



BİRÜNİ

LABORATUVARI

<http://www.biruni.com.tr> e-posta:info@biruni.com.tr



TİP 2 DİYABET RİSKİ TAŞIYAN OLGULARIN TANISINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Dünyadaki tüm diyabet vakalarının %90'ını oluşturan tip 2 diyabet kronik ve hayatı tehdit edici bir hastalıktır. Tip 2 diyabet değişen derecelerde insülin rezistansı, insülin sekresyon bozukluğu ve artmış glukoz üretimi ile karakterize heterojen bir metabolik bozukluklar zinciridir. Olguların yaklaşık yarısında tanı koyulduğu an itibariyle farklı derecelerde doku hasarı bulunmaktadır. Genellikle tip 2 diyabet “*insülin rezistansı*” şeklinde iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer gibi hedef dokularda insüline cevabın azalması ve dolayısıyla insülinin uygun şekilde kullanılamaması ile karakterize bir metabolik bozukluk şeklinde başlar. Vücutta insüline ihtiyaç arttıkça pankreasın insülin üretimi zamanla azalacaktır. Tip 2 diyabet yaş, obesite, ailede diyabet öyküsü, geçmişte gestasyonel diyabet hikayesi, glukoz tolerans bozukluğu ve fiziksel inaktivite ile ilişkilidir. Devamlı yüksek seyreden kan glukoz düzeyleri özellikle göz, böbrek ve sinirleri besleyen ufak arter ve kapillerlerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açarak körlük, böbrek yetmezliği ve periferik nöropatiye neden olurlar. Diyabet hastalarında diyabet olmayanlara göre

koroner kalp hastalığına yakalanma riski yaklaşık 2-4 kat daha fazladır. Yapılan araştırmalar tüm diyabetli olguların %75'inin ölüm nedeninin kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olduğunu göstermektedir.

Günümüzde obesitenin hızla artışı tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunmaktadır. 2000 yılında yeryüzündeki tüm diyabetli olguların sayısı 171 milyon iken 2030 yılında bu sayının 366 milyon olması beklenmektedir. Artan obesite oranı ile birlikte yaşlı popülasyonun artması buna katkıda bulunmaktadır. Diğer bir önemli nokta ise, tip 2 diyabete çocuklarda da rastlanması ve gün geçtikçe bu sayının artmasıdır.

Tip 2 Diyabet Tanısında Uygulanan Güncel Metodlar

Erken evrede tip 2 diyabet genellikle asemptomatik seyrederek. Tanı hiperglisemi geliştikten 5 ile 12 yıl sonra konur. Hastalar genellikle kliniğe hiperglisemi ile ilişkili semptomlar olan susuzluk, poliüri, kilo kaybı ya da halsizlik ile başvururlar. Yapılan laboratuvar testlerinde rastgele ölçülen kan glukoz düzeyinin çok yüksek bulunması (≥ 200 mg/dL) ya da açlık kan glukoz

değerinin 126 mg/dL'ye eşit veya üzerinde olması tanıyı doğrular. Açlık kan glukoz düzeylerinin tanı koyduracak kadar yüksek olmadığı durumlarda (99-124 mg/dL) **Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)** uygulanır. Yükleme sonrası 2. saatteki kan glukoz değerinin 200 mg/dL'ye eşit veya üzerinde olması **tip 2 diyabet için tanı koydurucudur**. 2. saat kan glukoz düzeyleri 140-198 mg/dL arasında değişiyorsa "**glukoz tolerans bozukluğu**"ndan bahsedilir. Glukoz tolerans bozukluğu tespit edilmiş, 2. saat kan glukoz değerleri 140-198 mg/dL arasında bulunan ve tip 2 diyabet açısından yüksek risk taşıyan olguları hastalık gelişmeden önce tespit etmek klinik açıdan önem taşımaktadır. Bu amaçla OGTT dışında daha basit parametreler içeren bazı tanı modelleri oluşturulmuştur. Bu parametreler arasında açlık kan glukozuna ilave olarak yaş, ailede tip 2 diyabet öyküsü ile birlikte artmış BMI (vücut kütle indeksi), kan basıncı ve anormal kan lipid düzeyleri (yüksek trigliseritler ve düşük HDL-kolesterol) bulunmaktadır. Bu klinik parametreler aynı zamanda insülin rezistansı ile de bağlantılı olup, değişiklikler ileride gelişebilecek tip 2 diyabetin habercisi olabilir. Rastgele seçilen farklı yaşlarda çok sayıda bireyin yer aldığı çeşitli çalışma grupları oluşturulmuştur. Bu bireylerin yaş, cinsiyet, diyabet öyküsü, BMI, sistolik ve diastolik kan basıncı, total, LDL ve HDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ve açlık kan glukoz değerleri ölçülmüştür. Daha sonra bu bireylere OGTT uygulanmıştır. Sonuç olarak tek başına 2. saat OGTT değerleri ile diğer parametrelerden oluşan farklı kombinasyonlar karşılaştırıldığında, ortalama 5 ile 7 yıl içerisinde tip 2 diyabet gelişebilecek riskli olguların önceden tespit edilmesinde basit parametrelerden oluşan tanı modellerinin en az OGTT kadar yararlı olduğu görülmüştür.

