

DİYABET

Doç.Dr.Filiz Bakar Ateş

Tanımı

Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM), pankreasın langerhans adacıklarındaki insülin üreten β -hücrelerinin selektif yıkımı sonucu meydana gelen kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

T1DM'nin otoimmün bir hastalık olduğu evrensel olarak kabul edilmiştir.

Epidemiyolojisi

- T1DM insidansı dünya çapında giderek artış göstermektedir.
- Son yıllarda, gelişmiş ülkelerde ve özellikle çocuklarda T1DM insidansının arttığı saptanmıştır

- 1950'lerden bu yana çocukluk diyabeti dünya çapında artan bir orana ulaşmıştır, ve bu oran, özellikle Avrupa'da (Stewart-Brown ve ark., 1983; Schoenle ve ark., 1994) ve 3.Dünya Ülkelerinde (Patterson ve ark., 2009) hala artarak devam etmektedir.
- Araştırmacılar, 5 yaş altı vakaların iki katına çıktığını ve 2005-2020 yılları arasında 5-15 yaş aralığındaki çocuklarda prevalansın %70 arttığını belirtmektedirler (Patterson ve ark., 2009).
- Moskova genç popülasyonundaki (0-14 yaş) T1DM insidansına yönelik 10 yıllık bir prospektif çalışmada (1996-2005), 1970'ler ve 1980'lerden daha yüksek insidans olduğu saptanmıştır (ortalama insidans: 12,9/100,000 ve 5/ ve 9/ 100,000 önceki on yıllık süreçler) (Pronina ve ark., 2008).

- T1DM, gelişiminde farklı patojenik komponentlerin rol oynaması nedeni ile tipik olarak multifaktöriyel bir otoimmün hastalıktır. Yaşa bağlı olarak, genetik özellikler, immünolojik durum ve çevresel faktörler, T1DM'nin oluşumunu saptamada farklı ağırlığa sahiptir. (Pozzili ve ark., 2009).
- T1DM'nin doğal gelişim modelinin, genetik duyarlılık ile başlayan, klinik hastalığın bulunmadığı bir otoimmünite ile devam eden ve klinik diyabetle sonuçlanan evrelerden oluştuğu ileri sürülmektedir (Eisenbarth, 1986).

- 2005'te, Gianani ve Eisenbarth, insanlarda, T1DM'nin, genetik duyarlılıktan klinik hastalığa kadar altı evrede gerçekleştiğini ileri sürmüşlerdir.
- 1.evre, hastalığa duyarlılık sağlayan ve hastalık için risk oluşturan çeşitli genlerin etkileşimine bağlı olarak, T1DM'ye genetik yatkınlığı işaret etmektedir (Todd ve ark., 1987; Nepom ve Kwok, 1998; Pugliese ve Eisenbarth, 2004) ve anormal antijen varlığı söz konusudur (Pugliese, 2004a; Nepom ve Kwok, 1998).
- Dahası, böyle bireylerin haplotip paternlerine bağlı olarak (Pugliese ve Eisenbarth, 2004; Erlich ve ark., 2008) uygunsuz T-hücre seleksiyonu bu evrede meydana gelmektedir (Lehmann ve ark., 1998; Nepom ve Kwok, 1998).

- 2.Evre, çevresel ajanlar tarafından otoimmünitenin tetiklenmesini içermekte (Knip ve ark., 2005) iken,
- 3.evre ise saptanabilen hücresel ve humoral anomalileri kapsamaktadır (Tun ve ark., 1994; Itoh ve ark., 1993; Wilcox ve ark., 2009). 4.evre, insülin sekresyonunun giderek azalmasına neden olan β -hücre kütlelerinin sürekli olarak yıkımı ile karakterize bir gecikme periyodudur (Chaillous ve ark., 1996). 3 yaşın altındaki çocuklarda β -hücrelerin kaybı, otoantikörlerin görünmesinden önce meydana gelebilmektedir (Keskinen ve ark., 2002).
- Son iki evrede, önceki patojenik değişikliklerin bir sonucu olarak, diyabet ve insülin bağımlılığı gelişmektedir (Pugliese, 2004b). Hastalığın ilerleyişi hızlı, otoantikörlerin görülmesi erken ve klinik tablo ciddidir.

