyonu ile meme kanseri geli-

şir. Düşük seks hormon bağlayan globülin (SHBG) insülin direnci ile bağlantılıdır. Leptin ve adipokinler meme hücre proliferasyonu nedenidir. Adiponektin, proliferasyonu inhibe eder. Apoptozu artırır. Göğüs ve endometrial kanser riski diabetik kadınlarda artar^{3,12,20}.

Göğüs ve endometrial kanser riski diabetik kadınlarda artar. Diyabetik erkeklerde prostat kanserinin azaldığını bildiren çalışmalar da vardır. Pek çok çalışmada PSA azalmış olarak bulunmuştur. Statin ve metformin kullanımı ile prostat kanseri arasında ters ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da söz konusudur. Obezitede ağırsif veya fatal prostat Ca riski yüksek, non-ağırsif prostat Ca riski düşüktür^{1,21}.

Tip 1 diyabet ve kanser arasında daha az çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmada tip 1 diyabetik hastalarda mide, endometrium ve servikal kanser riski artmıştır. Özellikle mide kanserindeki artış Helikobakter pylori enfeksiyonu ve pernisiyöz anemi ile ilişkilidir. Ayrıca adet düzensizliği, fertilité bozuklukları ve nulliparite uterus kanser gelişimi nedenidir. Pankreas kanser riskinin de nondiyabetiklere göre arttığı bildirilmiştir^{1,2}.

Antidiyabetikler kanser riski üzerine minimal etkilidir. Diyabetik hastalarda metforminin kanser riskini ve kanserle ilişkili mortaliteyi azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tip 2 diyabetiklerde metforminin kanser gelişim riskini azalttığı; kansere bağlı mortaliteyi de düşürdüğü saptanmıştır. Metforminin hücre içi ve dışı çalışmalarda gösterildiği gibi değişik kanser hücre büyümelerini baskıladığı gösterilmiştir. Bu baskılama doz ve zaman bağımlı olup kemoteropetiklerin etkilerini de artırabilir²²⁻²⁶.

Metformin tip 2 diyabetikler ve nondiyabetik hiperinsülinemik kişilerde hiperin-

sülinemiyi düzeltir. İnsülin düzeylerini düşürürken İGF-1 düzeylerini de dolaylı olarak düzenler. Bu mekanizma antiproliferatif etkinliği açıklar (8). Ayrıca metformin İGF aracılı sinyal yolağını tirozin kinaz fosforilizasyon baskılaması ile azaltabilir. Bu yolağın baskılanması ile insülin/İGF-1 reseptör ve G-protein aracılı reseptörler arasındaki bağlantıyı kesebilir²⁶. Metformin kullananlarda kanser gelişiminin azalmasının başlıca AMPK aktivite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu etki karaciğer kinaz B1 (LKB1) yoluyla olmaktadır (24). AMPK adenozin monofosfat/ trifosfat oranını algılayan hücresel düzeyde santral bir enerji düzenleyicisidir. Gıda yokluğunda AMPK ile kontrol edilen ve enerji harcayan mekanizmaları baskılamak, enerji üreten mekanizmaları da aktive eder. AMPK ile kontrol edilen yollardan birisi de memeli rapamisin hedefidir (mTOR); metforminin antiproliferatif etkilerinin çoğu mTOR sinyal baskılaması üzerinden gerçekleşir. mTOR aracılı hücre büyümesi ve angienez kontrol edilir. mTOR sinyalizasyonu bir çok kanser hücre tipinde artmıştır ve bu durum malignitenin progresyonu, kötü prognoz, kemoterapi ve translumab tedavilerine direnç ile de ilişkilidir^{27,28}. Preklinik çalışmalar metforminin hücre yaşamını mTOR inhibitörü rapamisine göre daha fazla engellediği gösterilmiştir²⁹. Metformin HIF-1, TNF- α , PAİ-1 gibi inflamatuvar belirteçleride olasılıkla mTOR üzerinden baskıladığı sanılmaktadır³⁰.

P53 geni DNA onarımında ve hücre siklus düzenlenmesinde görev alır. Yaşlılık sürecini hızlandırarak yağ dokuda insülin direnci gelişimine neden olur³¹. AMPK, p53 genini fosforilize ederek aktive eder. Bu da hücre bölünmesinin durmasına ve apoptozun indüklenmesine neden olur.

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

Ayrıca metformin kanser hücre kültürlerinde doz bağımlı olarak proliferasyonu, siklin D1 protein ekspresyonunu azaltarak engellediği gösterilmiştir. Meme kanser olgularının yaklaşık %20'inde HER-2 aşırı eksprese edilmektedir. Metformin HER-2 protein ekspresyonunu mTOR baskılaması ile azaltır. Aynı zamanda HER-2 kinaz aktivitesini bloke ederek özellikle HER-2 bazlı tedavilere direnci engelleyebilir²⁵.

Metformin angiogenezi baskılayarak da kanser gelişimi üzerine etkilidir. Polikistik overli hastalarda vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) düzeylerini düşürür²⁸⁻²⁹.

Metforminin bir antikanser ilacı olarak da kullanılabileceğine yönelik çalışmalar da vardır³⁰.

Sonuç olarak diyabet ve kanser arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ama obezite, hiperinsülinemi ve buna bağlı gelişecek olaylar moleküler mekanizmalarda büyük olasılıkla etkindir. Bunların pek çoğu da yaşam biçimi değişimi ile düzeltilbilir.

Kaynaklar

1. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocrine-related Cancer* 2009; 16: 1103-1123
2. Fisher WE. Diabetes: Risk factor for the development of pancreatic cancer or manifestation of the disease? *World J Surg* 2001;25:503-508
3. Cebioğlu M, Schield HH, Golubnitschaja O. Diabetes mellitus as a risk factor for cancer: stress or viral etiology? *Infections Disorders-Drug Targets* 2008;8: 76-87
4. Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: Overview and recent insights. *Endocrine Reviews* 2007;28:20-47
5. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Michael J. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004; 159:1160-1167
6. Bowker SL, Veugelers P, Majumdar SR, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*; 2006;29:254-257
7. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci* 2009; 118:315-332
8. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:915-825
9. Le Roith D. Insulin glargine and receptor-mediated signalling: clinical implications in treating type 2 diabetes. *Diab/Metab Res Rew* 2007; 23:593-599
10. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, et al. The role of insulin receptors and IGF-1 receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114:23-37
11. Zendehele K, Nyren O, Östenson C-G, Ekblom A, Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: A population-based cohort study in study. *J National Cancer Institute* 2003;95: 1797-1800
12. Le Roith D, Novosyadlyy R, Gallagher EJ, Lann D, Vijayakumar A, Yakar S. Obesity and type 2 diabetes are associated with an increased risk of developing cancer and a worse prognosis; epidemiological and mechanistic evidence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(suppl.1):S4-S6
13. Yalniz M, Pour PM. Diabetes mellitus: a risk factor for pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:66-72
14. Berster JM, Göke B. Type 2 diabetes mellitus as risk factor for colorectal cancer. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114:84-98
15. Khaw K-T, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the european prospective investigation into cancer-norfolk study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13; 915-919
16. LeRoith D, Novosyadlyy E, Gallagher EJ, Lann D, Vijayakumar A, Yakar S. Obesity and type 2 diabetes are associated with an increased risk of developing cancer and a worse prognosis; epidemiological and mechanistic evidence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116 (suppl. 1):S4-S6
17. Saydah SH, Platz EA, Rifal N, Pollak MN, Brancati FL, Helzlsouer KJ. Association of markers of insulin and glucose control with subsequent colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiology* 2003; 12: 412-417

18. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: Pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol & Biochem* 2008; 114:71-83
19. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13:279-292
20. Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: Pathophysiological and biological mechanism. *Arch Physiol Biochem*; 2008; 114:71-83
20. Golubnitschaja O. Clinical proteomics in application to predictive diagnostics and personalized treatment of diabetic patients. *Current Proteomics* 2008; 5:35-44
21. Karin BM, Solomon CG, Hu FB, Rosner BA, Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the nurses' health study. *Diabetes Care* 2003; 26:1752-1758
22. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330:1304-1305
23. Landman GW, Kleefstra N, Von Hateren KJ et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010; 33:322-326
24. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005;310: 1642-1646
25. Ben Sahra I, Laurent K, Loubat A et al. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. *Oncogene* 2008;27:376-386
26. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1766-1777
27. Morgensztern D, McLeod HL, PI3K/Akt/mTOR pathway as a target for cancer therapy. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 797-803
28. Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer. *Diabetologia* 2009; 52: 1699-1708
29. Zalkhani M, Blouin MJ, Pollak MN. Metformin and rapamycin have distinct effects on the AKT pathway and proliferation in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat Aug* 2010; 123: 271-279
30. Libby G, Donnelly LA, Donan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JMM. New users of metformin are at low risk of incident cancer. *Diabetes Care* 2009;32: 1620- 1625
31. Minamino T, Orimo M, Shimizu I et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med* 2009;15:1082-1807

