

T. C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN
PANKREAS BETA HÜCRE DİFERANSİYASYONU VE
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. FATİH İNCİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MUSTAFA ÖZTÜRK
VAN - 2010

**T. C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN
PANKREAS BETA HÜCRE DİFERANSİYASYONU VE
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. FATİH İNCİ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MUSTAFA ÖZTÜRK**

VAN - 2010

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Uzmanlığı eğitimim sırasında kendilerinden her konuda istifade ettiğim ve tezimin hazırlanmasında büyük yardımlarını gördüğüm tez danışman hocam Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK'e, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim ve uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Reha ERKOÇ, Prof. Dr. M. Kürşat TÜRKDOĞAN, Prof. Dr. İmdat DİLEK, Yrd. Doç. Dr. Cengiz DEMİR, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Cumhuri DÜLGER, Yrd. Doç. Dr. Yasemin USUL SOYORAL, Yrd. Doç. Dr. Nuh Mehmet BÜYÜKBERBER, Yrd. Doç. Dr. Ramazan ESEN'e, tezimin hazırlanması sürecinde yardımlarını aldığım Biyokimya Anabilim dalının asistanlarına, Biyokimya laboratuvarında çalışan personellere, asistanlığım boyunca gösterdikleri sabır ve desteğini esirgemeyen eşim ve oğluma, eğitimim boyunca beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, servisimizde çalışan hemşire, sekreter, personelimize teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Fatih İNCİ

2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLolar VE ŞEKİLLERİN DİZİNİ.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Pankreas Anatomisi ve Fizyolojisi.....	2
2.1.1.Pankreas.....	2
2.1.2.Pankreasın Anatomisi	2
2.1.3. Ekzokrin Pankreas.....	2
2.1.4.Endokrin Pankreas.....	2
2.1.4.1.Doğum Sonrası Adacık Gelişimi.....	2
2.1.4.2.Langerhans Adacıkları.....	3
2.1.4.2.1.İnsülin	3
2.1.4.2.1.1.İnsülinin Yapısı.....	3
2.1.4.2.1.2.İnsülin Biyosentezi.....	5
2.1.4.2.1.3.Periferik Dolaşımda Glukoz Düzeyinin Ayarlanması.....	6
2.1.4.2.2.Glukagon.....	6
2.1.4.2.3.Somatostatin.....	7
2.1.4.2.4.Pankreatik Polipeptid (PP).....	7
2.2. Diyabet Mellitus.....	7
2.2.1.Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi.....	7
2.2.2.Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırılması.....	8
2.2.3.Diyabet Tanı Kriterleri.....	8
2.3.Tip 1 Diabetes Mellitus.....	8
2.3.1.Tip 1 DM Etiyopatogenezi.....	9
2.3.1.1.Tip 1 DM Genetiği.....	9
2.3.1.2.Tip 1 Diyabetin Otoimmün Patogenezi.....	10
2.3.1.3.Beta Hücre İmmüntoleransının Bozulmasına Neden Olan Çevresel Faktörler.....	12
2.3.1.4.Beta Hücrelerine Yönelik Hücre Aktivasyonu:.....	12
2.3.1.5.İnsülitis ve Beta Hücre Ölümü.....	12
2.3.1.6.Tip 1 Diyabetin Klinik Dönemleri.....	13

2.3.1.6.1.Preklinik Dönem.....	13
2.3.1.6.2.Erken Klinik Dönem.....	13
2.3.1.6.3.Remisyon Dönemi	13
2.3.1.6.4.Klinik Dönem.....	14
2.3.1.6.5.İleri Klinik Komplikasyonlu Dönem.....	14
2.4.Tip 2 Diabetes Mellitus.....	14
2.4.1.Tip 2 DM Genetiği.....	16
2.4.2.Tip 2 DM Etiyopatogenezi.....	16
2.4.2.1.T2 DM’da Beta Hücre Bozukluğu.....	16
2.4.2.2. İnsülin Direnci.....	16
2.4.2.2.1.Prereseptör Düzeyde İnsülin Direnci.....	17
2.4.2.2.2.Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci.....	18
2.4.2.2.3.Postreseptör Düzeyinde İnsülin Direnci.....	18
2.4.2.2.4.GLUT 4’ ün Azalması.....	18
2.4.2.3.Glukoz Toksisitesi.....	18
2.4.2.4.Tip 2 Diyabet Patogenezinde Lipid Desteği Hipotezi (Lipotoksisite).....	18
2.4.2.5.Tip 2 Diyabet Patogenezinde Amiloid.....	19
2.4.2.6.İnsülin Direnci, TNF-alfa, Leptin Adiponektin ve Sitokin İlişkisi.....	19
2.4.3.Tip 2 Diyabet Gelişimi ve İncretinler.....	20
2.5.Pankreas Hücre Diferansiasyonu.....	23
2.5.1.Pankreatik Asinoduktuler Hücrelerin Diferansiasyonu.....	23
2.5.2.Pankreatik Kök Hücre Kaynakları	24
2.6.Proton Pompa İnhibitörleri.....	25
2.6.1.Endikasyonları.....	25
2.6.2.Farmakolojik Özellikler.....	26
2.6.3.Farmakokinetik Özellikleri.....	26
2.6.4. Yan Etkileri.....	28
2.6.5.İlaç Etkileşimleri.....	29
2.6.6.Doç Önerisi.....	30
3.MATERYAL VE METOD.....	31
4.BULGULAR.....	32
5.TARTIŞMA.....	46
6.SONUÇ.....	55
7.ÖZET.....	56

8.SUMMARY.....	58
9.KAYNAKLAR.....	60
10.ÖZGEÇMİŞ.....	70

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

TABLÖLAR

Tablo 1:Sık Kullanılan PPI'lerinin Farmakokinetik Özellikleri	27
Tablo 2: Diğer İlaçlarla PPI'lerinin Etkileşimi.....	30
Tablo 3: Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerleri.....	33
Tablo 4: Normal Bireylerdeki Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler.....	34
Tablo 5: İnsülin Kullanan Tip 2 Bireylerdeki Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler.....	35
Tablo 6: İnsülin Kullanmayan Tip 2 Bireylerdeki Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler.....	35
Tablo 7: İnsülin Kullanmayan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler ve p Değerleri.....	36
Tablo 8: Gruplar Arası Karşılaştırmalara İlişkin p Değerleri	39
Tablo 9: Grupların Tedavi Öncesi ve Sonrası Fark Değerleri	40
Tablo 10: Tüm Hasta Parametreleri Arası Anlamlı Korelasyonlar.....	41

ŞEKİLLER

Şekil 1: Langerhans adacığı.....	3
Şekil 2: Hücrede insülin biyosentezi.....	4
Şekil 3: Beta hücresinde apoptoz gelişimi	15
Şekil 4: Yeni beta hücre oluşum mekanizmaları.....	24
Şekil 5: Transplantasyon için kullanılan adacık ya da beta hücre kaynakları.....	25
Şekil 6: Bazı PPI'lerin farmakolojik yapıları.....	28
Şekil 7:Başlangıç HbA1c değerine göre, HbA1c'deki düşüş miktarları	43
Şekil 8:Başlangıç HbA1c değerine göre, HOMA-IR'deki düşüş miktarları	43
Şekil 9:Başlangıç AKŞ değerine göre, HOMA-IR'deki düşüş	44
Şekil 10:Başlangıç insülin değerine göre, HOMA-IR'deki düşüş miktarları	44
Şekil 11:Başlangıç HOMA-IR değerine göre, HOMA-IR'deki düşüş miktarları	45

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

KISALTMALAR

AA: Amino Asid

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti/American Diabetes Association