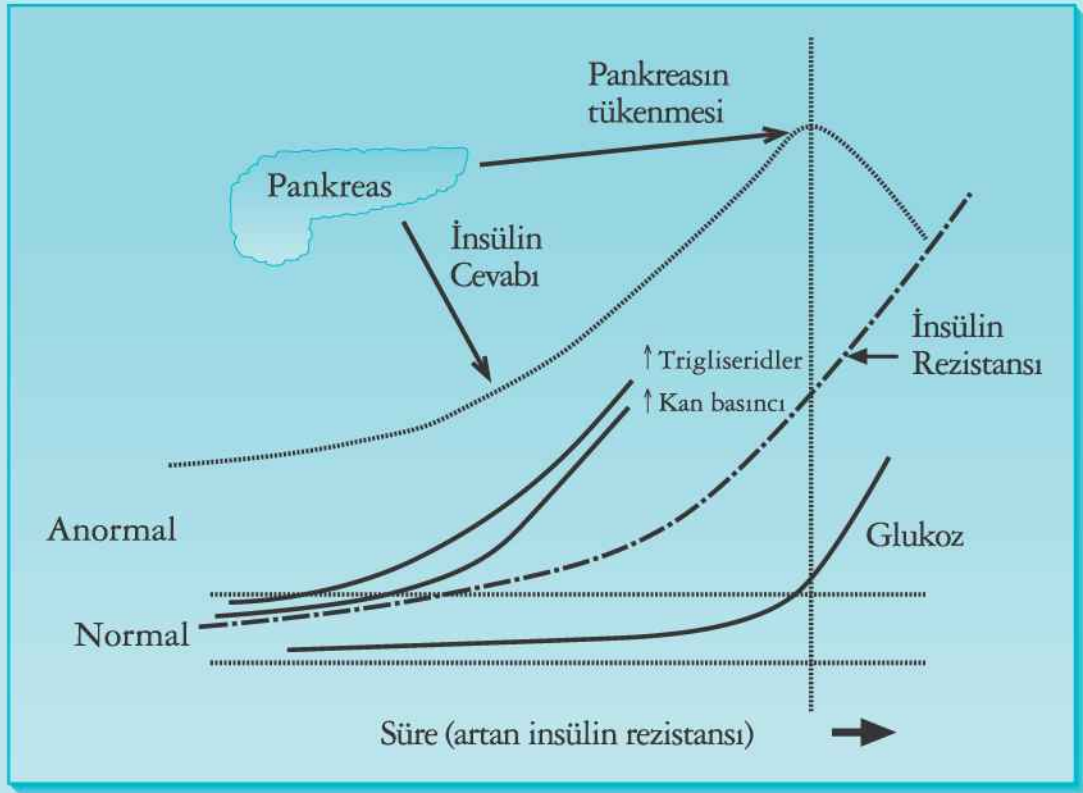
İnsülinin Metabolizma Üzerine Etkileri

İnsülin iskelet ve kas dokusunun yanı sıra birçok doku üzerine etkilidir (Tablo 1). Yağ ve karaciğer dokusu ile endotel ve immün sisteme ait hücrelerde de insüline karşı cevap oluşur.

Tablo 1. İnsülinin metabolizma üzerine etkileri

- Yağ dokusundan serbest yağ asit salınımını engeller.
- Karaciğerin trigliserit sentezini sınırlar.
- Endotel homeostazının sürdürülmesine yardımcı olur.
- Trombotik ve inflamatuvar kaskatların düzenlenmesinde rol oynar.

