



Dr. Erol Aktunç*, Dr. Murat Ünalacak*, Dr. Nejat Demircan*

Tip II Diyabetes Mellitus (NIDDM), uzun süreli insülin direnci üzerine eklenen ilerleyici beta hücre yetmezliği sonucunda gelişir. İnsülin direnci sendromu; santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperinsülinemi, plazminojen aktivatör inhibitör faktör 1 (PA-1) artışı içeren ve büyük damarlarda hastalık gelişme riskini artıran bir metabolik anormallik grubu ile birlikte bulunur.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) toplumunun %20-25'inde insülin direnci vardır. Bu kişilerin çoğunda NIDDM gelişmez ancak kalp krizi ve inme riskleri artmıştır. NIDDM tanısı, açlık kan şekerinin 125 mg/dl'nin üzerinde ya da herhangi bir zamanda ölçülen kan şekerinin 200 mg/dl ve üzerinde bulunması ile kesinleşir. Yeterince kontrol altına alınmamış hiperglisemisinin mikrovasküler komplikasyonlardan sorumlu olduğu kanıtlanmıştır. Tablo 1'de NIDDM'in mikrovasküler komplikasyonları görülmektedir. NIDDM olan hastanın ideal tedavisi, insülin rezistans sendromunun her bir bileşeninin tam olarak tedavisini içermelidir.

Tablo 1. NIDDM'in mikrovasküler komplikasyonları

Diyabetik retinopati	Erişkinlerde körlüğün başlıca nedenidir. Her yıl 24000 yeni olgu bildirilmektedir.
Diyabetik nefropati	ABD'de terminal dönem böbrek hastalıklarının başta gelen nedenidir. Her yıl 27581 yeni terminal dönem böbrek hastalığı bildirilmektedir.
Diyabetik nöropati	Hem NIDDM hem de insüline bağımlı diyabetes mellitusta çok sık görülür. Tanı anında hastaların %10'unda vardır.

Fizyopatoloji

NIDDM'de hiperglisemi iki bozukluğa bağlı olarak gelişir: 1- Karaciğer ve kas dokusunda oluşan insülin direnci, 2- Pankreasta insülin üretiminin gittikçe azalması.

İnsülin direnci, halen bilinmeyen genetik defektlerle birlikte, çevresel etmenlerin etkisi ile gelişir. Çevresel etmenlerden en önemlileri obezite ve fiziksel aktivite eksikliğidir. NIDDM'in doğal seyri sırasında, erken dönemde insülin direnci ve normal glukoz toleransı olan kişi, aşırı miktarda insülin salgılayarak uyum sağlamaya çalışır. Pankreastan, kas ve karaciğer dokusunun

insülin direncini yenecek düzeyde insülin salgılayamadığı zaman ise hiperglisemi gelişir.

NIDDM olan hastalarda, hem kas dokusu hem de karaciğer insüline dirençlidir. Normal bir öğünle alınan glukozun büyük çoğunluğu (%70'e yakın bölümü) kas dokusu tarafından kullanılır. Kas dokusunda insülin direnci, tokluk hiperglisemisi ve bozulmuş glukoz toleransına neden olur. Yaşamın ileri dönemlerinde NIDDM gelişme olasılığı olanlarda glukoz homeostazına ait en erken saptanabilen bozukluklar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Glukoz homeostazına ait anahtar kan glukoz düzeyleri:

Normal açlık glukozu	65-109 mg/dl
Bozulmuş açlık glukozu	110-125 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı	OGTT' de 2. saat kan glukozunun 140-199 mg/dl arasında bulunması.
NIDDM	Açlık kan glukozunun 125 mg/dl'nin üzerinde bulunması ya da tokluk kan glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması ya da rasgele alınan kan glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması.