ADP: Adenozin Di Fosfat

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

APC: Antijen Sunan Hücre

APG: Açlık Plazma Glukozu

ATP: Adenozin Three Fosfat

BKI: Vücut Yağ Oranı

Ca: Kalsiyum

DPP: Dipeptidil Peptidaz

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribo Nükleik Asid

EGF: Epidermal Growth Factor

FPI: Fasting Plasma İnsülin

FPG: Fasting Plasma Glukoz

G14: Mini Gastrin

G17: Küçük Gastrin

G34: Büyük Gastrin

GAD 65 A: Glutamik Asid Dekarboksilaz Antikoru

G Hücre: Gastrik Hücre

GİP: Gastrik İnhibitör Polipeptid

GİS: Gastro İntestinal Sistem

GLP: Glukogen Like Peptid

GLUT: Glucose Transporter

H: Hidrojen

HbA1C: Hemoglobin A1C

HCL: Hidrojen Klorür

HDL: High Dansite Lipoprotein

HLA: Human Leucocyte Antigen

HOMA-B: Homeostatic Model Assessment β -Cell Function

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment -İnsulin Resistance

IA 2: Islet antigen-2

IAA: Insulin Antibodies
ICA: Islet Cell Antibodies
IDDM: İnsulin Dependent Diabetes Mellitus
IDF: Uluslararası Diabet Federasyonu
IFN: İnterferon
IL: İnterlökin
INOS: Nitrik Oksit Sentetaz
K: Potasyum
LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LDL: Low Dansite Lipoprotein
MHC: Major Histocompatibility Complex
MODY: Maturity Onset Of The Young
mRNA: Mitokondrial Ribonükleik Asid
NK: Natural Killer
NO: Nitrik Oksit
OAD: Oral Anti Diabetik
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
PC: Protein Convertase
PDX-1: Pancreatic and Duodenal Homeobox-1
PG: Plazma Glukozu
PP: Pankreatik polipeptid
PPI: Proton Pompa İnhibitörü
RIA: Radyo İmmuno Assey
RNA: Ribo Nükleik Asid
SD: Standart Deviasyon
TCR: T Lenfosit Yüzey Reseptörü
T1 DM: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2 DM: Tip 2 Diabetes Mellitus
TH1: CD4+ Lenfositleri
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
TÖ: Tedavi Öncesi
TS: Tedavi Sonrası
VİP: Vazoaktif İntestinal Peptid
VLDL: Very Low Dansite Lipoprotein

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), hiperglisemi, dislipidemi, glikozüri ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve biyokimyasal bulgu ile seyreden sistemik ve erken ölüm riski yüksek kronik multifaktöriyel bir metabolizma hastalığıdır. Diabetes mellitus, glukoz düzensizliklerine yol açan değişik derecelerdeki insülin üretimi ve periferel kullanımındaki eksiklikle tanımlanır. İnsülin üretimindeki eksiklik hiperglisemik etkilere neden olur.

Dişabet başlangıcının geciktirilebileceğı veya önlenilebileceğı, daha agresif ve daha erken bir tedavinin hastalığın gidişatını ve muhtemelen kronik komplikasyonları etkileyebileceğı son dönemlerde yapılan çalışmalarla ortaya konmaktadır. Tip 1 ve Tip 2 diyabet tedavisinde beta hücre yaşam süresini, sayısını ve insülin salınımını arttırmak için yeni tedavi stratejileri geliştirmek önemlidir. Beta hücre döngüsü üzerine birçok faktör rol oynar. Gastrointestinal hormonlar, GLP-1, gastrin, kolesistokinin, beta hücrelerinin neogenezi, rejenerasyonu ve diferansiasyonu üzerinde etkili olduğuna ilişkin veriler mevcuttur. Bu tezde proton pompa inhibitörlerinin hipergastrinemi etkisi ile beta hücre rejenerasyonunu ve insülin salınımını üzerine olabilecek etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Pankreas Anatomisi ve Fizyolojisi

2.1.1. Pankreas

Pankreas sindirim enzimleri ve hormon salgılayan önemli ekzokrin ve endokrin fonksiyonları olan karma bir bezdir. Pankreas, başlıca ekzokrin, endokrin ve kanal hücrelerinden oluşmaktadır (1).

Endokrin pankreas ise ekzokrin pankreas içerisine dağılmış halde bulunan ve Langerhans adacıkları ismi verilen endokrin bezlerden oluşmaktadır. Ekzokrin ve endokrin pankreasın içerdikleri hormonlar vücudumuzdaki bütün hücrelerin metabolik fonksiyonlarının düzenlenmesinde hayati önem sahiptir. Langerhans adacıklarındaki insülin salgılayan beta hücrelerinin kantitatif veya fonksiyonel bozuklukları diabetes mellitus'a neden olmaktadır (2).

2.1.2.Pankreasın Anatomisi

Pankreas ikinci ve üçüncü lomber vertebra hizasında yer alan 15 cm uzunluğunda, 40-60 gram ağırlığında sekretuvar bir organdır (2). Pankreas baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç bölüme ayrılır. Pankreas bir faysa ile ön ve arka loblara ayrılmaktadır (3).

2.1.3. Ekzokrin Pankreas

Ekzokrin pankreas vücudun temel sindirim bezi olup sentroasiner hücrelerden ve bunları drene eden duktuslardan oluşmaktadır (4). Pankreasın ekzokrin fonksiyonları sindirim enzimleri ve diğer bileşenleri duodenuma salan asiner hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Asiner hücreler apikal kutbunda yerleşmiş amilaz, proteaz ve lipaz gibi birçok sindirim enzimi içeren zimojen granülleri bulunan ve lümenlerin etrafında yerleşen piramid şekilli hücrelerdir. Bu lümenler büyük kanallarla birleşerek Wirsung kanalına açılır (5).

2.1.4. Endokrin Pankreas

2.1.4.1. Doğum Sonrası Adacık Gelişimi

Pankreasın endokrin fonksiyonu Langerhans adacık hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Doğumda beta hücreleri adacığın ancak %50'sini kaplarken, postnatal çoğalma sonucu hücre sayısı artmaktadır (3).

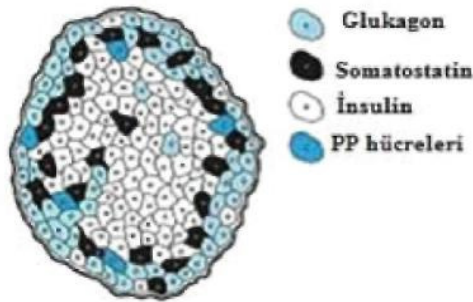
Birçok yeni adacık doğumdan sonraki ilk birkaç günde oluşur ve emzirme dönemi bitiminde tekrar neogenez görülmektedir. Beta hücre çoğalması geç gebelik ve yeni doğan evrelerinde oldukça yüksektir. Yeni adacık hücreleri, neogenez ya da kanal epitel hücrelerinin adacık endokrin hücrelerine farklılaşması veya çoğalması ile meydana gelmektedir (6).

2.1.4.2.Langerhans Adacıkları

Langerhans adacıkları pankreasın multihormonal endokrin mikroorganlarıdır. Ekzokrin pankreas dokusu içine gömülmüş yuvarlak hücre toplulukları şeklinde görülürler. Metabolik düzenlemeden sorumlu olan pankreas bölümü, endokrin salgı yapan ve insan pankreasında sayıları 1-2 milyon kadar olan Langerhans adacıklarıdır (7).

Toplam pankreas ağırlığının %1-2 kadarını oluşturan bu adacıklar, erişkin insanlarda 1-1.5 g arasında bir ağırlıkta, 100-200 µm çapında ve birkaç yüz hücre içerir. Adacık içeriği birkaç hücreden 10,000 hücreye kadar değişen boyutlarda ve 40 µm den 400 µm ye kadar değişen çaplarda olabilir (8).

Langerhans adacıklarında 4 farklı hücre tipi bulunmaktadır. Bunlar glukagon salgılayan A ya da alfa hücreleri, insülin salgılayan beta ya da beta hücreleri, somatostatin salgılayan D ya da delta hücreleri ve pankreatik polipeptid salgılayan F ya da PP hücreleridir. Birçok memelide glukagon ve somatostatin ile PP salgılayan hücreler genelde adacıkların periferinde, insülin salgılayan beta hücreleri ise merkeze yerleşmişlerdir (9).



Şekil 1: Langerhans adacığı (10)

Langerhans adacıklarında boyanma özellikleri granüllerin ultrastrüktürel morfolojisi ve hormon içerikleri ile birbirinden ayrılan 4 esas hücre tipleri bulunur.