Obesite ile birlikte vücuttaki yağ hücreleri de sayıca artıp büyüdükçe zamanla insüline cevap azalarak "**insülin rezistansı**" gelişir. Serbest yağ asitlerinin portal dolaşıma aşırı salınımı sonucu karaciğerde yağ birikimi ile birlikte yağ sentezi artar. Bu durum kan lipid düzeylerinde değişikliğe ve trigliseridlerin yükselmesine neden olur. Beraberinde kas dokusunda aşırı yağ depolanır. Karaciğer ve kas dokusundaki yağ artışı "**insülin rezistansı**"na yol açar. Karaciğer dokusundaki aşırı yağ birikimi sonucu glukozun "glikojen" şeklinde depolanması azalırken, glukoneogenez yoluyla glukoz sentezi artar. Kas dokusundaki aşırı yağ depolanması da glukozun hücre içine alınımını azaltır. Böylece hiperglisemi gelişir. Pankreas insülin salgılanmasını artırarak hiperglisemiyi uzun süre dengeler. Zamanla pankreas yorulur ve yeterli insülin salgılayamaz. Bu bireylerde kan glukoz düzeyleri gittikçe artarak, ileriki dönemde tip 2 diyabet gelişir (Şekil 1).



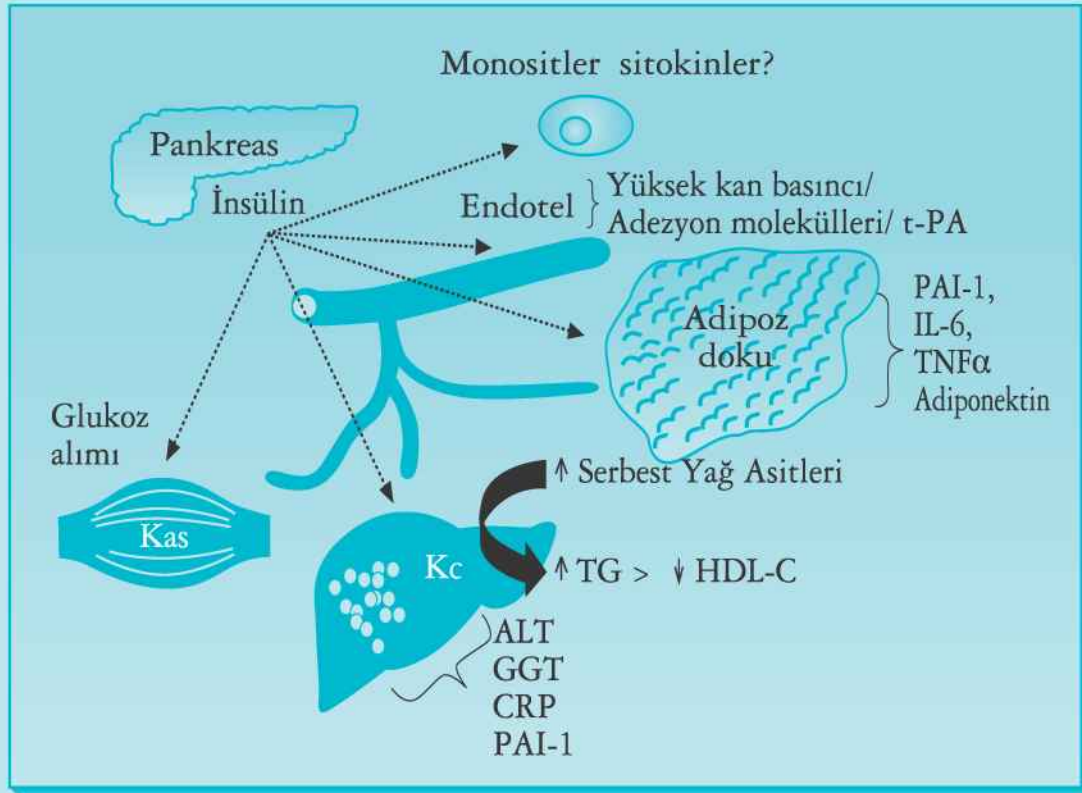
Şekil 1. Yaş ile birlikte insülin direnci artıkça pankreas vücudun glukoz dengesini sağlamak için artan miktarda insülin salgılamaya başlar. Risk taşıyan bireylerde pankreas zamanla yorulur ve kan glukoz düzeyleri zaman içerisinde diyabetik sınırlara ulaşır. Yüksek trigliserid düzeyleri, hipertansiyon, vb. gibi risk faktörleri artan insülin direncine eşlik eder. Bu parametreler aynı zamanda kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörleri arasında da yer aldığından, tip 2 diyabet tanısı koyulan olgularda beraberinde KVH gelişme riski de artar.