DİYABETİK NÖROPATİYE YAKLAŞIM

Prof. Dr. Engin GÜNEY

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Diabetes Mellitus, nöropati, nefropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar yanı sıra kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarla sonuçlanan makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle hastayı ciddi sorunlarla karşı karşıya getiren, morbidite ve mortalite artışına yol açan bir hastalıktır. Diyabet tedavisindeki başarı oranlarının halen istenen düzeyde olmaması ve hastalığın görülme sıklığının hızla artması nedeniyle diyabetik komplikasyonlar da giderek daha fazla karşımıza çıkmaktadır. Diyabetik nöropatinin en sık görülen komplikasyonların başında geldiği, ancak tanı konmayan hasta oranının yüksek olduğu bilinmektedir. Görülme sıklığı diyabet süresi ve glisemik kontrol düzeyleri ile ilişkili olmakla birlikte, diyabetik hastaların % 30'unda periferik nöropati olduğu ve hastaların %16-26'sında kronik ağrı görüldüğü bildirilmiştir¹. Genel olarak, uzun süredir diyabetik olan hastaların % 50'sinde nöropatinin ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Ülkemizdeki diyabetik nöropati sıklığını değerlendiren TURNEP çalışmasında ise klinik diyabetik nöropati sıklığı % 40.4, klinik diyabetik nöropati skoru ile sinir ileti çalışmalarını birlikte kullanıldığında nöropati oranı % 62.2 olarak bulunmuştur². Diyabetik bir hastada ortaya çıkan ve başka herhangi bir nedene bağlanamayan periferik sinir sistemi semptom ve bulguları

diyabetik nöropati olarak tanımlanır. Diyabetik nöropati, diffüz nöropatiler, fokal nöropatiler ve otonom nöropatiler olarak sınıflandırılır. Diffüz nöropatiler içinde yer alan distal simetrik nöropati ve buna bağlı gelişen nöropatik ağrı, diyabetik nöropatinin en sık rastlanan klinik tablosunu oluşturmaktadır. Distal simetrik nöropatide tutulum genellikle bilateral ve simetrik. Hem motor, hem duysal sinir iletimini yavaşlar. Fonksiyon kaybı eldivençorap tarzında görülür ve aksonal nöropatiye bağlıdır, uzun sinirler daha duyarlı olduğundan özellikle ayaklarda görülür. Ayaklardan başlayan, özellikle geceleri artan ağrı, parestezi, hipoestezi, kas zayıflığı ve atrofi görülür. Ayrıca, ayaklardaki küçük kasların denervasyonu parmakların pençe tarzı kıvrılmasına yol açar ve submetatarsal yağ yastıklarının öne doğru yer değiştirmesiyle sonuçlanır. Eklem ve bağ dokusu değişiklikleri ile birlikte ayakların biyomekanizması, ayak tabanı basınç dağılımı bozulur. Periferik nöropatiye bağlı olarak gelişen Charcot artropatisi de basınç değişiklikleriyle sonuçlanır ve sonuçta yüksek basınca maruz kalan bölgelerde ülserleşmeler ortaya çıkabilir. Mononöropati (izole kraniyal ya da periferik sinir disfonksiyonu) daha az görülür ve tek sinir trasesinde ağrı ya da motor güçsüzlükle ortaya çıkar. En sık üçüncü kraniyal sinir tutulumu olur ve diplopi ile

fark edilir. Periferik sinirlerin birden fazlasının eş zamanlı tutulumu da görülebilir ve mononöropati multipleks olarak adlandırılır. Fokal nöropatiler radikülopati ve pleksopati şeklinde de karşımıza çıkabilir. Bunların yanı sıra, diyabetik hastalarda kolinerjik, noradrenerjik sistemleri ve peptidleri etkileyen otonom disfonksiyon ortaya çıkabilir. Diyabetik otonom nöropati kardiyovasküler, gastrointestinal, genitouriner, sudomotor ve metabolik sistemleri etkiler ve tutulan sisteme bağlı olarak klinik bulgular ortaya çıkar. Kortregülatuar hormon salgılanmasını azaltarak hipogliseminin düzeltilmesinde ve hissedilmesinde yetersizliğe yol açan hipoglisemi habersizliği tablosu da otonom nöropatinin önemli sonuçlarından biridir. Diyabetik nöropati gelişiminde, diğer komplikasyonlarla benzer şekilde poliyol yolu aktivasyonu ve proteinlerin glikozillenmesi yanı sıra oksidatif stresin rol oynadığı bilinmektedir. Diyabetik nöropatili hastalarda intrasellüler antioksidanlar katalaz ve glutatyon düzeylerinin azaldığı, endotelial hasar göstergelerinin arttığı gösterilmiştir³. Bunların sonucunda, nöronal myoinozitol kaybı ve aksonal atrofiye bağlı olarak sinir iletim hızında azalma ortaya çıkar. Dokulardaki hasarla ortaya çıkan ağrı (muskuloskeletal, kutanöz veya viseral) nosiseptif ağrı olarak adlandırılırken, periferik veya santral sinir sistemindeki primer lezyon ya da bozukluğun başlattığı ağrı ise nöropatik ağrı olarak tanımlanmaktadır. Nöropatik ağrı gelişiminde periferik ve santral mekanizmalar rol oynar. Nörona sodyum ve/veya potasyum girişinin düzenlenmesindeki defektler sinirin aşırı uyarılmasına neden olur ve bu durum periferik sensitizasyon olarak değerlendirilir. Santral disinhibisyon modülatuar sistemde inhibitör mekanizmaların iyi çalışmaması durumudur. Periferik

nosiseptör aktivitesinde artışın sonucu olarak arka boynuz eksitabilitesinde artma ise santral sensitizasyona yol açar. Sensitizasyon sonucunda hiperaljezi ve allodini ortaya çıkar. Hiperajjezi, zararlı uyarılara karşı abartılı veya uzun süreli ağırlı yanıtıdır. Allodini ise normalde ağrısız olan uyarılarla oluşan ağrıdır, ağrının ortaya çıkması için eşiğin azalması söz konusudur.

Hastaların değerlendirmesinde ağrının lokalizasyonu, dağılımı, şiddeti, niteliği ve süresi belirlenmelidir. Spontan ve uyarıyla oluşan ağrı ayrıştırılmalıdır, günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisi sorgulanmalıdır, ağrının dermatomu ve dermatom dışı dağılımı saptanmalıdır. Diyabetik nöropatide ağrı daha çok alt ekstremitelerde görülür, genellikle istirahat halinde olur ve geceleri şiddetlenir. Nöropatik ağrı ayırıcı tanısı için, Türkçe uyarlaması yapılmış, ağrı özelliklerinin sorgulandığı ve duyu değerlendirmesi yapılan bir test olan LANSS ağrı skalası gibi ağrı değerlendirme ölçekleri yararlıdır⁴. Bunun yanı sıra ağrıya eşlik eden diğer semptomlar sorgulanmalıdır. Parestezi karakteristik olarak ayakta başlayan ve proksimale doğru yayılan uyuşukluk, karıncalanma, iğnelenme veya yanma olarak hissedilir. Fizik muayenede duyu kaybı, derin tendon reflekslerinde kayıp ve anormal pozisyon duygusu saptanabilir. Duyusal muayenede negatif ve pozitif semptomlar pinprick, dokunma, basınç, sıcak-soğuk ve vibrasyon testleriyle değerlendirilmelidir. Semmes-Weinstein filamentleri ile muayene duyu nöropati değerlendirmesi için en sık uygulanan yöntemlerin başında gelmektedir. Sinir lifleri grup I (A)=kalın miyelinli, grup II (A)=daha ince miyelinli, grup III(A)=çok ince miyelinli ve grup IV (C)=miyelinsiz olmak üzere 4 grupta incelenir. Sinir ileti çalışmaları ile

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

nöropati derecesi: 0 (sinir ileti değerlendirilmesi normal), 1a (sinir ileti değerlendirilmesi anormal, ancak nöropati belirti ve bulgusu yok), 1b (derece 1a+nöropati bulguları), 2a (derece 1a+nöropati bulguları+ belirtileri) ve 2b (sinir ileti değerlendirilmesi anormal+ayak bileğinde güçsüzlük) olarak değerlendirilir⁵. Tanıda güçlük çekilen durumlarda deri biyopsisinde miyelinli ve ince miyelinli periferik sinir liflerinin tetkiki ve sural sinir incelemeleri yararlı olabilir.

Tip 1 diyabetik hastaların tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetik hastaların ise tanı konduğu andan itibaren başlamak üzere distal simetrik polinöropati yönünden en az yılda bir kez basit klinik testler kullanılarak taranması önerilmektedir. Elektrofizyolojik testlere klinik bulguların atipik olduğu durumlarda gereksinim duyulur. Hastada diyabetik retinopati ya da nefropati saptanması nöropatinin diyabetle ilişkili olduğunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Diyabetik nöropati tanısı dışlama tanısı olmakla birlikte diğer nedenleri dışlamak için ileri tetkikler nadiren gerekli olur. Özellikle ağır nöropatili hastalarda diyabet dışı nedenler araştırılmalıdır. Ayırıcı tanıda araştırılması gereken diğer nöropati nedenleri: nörotoksik ilaçlar, ağır metal zehirlenmesi, alkol kullanımı, vitamin B12 eksikliği, böbrek hastalığı, kronik inflamatuvar demyelinizan nöropati, kalıtsal nöropatiler ve vaskülitlerdir. Diyabetik hastalarda öykü ve fizik muayene otonomik disfonksiyonu düşündüren semptom ve bulgulara da dikkat edilmelidir. Bunlar arasında istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, gastroparezi, erektil disfonksiyon, sudomotor disfonksiyon ve hipoglisemiye yanıtızlık sayılabilir⁶. Gerekli görüldüğünde bunlara yönelik araştırmalar yapılabilir. Örneğin radyoaktif

işaretlenmiş yemekten sonra yapılan sinigratik inceleme gastrik boşalmada gecikmeyi göstermek için en iyi yöntemdir.

Tedavi Yaklaşımları

Distal simetrik polinöropati %50'ye varan oranda asemptomatik olabilir ve bu hastalar duyu kaybı nedeniyle ayak yaralanması riski altındadır. Diyabetik nöropati, infeksiyon ve iskemi sonucu ortaya çıkan diyabetik ayak nontravmatik amputasyonların en sık nedenidir. Kardiyovasküler otonom nöropati de morbidite ve mortalite artışı ile birlikte. Sessiz myokard infarktüsü ve ani ölüm bu hastalarda mortalitenin en önemli nedenidir. Bu nedenle diyabetik nöropatinin erken tanınması ve uygun tedavi yaklaşımlarının uygulanması büyük önem taşır. Glisemik kontrolün diyabetin tüm komplikasyonlarını önlemedeki rolü çok iyi bilinmektedir. Diyabetik hastanın tedavi hedeflerine ulaşması sağlandığında nöropati gelişiminin önlendiği ve gelişmiş nöropatinin iyileştirilmesinin sağlanabildiği de kanıtlanmıştır. Glisemik kontrolün düzeltilmesi dışında sinir hasarına yönelik uygulanabilecek spesifik tedavi olmamasına karşın, periferik polinöropati ve otonom nöropatinin bazı bulgularına yönelik etkili semptomatik tedavi seçenekleri söz konusudur. Hastanın yaşam kalitesini düzeltereği düşünüldüğünde, distal simetrik polinöropati ve otonom nöropatiyle ilişkili semptomların düzeltilmesine yönelik ilaç tedavisi önerilir⁶.