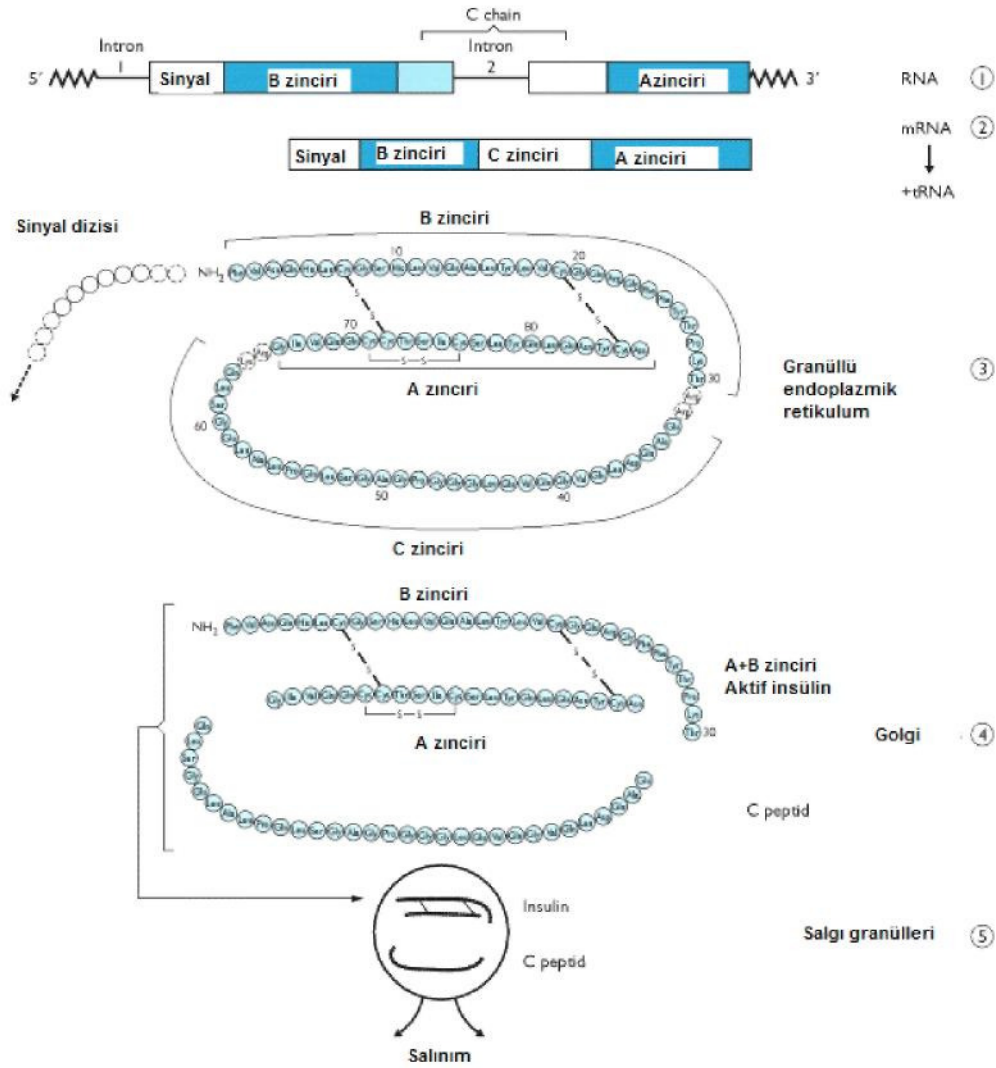
2.1.4.2.1.İnsülin

Beta hücrelerinin hormonu insülinidir. Çeşitli dokuları etkileyerek besin fazlalığında enerji depolanmasına yol açar (3).

2.1.4.2.1.1. İnsülinin Yapısı

Öncü molekül olan pre-proinsülin önce proinsüline daha sonra C-peptidin ayrılması ile insüline dönüşmektedir. İnsülin 51 aminoasitten oluşan A ve B olmak üzere iki adet aminoasit zincirinden meydana gelmektedir. A ve B zincirleri birbirlerine iki adet disülfid bağı ile

bağlanmıştır. Üçüncü bir zincir içi disülfid köprüsü A zincirinin 6 ve 11. aminoasitlerini birbirine bağlar. İnsülinin yapısındaki disülfid köprüleri biyolojik aktivite için gereklidir (3).



Şekil 2: Hücrede insülin biyosentezi (11).

2.1.4.2.1.2.İnsülin Biyosentezi

İnsülin sentezi 11. kromozomun kısa kolundaki insülin geninin translasyonu ile başlar. Translasyonla 110 aminoasit uzunluğundaki bir proteini kodlayan mRNA ürünü oluşur. Bu molekül preproinsülin olarak adlandırılır ve inaktiftir. Preproinsülinin amino ucunda 23 amino asitten oluşmuş bir sinyal dizisi bulunmaktadır. Sinyal dizisinin ayrılması ile biyolojik aktivitesi insülinin %5 daha az olan proinsülin oluşur (7).

Proinsülin insüline çevrilirken bağlayıcı peptid olan c-peptid açığa çıkar. Normal olarak beta hücrelerinde salınan ürünün %90-97 si insülin ve buna eşdeğer molaritede c-peptiddir. Geri kalanın çoğu proinsülin (1). Proinsülinin yarı ömrü, insülinin 3-4 katıdır. Yarı ömrünün uzun olması kanda birikmesine ve bazal durumda dolaşımdaki immünreaktif insülinin %12-20' sini oluşturabilmesine neden olur. Proinsülin, insülinin biyolojik aktivitesinin %7-8 ine sahiptir (12). C-peptid biyolojik olarak aktif değildir. Endojen insülin düzeylerini yansıtır. Düşük c-peptid düzeyi tip 1 diyabet için karakteristiktir. Tip 2 diyabetde c-peptid düzeyleri yüksektir. İnsülin tedavisi gören diyabetik hastalarda vücut insülin deposunun göstergesidir. Dolaşımda bulunan insülin antikorlarının varlığı nedeniyle insülinin ölçülemediği durumlarda ya da insülin tedavisi gören hastalarda c-peptid düzeylerine bakılabilir (13). Proinsülin golgiye aktarılarak bir dizi proteolitik parçalanma ile eşit miktarlarda olgun insülin ve c-peptid oluşur.

İnsan pankreası günde 40-50 ünite insülin üretmektedir. İnsan vücudunda bazal ve uyarılmış olmak üzere iki farklı şekilde insülin salgılanmaktadır. Bazal salgılanma egzojen uyarı olmaksızın açlıkta olan salgılanmadır. Uyarılmış salgılanma ise ağızdan besin alımına beta hücresinin insülin sekresyon yanıtıdır. İnsülin salgılanmasının en önemli uyarısı glukozdur. Kandaki glukozun besin alımı ile birlikte ani artışı önce kısa süreli bir insülin salgılanmasına neden olmakta, eğer kandaki glukoz konsantrasyonu hala yüksek seyrediyorsa hafifçe düşmeye başlayan insülin konsantrasyonu tekrar ikinci ve daha düşük amplitüdümlü bir pikle birlikte tekrar artmaktadır (14).

Glukoz metabolizmasındaki ilk adım glukozun glukoz-6-fosfata fosforilasyonudur. Bu adım glukokinaz tarafından katalize edilir. Glukoz metabolizması işlerken, mitokondride ATP üretilir. ATP/ADP oranının artması beta hücre membranındaki potasyum kanallarının kapanmasına neden olur. Pozitif yüklü potasyum iyonlarının beta hücresinden ayrılması engellenmiş olur. Beta hücrelerinin içindeki pozitif yükün artması depolarizasyona sebep olur. Voltaj kapılı Ca^{2+} kanalları açılır ve Ca^{2+} iyonlarının hücre içine geçişine izin verilir. Hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunun artması insülinin ekzositozla salınımını tetikler (11).

Pankreasdan salgılanan insülinin karaciğerden ilk geçişte % 50'si kandan temizlenmektedir. İnsülinaz karaciğer ve böbreklerde bulunur ve plazmada dolaşan insülini yıkıma uğrattır. İnsülin yarı ömrü yaklaşık 6 dakikadır (16). İnsülin sekresyonu; glukoz, aminoasit ve yağ asitleri gibi absorbe edilen sindirim ürünlerinin serum konsantrasyonları tarafından belirlenmektedir. Kolesistokinin, sekretin ve gastrin gibi enterik hormonlar, beta adrenerjik uyarılar ve arjinin glukozun uyardığı insülin salgılanmasını artırıcı özelliğe sahiptirler (9). İnsülin sekresyonu intestinal entero-endokrin hücrelerden salgılanarak, enteroinsular aksın bir kolunu oluşturan ve inkretinler adı verilen insülin sekrete ettirici hormonlar tarafından da düzenlenmektedir. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP) intestinal inkretin etkiden sorumlu olan başlıca inkretin hormonlardır. GLP-1 ve GIP bu hormonlara duyarlı beta hücrelerinde glukozla bağımlı insülin sekresyonunu uyarmak için önemli etki göstermektedirler. Her iki peptid aynı zamanda pankreas beta hücre proliferasyonu ve sitoproteksiyonu da düzenlemektedirler. Hem GIP hem de GLP-1'in sekresyonlarını takiben, başlıca dipeptidil peptidaz IV (DPP IV) tarafından hızla yıkımı nedeniyle kısa yarı ömürleri bulunmaktadır (9,15).