TİP 2 DİYABET RİSK PARAMETRELERİ

Adipoz doku kökenli parametreler

Yağ hücreleri, serbest yağ asitleri dışında sitokinleri (IL-6 ve TNF- α), hemostatik faktörleri (plazminojen aktivatör inhibitör-PAI) ve adipokinleri (leptin, adiponektin) de salgılar. Obez kişilerde yağ hücrelerinin hacim ve sayıca artışı ile birlikte insülin rezistansının gelişmesi sonucu dolaşıma daha fazla sitokinler ve PAI-1 salınır. Adiponektin

salınımı ise azalır. Adiponektin insülin duyarlılığını artıran bir proteindir. Artan obezite ile birlikte düşük adiponektin düzeylerinin tip 2 diyabet riskini artırabileceği öne sürülmektedir. Benzer şekilde sitokinler ile birlikte PAI-1 düzeylerinin yükselmesi de tip 2 diyabet riskini artırabilir (Şekil 2).



Şekil 2. İnsülinin iskelet kası, yağ dokusu, karaciğer, endotel ve immün sistem hücrelerinin fonksiyonları üzerine etkisi özetlenmiştir. Obesite ile birlikte yağ hücreleri hacim ve sayıca artar ve insülin rezistansı gelişir. Bunun sonucu yağ hücrelerinden IL-6 gibi sitokinlerin dolaşıma salınımı artar iken, adiponektin'in salınımı azalır. Benzer şekilde insülin rezistansında subklinik "yağlı karaciğer", disfonksiyonel endotel ve uyarılmış immün sistem hücrelerinin de bu molekülleri dolaşıma verdikleri saptanmıştır. Bu parametrelerin kandaki konsantrasyonları var olan insülin rezistansını değerlendirmede ve tip 2 diyabet gelişme riskini belirlemede yardımcı olur.

Karaciğer kökenli parametreler

İnsülin rezistansı ve obesite karaciğer dokusunda aşırı yağ birikimi ile ilişkili bozukluklardır. Serum alanin amino transferaz (ALT) düzeyleri karaciğerdeki yağ miktarı ile indirekt korelasyon gösterir. Yüksek ALT düzeyleri "*hepatik insülin rezistansı*"nın habercisidir. Nitekim son dönemlerde yapılan çalışmalar "*normal sınırlar içerisinde*" olmakla birlikte *yükselme eğilimi gösteren ALT düzeylerinin*, klasik parametrelerden (açlık kan glukozu, BMI, kan lipidleri ve kan basıncı) bağımsız olarak diyabetin habercisi olabileceğini göstermiştir. Bazal ALT düzeyleri

29U/L üzerinde olan erkeklerin;17 U/L'nin altında olan erkeklere oranla tip 2 diyabet gelişimi açısından üç kat daha fazla risk taşıdığı saptanmıştır. Serum AST düzeyleri ile diyabet arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Karaciğer dokusunda yağ birikimi ile serum düzeyleri yükselen bir diğer enzim de gama-glutamilttransferaz (GGT)'dir. Yüksek GGT değerlerinin tip 2 diyabetin habercisi olduğu gösterilmiştir. Karaciğer dokusunda aşırı yağ birikimine bağlı olarak CRP, PAI-1 düzeylerinde de artış görülür (Şekil 2). Bu parametrelerin de adipoz doku kökenli faktörler gibi diyabetin habercisi olabileceği öne sürülmektedir.

Endotel kökenli parametreler

İnsülin rezistansında endotel disfonksiyonu potensiyel bir rol oynamaktadır. Dolaşımda artmış düzeydeki bazı endotel kökenli faktörlerin, hücre adezyon moleküllerinin ve doku plazminojen aktivatör (t-PA)'ün diğer parametrelerden bağımsız olarak tip 2 diyabet gelişme riskini önceden saptayabildiği gösterilmiştir.

Tip 2 diyabet riski taşıyan olguların önceden saptanarak gerek hastalığın gelişiminin

önlenmesi, gerekse daha erken evrede tedaviye başlanabilmesi açısından faydalı olabilecek yeni tanı parametreleri yaygın olarak kullanılabilir. Bu tanı parametrelerinin uluslararası standardizasyonlara uygun, referans aralıkları belirlenmiş metodlarla otomatik sistemlerde tayin edilebilmeleri gerekmektedir. Tablo 2'de yer alan bu parametrelerden sadece *karaciğer fonksiyon testleri* ile *lökosit sayısı ölçümü* bu açıdan uygun kriterleri taşımaktadır.