Karaciğerin de insülin etkisine rezistansı olmasına karşın, glukoz toleransı bozulmuş kişilerde hiperinsülinemi karaciğerden açlık sırasında glukoz salgısını engellemeye yetecek düzeydedir. Böylece açlık plazma glukoz düzeyi normalin üzerine çıkmaz. Hiperinsülinemi, beta hücrelerinin insülin direncini yenmek üzere verdikleri bir tampon yanıttır. İnsülinin karaciğer ve kas doku üzerine etki farkı şöyle açıklanmaktadır:

Karaciğerden glukoz salgılanmasını baskılamak için gerekli olan insülin miktarı, kas dokusuna glukoz emilimini sağlamak için gerekli olan insülin miktarının 1/3-1/4'ü kadardır. Zaman içinde karaciğerin insülin direnci yükselerek açlık kan şekerinde küçük bir artışa neden olur. Bu kişilerin açlık glukoz düzeyi bozularak 110-125 mg/dl düzeyine yükselir. Sonuçta pankreastan insülin salgısı azalır karaciğerden uyku saatleri boyunca glukoz salgısı artarak açlık kan şekeri 125 mg/dl'nin üzerine çıkar (Tablo 2).

Kaynaklar

- 1-De Fronzo RA;The Triumvirate: beta-cell, muscle, liver.A Collusion Responsible for NIDDM.Diabetes 1988;37:667-87
- 2- Pan XR,Li GW,Hu YH,Wang JX,Yang WY,An ZX,et al.Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People with Impaired Glucose Tolerance.The Da Qing IGT and Diabetes Study.Diabetes Care 1997;20:537-44
- 3-Report of The Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.Diabetes Care 1997;20:1183-97
- 4-Reasner CA, De Fronzo RA;Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus:A Rational Approach Based on Its Pathophysiology. American Family Physician 2001;9:1687-94
- 5- The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on The Development and Progression of Long-term Complications in Insulin Dependent Diabetes Mellitus.The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.N Engl J Med 1993;329:977-86
- 6-Intensive Blood Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes(UKPDS 33).UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group 1998;352:837-53

Bu patofizyolojik bozukluklar dizisi tokluk hiperglisemisinin açlık hiperglisemisinden yıllar önce ortaya çıkma nedenini açıklar. Normal glukoz toleransından insülin salgısında azalma ile birlikte olan NIDDM gelişimine kadar olan beş basamak Tablo 3'te tanımlanmıştır.

Tedavi Yaklaşımı

NIDDM olan bir hastada optimal tedavi, var olan tüm metabolik anormallikleri düzeltmelidir. Beta hücre yetersizliği ilerleyici bir seyir izlediğinden tedavi girişimleri sürekli monitorize edilip geliştirilmelidir. Hem Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), hem de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmaları göstermiştir ki, mikrovasküler komplikasyonların gelişmesini önlemek ya da azaltmak için HbA1c düzeylerinin %7 ve altına indirilmesi gereklidir. İdeal kiloya ulaşılması ve insülin direncini azaltan düzenli bir egzersiz programının yapılması kişide NIDDM ortaya çıkmadan alınması gereken önlemlerdir. Kilo azaltılması ve egzersizin NIDDM'nin ortaya çıkmasını geciktirdiği ve NIDDM ortaya çıktıktan sonra da ilaç tedavisi gereken durumlarda ilacın etkinliğini artırdığı görülmüştür.

Oral ajanlar

Hastanın kan glukoz düzeyi NIDDM tanısını koyduracak düzeye çıktığında oral ajanlarla tedavi başlatılmalıdır. Açlıkta 125 mg/dl'nin üzerinde, toklukta ise 200 mg/dl ve üzerindeki değerler mikrovasküler komplikasyonların gelişmesi ile doğrudan ilişkilidirler. Halen mevcut olan oral ajanların etki mekanizması Tablo 4'te verilmiştir.