2.1.4.2.1.3.Periferik Dolaşımda Glukoz Düzeyinin Ayarlanması

Periferik dolaşımda glukoz düzeyinin ayarlanmasında başlıca iki mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar dolaşıma glukoz girişi ve/veya periferik dokular tarafından glukozun dolaşımdan alınarak kullanılmasıdır (14). İnsülinin anabolik faaliyetlerindeki ana hedefleri, karaciğer, yağ doku ve kaslardır. İnsülin karaciğerde glikojen sentetazı stimüle edip, glikojen fosforilazı inhibe ederek glikojen sentezini ilerletir. İnsülin, kaslara ve yağ dokuya glukoz alınımasını indükler. Kaslarda glukoz glikojene, yağ dokuda trigliserit olarak depolanmak üzere yağ asitlerine dönüşür. İnsülin aminoasitlerin kaslara alınımasını da stimüle eder. Aynı zamanda karaciğerde glikojenin yıkımını, kaslardan aminoasitlerin, yağ dokudan serbest yağ asitlerinin salınımasını inhibe eder. Bu da diyabet hastalarındaki normal ya da artan açlık durumuna rağmen görülen kilo kaybını bir anlamda açıklamaktadır (10).

2.1.4.2.2.Glukagon

Langerhans adacıklarında yer alan A hücrelerinden 160 aminoasitten oluşan proglukagon olarak sentezlenir (9).Çeşitli dokuları etkileyerek glikojen ve yağda depolanan enerjiyi glikojenoliz ve lipoliz yolu ile açığa çıkarır. Kan glukoz düzeyini artırır (17).

2.1.4.2.3.Somatostatin

116 aminoasit içeren preprosomatostatin parçalanarak 14 aminoasitten oluşan somatostatin elde edilir. Langerhans adacıklarının D hücrelerinden salgılanmaktadır (9). Lokal parakrin etkisiyle insulin ve glukagon hormonlarının salgılanmasını durdurur (8).

2.1.4.2.4.Pankreatik Poliipeptid (PP)

Gastrointestinal etkileri olan bir poliipeptiddir. Gastrik ve intestinal enzimlerin salınımını uyarırken intestinal hareketliliği durdurur. Somatostatin; insülin, glukagon ve PP salgılanmasını inhibe eder. Birçok memelide glukagon ve somatostatin ile PP salgılayan hücreler genelde adacıkların periferinde, insülin salgılayan beta hücreleri ise merkeze yerleşmişlerdir (4).

2.2. Diyabet Mellitus

Diabetes mellitus, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin ve çeşitli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların eşlik ettiği, kan glukoz konsantrasyonlarında artış ile karakterizedir. Bütün diyabetik durumlar yetersiz insülin desteğinden veya bunun etkisine yetersiz doku yanıtından kaynaklanmaktadır (18).

Tip 1 ve Tip 2 diyabetin gelişiminde çevresel ve genetik faktörler rol oynar. Tip 1 diyabet beta hücrelerinin otoimmün destrüksiyonu sonucu gelişir. Tedavi edilmezse fatal hiperglisemi ve ketoasidoz ile sonlanır. Tip 2 diyabet, beta hücreleri yeterince insülin salgılayamadığında veya obezlerdeki gibi insülin rezistansı geliştiğinde göreceli insülin eksikliği ile karakterize bir hastalıktır. Her iki diyabet tipinde de major rolü oynayan beta hücreleridir (19).

Uzun süren diyabette mikrovasküler (diabetik retinopati, diabetik nefropati), makrovasküler (inme ve miyokard infarktüs insidanslarında artışa yol açan hızlanmış ateroskleroz) ve nöropatik anormallikler (diabetik nöropati; otonom sinir sistemi ile periferik sinirleri tutar ve ekstremitelerdeki nöropati ile birlikte aterosklerotik dolaşım yetmezliği sonucu özellikle ayaklarda gangren) ek komplikasyonlar olarak gelişir (16).

2.2.1.Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre 2007 yılı itibarı ile Dünya'da 246 milyon diyabetli kişinin yaşadığı, bunların %46'sının orta (40-59) yaş grubunda olduğu ve eğer önlem alınmazsa 2025 yılında diyabetli nüfusun 380 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Yakın

geçmişte çeşitli toplumlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar Tip 2 diyabet, risk faktörleri ve komplikasyonların dağılımları ile ilişkili bilgilenmemizi sağlamıştır. Diğer taraftan Tip 1 diyabet epidemiyolojisine ilişkin çalışmalar hastalığın etiyolojisi ile ilgili otoimmün hipotezlerin kurulmasına önayak olmuş, ayrıca hastalığın uzun preklinik döneminde yapılan araştırmalar da hastalıktan korunma stratejilerini gündeme getirmiştir (15,20).

2.2.2.Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması

1-Tip 1 diyabet

2-Tip 2 diyabet

3- β hücre fonksiyonunun genetik defektleri

(MODY Maturity Onset of the Young, MODY1, MODY2, MODY3, MODY4, MODY5, MODY6). Gençlerin geç başlangıçlı diyabeti klinik olarak heterojen bir grup hiperglisemik bozukluktur. Hastalığın başlangıcı tipik olarak 25 yaşından öncedir, sıklıkla çocukluk çağında ya da adolesen dönemdedir. Günümüze kadar, MODY 1 den MODY6 ya kadar altı farklı genetik mutasyon tarif edilmiş ve numaralandırılmıştır.

Mutant genler anormal glukoz oluşumuna veya insülin sekresyon bozukluğuna veya her ikisine birden neden olabilir.

4- İnsülin etkisinin genetik defektleri insülin molekülü veya onun reseptörünün anormallikleri diyabete yol açabilir

2.2.3.Diyabet Tanı Kriterleri

Diabetes mellitus: 1997 Amerikan Diyabet Cemiyeti/American Diabetes Association (ADA) tanı kriterleri:

1. Diyabet semptomlarına (poliüri, polidipsi, kilo kaybı) ilave olarak rastgele bakılan plazma glukoz konsantrasyonlarının ≥ 200 mg/dl (11. 1 mmol/L) olması.
2. Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dL (7. 0 mmol/L). Açlık en az 8 saattir kalori alımı olmamasıdır.
3. Oral glukoz tolerans testi=OGTT de 2.saat plazma glukoz=PG ≥ 200 mg/dl (11. 1 mmol/L)

2.3.Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM (insuline bağımlı) genetik zeminde progressif beta hücre destrüksiyonu sonucu insulin yetersizliği ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Yaşamın her döneminde

görülebılır, fakat genellikle 30 yaşın altında ortaya çıkar. 10-15 yaş grubunda görölme oranı daha yüksektir. Tip 1 diyabet, tüm diyabetlilerin yaklaşık %7-10 kadar bölümünü kapsar.

Uluslararası Diabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 0-14 yaş grubunda tip 1 diyabet prevelansı %0.02'dir. Yine aynı yaş grubunda insidensin yıllık artışı %3 olarak bildirilmektedir. Her yıl yeni tanı konan vaka sayısı 65,000 olarak tahmin edilmektedir. Dünyada prevelansının bölgesel olarak en yüksek olduğu yer Güneydođu Asya, en düşük olduğu yer ise Batı Pasifik'tir.

Tip 1 diyabet etiyopatogenezeninden sorumlu birçok etiyolojik faktör tanımlanmıştır. Adacık doku kaybına bağlı etiyopatogenetik nedenler içinde en önemlisi otoimmün saldırı nedeniyle ortaya çıkan beta hücre destrüksiyonudur. Bu grup genel olarak insuline bağımlı diyabetin yaklaşık %90'ından sorumludur (21).

2.3.1. Tip 1 DM Etiyopatogenezi

2.3.1.1. Tip 1 DM Genetiği

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Tip 1 DM gelişiminde genetik faktörlerin önemli yer tutuğu bildirilmesine karşın, herhangi bir mendelian kalıtım söz konusu değildir. Tip 1 diyabet gelişiminin kompleks ve multifaktorial olduğu sanılmaktadır (22).

Tip 1 diyabetin riskini artıran 20'den fazla gen saptanmıştır. IDDM-1 geni MHC (major histocompatibility complex) hemen tüm otoimmün hastalıklarda olduğu gibi genetik açıdan birinci derecede sorumludur. IDDM 1 geni 6. kromozomun kısa kolu üzerinde (6p21.3) HLA (human leucocyte antigen) bölgesinde bulunan Class II molekülleri ile ilişkilidir (23). MHC Class II molekülleri spesifik otoimmün üiteden sorumludurlar. Makrofaj ya da antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC Class II molekülleri antijenik stimulusla hipereksprese olur ve CD4+ T hücre yüzey reseptörü ile birleşerek otoimmün aktivasyonu başlatır. DQB1 grubunda 57B pozisyonunda aspartik asit yerine başka bir aminoasitin (valin vb) oluşması, moleküldeki nötr yapının bozulmasına ve antijen bağlayan alanın aktive olmasına neden olur (24,25). Bu bölgeler Tip 1 DM gelişimindeki yatkınlığın % 45-60'ından sorumlu tutulmaktadırlar. HLA klas-2 lokusu üzerinde bulunan DR ve DQ allellerinin, diyabet gelişmesinde rolü büyüktür. HLA-DR2 geninin koruyucu özelliği mevcut iken HLA DR3/DR4 pozitifliğinin Tip 1 DM gelişimi için yatkınlaştıracı genler olduğu öne sürölmüştür (26).