Tablo 2. Tip 2 diyabet gelişebilecek olguların önceden saptanmasında kullanılan rutin ve yeni parametreler

Rutin Parametreler	Yeni Parametreler
Yaş (diyabet riski yaşla birlikte artar)	Adezyon molekülleri (ICAM-1)
Kan basıncı	Adiponektin (yağ dokusu)
BMI (BMI>35 üzerinde olanlar, BMI<25'in altında olanlara göre 10 kat daha fazla risk taşır)	ALT, GGT (karaciğer)
Aile öyküsünde tip 2 diyabet olanlar	hs-CRP (karaciğer)
Açlık kan glukozu	Sitokinler (IL-6, TNF α) (yağ dokusu, immün sistem hücreleri veya endotel)
Açlık kan trigliserid düzeyi	PAI-1 (adipoz doku veya karaciğer)
HDL-kolesterol	SHBG (karaciğer)
Bel çevresi	t-PA (endotel)
	Lökosit sayısı

Gün geçtikçe tip 2 diyabet insidansı artmaktadır. Ama diğer taraftan bu sık rastlanılan, kronik ve hayatı tehdit edici rahatsızlık gelişmeden önce riskli bireyleri saptamak ve bu hastalığı önlemek artık

mümkün olabilmektedir. Bu amaçla OGTT'ye alternatif olarak sunulan yeni tanı parametrelerinin muhtemelen yakın bir gelecekte klinisyenler tarafından rutin olarak kullanılmaya başlanacaktır.

Kaynaklar

1. Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, et al. Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 166-174.
2. Lau DC, Dhillon B, Yan H, et al. Adipokines: Molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005.
3. Kanaya AM, Fyr CL, de Rekeneire N, et al. Predicting the development of diabetes in older adults: the derivation and validation of a prediction rule. *Diabetes Care* 2005; 28:404-408.
4. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-1053.
5. Sattar N, Scherbakova O, Ford I, et al. Elevated alanine amino-transferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the west of Scotland coronary prevention study. *Diabetes* 2004; 53:2855-2860.
6. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-419.
7. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med* 2002; 136: 575-578.

MECİDİYEKÖY

Büyükdere Caddesi
Gökfiliz İşhanı Kat: 3
34387 Mecidiyeköy - İstanbul
Tel. : (0212) 217 41 41
Faks : (0212) 217 41 10

KADIKÖY

Cemil Topuzlu Cad. Fazilet Sitesi
No: 44/1 D: 2 34726
Çiftehavuzlar - Kadıköy - İstanbul
Tel. : (0216) 369 17 67
Faks : (0216) 369 01 61

BAKIRKÖY

İncirli Caddesi Santral Çıkmaızı
Toprak Blokları A Blok 1-2
34147 Bakırköy - İstanbul
Tel. : (0212) 570 88 60
Faks : (0212) 570 93 00

ETİLER

Tepecik Yolu Tepe Apt.
No: 3 D: 2
34337 Etiler - İstanbul
Tel. : (0212) 352 02 95
Faks : (0212) 352 02 98

NIŞANTAŞI

Valikonağı Caddesi
Çam Apt. No: 161 D: 10
34363 Nişantaşı - İstanbul
Tel. : (0212) 233 22 95
Faks : (0212) 233 38 42

ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad.
Uydu Sok. Gündeş Apt. No: 2/B
34340 Ulus - İstanbul
Tel. : (0212) 287 43 00
Faks : (0212) 287 33 83

ERENKÖY

Şemsettin Günaltay Cad.
Manolya Apt. No: 214/1
34738 Erenköy - İstanbul
Tel. : (0216) 411 31 66
Faks : (0216) 411 20 61

FINDIKZADE

Millet Cad. Emir Han
No: 55 Kat: 2
34096 Fındıkzade - İstanbul
Tel. : (0212) 633 41 42
Faks : (0212) 633 49 05

ACIBADEM

Acıbadem Cad. Aydın Apt.
No: 109 Kat: 2 D: 5
34718 Acıbadem - Kadıköy - İstanbul
Tel. : (0216) 545 72 72
Faks : (0216) 545 74 77

ÜMRANIYE

Alemdağ Cad. No: 67
34769 Kısıklı - Ümraniye - İstanbul
Tel. : (0216) 481 06 06
Faks : (0216) 461 54 45

YEŞİLKÖY

İstasyon Cad. No: 21 D: 2
34149 Yeşilköy - İstanbul
Tel. : (0212) 662 99 77
Faks : (0212) 662 68 00