Diyabetik nöropati ve nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar antikonvülsanlar, antidepressanlar, opioidler, diğer ilaçlar ve non-farmakolojik yaklaşımlar grupları altında incelenir. Antikonvülsan ilaçlardan pregabalin, gabapentin, sodyum valproat, topiramet, okskarbazepin, lamotrigin ve lakozamid kullanılmıştır. Bir

çalışmada okskarbazepin kullanımı ile yakınmalarda > % 50 azalma plaseboya göre % 17 daha fazla görülmüştür⁷. Diğer 2 çalışmada okskarbazepin ile nöropati tedavisinde yarar gösterilememiştir^{8,9}. Nöropatik ağrı üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda lamotrigin ve plasebo gruplarında elde edilen veriler arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür^{10,11}. Bazı çalışmalarda lakozamid ile nöropatik ağrıda plaseboya göre %3-6 azalma görülmüştür¹². Diğer çalışmalarda ise lakozamid ile plaseboya göre anlamlı fark saptanmamıştır^{13,14}. Topiramate tedavisi ile de nöropatik yakınmalarda plaseboya göre ancak %7 azalma elde edilmiştir¹⁵. Bu ilaçların yeterli etkinliği olmaması nedeniyle nöropati tedavisinde kullanılması önerilen antikonvülzanlar pregabalin, gabapentin ve sodyum valproattır. Pregabalin kullanımı ile tüm çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ağrıyı azaltma etkisi plaseboya göre %11-13 gibi düşük oranda elde edilmiştir^{16,17}. Buna karşın doza bağlı olarak % 50'ye varan başarımlı sonuçlar bildirilmiştir¹⁸. Ayrıca sosyal uyum, mental durum, vücut ağrıları ve uyku düzensizliği gibi yaşam kalitesi parametrelerinde anlamlı düzelme sağlamıştır. Gabapentin ile de benzer sonuçlar bildirilmiştir¹⁹. Sodyum valproat ile yapılan 2 çalışmada ağrıda %27-30 azalma sağladığı gösterilmiştir^{20,21}.

Nöropatik ağrı tedavisinde imipramin, nortriptilin, flufenazin, fluoksetin, desipramin gibi antidepressanlar da kullanılmıştır. Ancak özellikle amitriptilin, venlafaksin ve duloksetinin etkinliği kanıtlanmıştır. Trisiklik antidepressanlar en yaygın kullanılan ilaçlardır. Noradrenalin ve serotonin gibi monoaminerjik transmitterlerin geri alımını inhibe ederler. Bu transmitterler beyinden kaynaklanan ve spinal kord arka boynuzda projekte olan ağrı inhi-

bitör yolunda yerleşmiştir. Geri alımın engellenmesi inhibitör etkiyi artırır. Trisiklik antidepressanlar voltaj bağımlı sodyum kanallarını ve alfa adrenerejik reseptörleri de bloke ederler. Amitriptilin bu grupta en sık kullanılan ilaçtır, etkisi hızlı başlar ve çalışmalarda plaseboya göre nöropatik ağrıda % 43-63 daha fazla düzelme saptanmıştır²²⁻²⁴. Venlafaksin ile plaseboya göre % 23 daha başarılı sonuç elde edildiği bildirilmiştir²⁵. Duloksetin kullanımı ile 24 saatlik ortalama ağrı skorunda % 26 azalma elde edilmiştir²⁶. Venlafaksin ve duloksetin, yan etkilerinin azlığı nedeniyle amitriptilin yerine tercih edilebilir.

Dekstrometorfan, morfin sülfat, tramadol ve oksikodon gibi opioidlerin de nöropatik ağrı tedavisinde kullanımı ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir²⁷⁻³⁰. Kapsaisin, izosorbid dinitrat ve alfa-lipoik asit diğer ilaç seçenekleridir. Alfa-lipoik asit, pirüvat dehidrogenaz ve alfa-ketoglutarat dehidrogenaz gibi önemli aerobik glikoliz enzim komplekslerinin ko-enzimidir ve glutatyon gibi önemli antioksidanlar ile birlikte çalışan güçlü bir antioksidan moleküldür. Hidroperoksit (ROOH) düzeylerinde, pik kapiller kan akımına ulaşma zamanında ve plazma trombomodülün ve albuminüri düzeylerinde anlamlı azalma sağlar. Nonfarmakolojik yaklaşım olarak ise manyetik alan tedavisi, düşük yoğunluklu lazer tedavisi ve Reiki tedavisinin anlamlı bir sonuç sağlamadığı, sadece elektromanyetik nöral uyarımın katkı sağlayabileceği bildirilmiştir³¹.

2010 yılında revize edilen nöropatik ağrı tedavi kılavuzunda ilk basamakta kullanılması önerilen ilaçlar duloksetin, gabapentin, pregabalin, trisiklik antidepressanlar ve venlafaksindir³². 2011 yılında yayınlanan diğer bir tedavi kılavuzunda ise pregabalin A düzeyinde kanıtla kullanılması önerilen ilaç olarak belirlenirken,

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

gabapentin, sodyum valproat, venlafaksin, duloksetin, amitriptilin, deksmetorfan, morfin sülfat, tramadol, oksikodon, kapsaisin, izosorbid dinitrat ve elektriksel uyarı B düzeyi kanıtla önerilmiştir³¹. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği'nin önerilerinde ise ilk olarak trisiklik antidepressanlar ile tedaviye başlanması, ağrı kontrolü yeterli ise duloksetin, gabapentin ve pregabalinden birisinin seçilmesi ve yine yeterli yanıt alınmazsa opium grubu analjeziklerin denenmesi önerilmektedir³³.

Otonom nöropati bulguları saptandığında ise ortaya çıkan bozukluğa yönelik tedaviler uygulanır. Bunlara örnek olarak erektil disfonksiyona yönelik kullanılan fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri verilebilir. Bu ilaçlar cGMP yıkımını azaltarak ereksiyonun başlamasını ve sürdürülmesini sağlar. Ancak bu ilaçların myokard infarktüsü, inme ya da son 6 ay içinde ciddi aritmi geçirmiş hastalarda dikkatli kullanılması gerektiği unutulmamalıdır. Gastroparezi nedeniyle bulantı-kusma, öğün sonraları karında şişkinlik gibi semptomlar tanımlayan ve buna bağlı kan glukoz düzeylerinde dalgalanmalar yaşayan, buna karşın az ve sık yemek ve diyet yağ içeriğinin azaltılması gibi önlemlerden yeterli yarar görmeyen hastalarda da ilaç tedavileri uygulanabilir. Metoklopramid antiemetik etkileri yanı sıra gastrik boşalmayı kolaylaştıran kolinerjik etkilere de sahiptir. Eritromisin de motilite agonisti olarak bu hastalarda yararlı olabilir. Betanekol da kolinerjik etkileri nedeniyle gastroparezide ve mesane atonisinde kullanılabilir. Ortostatik hipotansiyon varlığında ise özel çoraplar, yatak başının yükseltilmesi ve yataktan yavaş kalkmak gibi önlemler yanı sıra fludrokortizon asetat gibi mineralokortikoid tedavisine gereksinim duyulabilir³⁴.

Sonuç olarak, diyabetik hastalarda sık ortaya çıkan ve ciddi sonuçlara yol açan bir komplikasyon olan diyabetik nöropatinin başarılı olarak tedavi edilebilmesi için erken tanınması gereklidir, bu nedenle diyabetik hastalar diğer komplikasyonlara yönelik olduğu gibi nöropati bulguları açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir. Bu sorunun düzeltilmesinde en başarılı sonucun iyi glisemik kontrolle elde edildiği unutulmamalıdır. Bununla birlikte hastalara uygulanabilecek çeşitli ilaç seçenekleri de yukarıda özetlenmiştir. Bu ilaçların seçimi diyabetik nöropatinin türü ve hastanın semptomlarına yönelik olarak yapılmalıdır ve bireysel olmalıdır.

Kaynaklar

1. Jensen TS, Backonja MM, Hernandez Jimenez S, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:108-119.
2. Erbas T, Ertas T, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M and TURNEP Study Group. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:51-55.
3. Ozkul A, Ayhan M, Yenisey C, Akyol A, Guney E, Ergin FA. The role of oxidative stress and endothelial injury in diabetic neuropathy and neuropathic pain. *Neuro Endocrinol Lett* 2010;31:261-264.
4. Yucel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J Pain* 2004;5:427-432.
5. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285-2293.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011;34,Suppl 1:S11-S61.
7. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M,

- Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:543–554.
8. Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, Hopwood M. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2006;114:177–180.
 9. Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. *Acta Neurol Scand* 2006;113:395–404.
 10. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Is-hay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505–509.
 11. Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B, Corder C, Kirby L, Quessy M, et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007;128:169–179.
 12. Rauck RL, Shaibani A, Biton V, Simpson J, Koch B. Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: a phase 2 double-blind placebo-controlled study. *Clin J Pain* 2007;23:150–158.
 13. Wymer JP, Simpson J, Sen D, Bongardt S. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: an 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. *Clin J Pain* 2009;25:376–385.
 14. Shaibani A, Biton V, Rauck R, Koch B, Simpson J. Long-term oral lacosamide in painful diabetic neuropathy: a two-year open-label extension trial. *Eur J Pain* 2009;13:458–463.
 15. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang J, et al. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004;63:865–873.
 16. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104–2110.
 17. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamo-reaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253–260.
 18. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254–263.
 19. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:251–252.
 20. Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, Srivastava T, Agarwal P, Gupta S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes—a randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand* 2002;106:248–252.
 21. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, Vyas A, Beniwal R, Kochar SK, et al. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 2004;97:33–38.
 22. Vrethem M, Boivie J, Armqvist H, Holmgren H, Lindstrom T, Thorell H. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful diabetic neuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997;13:313–323.
 23. Max MB. Endogenous monoamine analgesic systems: amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Anesth Prog* 1987;34:123–127.
 24. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37:589–596.
 25. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Le-i D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697–706.
 26. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109–118.
 27. Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002;96:1053–1061.
 28. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324–1334.
 29. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85–90.
 30. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927–934.