NIDDM'nin erken evrelerinde görülen baskın defekt insülin direnci olduğu için HbA1c düzeyleri %7,5-8'in altında olan hastalarda (Evre III) yazarların önerisi insüline duyarlılığı artırıcı ilaçlarla (Metformin) tedaviye başlanmasıdır. Metforminin kilo kaybettirici, dislipidemiye düzeltici, insülin ve PAI-1 düzeylerini düşürücü etkisi, UKPDS çalışmasına göre, makrovasküler

komplikasyonların azalmasında da büyük olasılıkla etkilidir.

İnsülin duyarlılığını artırıcı ilaç kullanımı sırasında HbA1c düzeyinin %7'nin altına inmediği durumlar, belirgin beta hücre yetmezliğinin olduğu ilerlemiş hastalığı düşündürür. Bu tür hastalara insülin salgılatıcıları eklenmelidir (Evre IV). Sülfonilüre ya da meglitinide grubu bir insülin salgılatıcı ajanı metformin ya da thiazolidinedione grubu bir insülin duyarlılığını artırıcı ajanla birleştirmek, kan glukoz düzeyi üzerine ek düşürücü etki sağlamaktadır. HbA1c'si %8,5-9'un üzerinde olup Evre III olarak başvuran hastalar insülin salgılatıcı ajanlarla insülin duyarlılığını artırıcı ajanların baştan birleştirildiği tedavilerden yarar görürler. Metformine ve gliburide kombinasyonu olan glucovance, NIDDM'lerde başlangıç tedavisi için kabul edilmiş bir ilaçtır. İkili kombinasyona karşı HbA1c düzeyi %7'yi aşan hastalar, üçüncü bir ilaca gereksinim gösterirler. Üçüncü ilaç çeşidi, hastanın insülin salgılama yeteneğine göre seçilir (thiazolidinedione ya da insülin). Eğer anlamlı derecede insülin salgı yeteneği kalmış ise ikinci bir insüline duyarlılık artırıcı ilacın eklenmesi (metformine ya da thiazolidinedione) çok etkili olabilir. Yazarların deneyimlerine göre on yıldan kısa süreli NIDDM olan hastalar sıklıkla önemli ölçüde insülin salgılama kapasitesine sahiptirler. Bunlar üçlü oral ilaç tedavisine (metformine, insülin salgılatıcısı ve thiazolidinedione) iyi yanıt verirler (Evre IV).

Obez olmayan ve on yıldan daha uzun süredir NIDDM olan hastalar ise çoğunlukla

Tablo 4. Oral ajanların etki mekanizmaları

İnsülin salgılatıcılar	Sülfonilüreler Meglitinideler
İnsüline duyarlılığı arttırıcı ajanlar	Metformin (Glukophage tb) Thiazolidinedionelar
Diğerleri	Alfa glukozidaz inhibitörleri

Tablo 3. NIDDM gelişim evreleri:*

Değişkenler	Evre 1 (NGT)	Evre 2 (BGT/BAG)	Evre 3 (NIDDM)	Evre 4 (NIDDM)	Evre 5 (NIDDM)
HbA1c%	<5.5	5.5-6.1	6.2-7.5	7.6-10.0	>10.0
APGmg/dl	<110	110-125	126-160	161-240	>240
ID	Orta	Orta	Orta	Orta-Ciddi	Ciddi
IDÜ	↑↑↑↑	↑↑	↑	↓ya da↓↓	↓↓↓
Tedavi	D+E	D+E	IDU	IDU+İS	IDU+I

*Kısaltmalar:

NGT: Normal glukoz toleransı

D: Diyet

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

E: Eksersiz

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

IDU: İnsüline duyarlılığı artıran ajan

APG: Açlık plazma glukozu

IS: İnsülin salgılatıcı

↑= Artma

ID: İnsülin direnci

I: İnsülin

↓= Azalma

IDÜ: İnsülin düzeyi

(Ok sayısı, insülin salgısındaki değişikliğin düzeyini gösterir).

insülinopeniktirler ve dışarıdan insülin tedavisine gereksinim duyarlar (Evre V). Yazarlar, bu hastalarda uzun etkili bir insülin ile tedaviye başlanmasını önermektedirler. Bu hastalarda oral insülin salgılatıcı ilaçlar kesilip altta yatan bir insülin direnci için insüline duyarlılığı artırıcı ilaçlarla (örneğin metformine) tedavi sürdürülmelidir. Çünkü metformin, insülin tedavisi ile birlikte görülen kilo artışını azaltmaktadır. Metformin aynı zamanda UKPDS çalışmasına göre kalp krizi ve inme riskini de azaltmaktadır.