T1DM gelişiminde rol oynayan faktörler

Genetik faktörler

- T1DM gelişiminde en büyük duyarlılığın immün yanıtta yer alan genler aracılığı ile olduğu saptanmıştır. Özellikle HLA kompleks gen bölgesi (kromozom 6'nın kısa kolu), hastalığın ailesel kalıtımının %40'unu belirlemektedir. HLA molekülleri, yabancı ve endojen kaynaklı antijenik peptidlere bağlanmakta ve onları T-lenfositlere yönlendirmektedirler; böylece, immün yanıtın kontrolünde büyük rol oynamaktadırlar. Diğer bazı genlerin (INS, PTPN22,CTLA4, vb) de genetik duyarlılığın belirlenmesinde rol oynadığı; ancak, minör etkili oldukları saptanmıştır (Eisenbarth ve Jeffrey, 2008).

T1DM gelişiminde rol oynayan faktörler

- Son çalışmalar, T1DM tanısı konmuş bireylerdeki genetik yatkınlığın son 50 yılda değiştiğini göstermiştir. Erken yaşta T1DM'nin gelişme insidansı son yarım yüzyılda gittikçe artmaktadır. Hastalığın gelişiminde HLA genotipinin major rolünün tanımlanması ile birlikte son çalışmalar, HLA-kodlu risk ile β -hücre otoantikörlerinin miktarı arasında ilişki olduğunu tanımlamışlardır (Pozzili ve ark., 2009).

T1DM gelişiminde rol oynayan faktörler

İmmünolojik Faktörler

- T1DM gelişimindeki otoimmün mekanizma, hastalığın teşhisinden önce, yapısal ve sekretuar β -hücrelere karşı oluşan otoantikör havuzunun (anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD), anti-tirozin fosfataz, anti-insülin (IA-2) antikoru) varlığı ile ispatlamıştır. Bu otoimmün proses ilk başladığında ve iki ya da daha fazla otoantikör varlığında, hemen tüm olgularda hastalığa yol açmaktadır (Pozzili ve ark., 2009).

- Hayvan modelleri ve insanlarda yapılan araştırmalarda, T1DM'nin prelinik ve klinik evrelerindeki bireylerin serumlarında otoantikokların düzeyini artıran çeşitli otoantijenler tanımlanmıştır. İnsülin, proinsülin, glutamik asit dekarboksilaz (GAD)-65 ve insülinoma antijen-2 (IA-2) otoantijenlerini hedef alan bu otoantikokların β -hücre parçalanmasını yansıtıtları tahmin edilmektedir. Bu antijenleri hedef alan otoantikoklara, aynı zamanda diğer non-diabetik sağlıklı aile fertleri arasında ve T1DM hastalarının birinci derece yakınlarında da rastlanmaktadır (Achenbach ve ark., 2005). Otoantikokların, hastalığın geleceğe yönelik tahmin edilmesinde anlamlı klinik "biyomarkır"lar oldukları düşünülmektedirler (Verge ve ark., 1998). Günümüzde, Finlandiya'da, 2 yaşına kadar yenidoğan populasyonun otoantikok taraması yapılmaktadır (Kimpimaki ve ark., 2002).

- Şimdiye kadar tanımlanmış ilgili adacık hücre otoantikoru; insülin otoantikor (IAAs), Glutamik asit dekarboksilaz (GAD)'nin 65 kDa'luk izoformuna karşı gelişen otoantikor (GADA) ve protein tirozin fosfataz-ilişkili moleküller olan IA-2'ye (IA-2A) ve IA-2 β 'ya karşı gelişen otoantikordur (Atkinson ve Eisenbarth, 2001). Bu otoantikoru kullanarak, T1DM'nin prelinik fazında meydana gelen olayları izlemek mümkündür (Achenbach ve ark., 2005).