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

31. Bril V, England J, Franklin GM, Backonia M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PMR* 2011 Apr;3(4):345-352.
32. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TG, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology* 2010;17:1113-1123.
33. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2011.
34. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones & Diabetes Mellitus. In Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology (Eds: Gardner DG, Shoback D) 2011;573-655.

PSORİASİS ARTMIŞ DİYABET VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK İLE İLİŞKİLİDİR: RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME

Şevki ÇETİNKALP¹, Bengü Gerçeker TÜRK², Gökçen Ünal KOCABAŞ¹,
Işıl Kılınç KARAARSLAN², İlgen ERTAM², İdil ÜNAL²

**Ege Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

*** Ege Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı*

ÖZET

Son yıllarda literatürde psoriasisın diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde çok sayıda makale yer almaktadır. Çoğu retrospektif ve az sayıda prospektif olan bu çalışmalarda sistemik inflamasyonla seyreden psoriasisli olgularda hastalığın getirdiği sağlıksız yaşam tarzı sebebiyle gelişen obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörlerinin artmasının, komorbiditeyi ve mortaliteyi belirlediği görüşüne ulaşılmaktadır.

MATERYAL VE METOD

2006-2010 yılları arasında psoriasis polikliniği kayıtlarında yer alan olguların mevcut verileri retrospektif olarak tarandı.

SONUÇLAR

Çalışmaya 130 erkek ve 71 kadın, toplam 211 olgu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 47,6±15,84 yıl idi. Olguların %37,7'sin de karbonhidrat metabolizma bozukluğu saptandı. Bunların % 20,4'ü bozulmuş açlık glukozu (IFG), % 17,3' ü Tip 2 diyabet olarak kayıt edilmişti. Olgular kardiyovasküler açıdan tarandığında %9'unda saptanmış koroner arter hastalığı, %20,9'unda hipertansiyon, % 40'ında hiperlipidemi mevcuttu.

TARTIŞMA

Bu retrospektif değerlendirmede psoriasisli olgularda diyabet %17, hipertansiyon %21, dislipidemi %40 sıklıkta saptanmıştır. Bu çalışma, literatür ile uyumlu olarak psoriasisli olgularda kardiyovasküler risk faktörlerinin kümelenmediğini desteklemektedir.

Giriş

Psoriasis deri ve hastaların yaklaşık 1/3'nde eklem bulguları ile karakterize kronik seyirli, T hücre aracılı, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık, Avrupa ülkelerinde %1-2 sıklıkta görülmektedir. Günümüzde psoriasisin kronik inflamatuvar süreç ile ilişkili olarak diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı

gibi bir takım komorbiditeler ile birliktelik gösterdiği, miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olaylar için eşlik eden komorbiditelerden bağımsız olarak bir risk faktörü olduğu epidemiyolojik ve prospektif çalışmalar ile ortaya konmuştur (1-6). Bu çalışmanın amacı psoriasis tanısıyla izlenen olgulardaki diyabet, hipertansiyon, dislipidemi sıklığını araştırmaktır.

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

Materyal ve Metod

Endokrinoloji ve Dermatoloji Kliniği arasındaki işbirliği ile retrospektif olarak 2006-nisan 2010 Aralık yılları arasında psoriasis polikliniği kayıtlarında yer alan hastaların mevcut verileri retrospektif olarak taranmıştır. Açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL değerleri ve koroner arter hastalığı, hipertansiyon varlığı kaydedilmiştir.

Sonuçlar

Çalışmaya 130 erkek ve 71 kadın, toplam 211 olgu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $47,6 \pm 15,84$ yıl idi. Olguların %37,7'sin de karbonhidrat metabolizma bozukluğu mevcuttu. Bunların %20,4'ü bozulmuş açlık glukozu (IFG), %17,3'ü Tip 2 diyabet olarak kayıt edilmişti. Olgular kardiyovasküler açıdan tarandığında %9'unda saptanmış koroner arter hastalığı, %20,9'unda hipertansiyon, %39,9'unda dislipidemi mevcuttu.

Tartışma

Psoriasisli olgular üzerinde yapılan çok sayıda çalışma ile psoriasisli olgularda diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon görülme sıklığının arttığı ortaya konmuştur^{1,5}. Bu retrospektif değerlendirmede de psoriasisli olgularda diyabet %17, hipertansiyon %21, dislipidemi %40 sıklıkta saptanmıştır. Bu çalışma, literatür ile uyumlu olarak psoriasisli olgularda kardiyovasküler risk faktörlerinin kümelenildiğini desteklemektedir.

Psoriasisli olgularda komorbidite görülme sıklığının hastalık şiddeti ile korele olarak arttığı belirtilmektedir. Miyokard infarktüsü riski genç ve hastalığı şiddetli seyreden psoriatik olgularda belirgin derecede yüksek bulunmuştur³. Bu çalışma retrospektif olduğu için tüm hastaların eş zamanlı PA-Şİ indekslerine ulaşılamamış, hastalık şid-

deti ile hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Qureshi ve ark, psoriasisli olguların 14 yıllık takiplerinde diyabet gelişimi için 1.63, hipertansiyon gelişimi için 1.17 kat rölatif risk artışına sahip olduğunu göstermişlerdir⁷. Psoriasis-diyabet ilişkisini değerlendiren bir metaanalizde ise psoriasisli hastanın yaşından ve hastalığın şiddetinden bağımsız olarak diyabet gelişimi için 1.42 kat risk artışına yol açtığını ortaya koymuştur⁶. Bu artıştan öncelikle psoriasisli sistemik inflamasyon sorumlu tutulmaktadır. İnflamasyon birkaç mekanizma üzerinden insülin rezistansına ve diyabet gelişimine yol açabilmektedir. Psoriasis ilişkili inflamasyonda seviyeleri artmış olan TNF- α ve interlökin (IL) 6 reseptör düzeyinde insülin fonksiyonlarını önlemektedir⁴. Ayrıca psoriasisli diyabet ve obezite ile kesişen genetik predispozisyon faktörleri de vardır⁸. Bozulmuş adipokin profili ve psoriasis ile ilişkili inflamasyonun insülin rezistansına, endotel disfonksiyonuna, ateroskleroza ve kaçınılmaz olarak da kardiyovasküler olaylara yol açtığı düşünülmektedir¹.

Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz bu taramada da Türk populasyonu ile karşılaştırıldığında Türk psoriasis populasyonunda diyabet prevalansının 2.4 kat, kardiyovasküler hastalık prevalansının ise 1.34 kat (aynı yaş grubuna göre 2.85 kat) daha fazla olabileceği düşünülmüştür. Ancak Türk toplumunda psoriasis diyabet ilişkisini araştırarak prospektif vaka kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26 Suppl 2:3-11.
2. Ahlehoff O, Gislason GH, Jorgensen CH et al.

Psoriasis Artmış Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık İle İlişkilidir:
Retrospektif Değerlendirme

3. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735–1741.
4. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA* 2011; 305: 2525–2531.
5. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A, Girolomoni G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68–73.
6. Cheng J, Kuai D, Zhang L, Yang X, Qiu B. Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2012 ;304:119-25.
7. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol.* 2009;145:379-82.
8. Ng MC, Miyake K, So WY, Poon EW, Lam VK, Li JK, Cox NJ, Bell GI, Chan JC (2005) The linkage and association of the gen encoding upstream stimulatory factor 1 with type 2 diabetes and metabolic syndrome in the Chinese population. *Diabetologia* 48:2018–2024.
9. Onat A ve arkadaşları. Türkiye’de ölüm ve koroner hastalık insidansının bölgesel dağılımları: TEKHARF 2010 taraması sonuçları, *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2011;39(4):263-268

GENÇLERİN ERİŞKİN TIP DİYABETİ (MODY)

Dr. Esra KARAKAŞ, Yard. Doç. Dr. İhsan ÜSTÜN, Doç. Dr. Cumali GÖKÇE
Department of Endocrinology and Metabolism, Mustafa Kemal University, Hatay

Özel diyabet tiplerinden ve monogenik bir diyabetes mellitus formu olan ve genellikle genç yaşlarda başlayan gençlerin erişkin tip diyabeti (MODY) yaklaşık % 2-5 civarında görülür ve otozomal dominant geçiş gösterir¹. İlk olarak MODY terimi 1975 yılında kullanılmış¹ ve günümüze kadar yaklaşık on tipi tanımlanmıştır. En sık görülen formu tip 3 % 65 ve tip 2 ise %15' ini oluşturur². Etkilenen genler beta hücrelerinin gelişimi ve fonksiyon göstermesi için önemlidir. Bu genlerdeki etkilenmeler sonucunda insülinin salgılanması ve glikoz duyarlılığında bozukluklar meydana gelir.

MODY 1.

Hepatosit nükleer faktör -4 (HNF4 α) geni 20. kromozom üzerinde bulunmaktadır. HNF4 α karaciğerde fazla, böbrek, intestinal sistemde, pankreatik ve β -hücrelerde daha az ekspresyon olur³. HNF4 α kaybı sonucunda pankreasta glukoza bağlı insülin sekresyonunda bozukluk tespit edilmiştir⁴. HNF4 α geninin fazla ekspresyonunun kolesterol düzeylerinde orta derecede düşürdüğü gösterilmiş fakat trigliserid düzeylerine ir etkisi bulunmamıştır⁵. HNF4 α gen mutasyonunu fetal makrozomi ve erken postnatal hiperinsülinemik hipoglisemiye yol açtığı rapor edilmiştir^{6,7}. Hastalarda obezite bulunmamaktadır ve sulfonilürelerden yarar görmekteyirler.