Eğer gece insülin dozu 50-60 Ü/gün miktarını aşmış ise hastaya mixed insülin uygulaması başlanmalıdır. İnsülin direnci sendromunda makrovasküler komplikasyonları önlemek için obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve pıhtılaşma etmenlerindeki anormallikler gibi diğer bileşenlerin tedavisi de önemlidir.



Resim ?

Diabetli hasta

İnsülin enjektörü/şırıpsı

Ne Yapmalı?

Dr. Orhan Odabaşı*



Ben şu anda Almanya'da tıp fakültesinde okuyan bir son sınıf öğrencisiyim. Almanya'da doğdum, fakat Türk vatandaşsıyım. Uzmanlık eğitimimi Türkiye'de yapmak istiyorum. Bunu gerçekleştirmek için hangi şartlar aranıyor? Bunun hakkında beni bilgilendirmenizi rica ediyorum. Teşekkür ederim. Saygılarımla, O.T.

Ne Yapmalı?

Tababet ve Tababet ve Şuabatı San'atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun (Tıp Meslekleri Uygulamalarına İlişkin Yasa)
(Kanun No:1219; R.G.: 14 Nisan 1928 / 863)

Birinci Bölüm

Hekimler

Madde 4- Yabancı ülkelerin tıp fakültelerinden mezun Türk hekimlerinin Türkiye'de hekimlik yapabilmeleri için Sağlık Bakanlığı'ndan ve Üniversite Tıp Fakültesi Profesörler Kurulu'ndan seçilmiş bir jüri tarafından, kimliklerine bakıldıktan sonra, diplomalarının Türkiye tıp fakültesi ders programının ve öğrenim süresinin aynı veya benzeri bir fakülteden bütün sınav dönemleri geçirilerek alınıp alınmamış olduğu araştırılır. Bu koşullarda alınmış olduğu anlaşılan

diplomalar kabul edilip, Sağlık Bakanlığı'nca onaylanarak kütüğe geçirilir ve sahiplerinin hekimlik yapmalarına izin verilir. Bu koşullara uygun olarak alınmamış diplomaların sahipleri tıp fakültesi profesörler kurulunca seçilmiş bir jüri karşısında, Sağlık Bakanlığı'ndan gönderilecek bir görevli de bulunduğu halde teori ve pratikten bir sınav geçirirler. Bu sınavın şekli Sağlık Bakanlığı ve Milli Eğitim Bakanlıkları tarafından beraberce kararlaştırılır. Ancak Türkiye Tıp Fakültesi öğrenim süresine ve ders programlarına göre okumamış olanlar eksiklerini tamamlamak üzere tıp fakültesinde okuduktan ve staj gördükten sonra sınava girerler. Sınavları başaranların hekimlik yapmalarına usulüne göre izin verilir.

Hekimlik uygulamaları ve sağlık hizmeti sunumu sürecinde karşılaştığınız olayları, yaşadığınız sorunları bize iletiniz. Uzmanlara, hukukçulara ve ilgililere danışarak konunun yasal yönü ve işleyişe ilişkin bilgileri derleyip, sayfalarımızda herkesin yararlanımına sunalım. Haklarımızı, sorumluluklarımızı ve yetkilerimizi bilerek, sağlık ortamına ve çalışma barışına katkıda bulunalım!..

* Öğr. Gör.; Hacettepe Ü. Tıp Fak. Tıp Eğitimi AD, Ankara