Diyabetlilerin kardeşlerinde Tip 1 DM genel popölasyona göre yaklaşık 15 kat daha sık görölür. Tip 1 diyabetlilerin çocuklarında da diyabet oranı daha yüksektir (yaklaşık %3-6).

Çeşitli çalışmalarda diyabetli babası olanlarda annenin diyabet olmasına nazaran riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (24).

Tip 1 diyabet konkordans oranı dizigot ikizlere karşın monozigot ikizlerde daha yüksektir (%5-10'a karşın %35-50). Bu ailesel geçiş oranının yüksekliği, tip 1 diyabette özellikle yüksek risk taşıyan akrabalarda preklinik dönemdeki bireylerin taranması ile ilgili çalışmaların hızlanmasında önemli rol oynamıştır (27).

2.3.1.2. Tip 1 Diyabetin Otoimmün Patogenezi

Tip 1 diyabetin etiyopatogenetik nedeni pankreasta insülitis ve insülin üreten hücrelerin selektif destrüksiyonuna bağlı mutlak insülin yetersizliğidir. Hastalık genellikle aniden ve ketoasidozla ortaya çıkar ancak beta hücre harabiyeti subklinik dönemde aylar-yıllar boyunca devam eden bir süreçtir. Hastalar, klinik oluşmadan önce otoantikorların varlığı ve birinci faz insülin yanıtının bozuk olmasıyla tanınabilir (22,28).

Etyolojisinde HLA genetiği majör rol oynasa da diğer genler de etkiler ve kalıtsal geçiş şekli henüz aydınlanmamıştır. Çevresel faktörler (virüsler, toksinler veya bazı besinler) genetik zeminde beta hücrelerinin destrüksiyonunu ve diyabetin ortaya çıkmasını başlatır veya süreci tetikler.

Tip 1 diyabetin preklinik dönemde tanı kriteri için en önemli triad genetik risk, humoral otoimmünite belirteçleri ve erken faz insülin salgısı bozukluğudur. Klinik dönemde ise beta hücre rezervi çok düşüktür (C-peptid < 0.1 ng/ml), otoantikor titreleri azalmıştır. Hastalara ekzojen insülin tedavisi yapılmalıdır. (29).

Tip 1 diyabet etiyolojik olarak immün aracılı ve idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır; bazı yazarlarca tip 1A ve tip 1B diyabet olarak da isimlendirilmektedirler (30).

İdiyopatik Tip 1 diyabet (tip 1B) nadir görülür, etyoloji bilinmemektedir, kalıtsaldır, beta hücre otoimmünitesine işaret eden immünolojik bulgu yoktur, HLA ile ilişkili değildir. Hastalık ketoasidoz atakları ile seyreder, ataklar arasında değişik derecelerde insülin eksikliği görülür. Genellikle Tip 1 diyabet başlığı immün aracılı tip 1 diyabet (tip 1A) için kullanılır ve Tip 1 diyabetli hastaların %90'ından fazlası bu grupta yer almaktadır. İmmünogenetik bilgilerin ışığında bugün Tip 1 diyabetin patogenezinde; uygun genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle beta hücrelerine yönelik başlayan otoimmün destrüksiyon ve bunu izleyerek gelişen enflamatuar olaylar sorumlu tutulmaktadır (29).

Antikorlarla oluşan beta hücre hasarında, üç farklı etki mekanizması mevcuttur: Birinci mekanizmada; antikorlar, beta hücre yüzeyindeki antijenlerle birleşip, antikora bağlı

sitotoksiste meydana getirir. İkinci mekanizmada ise; doğal öldürücü hücreler (natural killer), antikorun Fc reseptörüne tutunarak beta hücre hasarını başlatmaktadır. Son mekanizmada ise; komplemanın klasik yoldan aktivasyonu, beta hücre yıkımı oluşturmaktadır ya da kompleman, dolaşımdaki soluble antikorlarla immün kompleksler oluşturarak otoimmün olayı başlatmaktadır. Tip 1 DM gelişen hastalardaki otoimmün yıkım sürecinin bireysel farklılıklar göstermesi nedeniyle balayı süreleri de bireysel değişkenlikler gösterebilmektedir. Küçük yaşta ve ağır klinik bulgu ile başvuran çocuklarda balayı süresinin daha kısa sürdüğü belirtilmektedir (31)

Diyabetli hastalar ve diyabet gelişme riski taşıyan yakınlarında saptanan, pankreas dokusuna karşı otoantikorlar, adacık antijenlerine bağlanarak doku yıkımını başlatabilir. Bu antikorlar, özelliklerinden dolayı prelinik tanıda kullanılabilirler. Bu antikorlar, normal kişilerin % 0,2-4'inde pozitif iken, diyabetli hastaların diyabetli olmayan yakınlarında % 3-5, yeni tanı alan diyabetlilerde %80-90 oranında pozitif bulunmuştur. Tanıdan hemen sonra (Islet Cell Antibodies) ICA serumda azalmaya başlar. Bu durum beta hücrelerinin kaybına bağlıdır. Yaş küçüldükçe ve antikor titresini arttıkça risk artmaktadır (32).

Hastalığın seyri ile ilişkili olan bir antikor grubu da; insülin otoantikoru (Insulin Antibodies; IAA), glutamik asit dekarboksilaz antikoru (GAD65 A) ve protein tirozin fosfataz benzeri antikor (IA-2) olup, beta hücrelerindeki otoimmün yıkımın göstergesidir (33).

IAA, insülin tedavisi sırasında insüline karşı antikor gelişimini tayin etmek ve prelinik dönemde, Tip 1 diyabet tanısını koymak için kullanılır. Yeni tanı alan hastalarda % 30-40 oranında pozitifdir. Diyabet için duyarlılık ve spesifite açısından en önemli gösterge; ICA ve IAA'nın ikisinin birden pozitif olmasıdır. Her iki antikorun bir arada pozitif olması hızlı klinik gidişi göstermektedir (34).

GAD65 A, özellikle Tip 1 diyabetin takibinde, hastanın aile bireylerinde prelinik dönemin belirlenebilmesi için yapılan araştırmalarda, Tip 1 diyabete uygulanan immünoterapinin izlenmesinde ve etkinliğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (35).

Beta hücre antijenleri, otoreaktif T hücreleri immün aktivasyonu başlatmasına neden olan faktör olarak önemli bir rol oynarlar (36).

IA-2 diyabetli hastaların yaklaşık % 60-80'inde ve normal bireylerin % 2'inde pozitif bulunur. IA-2 pozitifliği, hastalıktan yıllar sonra da saptanabilir (32).

Adacık antikorunun uzun yıllar diyabet tanısında altın standart olduğu bildirilmektedir. Ancak, tanı aşamasında ve taramada daha sensitif, spesifik ve ucuz olan GAD65A antikorunun kullanılması önerilmektedir (22).

2.3.1.3.Beta Hücre İmmüntoleransının Bozulmasına Neden Olan Çevresel Faktörler:

Tip 1 diyabette otoimmün patogeneizde çevresel faktörlerin rolünü araştırmak üzere monozigot ikizlerde yapılan çalışmalar, bir kardeşinde Tip 1 diyabet olan çocuğun aynı genetik yapıya sahip diğer kardeşinde diyabet görülme oranının %30-50 olduğunu göstermiştir. Bu oran sadece genetik zeminin yeterli olmadığı, otoimmün aktivasyonu tetikleyecek çevresel faktörlerin varlığının da çok önemli olduğunu göstermektedir. Beta hücrelerinde immün toleransın bozulmasına ve otoimmünitenin aktivasyonuna neden olan etkenlerin başında virüsler, toksinler ve bazı gıda maddeleri gelir (37).

2.3.1.4.Beta Hücrelerine Yönelik Hücre Aktivasyonu:

Virüs ya da toksinlerle doğal yapısı bozulan beta hücreleri salgıladığı sitokinlerle (IFN-a, vb.) ya da antijenik peptidlerle immün sistem elemanlarını uyarır. İlk aşamada, HLA Class I molekülleri hipereksprese olur. CD8+ sitotoksik T lenfositleri aktive olur ve beta hücrelerine karşı nonspesifik immün aktivasyonu başlatır. Eğer, kişide diyabet açısından yatkınlık genleri varsa, antijenik stimulusla beta hücre yüzeyinde ya da makrofaj yüzeyindeki MHC Class II molekülleri hipereksprese olur ve spesifik otoimmün reaksiyonun başlamasına neden olur. Antijen sunan hücre (APC) yüzeyindeki MHC Class II molekülleri ile T lenfosit yüzeyindeki reseptör (TCR)-CD3 birleşmesi aşamasında adhezyon molekülleri önemli rol oynar (38).