MODY 2.

Glucokinaz (GCK), pankreatik β -hücrelerinde anahtar rolü (glukostat) bulunan bir enzimdir ve insülin sekresyonunda önemli rol oynar. GCK ilk tariflenen MODY genidir. Otozomal dominant geçer. Birçok mutasyon saptanmasına rağmen klinik genellikle aynıdır. Yaklaşık 660 mutasyon saptanmıştır⁸. Hastalığın kesin tanısı mutasyonu saptanarak konur. Etkilenen bireylerde sıklıkla açlık plazma glikozu hafif yüksek seyrederek (108-144mg/dl arasında)⁸. Eğer açlık plazma glikozu 99mg/dl altında ise bu hastada GCK mutasyonu yoktur denebilir⁹. GCK mutasyonu olan bireylerin çoğu sadece diyetle regüle olurlar. Nadiren farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyarlar⁸. Bu hastaların açlık plazma glikozu çok yükselmediği için genellikle diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonlar nadir görülür¹⁰. GCK mutasyonlu annelerin bebeklerin doğum ağırlıklarının arttığı saptanmıştır. Doğum ağırlığı artışının bebekteki GCK kalıtım veya annenin gebelik sırasındaki insülin tedavisi ile ilişkisi bulunamamıştır¹¹. Tedavide genellikle sulfonilürelerle iyi yanıt vermekle birlikte bu yanıt mutasyonlardaki homojenite veya heterojeniteye göre değişmektedir. Anne ve doğacak bebeğin bu gen mutasyonunu taşıyıp taşıması izlem ve tedavi yaklaşımları açısından önemlidir.

MODY 3.

HNF1- α gen mutasyonu MODY'ler içerisinde en sık görülür. İnsülin salınımında bir bo-

zukluk vardır fakat sülfonilürelelere yanıt korunmuştur. Glukoz reabsorbsiyonundaki renal eşik düşmüştür. Nadiren karaciğerde adenomatöz kitlelere rastlanabilmektedir¹². Mutasyon taşıyan bireylerde diyabet 25 yaşlarında %63'ünde, 50 yaşlarında ise %94'ünde ortaya çıkar. Genellikle 25 yaşından önce, otoimmünitesi olmayan ve ailede diyabet öyküsü bulunan hastalarda şüphelenilmelidir. Bu hastalarda genellikle obezite görülmemektedir. Erken başlangıçlı tip 2 diyabet ile MODY tanısı karışabilmektedir. Tip 2 diyabet ile karşılaştırıldığında C-reactive protein (CRP) MODY hastalarında daha düşük bulunmuştur¹³. Normal glukoz seviyelerinde bile glikozüri ile seyredir. Tedavide sülfonilüreler kullanılır ve sülfonilürelelere cevap metformine göre 2-5 kat daha fazla bulunmuştur¹⁴.

MODY 4.

13. kromozomda bulunan Pdx-1 homeobox geni mutasyonu sonucu oluşur. Pdx-1 geni tarafından üretilen protein embriyonel pankreas gelişimi ve beta hücre proliferasyonu için transkripsiyonel faktördür¹⁵. Ek olarak Pdx-1 geninin, insülin, GLUT-2, glukokinaz ve somatostatin genleri için regülasyon görevi vardır Pdx-1 mutasyonu homozigotlarda pankreasta tam endokrin yetmezlik ve tam veya hafif egzokrin yetmezlikle karşımıza çıkabilmektedirler. Pdx-1 homozigotlarda pankreas agenezi ve intrauterin gelişme geriliğine neden olabilmektedir¹⁶. Pdx-1 mutasyonu olan heterozigot bireylerde hafif hiperglisemi veya diyabet mevcuttur. Bu hastalar genellikle sadece diyet ve/veya oral antidiabetiklere yeterli yanıt verirler.

MODY 5.

TCF-2 geni tarafından kodlanan HNF 1β, molekülündeki anormallik sonucunda gelişir. Erken yaşta başlayan diyabete renal patolojiler eşlik eder; tek böbrek, at nalı böbrek, renal kistler, familial glomerulokistik böbrek

hastalığı, hiperürisemi, renal fonksiyon bozukluğu¹⁷. Bazı hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler de saptanmıştır¹⁷. HNF 1β, geninin böbrek gelişiminde ve fonksiyonunda önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Diyabet genellikle bu hastalarda yetişkinlerde yavaş ilerleyerek ortaya çıkmakta ise de bazı vakalarda erken yaşta da gösterilmiştir¹⁸.

MODY 6: MODY 4'e benzer şekilde MODY nin hafif bir formudur. 2. kromozomun q32 de yer alan nörolojik farklılaşma faktör 1 (Neuro D1/BETA2) geninde mutasyon sonucu gelişir ve oldukça nadir görülür. Bu mutasyon bugüne kadar üç ailede tanımlanmış olup, bu ailelerden sadece birinde MODY kriterleri karşılanmaktadır.¹⁹ Yapılan bazı çalışmalarda Neuro D1 mutasyonlarının tip 1 diyabet ile ilişkisi olabileceği vurgulanmıştır²⁰⁻²² Neuro D1/BETA2 insulin ekspresyonunda ve diğer beta hücre gen ekspresyonlarında önemli bir role sahip, aynı zamanda beta hücre şekillenmesi ve devamlılığında yer alan bir transkripsiyon faktörüdür. Yapılan çalışmalarda, Neuro D1/BETA2 geni tamamen hasarlanmış farelerde doğumdan hemen sonra diyabetik ketoasidoz nedeniyle ölüm gözlenirken, bu gende kısmi hasar olduğunda farelerin kısa bir süre sonra insulin seviyelerinin normale döndüğü ve hayatlarını idame ettirdikleri farkedilmiştir. Neuro D1/BETA2 ve PAX-4 gen mutasyonunun birlikte araştırıldığı Fransa'dan bir çalışmada bu gen mutasyonları ile MODY veya Tip 2 diyabet arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir.²³

MODY 7:

Bir transkripsiyon faktörü olan Krüppel Like Faktör 11(KLF11)' de oluşan mutasyon sonucu gelişen sık görülmeyen bir MODY alt tipidir. KLF11 egzokrin pankreas üzerinde negatif düzenleyici bir büyüme faktörü gibi etki etmektedir. Pankreas kanserinde tümör

Türk Diyabet Yıllığı 2012

supsörör gen olarak etki etmektedir. KLF11'in bu etkisi Transforming Growth Factor-Beta (TGF-B) ile olmaktadır. Endokrin pankreas üzerinde özellikle beta hücre kontrolünde TGF-B sinyal yolağının büyük önemi mevcut olduğundan KLF11 mutasyonunun diyabet için predispozan bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla Neve ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KLF 11 mutasyonlarının tip 2 diyabet ilişkisi araştırılmış ve Q62R mutasyonun tip 2 diyabet ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu araştırmadan sonra MODY 7 olarak tanımlanmıştır. Bu çalışma sonucunda KLF11'in glukoz bağımlı insülin gen ekspresyonunda rol aldığı, yine tip 2 diyabet ve pankreas kanseri birlikteliğinin bu yol ile olabileceği düşünülmüştür²⁴. Takip eden çalışmalarda KLF 11' in PDX-1 geninin pomoter bölgesini direk olarak regüle ederek MODY' ye neden olduğu gösterilmiştir. Yine KLF11 ve KLF7 de olan tek nükleotid gen polimorfizminin artmış tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu gözlenmiştir²⁵⁻²⁷. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise insülin biyosentezinde yer alan KLF bağlayan bölgede olan bir mutasyonun neonatal diyabete neden olduğu saptanmıştır²⁸.

MODY 8:

Diyabetin egzokrin pankreas yetmezliği ile %15-30 gibi düşük sayılmayacak oranlarda birlikteliğinin göze çarptığı son dönemde endokrin ve egzokrin pankreas hücrelerinin ilişkisi, ortak geçmişleri çalışmaların bu konu üzerine yönelmesine neden olmuştur²⁹. Bir egzokrin pankreas enzimi olan Carboxyl Ester Lipase (CEL) geninde saptanmış olan frameshift mutasyonun hem egzokrin hem de endokrin pankreas yetersizliğine neden olduğu saptanmıştır. Bu konuda yapılan ilk çalışma olarak yapılan araştırmada Reader ve arkadaşları MODY kriterlerini tam olarak karşılayan iki ailede CEL geni exon 11 de saptanan frameshift mutasyon sonucu çocukluk dön-

minden itibaren başlayan egzokrin pankreas yetmezliği, diyabet ve pankreatik lipomatosis ile birlikteliğini ortaya koymuştur³⁰. Takip eden çalışmalarda CEL geni tamamen çıkarılmış farelerde bu fenotipin görülmediği dikkati çekmiştir. Bu CEL geninde olan mutasyon sonucu oluşan mutant proteinin pankreatik dokular üzerine olumsuz etkisinin olması sonucu bu klinik sendroma yol açmış olabileceğini düşündürmüştür³¹.

MODY 9:

Paired-homeodomain transkripsiyon faktörü (PAX-4) geninde mutasyon sonucu gelişmektedir. PAX-4 geni çıkarılmış farelerde pankreatik ve beta ve delta hücrelerinde diferensiyasyon ve proliferasyon olmadığı, alfa hücrelerinin sayısında göreceli artış olduğu gözlenmiştir. Sonuçta bu genin pankreas adacık hücrelerinin farklılaşması için büyük önemi olduğu düşünülmüştür³². Benzer şekilde yapılan çalışmalarla PAX-4 genin erişkin hayatta beta hücre rejenerasyonunda önemi olduğu ortaya konulmuştur. İlk olarak Shimajiri ve arkadaşları 2001 yılında PAX-4 mutasyonu ve tip 2 diyabet arasında ilişki olduğunu tanımlarken, sonrasında 2007 yılında iki Thai hastada MODY ve PAX-4 mutasyonu birlikteliği saptanmıştır^{33,34}. Son olarak 2011 yılında bir diyabetik ketozis ile başvuran Japon bir ailede PAX-4'de 39 baz delesyon mutasyonu ve MODY birlikteliği ortaya konmuştur³⁵.