- β -hücrelere karşı gelişen otoantikörlerin miktarı, immün sistem aktivitesinin bir indeksini yansıtmaktadır ve β - hücre yıkımının hız ve derecesini yansıtabilmektedir. Son yıllarda, Buzzetti ve arkadaşları (Buzzetti ve ark., 2007) yetişkinlikte ortaya çıkan otoimmün diyabette GADA düzeylerinin bimodal dağılım gösterdiğini bulmuşlardır. Buna göre, otoimmün prosesin muhtemelen güçlü olduğu hastalarda yüksek GADA düzeyi söz konusudur ve GADA düzeyinin düşük olduğu hastalar daha az yoğunluktaki otoimmün prosesi yansıtmaktadır. Bununla birlikte, yetişkinlikte görülen otoimmün diyabet, klasik çocukluk T1DM'den farklı olarak diyabetin özel bir formudur ve klasik T2DM'den ayırt edilemeyen bir fenotipe sahip olarak, daha yavaş ilerleyen bir otoimmün proses ile karakterizedir. Bu hastalarda, GADA düzeyi, insülin bağımlılığının ilerleme riskini derecelendirmek için kullanılmaktadır. Düşük GADA düzeyi olan olgular, insülin yetersizliği açısından daha az göze çarpan karakteristiklere sahiplerdir.

- Bu olgularda, genetik duyarlılık dışındaki diğer faktörler hastalığın gelişiminde daha büyük role sahip olabilmektedir. Gerçekte, düşük GADA düzeyi olan hastalar, yüksek GADA düzeyli hastalar ile T2DM vakaları arasında ara değerler göstermektedirler. Ayrıca, bu olgular, düşük düzeydeki otoimmünite yanıtı ile ilişkili diyabetin gelişimi için, yeni faktörlere ya da modifiye klasik faktörlere ihtiyaç olduğunu ileri sürer şekilde, orta dereceli insülin direnci fenotipi özellikleri göstermektedirler. Bu çalışmalar hem otoimmünitenin hem de insülin direncinin, otoimmün diyabetin patogenezinde, değişik sinerjizm derecelerinde katkı sağlayabileceklerini göstermektedir (Pozzili ve ark., 2009).

Çevresel Faktörler

- Çevresel faktörlerin hastalıkların patogenezi etkilediği kabul edilmektedir (7) ve otoimmün T1DM'nin otoimmün hastalıkları tetikleyen ve henüz tam tanımlanamamış olan çevresel etkiler ile genetik duyarlılık arasında karşılıklı bir etkileşimin sonucu olduğuna inanılmaktadır (Tun ve ark., 1994).
- T1DM hastalarının, hastalık gelişimine karşı genetik duyarlılığı olan bireyler olmasına rağmen, genetik komponent, hastalığın gelişimindeki tek sorumlu değildir. T1DM'nin iki temel genetik lokusu olan IDDM1 ve IDDM2'nin, hastalığa duyarlılığın sadece %50'sinden sorumlu oldukları bilinmektedir (Gorus ve ark., 1997; Wenzlau ve ark., 2007; Krishnamurthy ve ark., 2006; DiLorenzo ve ark., 2002). T1DM'ye yatkınlık sağlayan diğer faktörlerin çevresel etkiler ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, T1DM hastalık prosesine neden olan spesifik bir çevresel antijene ait doğrudan kanıt bulunmamıştır (Gillespie ve ark., 2004).

» **İnfeksiyon**

- Zayıf sosyoekonomik koşullar, insanları erken çocukluk enfeksiyonlarına maruz bırakmaktadır ve bu durumun mature immün sistemi etkileyerek T1DM gelişiminde koruyucu etki sağlayabileceği düşünülmektedir (Staines ve ark., 1997).

» **Virüsler:**

- T1DM ile viral epidemikler arasındaki çakışmadan yola çıkılarak, T1DM'nin etyolojik tetikleyicisi olarak virüslerden oldukça şüphelenilmektedir (Levy Marchal ve ark., 1995; Laron, 2002). Bu hipotez sadece konjenital rubella enfeksiyonu için doğrulanmıştır. Rubella'da, β -hücre kaybı, bir otoimmün proses nedeni ile değil, pankreasın direkt olarak viral enfeksiyonu nedeniyle (Clarke ve ark., 1983; Viskari ve ark., 2003).