2.3.1.5. İnsülitis ve Beta Hücre Ölümü

Geç faz immün aktif dönem, enflamatuar ve infiltrasyon dönemi ya da insülitis olarak nitelendirilir. Adacıkları önce makrofajlar CD8+ sitotoksik T lenfositleri daha sonra CD4+ lenfositleri (TH1), NK (natural killer) hücreleri ve B lenfositleri infiltre eder ve destrüksiyona uğratar. İnsülitis beta hücre destrüksiyonu için CD4+ ve CD8+ lenfositlere birlikte gereksinim vardır. İnsülitis ve IL-1 gibi sitokinlerle nitrik oksit sentetaz (İNOS), hücre içinde nitrik oksit (NO) yapımını hızlandırır. NO, DNA bant kırılmalarına yol açarak hücre ölümüne ve apoptozise neden olur. (37).

Otoimmün aktivasyon ve buna bağlı olarak gelişen beta hücre destrüksiyon hızını etkileyen birçok başka faktör vardır. Destrüksiyon, hastalığın başlangıç yaşı küçük olanlarda, puberte döneminde, sekonder enfeksiyonlarda daha hızlıdır (39).

Sağlam beta hücre oranının %20 civarında inmesi ve mutlak insülin yetersizliğinin gelişmesi klinik dönem Tip 1 diyabetin başlamasına neden olur. Bu dönemde halen az da olsa c-peptid mevcuttur. Birinci yıldan sonra c-peptid düzeyleri sıfıra yalan bir noktaya gerileyebilir (38).

2.3.1.6.Tip 1 Diyabetin Klinik Dönemleri

2.3.1.6.1. Preklinik Dönem

Genetik olarak yatkın bireylerde, çevresel faktörlerin beta hücrelerine karşı otoimmün aktivasyonu tetiklemesinden örneğin viral enfeksiyonlar, kimyasal ajanlar, bazı gıda maddeleri ve ilaçların araya girmesi ile başlar. Klinik semptomlar ortaya çıkıncaya kadar geçen süre preklinik dönem olarak alınır. Bu dönem asemptomatiktir. Preklinik dönemde tanı kriteri için en önemli triad genetik risk, humoral otoimmünite belirteçleri ve erken faz insülin salgısı bozukluğudur. Beta hücrelerine yönelik sirkülasyondaki adacık hücre oto antikorları (ICAs) Tip 1 diyabetin henüz asemptomatik olduğu preklinik dönemde saptanabilirler (37).

Tip 1 diyabet gelişecek hastaların yaklaşık %80'inde bu hücre otoantikorlarından en az ikisi saptanır. Preklinik dönem çocukluk çağında çok kısa iken, ileri yaşlarda aylarca hatta yıllarca sürebilir (39).

2.3.1.6.2.Erken Klinik Dönem

Tip 1 diyabette hiperglisemi ve klinik semptomların başladığı, ama henüz beta hücre rezervinin olduğu dönemdir. En sık görülen majör semptomlar noktüri, susama, poliüri, zayıflama, yorgunluk, ağız kuruması ve polifajidir. Genellikle 25-30 yaşın üstünde başlayan yavaş seyirli Tip 1 diyabet ya da LADA (latent autoimmune diabetes in adults) 'nın teşhisinde adacık otoantikorları, özellikle GAD65 yardımcıdır. Bu dönem de beta hücre rezervi azalmıştır. Fakat tam anlamıyla tükenmemiştir. Açlık C-peptid değeri 0.5 ng/ml'nin üzerindedir (40).

2.3.1.6.3.Remisyon Dönemi

Tip 1 diyabetin başlangıcından kısa bir süre hastaların %10-30'unda görülen, ekzojen insülin gereksiniminin azalması, insüline ihtiyaç duymadan hastanın endojen insülini ile glisemi regülasyonu sağlandığı süreç remisyon dönemi olarak isimlendirilir. Otoimmün destrüksiyondan arta kalan sağlam hücrelerin neoformasyon ya da rejenerasyon sonucu çoğalması ve endojen salgısının artışı ile karakterizedir. Bu dönem 1-2 haftadan bir yıla kadar uzayabilir. Tip 1 diyabetin ortaya çıkış yaşı ne kadar erkense o kadar kısa, ne kadar geçse o kadar uzun olması beklenebilir. Remisyon periyodu, yeni bir otoimmün atak sonucu yeni bir destrüksiyon süreciyle sonlanır. Son yıllarda remisyon sürecini uzatmak için yoğun çalışmalar yürütülmektedir (41).

2.3.1.6.4.Klinik Dönem

Klinik semptomların tam olarak yerleştiği ve beta hücre rezervinin çok düşük (C-peptid < 0.1 ng/ml) olduğu dönemdir. Bu dönemde otoantikör titreleri azalmıştır. Hastalar mutlak ekzojen insülin gereksinimi gösterirler. Bu dönemde ketoasidoz, hipoglisemi gibi akut komplikasyonlara daha sık rastlanır (37).

2.3.1.6.5.İleri Klinik Komplikasyonlu Dönem

Adacık hücre kitlesindeki kaybın % 100 olduğu dönemdir. Pankreas insülin içeriği yoktur ve c-peptit bulunmaz. İnsülin ihtiyacı artar, klinik seyir ağırlaşır, remisyon beklenmez. Endojen c-peptid düzeylerinin çok azaldığı ve kronik mikroanjiyopati, makroanjiyopati gibi komplikasyonlarının ortaya çıktığı dönemdir. Bu süreçte glisemi regülasyonu çok güçtür. Gün içinde sık hipoglisemik ataklar ve hiperglisemik ataklar görülür. Glisemi regülasyonu için intensif insülin tedavisi koşuldur (37).

2.4.Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabetin gelişiminden hem insulin eksikliği, hem de insulin direnci sorumludur. Bu bozukluklardan hangisinin daha önce başladığı, ya da hangisinin daha önemli olduğu bilinmemektedir. Aslında baskın olan bozukluk, vakadan vakaya, hatta bir vakada süreç içinde değişim göstermektedir. Tip 2 diyabete yol açan primer patolojinin beta hücre disfonksiyonu mu, yoksa insulin direnci mi olduğu ya da her ikisinin birdenmi etkili olduğu konusunda kesin bir görüş yoktur. Çünkü bir bozukluk, süreç içinde diğerine zemin hazırlar. İnsulin direnci de insulin sekresyonunun azalmasına neden olabilir. İnsulinin glukozu düşürme etkisine dirençten kaynaklanan kronik hiperglisemi, beta hücrelerinin yorulmasına sebep olur (42).

Beta hücrelerinin diğer endokrin hücreler gibi uyarılmaya hipertrofi ile yanıt vermelerine karşın bu uyarının belirgin veya uzun süreli olması halinde bu hücreler tükenir ve salgılama durur (16).

Uzun dönemde beta hücrelerinin uyarılması ise beta hücrelerinde apoptozise neden olur (43). Uyarılma hücreler salgılamayı durdurduktan hemen sonra durursa bu hücreler düzelebilir (16).