MODY 10:

Preproinsülin (İNS) geninde mutasyon sonucu görülmektedir. Homozigot otozomal dominant mutasyonlar kalıcı neonatal diyabet kliniği ile ortaya çıkabilirken heterozigot mutasyonlar daha geç yaşlarda MODY veya Tip 1 diyabet kliniği ile başvurabilmektedir³⁶⁻³⁸. MODY benzeri fenotipe sahip olmanın ardında proinsülinin defektif işleyişi ve artmış endoplazmik retikulum stresi olduğu



düşünülmektedir. Gelişen endoplazmik retikulum stresi sonucunda beta hücrelerinin fonksiyonel ömründe kısalma geliştiği öne sürülmektedir.³⁹ İNS gen allellerinin ikisinde birden tam kayıp veya hasar olduğunda insanlarda doğumdan itibaren insülin bağımlı diyabet geliştiği daha önce gösterilmiştir. Yine resesif İNS gen mutasyonlarında da kalıcı veya geçici neonatal diyabet olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir⁴⁰. İlginç bir şekilde dominant olmayan İNS allelinde hasar ya da kayıp olduğunda diyabet kliniğinin gözlenmediği de dikkati çekmiştir^{41,42}.

Kimlerde MODY'den şüphelenilmeli ve genetik testi yapılmalı?

1. Ailesinde 2 kuşakta genç yaşta başlayan diyabetin bulunması
2. Ailede en az bir veya birden fazla bireyde tip 2 diyabetin bulunması
3. Genellikle bireylerin normal kiloda bulunması
4. İnsülin rezistans bulgularının olmaması (akantozis nigrikans, normal insülin düzeyleri)
5. Diyabetin genç yaşta başlaması ve pankreatik otoantikörlerin negatif olması

Sonuç olarak MODY tip 2 diyabetin çocukluk, adölesan dönem veya genç erişkin dönem gibi erken dönemde başlayan formu olarak da bilinen, otozomal dominant geçişe sahip, insülin sekresyonunda defektin ön planda olduğu bir sendromdur. Her ne kadar tip 2 diyabetin etiolojisinde birden fazla gen suçlansa da, MODY monogenik olması, ayrıca yüksek penetranslı geçiş göstermesi, birden fazla jenerasyonu etkilemesi nedeniyle genetik çalışmaların ilgi çekici konularından biri haline gelmiştir.

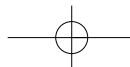
Kaynaklar

1. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975;24:44-53.
2. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular me-

Gençlerin Erişkin Tip Diyabeti (Mody)

chanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345:971-980.

3. Jiang S, Tanaka T, Iwanari H, Hotta H, Yamashita H, Kumakura J, Watanabe Y, Uchiyama Y, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Naito M. Expression and localization of P1 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4alpha (HNF4alpha) isoforms in human and rats. *Nucl Recept* 2003;1:5.
4. Miura A, Yamagata K, Kakei M, Hatakeyama H, Takahashi N, Fukui K, Nanno T, Yoneda K, Inoue Y, Sladek FM, Magnuson MA, Kasai H, Miyagawa J, Gonzalez FJ, Shimomura I. Hepatocyte nuclear factor-4alpha is essential for glucose-stimulated insulin secretion by pancreatic beta-cells. *J Biol Chem* 2006;281:5246-5257.
5. Yin L, Ma H, Ge X, Edwards PA, Zhang Y. Hepatic hepatocyte nuclear factor 4alpha is essential for maintaining triglyceride and cholesterol homeostasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:328-336.
6. Kapoor RR, Locke J, Colclough K, Wales J, Conn JJ, Hattersley AT, Ellard S, Hussain K. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes* 2008;57:1659-1663.
7. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 2007;4:e118.
8. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanne-Chantelot C, Ellard S, Gloyn AL. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* 2009;30:1512-1526.
9. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njolstad PR, Hansen T, Costa A, Conget I, Pedersen O, Sovik O, Lorini R, Groop L, Froguel P, Hattersley AT. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002;45:427-435.
10. Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, Bellanne-Chantelot C, Pardini VC, Timsit J, Passa P, Descamps I, Robert JJ, Weber IT, Marotta D, Pilakis SJ, Lipkind GM, Bell GI, Froguel P. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997;40:217-224.
11. Singh R, Pearson ER, Clark PM, Hattersley AT. The long-term impact on offspring of exposure to



Türk Diyabet Yıllığı 2012

- hyperglycaemia in utero due to maternal glucokinase gene mutations. *Diabetologia* 2007;50:620-624.
12. Bellanne-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, Valero R, Gautier JF, Larger E, Reznik Y, Ducluzeau PH, Sola A, Hartemann-Heurtier A, Lecomte P, Chaillous L, Laloi-Michelin M, Wilhem JM, Cuny P, Duron F, Guerci B, Jeandidier N, Mosnier-Pudar H, Assayag M, Dubois-Laforgue D, Velho G, Timsit J. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3. *Diabetes* 2008;57:503-508.
 13. Owen KR, Thanabalasingham G, James TJ, Karpe F, Farmer AJ, McCarthy MI, Gloyn AL. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations. *Diabetes Care* 2010;33:1919-1924.
 14. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HA, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Clark PM, Lebl J, Pedersen O, Ellard S, Hansen T, Hattersley AT. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* 2005;48:878-885.
 15. Kaneto H, Matsuoka TA, Miyatsuka T, Kawamori D, Katakami N, Yamasaki Y, Matsuhisa M. PDX-1 functions as a master factor in the pancreas. *Front Biosci* 2008;13:6406-6420.
 16. Nicolino M, Claiborn KC, Senee V, Boland A, Stoffers DA, Julier C. A novel hypomorphic PDX1 mutation responsible for permanent neonatal diabetes with subclinical exocrine deficiency. *Diabetes* 2010;59:733-740.
 17. Carette C, Vaury C, Barthelemy A, Clauin S, Grunfeld JP, Timsit J, Bellanne-Chantelot C. Exonic duplication of the hepatocyte nuclear factor-1beta gene (transcription factor 2, hepatic) as a cause of maturity onset diabetes of the young type 5. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2844-2847.
 18. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforgue D, Clauin S, Beaufile S, Wilhelm JM, Boitard C, Noel LH, Velho G, Timsit J. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004;140:510-517.
 19. Kristinsson SY, Thorolfssdottir ET, Talseth B, Steingrimsdottir E, Thorsson AV, Helgason T, Hreidarsson AB, Arngrimsson R. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1alpha and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia* 2001;44:2098-2103.
 20. Copeman JB, Cucca F, Hearne CM, Cornall RJ, Reed PW, Ronningen KS, Undlien DE, Nistico L, Buzzetti R, Tosi R, et al. Linkage disequilibrium mapping of a type 1 diabetes susceptibility gene (IDDM7) to chromosome 2q31-q33. *Nat Genet* 1995;9:80-85.
 21. Iwata I, Nagafuchi S, Nakashima H, Kondo S, Koga T, Yokogawa Y, Akashi T, Shibuya T, Umeno Y, Okeda T, Shibata S, Kono S, Yasunami M, Ohkubo H, Niho Y. Association of polymorphism in the NeuroD/BETA2 gene with type 1 diabetes in the Japanese. *Diabetes* 1999;48:416-419.
 22. Cinek O, Drevinek P, Sumnik Z, Bendlova B, Sedlakova P, Kolousova S, Snajderova M, Vavrinec J. NEUROD polymorphism Ala45Thr is associated with Type 1 diabetes mellitus in Czech children. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;60:49-56.
 23. Dupont S, Vionnet N, Chevre JC, Gallina S, Dina C, Seino Y, Yamada Y, Froguel P. No evidence of linkage or diabetes-associated mutations in the transcription factors BETA2/NEUROD1 and PAX4 in Type II diabetes in France. *Diabetologia* 1999;42:480-484.
 24. Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V, Dina C, Hamid YH, Joly E, Vaillant E, Benmezroua Y, Durand E, Bakaher N, Delannoy V, Vaxillaire M, Cook T, Dallinga-Thie GM, Jansen H, Charles MA, Clement K, Galan P, Hercberg S, Helbecque N, Charpentier G, Prentki M, Hansen T, Pedersen O, Urrutia R, Melloul D, Froguel P. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4807-4812.
 25. Kanazawa A, Kawamura Y, Sekine A, Iida A, Tsunoda T, Kashiwagi A, Tanaka Y, Babazono T, Matsuda M, Kawai K, Iizumi T, Fujioka T, Imanishi M, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Nakamura Y, Maeda S. Single nucleotide polymorphisms in the gene encoding Kruppel-like factor 7 are associated with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1315-1322.
 26. Fernandez-Zapico ME, van Velkinburgh JC, Gutierrez-Aguilar R, Neve B, Froguel P, Urrutia R, Stein R. MODY7 gene, KLF11, is a novel p300-dependent regulator of Pdx-1 (MODY4) transcription in pancreatic islet beta cells. *J Biol Chem* 2009;284:36482-36490.
 27. Gutierrez-Aguilar R, Froguel P, Hamid YH, Benmezroua Y, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Hansen T, Pedersen O, Neve B. Genetic analysis of Kruppel-like zinc finger 11 variants in 5864 Danish individuals: potential effect on insulin resistance and modified signal transducer and activator