Tip 1 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

- Diyabetin prevalansı dünya çapında giderek artmaktadır ve araştırmacılar, yeni diyabet vakaların sayısı ile kronik komplikasyonların gelişimi arasındaki ilgiye dikkat çekmektedirler. Bu komplikasyonların, dünya çapında morbidite ve mortalitenin önemli nedeni oldukları ve diyabetik bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiledikleri bilinmektedir (Zhao ve ark., 2009). Spesifik olarak, diyabetin komplikasyonları, mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati, vb.) ve makrovasküler (kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler bozukluklar, periferel vasküler hastalıklar, vb.) komplikasyonlar şeklinde sınıflandırılmaktadır (Melendez-Ramirez ve ark., 2010).

Tip 1 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

- Prospektif klinik araştırma verilerine göre, artmış glukoz düzeyinin T1DM'deki mikrovasküler hasarın patogeneğinde en önemli etiyolojik faktör olduğu düşünülmektedir (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, 2009; DCCT/EDIC, 2008). T1DM'de vücudun tüm hücrelerinin artmış düzeydeki glukozla maruz kalmalarına rağmen; tüm hücrelerde vasküler hasar ile ilişkili değişiklikler meydana gelmemektedir. Retinanın kapiller endotelindeki hücreler, glomerilustaki mezangial hücreler ve periferel sinirlerin schwann hücreleri, artmış ekstrasellüler glukoz konsantrasyonuna duyarlıdır; çünkü, bu hücreler glukozun hücreye transportunu etkin bir şekilde regüle edememektedirler.

Tip 1 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Böylece intrasellüler hiperglisemi oluşmakta ve bu durum da hasara yol açacak intrasellüler mekanizmaları indüklemektedir (Brownlee, 2001). Diyabette görülen mikroanjiyopatinin gelişimini açıklayacak çeşitli mekanizmalar ileri sürülmektedir. Brownlee (2001), hiperglisemi ile indüklenen doku hasarına katkıda bulunan dört biyokimyasal ve moleküler yolak tanımlamıştır. Bu yollar, poliolsu akışının artması, ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu, protein kinaz C'nin aktivasyonu ve heksozamin yolağına akışın artışı şeklinde olup Şekil 1.1.'de özetlenmiştir.

Tip 1 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

- Hiperglisemi ile indüklenen mitokondriyal superoksit üretiminin hiperglisemik hasarın 4 yolağını aktive edişinin potansiyel mekanizmaları. Aşırı superoksit, kısmen glikolitik enzim GAPDH'ı inhibe etmekte ve böylece metabolitlerini, glikoliz yerine aşırı glukoz kullanımı yolaklarına çevirmektedir. Bu aşırı glukoz kullanımı, dihidroksiasetonfosfatın (DHAP), bir PKC aktivatörü olan DAG'ye ve triozfosfatların da intrasellüler ileri glukoz son ürünleri prekürsörü olan metilglioksale değişimine neden olmaktadır. Fruktoz-6-fosfatın UDP-N-asetilglukozamine artan değişimi, proteinlerin N-asetil glukozamin (GlcNAc) tarafından modifikasyonunun artmasına neden olmaktadır ve poliol yolağınca glukoz değişiminin artması NADPH ve GSH'ı tüketmektedir (Melendez-Ramirez ve ark., 2010).

Tip 1 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

- T1DM'de, glisemik kontrolün kronik komplikasyonlara katkıda bulunduğuna hiç şüphe yoktur ve bu durum epidemiyolojik gözlemler ve prospektif klinik çalışmalar ile tanımlanmıştır. Komplikasyonların, hiperglisemiye maruziyetin derecesi ve süresi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve bu durum glisemik kontrolün objektif markırları olan HbA1c düzeyleri ile saptanmaktadır. Bu nedenle, HbA1c değerlerini, DCTT (Diabetes Control and Complications Trial) tarafından tanımlanan normal değerlere mümkün olduğunca yakın tutmak amacı ile uygulanan erken tedavi sayesinde bu komplikasyonların insidans ve progresyonlarının azaltılması amaçlanmaktadır (American Diabetes Association, 2010).