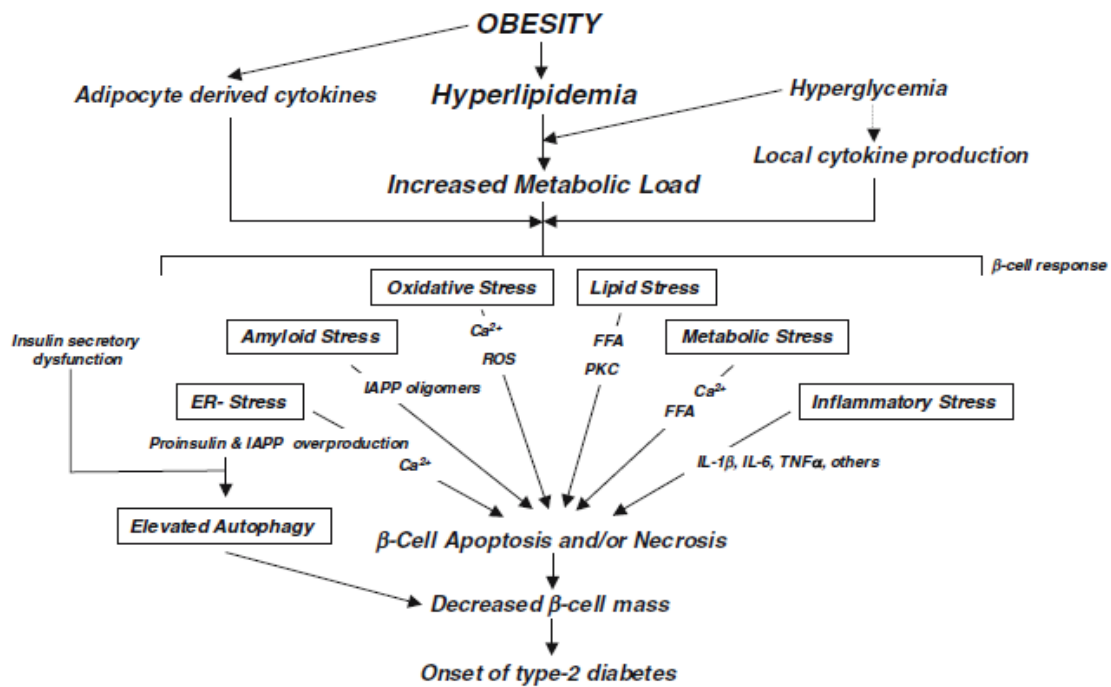
Genetik ve çevresel faktörler Tip 2 diyabet gelişiminden sorumlu tutulmuştur. 1962 yılında Neel tarafından ortaya atılan tutumlu genotip hipotezi hala geçerliliğini korumaktadır. Bu hipoteze göre yaşam koşullarının zorlu olduğu bir çevrede yaşayan kişiler, yiyecek bolluğu dönemlerinde enerji fazlasını depolayarak yiyecek kıtlığının çekildiği, örneğin

kuraklık dönemlerinde yaşama şanslarını arttırırlar. Enerji fazlasının glikojen yerine yağ olarak depolanması açlık dönemlerinde enerji teminini sağlar. Enerji depolamak üzere programlanmış genotip, glukoz toleransını bozmak suretiyle zararlı olmaya başlar (44).

Tip 2 diyabette beta hücre bozukluğu kendisini hem kalite hem de sayısal hasarlarla göstermektedir. Postmortem yapılan biyopsilerde beta hücre kitlesinin diyabetiklerde diyabet olmayanlara göre % 50 azaldığı gösterilmiştir (45).

Tip 2 diabette insulin sekresyonundaki defektler aşağıda özetlenmiştir:

- İnsulin sekresyon kapasitesinin azalması
- Beta hücresinin glukoz duyarlılığının azalması
- İV glukoz ilke faz insulin yanıtının azalması
- İnsulinin normal pulsatil sekresyon paterninin bozulması
- Morfolojik değışiklikler (beta hücre kütlesinin azalması, amiloid birikimi) .



Şekil:3 Beta hücresinde apoptoz gelişimi (46)

Beta hücre yıkımı Tip 2 DM gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir yer tutar. Beta hücre ölümü nekroz, apoptoz, otofajik hücre ölümü yollarından biri ile oluşabilir. Nekroz oluşumu beta hücre için genelde geri dönüşümsüzdür (46).

2.4.1. Tip 2 DM Genetiği

Tip 2 diyabette patogenetik yaklaşımda genetik ağırlığın çok belirgin olduğu görülür. Tip 2 diyabetlilerin birinci derece kan akrabalarında tip 2 diyabet oranı, genel popülasyondan daha fazladır. Genetik yatkınlığı belirleyen ortak bir gen gösterilememiştir; poligenik etki öngörülmektedir. Monogenik özellik taşıyan tek durum, MODY denilen erken başlangıçlı, insülin bağımlı olmayan, otozomal dominant geçişli olan Tip 2 diyabetin alt tipidir. Esas olarak genetik kazanılan beta hücre disfonksiyonu vardır. Tip 2 diyabette sık saptanan obezite ve insülin direnci bu grupta gözlenmez. Tip 2 diyabet, insülin direnci ve beta hücresi insülin salgı kusuru birlikteliğiyle ortaya çıkar. Visseral yağ dokusu insülin direnci gelişiminde önemli bir role sahiptir. Buradan açığa çıkan serbest yağ asitlerindeki artışlar iskelet kası ve karaciğerde insülin direncini düzeylerine bağlı olarak artırmaktadır. Ancak obez kişilerin sadece %20'sinde diyabet gelişmektedir. O halde genetik olarak yatkın kişilerde, obeziteye bağlı olarak yükselen serbest yağ asitleri Tip 2 diyabet geliştirmektedir (47).

2.4.2. Tip 2 DM Etiyopatogenezi

2.4.2.1. T2DM'da Beta Hücre Bozukluğu

Tip 2 diyabette beta hücre bozukluğu bu hücrelerin periferik insülin direncine ve artmış insülin salgısına karşı uzun süreli talebi karşılamak için kendilerini adapte edememelerini gösterir. İnsülin direncinde başlangıçta insülin salınımı, kontrollere göre glukozun her seviyesinde yüksektir. Bu hiperinsülinemik durum periferik direnci karşılar ve uzun yıllar normal plasma glukoz düzeyini koruyabilir. Beta hücre yetersiz hale gelince diyabet ilerler (1).

2.4.2.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 diyabeti olan hastalar koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı açısından artmış risk altındadır. Bu nedenle Tip 2 diyabet önemli bir toplum sağlığı problemidir (48).

HOMA-IR skoru, bazal insülin direncinin kantitatif ölçümüne izin veren matematiksel bir işlem yardımı ile yapılmaktadır (49).

İnsüline karşı çevre dokuların verdiği cevabı, insülin duyarsızlığını veya insülin direncini değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Çevre dokuların insüline karşı duyarlılığı azaldığında kan glukoz düzeyini normal aralıkta tutabilmek için insülin salınımında artış görülür. Sağlıklı bireylerde veya insülin direnci olmayan kişilerde HOMA testi değerinin 2,5

altında olması gerekir. Bu yöntem, insülin duyarlılığını saptamada referans metod olan klemp tekniğine oranla daha az karmaşık, daha ucuz ve kolay uygulanabilir özelliktedir. Sonuçları glukoz klemp tekniği ile yüksek oranda korelasyon gösterir. Bu yöntem, insülin duyarlılığının derecesi ile etkilenen metabolik sistemin spontan hemostatik karakterlerini gösterir. HOMA skoru, açlık koşullarında insülinin hepatik glukoz üretimi üzerine etkisini yansıtır (50).

İnsülin direnci, insülinin yapım yeri olan pankreasın hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir etki azalması olarak tanımlanabilir. İnsülin direnci Tip 2 diyabetli hastaların karakteristik özelliğidir (51).

İnsülin direnci, kas ve yağ dokusunda, normal konsantrasyondaki insülin ile uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalma ve hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanamaması ile karakterizedir (52).

Hiperglisemiye kompanse etmek için beta hücresinden daha fazla insülin salınımı gerçekleşir. Fakat beta hücresi de fonksiyonlarını kaybetmeye başlayınca, insülin salınım eksikliği ve sonuçta diyabet gelişir. Yağ dokusundan salınan serbest yağ asitleri ve adipositokinler (TNF-alfa, adinopektin vb, IL-6, leptin, agouti protein, rezistin vb.) obezite ve diyabet gelişiminde birçok mekanizmada rol oynamaktadır (53).

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. Bu basamaklardan herhangi birinde veya birkaçında meydana gelecek aksama sonuçta insülin direnci ile sonuçlanır (54).

İnsülin direncine neden olan mekanizmalar başlıca 4 grupta toplanabilir.

2.4.2.2.1 Prereseptör Düzeyde İnsülin Direnci

Anormal beta hücre salgı ürünleri: insülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu, anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anormalliğe bağlı olarak, proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur.

Dolaşan insülin antagonistleri: Bunlar kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin gibi hormonal antagonistler, serbest yağ asitleri, anti-insülin antikorlar ve insülin reseptör antikorlar gibi hormonal olmayan insülin antagonistleridir.

İskelet kas kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar

2.4.2.2.2. Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

Reseptör sayısının azalması: Tip 2 diyabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur.

2.4.2.2.3. Postreseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir (55).

İnsülin reseptör trozin kinaz aktivitesinin azalması, insülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler, glukoz transportunda azalma, glukoz fosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma, glikolizis / glukoz oksidasyonunda defektler.