- of transcription-3 binding by promoter variant -1659G>C. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3128-3135.
28. Bonnefond A, Lomberk G, Buttar N, Busiah K, Vaillant E, Lobbens S, Yengo L, Dechaume A, Mignot B, Simon A, Scharfmann R, Neve B, Tan-yolac S, Hodoglugil U, Pattou F, Cave H, Iovanna J, Stein R, Polak M, Vaxillaire M, Froguel P, Urrutia R. Disruption of a novel Kruppel-like transcription factor p300-regulated pathway for insulin biosynthesis revealed by studies of the c.-331 INS mutation found in neonatal diabetes mellitus. *J Biol Chem* 2011;286:28414-28424.
 29. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Hollenhorst M, Kloer HU. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology* 2003;3:395-402.
 30. Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, Nermoen I, Eide SA, Grevle L, Bjorkhaug L, Sagen JV, Aksnes L, Sovik O, Lombardo D, Molven A, Njolstad PR. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 2006;38:54-62.
 31. Johansson BB, Torsvik J, Bjorkhaug L, Vesterhus M, Ragvin A, Tjora E, Fjeld K, Hoem D, Johansson S, Raeder H, Lindquist S, Hernell O, Cnop M, Saraste J, Flatmark T, Molven A, Njolstad PR. Diabetes and pancreatic exocrine dysfunction due to mutations in the carboxyl ester lipase gene-maturity onset diabetes of the young (CELMODY): a protein misfolding disease. *J Biol Chem* 2011;286:34593-34605.
 32. Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Torres M, Oliver G, Gruss P. The Pax4 gene is essential for differentiation of insulin-producing beta cells in the mammalian pancreas. *Nature* 1997;386:399-402.
 33. Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, Doi A, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Tantibhedhyangkul W, Boonyasrisawat W, Yenchtsomanus PT, Doria A, Banchuin N. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2821-2826.
 34. Shimajiri Y, Sanke T, Furuta H, Hanabusa T, Nakagawa T, Fujitani Y, Kajimoto Y, Takasu N, Nanjo K. A missense mutation of Pax4 gene (R121W) is associated with type 2 diabetes in Japanese. *Diabetes* 2001;50:2864-2869.
 35. Jo W, Endo M, Ishizu K, Nakamura A, Tajima T. A novel PAX4 mutation in a Japanese patient with maturity-onset diabetes of the young. *Tohoku J Exp Med* 2011;223:113-118.
 36. Polak M, Dechaume A, Cave H, Nimri R, Crosnier H, Sulmont V, de Kerdanet M, Scharfmann R, Lebenthal Y, Froguel P, Vaxillaire M. Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early infancy: a report from the French ND (Neonatal Diabetes) Study Group. *Diabetes* 2008;57:1115-1119.
 37. Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, Ye H, Paz VP, Pluzhnikov A, Below JE, Hayes MG, Cox NJ, Lipkind GM, Lipton RB, Greeley SA, Patch AM, Ellard S, Steiner DF, Hattersley AT, Philipson LH, Bell GI. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15040-15044.
 38. Molven A, Ringdal M, Nordbo AM, Raeder H, Stoy J, Lipkind GM, Steiner DF, Philipson LH, Bergmann I, Aarskog D, Undlien DE, Joner G, Sovik O, Bell GI, Njolstad PR. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes* 2008;57:1131-1135.
 39. Meur G, Simon A, Harun N, Virally M, Dechaume A, Bonnefond A, Fetita S, Tarasov AI, Guillaume PJ, Boesgaard TW, Pedersen O, Hansen T, Polak M, Gautier JF, Froguel P, Rutter GA, Vaxillaire M. Insulin gene mutations resulting in early-onset diabetes: marked differences in clinical presentation, metabolic status, and pathogenic effect through endoplasmic reticulum retention. *Diabetes* 2010;59:653-661.
 40. Garin I, Edghill EL, Akerman I, Rubio-Cabezas O, Rica I, Locke JM, Maestro MA, Alshaiikh A, Bundak R, del Castillo G, Deeb A, Deiss D, Fernandez JM, Godbole K, Hussain K, O'Connell M, Klupa T, Kolouskova S, Mohsin F, Perlman K, Sumnik Z, Rial JM, Ugarte E, Vasanthi T, Johnstone K, Flanagan SE, Martinez R, Castano C, Patch AM, Fernandez-Rebollo E, Raile K, Morgan N, Harries LW, Castano L, Ellard S, Ferrer J, Perez de Nanclares G, Hattersley AT. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:3105-3110.
 41. Liu M, Haataja L, Wright J, Wickramasinghe NP, Hua QX, Phillips NF, Barbetti F, Weiss MA, Arvan P. Mutant INS-gene induced diabetes of youth: proinsulin cysteine residues impose dominant-negative inhibition on wild-type proinsulin transport. *PLoS One* 2010;5:e13333.
 42. Liu M, Hodish I, Haataja L, Lara-Lemus R, Rajpal G, Wright J, Arvan P. Proinsulin misfolding and diabetes: mutant INS gene-induced diabetes of youth. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:652-659.

Türk Diyabet Yıllığı 2011-2012

DİABETES MELLİTUSTA METABOLİK BOZUKLUKLAR VE BAZI PARAMETRELERİN KALP VE DAMAR HASTALIKLARI KOMPLİKASYONUNA ETKİSİ

Yard. Doç. Dr. Meliha KIRKINCIOĞLU¹, Doç. Dr. Uğur GÖRPE²,
Prof. Dr. Nazif BAĞRIAÇIK³

1. İ. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Beslenme Bilim Dalı
2. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Diabet Beslenme Dalı
3. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Diabet Beslenme Metabolizma Bilim Dalı

SUMMARY

1. In our study CHD is seen in female adulten Diabetiks moore frequently than diabetiks men. Also hypertension and abesity are excess in female adultes diabetics too.
2. Age: CHD Diabetic grup are in majority heaped %50 between ages (61-70) 533 between ages (51-60) But in diabetics withouth CHD heaped %50 in ages (51-60) %25 in age 61-70 in accordign, to our statistics. We see that in advanced ages the group of diabetics heave increased, also diabetics with CHD have been found in heaps at advanced age. This shaws that diabitics complications increase accordingly advanced ages. Briefly age is a recongized risc factor for CHD by the diabetics.
3. Systolic and diastolic blood pressure have been searched and as a consequence of this hypertension is two times exce ceesivie in diabetics with CHD also hypertension is in majort ty among female patients. There is a cloke associations bet ween advancedages and hypertension. Hypertension is increased in ages over 50 we attan that.
4. Weight: Obesity is %23 in diabetics with CHD but %32 in diabetic without CHD. Obesity is Jess in CHD grup than the other grup. Patients have mentioned that they were vere more obese before CHD have begun obesity is often found among female dibetics.
5. Other parameters in CHD grup avarage of diabetic age is 8 ±6 in the other grup itiş 6± 5 as the result ol in our search. The CHD coplications ocur often advanced ages CHD groups ages avarage 61±10 the other grup avarage 55±9 There is not important difference among glucosc volues. Difference of p <0,0 is found in Huaicin CHD grup Cholesterol blood lipid fractionns trgliserids HDL-LDL are slighltly increased but statiscal differfnee is not between diabetic retinopathy teleradyography proteintiri peripherial vessel patency and BCG, These are an chiphasizing peculliarty in CHD grup these are parameters have been found pathologically in advenced degress.

ÖZET

Çalışmamız Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Diabet ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğinin servisinde bulunan 100 hasta üzerinde yapılmıştır; bunların 48'i kalp hastası, diabet, diğer 52'si ise yalnızca diabet hastasıdır. Araştırmamız sonunda kadın diabetik hastalarda kalp hastalığı, obezite, hipertansiyon daha fazla bulunmuştur. Diabetik hastalarda kalp hastalığı ilerleyen yaşlarda artış göstermiştir. Kalp hastalığı için yaş önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca hipertansiyon kalp hastası grupta iki kat fazla bulunmuştur.

Diabetik hastalarda kalp hastalığı ilerleyen yaşlarda artış göstermiştir. Kalp hastalığı için yaş, önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca hipertansiyon kalp hastası grupta iki kat fazla bulunmuştur. Hipertansiyon kadınlar ve ileri yaşlarda daha fazla görüldü. Diabet yaşı kalp hastası grupta yine fazladır. Bunun da diabetin komplikasyonu olarak ileri yıllarda çıkması doğaldır. Diabetik retinopati, teleradyografi, proteiniiri, perifer damarların açıklığı ve EKG'ler arasında anlamlı fark bulunmuştur. Kalp hastası grupta bu parametrelerin ileri derecede patolojik olması hastalığın en belirgin özelliğindedir.

Diabetes Mellitusta Metabolik Bozukluklar ve Bazı Parametrelerin Kalp ve Damar Hastalıkları Komplikasyonuna Etkisi

Materyal ve Metod

Çalışmamız Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Diyabet ve metabolizma dalı polikliniği ve servisinde yapılmıştır. Diyabet polikliniğine gelen hastalardan araştırmamıza uygun hastalar seçilmiş yatan hastalardan da incelemeye alınmıştır. Toplam 100 tip II diyabet hastası üzerinde çalışılmıştır. Hastaların Anamnezleri alınmış, genel fizik muayeneleri, Teleradyografileri EKG'leri çekildi. Kolesterol, Total lipid, HbA_{1c}, HDL, LDL-VLDL-Ürik asit, Kan glukoz düzeyleri OGTT Somogy Nelson Metodu ile incelendi. Perifer damarların açıklığı palpasyonla incelendi. Gözde Diabetik retinopati araştırması, göz polikliniğinde yapıldı. Anamnezler hastalarda yapılan mülakat ve dosyalarından alınmıştır.

100 hastanın 65'i kadın, 35'i ise erkektir. Bunların test sonuçlarına göre 48'i kalp hastası diabetik, 52'si ise yalnızca diabetiktir. Yaş, medyan olarak, kalp hastası (63,5) ikinci grupta ise (66)'dır. Diabetik yaşı ortalaması grupta (8) kalp hastası olmayan diabetiklerde ise (6)'dır.