- **Makrovasküler Komplikasyonlar**

- Mikrovasküler komplikasyonların aksine, makrovasküler komplikasyonlar ve T1DM'ye özel spesifik hastalık determinantları konusunda literatürde daha az veri bulunmaktadır. Bununla birlikte, T1DM'deki makrovasküler komplikasyonların, yaşamın daha erken evrelerinde ortaya çıktığı, daha hızlı yayıldığı, şiddetlendiği ve özellikle 40 yaşın altında yüksek oranda mortaliteye neden olduğu bilinmektedir (Melendez-Ramirez ve ark., 2010).

Makrovasküler Komplikasyonlar

- Son yıllarda, T1DM tanısı konmuş olgularda kardiyovasküler hastalığın insidansı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, T1DM'li erkek ve kadınların, risk faktörlerinin (prediktör) hem cinsiyet hem de koroner arter hastalığı (CAD) belirtileri bakımından farklılık göstermesine rağmen, benzer şekilde artmış premature CAD riski taşıdıkları gösterilmiştir (Orchard ve ark., 2003). Ayrıca, hipertansiyon, sigara kullanımı ve dislipideminin T1DM'de CAD belirteçleri olduğu gözlenmiştir (Forrest ve ark., 2000). Pittsburg EDC çalışması ve DCCT tarafından ileri sürülen en ilginç bulgu ise T2DM'nin damgası olan insülin direncinin, aynı zamanda T1DM'de CAD riski ile ilişkili olduğudur (Erbey ve ark., 1998; Purnell ve ark., 1998).

- **Makrovasküler Komplikasyonlar**

- Spesifik olarak, veriler, total CAD ya da anjina prediktörü olan tüm faktörlerin insülin direnci ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (Orchard ve ark., 2003).

– Hemostatik Bozukluklar

- Diyabette, değişen adhezyon ve agregasyonu içeren platelet anormalliklerine tümüyle bakıldığında, bu durumun, diyabetik plateletlerin agonistlere karşı hipersensitivitesi sonucu olduğu görölmektedir. Diyabetik olgulardaki plateletler, vasküler bir hasar olmasa bile, aktive durumdadırlar ve bu durum; platelet aktivasyonunun son yolağına katkıda bulunan ve plateletlerin fibrinojen molekülleri tarafından çapraz bağlanmasına ve böylece trombüs oluşumuna neden olan, fibrinojen-bağlı-glikoprotein IIb/IIIa reseptörünün aşırı ekspresyonu ile kanıtlanmıştır (Watala, 1993).

– Hemostatik Bozukluklar

- T1DM'deki platelet disfonksiyonu uzun süredir bilinmektedir (Blann ve Lip, 1998). Tanımlayıcı bilgiler için daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmakta birlikte, T1DM'li hastalar, artmış platelet yapışkanlığı, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve azalmış plazma fibrinolitik potansiyelinden kaynaklanan proinflamatuvar/prokoagülan bir durum sergilemektedirler. T1DM'de endotel bütünlük, koagülasyon, fibrinolitik faktörler ve plateletler arasındaki yakın ilişkinin belirlenmesi, kardiyovasküler hastalık ve bu hasta popülasyonundaki nefropati, retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin anlaşılmasını sağlayacaktır (Targher ve ark., 2011).

» Trombozun patogenezi

- Diyabetteki tromboz riskinin artmasının altında yatan mekanizmalar oldukça komplekstir ve birçok yolağı kapsamaktadır. Diyabetik olgular, premature ateroskleroza ve daha yoğun vasküler hastalıklara sahiplerdir ve bu durum plak yırtılması ve trombüs oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Stratmann ve Tschöepe, 2009). Ayrıca bu bireylerde, platelet hiper-reaktivitesi nedeni ile artmış trombotik eğilim söz konusudur (Grant, 2005).