Lipid: Kalorimetrik Metod (Gökhan set)
Kolesterol kalorimetrik asetanhidrit/H₂SO₄

HbA_{1c} Biotrol 6 Bochiminger Metod
Ürek asit; Sodyum tunphet metodu

İdrarda proteinüre %20'lik sulfosalisilik asit yöntemi ile HDL-LDL-VLDL Cromatest ile bakıldı. Hastaların boy-kilo (broca indexsine göre tayin edilmiştir) Arteryal basınçları alındı Tele-Radyografi-EKG ve Retinopati araştırıldı. Hastalara anamnez için mülakat yapıldı.

Giriş

Diabetiklerin karşılaştıkları en ciddi komplikasyonlar, brial kalp ve damar hastalıklarıdır. Diabette ölüm nedenlerinin başında gelir. Joslin Kliniği'nde ölüm nedenleri arasında kardiyak hastalıklar ilk sıralarda yer almaktadır.¹

Diabetik hastalarda hiperglisemi yanında, kan lipidlerinde, kolesterol ve trigliserid de artmıştır. Bu da koroner kalp ve damar hastalıkları riskini artırmaktadır. Kadınlarda menepozla birlikte kalp ve damar hastalıklarında artış görülüyor. Yaş, obezite, hipertansiyon, oral kontraseptifler, tütün kullanımı, hiperlidemi, kalp ve damar hastalıkları riskini artırmaktadır.²⁻⁶⁻²

Erişkin yaşı diabetiklerin bu hastalığa yakalanma riski diabet süresi ile paralellik gösterir. Diabetin başlangıçlarından 10-15 yıl sonra hastalığın belirtileri başlıyor. Diabetiklerde trigliseridle VLDL de artmış durumdadır. Çünkü VLDL, trigliserid taşıyıcı bir proteindir. Oysa HDL düşük düzeydedir. Koroner kalp hastalıklarıyla HDL arasında ters bir ilişki bulunmuştur. HDL kan damarlarından kolesterol taşınmasında temizleyici lipoprotein görevi yapar².

Araştırmamızda diabetiklerde kilo, yaş, diabet yaşı, kan basıncı kan Glikozu, Total lipid, Total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, HbA_{1c}, Ürik asit, proteinüri, periferi damarların kontrolü, EKG, teleryografi, gözdibi muayenesi ve hastaların anamnezi alınarak bütün bunların sonucu değerlendirilip diabetiklerde, kalp ve damar hastalığını ortaya çıkararak risk faktörlerinin bu hastalıkla ilişkisi ortaya konmaya çalışıldı.

Tartışma

Diabetin en ciddi görülen komplikasyonu kalp ve damar hastalıklarıdır. Çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda diabetteki

Türk Diyabet Yıllığı 2012

ölüm nedenleri başında kalp ve damar hastalıkları gelmektedir. Kadınlarda menopozla birlikte artış gösterir.

Ayrıca diabetiklerde iki kat daha fazladır. Çalışmamızda kadınlar çoğunlukta ve menopoz yaşındadır. Yaşla birlikte KAH insidansı artar. Kessler'in notlarından kalp hastalıklarından ölüm fazla görülmüştür. Yaş ve diyabet süresinin değişken risk faktör olduğu ileri sürülüyor. Erkek kalp hastası diabetiklerin %61 gibi çoğunluğu 61-70 yaş arasında toplanıyor. Diabetin makroanjyopatik komplikasyonlarının görüldüğü yaşlardır. Joslin Kliniği'nde diabetiklerdeki koroner hastalıkların 60-70 yaşlar arasında toplandığı görülmüştür.

Clayson ve Bell (50.000) otopsi çalışmalarına da koroner kalp hastalıklarından ölenlerin diabetik erkeklerde diyabet olmayanlardan üç kat fazla bulmuşlardır.

FRAMİNGHAM çalışmalarından kadın diabetiklerde en fazla ölümün kalp hastalıklarından olduğu görülmüştür.⁶

Diabetik kadınlarda, diabetik erkeklerden iki kat fazla KAH bulunmuş. Bizim çalışmamızda da aynı sonuç elde edilmiştir. Diğer risk faktörlerden hipertansiyon KAH riskini artırır. Kan basıncı yüksekliği ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki bağıntı direkt orantılıdır. Kadınlarda erkekteki kadar önemli bir risk faktörüdür.

Aterosklerotik olmayanlarda sistolik tansiyonun, aterosklerotik olanlara nazaran daha yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır²⁵. Çalışmamızda hipertansiyon daha çok görülmüştür. Joslin Kliniği'nde yapılan çalışmalarda da aynı sonuç elde edilmiştir²⁶.

Hipertansiyon kalp ve damar hastalıklarında önemli risk faktörüdür. Bir çok çalışmalarda obesite tip II diyabetle birlikte görülmüştür⁶. Obesite, hipertansiyon, hi-

perkolesterolemi beraber görülüyor ve risk artıyor. Araştırmamızda her iki grupta da kadınlarda obesite erkeklerden daha fazladır. Araştırmamızda her iki grubun glikoz değerleri arasında önemli fark bulunmamıştır⁸.

Solar ve arkadaşları kan şekeri değerleri ile ilgili yaptıkları araştırmada, kan şekeri 400 mg/dl üzerinde olursa mortalite %87 ve yükselmiştir. Sorbitol yüksek glikoz konsantrasyonunda arter duvarında birikim gösterir⁵.

Diabette lipid metabolizması bozulduğu ve yükseldiği için ateroskleroz daha erken başlamakta ve hızlanmaktadır⁹⁷. Aterosklerozda bariz yağ depolanması vardır. Bunda LDL'nin rolü fazladır⁵. Çalışmamızda kalp hastası diabetiklerin total lipid ortalaması 864, ikinci grubun ise 822'dir. Kalp ve damar hastalıklarında lipid yüksekliliği etyolojik bir faktördür. Kalp hastalarında trigliserid ve kolesterol birlikte yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda HbA1c değerleri arasında istatistik fark anlamlı p <0,05 bulunmuştur. HbA1c diabetiklerde uzun süreli glisemi düzeyini gösterir. HbA1c düzensizliği kalp hastalarında belirgindir. Çalışmamızda her iki grupta HDL düşük bulunmuştur. Düşük HDL kalp hastalığı için risk faktörüdür⁸². Diabetiklerde karaciğer tarafından yapılan VLDL- trigliserid üretim hızı genellikle normalin üzerindedir. Framingham çalışmalarında LDL yüksekliği diabette görülmüştür. LDL düzeyi ile KAH arasında ileri derecede doğru orantılı bir bağıntı bulunmuştur^{13-14-II2}. Çalışmamızda LDL ve VLDL arasındaki fark anlamlı çıkmamıştır. Diabetik hastaların A. Tibialis posterior ve A. Dorsalis pedis damarları palpe edilemeyenler istatistik fark ileri derecede anlamlıdır. (P <0.001) Bu da kalp hastası grubun yaygın aterosklerozu olduğunu gösterir. Gözde diabetik retinopati

Diabetes Mellitusta Metabolik Bozukluklar ve Bazı Parametrelerin Kalp ve Damar Hastalıkları Komplikasyonuna Etkisi

ileri derecede anlamlı bulunmuştur. (P <0.001) diabetin mikrovasküler komplikasyonu olarak beklenen durumdur.

Teleradyografi kalp hastası grupta çoğunun patolojik olması doğaldır. (P <0.01) Diabetik kadınlarda konjestif kalp yetmezliği beş kat fazla bulunmuştur.

Sonuç olarak diabetiklerde KAH hazırlayan risk faktörleri çeşitli parametrelerin (Tele-EKG-retinopati araştırması-biyokimyasal parametreler) değerlendirilmesiyle ortaya konmaya çalışıldı. Her iki grupta anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Anthony Cerami ph D. Newyork and Charles M. Peterson MD- Jonald J.Koenig BS. Robert L. Jones Md. Christopher B. Saudek MD. Triglyceride levels and Hbaic concertions in Diabetics. Diabetes Indexe-1978-I-2 pg. 516.
2. Allain c.c poen L. S chan C. Richmend W and Fu P; C; Climchen 20470 (1974).
3. A.M. Gotto Jr (New Comprehensive Biochemistry Volume I4 1978 - 404 pages.
4. Adlesburg D. And esisler L. Circulating Lipids in diabetes M.J. A.M.A. 170, 261, 1979.
5. Allison, S.p Hinton P. Chamberlaine MJ. İntravenous glucose toleranse insülin, and frecfatty acid levels aafter my ocardial infarction Br, Med j 4: 776 1969.
6. Avarye Nelson M. Diet Terapy in Coronary disease; Eff effect on mortality-of high protein high scafood feat Contralled diet. Geriatrics 1972: 27-103
7. Brodoff Bieeler Williams Wilkings Diabetes Mellitus and obesity-Editors 1982.
8. Bounous P, Califf RM, Harell FB, Mhc. Cants B, Lee KL, Mc Kinnis RA, Rosati RA, "The prognosis in the presence of Coronary artery disease in, Ref, 21, 31, 40. 1983.
9. Beholt JR, Grosman W, Brain wald E, Carabelle BA. "Effects on my ocardial enegy metabolism and hemodimanics in patients with severe congastive heart failure due to coronary artery diseanse circulation 1980 62, 28-34.
10. Bağrıaçık N. "Diabet ve tedavisi" İST, 1988.
11. Bağrıaçık N. Diabet ve lipit metabolizması ve ateroekskleroz. Türk Diabet Yıllığı 1978,-201-211.
12. Bağrıaçık N. Lerole deL'attitude A G L plazmatiquenen le diabetik L.H. Diabette (PARİS) – 18:4, 253-1970.
13. Corinne H. Robinson Marilyn R. Lawler, "normal and Therapuetic Nutrition. 16. Th. Edition. 1985.
14. Clawson. B. J. Bell Et. İncidance of fatal Coronary disease in nondiabetic and in diabetic persons A; M.A. Arch. Fathol 48:105 1949.
15. Casteeli, W. P. Dahlyle, J, T; Gordan. T, et. all. : HDL Cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. Circukasion 55J-) 767, 1977.



Türk Diyabet Yıllığı 2012