2.4.2.2.4. GLUT 4' ün Azalması

Hem yağ dokusunda hem de kas dokusunda en önemli taşıyıcı olan GLUT -4 ekspresyonunun azalması insülin direncine yol açar. İnsülin duyarlılığı ile beta hücre işlevi birbiriyle yakından ilişkilidir. Tip 2 diyabette beta hücre disfonksiyonu nedenleri insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Ancak bu çalışmalardan hiç biri beta hücre disfonksiyonunu patofizyolojik olarak tanımlayacak faktör saptaması yapamamıştır. Beta hücre disfonksiyonu için düşünülen nedenler arasında, azalmış beta hücre kitlesi, beta hücrelerinde rejenerasyonun azalması buna karşın apoptozun artması, uzun dönemde beta hücrelerinin insülin direncine bağlı aşırı yorulması, beta hücre desensitizasyonuna neden olan glukoz ve lipid toksisitesi, beta hücrelerinde amiloid birikmesi gibi nadir nedenler sayılabilir (56).

2.4.2.3. Glukoz Toksisitesi

Glukoz insülin sekresyonunun fizyolojisinde anahtar rol oynar. Beta hücrelerinden primer insülin salınımı glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Kronik hiperglisemi beta hücre fonksiyonunda değişimlere sebep olmaktadır. Kronik hiperglisemi glukozla indüklenen insülin salınımını ve insülin gen ekspresyonunu bozmaktadır. Beta hücreleri daha fazla çalışmak durumunda kalırlar ve durum beta hücre apoptozisini indükler, beta hücre kütlesi azalır ve sonuçta Tip 2 diyabet gelişir (46).

2.4.2.4. Tip 2 Diyabet Patogenezinde Lipid Desteği Hipotezi (Lipotoksiste)

Tip 2 diyabette yükselmiş olan lipid seviyeleride beta hücreleri üzerine lipotoksite oluşturarak insülin sekresyonunda yetersizlik oluşturabilir. Hiperlipidemi durumlarında beta hücrelerinde anormal lipid birikimi meydana gelir. Kronik birikim sonucunda beta hücre disfonksiyonu ve

opopitozis gelişir buna lipotoxitiy fenomeni denir (46). Obez kişilerde plazma serbest yağ asitleri düzeyi artmıştır. Plazma serbest yağ asitleri düzeylerindeki fizyolojik artışlar iskelet kası ve karaciğerde insülin direncini doza bağımlı olarak artırmaktadır. Obezite insülin etkisine dirençli olduğundan lipoprotein lipaz aktivitesinin az olduğu ve bunun sonucu portal dolaşım içine serbest yağ asitlerinin verilmesinde bir artış olduğu saptanmıştır. Serbest yağ asitleri, glikoneogenezde anahtar rol oynayan pirüvat karboksilaz ve fosfoenolpiruvat karboksikinaz enzim aktivitelerini uyarmaktadır. Ayrıca glukoz-6-fosfataz uyarısı ile karaciğerden glukoz çıkışı artmaktadır. Sonuçta hepatic glukoz üretimi ve çıkışı belirgin artmaktadır (57).

Bazı lipid türleri beta hücre üzerine toksikken bazıları koruyucudur. Örneğin palmitat toksik etki gösterirken oleat koruyucu etkiye sahiptir. VLDL ve LDL pro-apopitotik iken HDL koruyucudur (58).

2.4.2.5. Tip 2 Diyabet Patogenezinde Amiloid

Tip 1 diyabet klasik olarak otoimmünite ve pankreas inflamasyonu ile ilişkilidir. Tip 2 diyabet ise amiloid birikimi, fibrozis ve artmış beta hücre yıkımı ile karakterizedir. İnsanlarda, ratlarda amiloid birikimi beta hücre kaybına katkıda bulunur. Major biriken amiloid parçası islet amiloid polipeptiddir (45).

Pankreas beta hücreleri içindeki amiloid birikimlerinin Tip 2 diyabet patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmüştür. Hayvan modellerinde amiloid parçacıklarının toksik bir etkisinin olduğu ve hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalar da ise, amiloid içeren adacıklarda proinsülin mRNA azalmasının çok sınırlı düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu durum Tip 2 diyabet patogenezinde amiloidin büyük bir rol oynamadığını düşündürmektedir (57).

2.4.2.6. İnsülin Direnci, TNF-alfa, Leptin Adiponektin ve Sitokin İlişkisi

Yağ dokusu çeşitli sitokinlerin kaynağı olup bunların salınımı obezlerde artmış bulunur.

Obezlerde makrofajlardan salınan sitokin miktarı artmıştır. Salgılanan peptidler parakrin ve endokrin mekanizmalar ile karaciğer ve iskelet kasında enerji metabolizması, insülin duyarlılığı ve enerji alımını düzenlerler. Sitokinler çeşitli sinyaller ile beta hücre apoptozisini uyarıp beta hücre kitlesini azaltırlar. Ve sonuçta Tip 2 diyabet oluşumuna yol açarlar. Bir zaman sonra insülin salınımı azalır, sonuçta hücrenin otofajisi gerçekleşir (46). Obezitede yağ dokusunda TNF-alfa mRNA ekspresyonu 3 misli artmaktadır. TNF-alfa mRNA ve BKI-vücut yağ oranı arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir. TNF-alfa lipoprotein lipaz etkisini bloke

eder ve lipolizi uyarır. Lipoliz ile ortaya çıkan serbest yağ asitleri karaciğere ulaşarak hem glikoneogeneze katılarak hiperglisemiye, hem de hepatik lipaz aktivitesindeki artış ile hipertrigliseridemiye yol açmaktadır. TNF-alfa ile periferik glukoz kullanımı suprese olmaktadır. Adipositlerden salınan beta hücre sürveyini olumsuz etkiler (59). Adiponektin ise yine yağ hücresinde eksprese edilen ve TNF-alfa etkilerini bloke eden önemli bir adipositokindir. Adiponektin açlık insülin düzeyleri ile ters, insülin duyarlılığı ile doğru orantı gösterir. İnsülin direnci ortaya çıktığında adiponektin düzeylerinin azalmakta, adipöz doku kitlesi az olduğu durumlarda ise artmaktadır. Adiponektin uygulaması ile periferik glukoz alımının arttığı ve hepatik glukoz çıkışının azaldığı gözlenmiştir (60).

Adipositlerden salınan leptin micelerde otoimmün diabet gelişiminde etkilidir. Leptinin insülin sekresyonu üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiş. Beta hücre kaybı ve immün infiltrasyon pankreas adacık hücrelerinde metabolik stresin artışına ve inflamatuvar faktörlerin artımına neden olur. Glukotoksite sonucunda beta hücrelerinden IL-1 salınması artar (58).

2.4.3. Tip 2 Diyabet Gelişimi ve İncretinler

Tip 1 ve Tip 2 diyabetde beta hücre kaybı sonuçta artmış beta hücre apoptozu ile ilişkilidir. Terepatik yaklaşımlar beta hücre kaybını azaltmaya rejnerasyonunu arttırmayı amaçlamaktadır (61). Beta hücre döngüsü üzerine birçok faktör rol oynar. Örneğin gastrointestinal hormonlar, GLP-1, gastrin, kolesistokin beta hücrelerinin neogenezi, rejenerasyonu ve diferansiasyonu üzerinde etkilidir. Glukoincretin hormonlardan GIP ve GLP-1 intestinal endokrin hücrelerden salınır ve glukoz bağımlı insülin sekresyonu üzerine önemli etkileri bulunur (62). Radioimmunoassay çalışmalarda intravenöz glukoz verilmesine nazaran oral glukoz verilmesiyle daha yüksek plazma insülin düzeylerinin oluştuğu doğrulanmıştır. İşte bu yüzden enteral gıda alımını takiben insülin sekresyonunun artıran maddelere incretin denilmektedir (63). GIP, GLP-1 iki hormonunda uzun dönemde prekürsör hücrelerden beta hücre diferensiasyonunda, beta hücre proliferasyonunda ve apoptozisin önlenmesinde önemli rolleri vardır (62). Gastrik inhibitör polipeptid (GIP) İlk olarak saptanan incretin duodenumdan salgılanan gastrik inhibitör peptiddir. 42 aminoasitten ibaret glukagon ailesinin üyesi olan bir polipeptiddir. Glukagon ailesi üyeleri olan hormonlarda özellikle molekülün NH₂ terminal kısmında yapısal benzerlikler mevcuttur. GIP gastrointestinal sisteminde yoğun olarak duodenum ve jejunumdan sekrete edilir. GIP sekresyonu karbobidrat, lipid ve proteini içeren gıda alımından sonra stimüle olur. Bu nedenle gıda alımına paralel olarak plazma konsantrasyonu 10-20 katlık bir artış gösterir. GIP'in insülin

sekresyonunu artırması, ancak glukoz seviyelerinin yüksek olduğunda ortaya çıkar. Diğer bir deyişle glukozu bağımlı insülinotropik etkiye sahiptir (64).

GIP, pankreas beta hücrelerindeki reseptörüne bağlanınca c-AMP seviyelerinde artışa neden olur. C-AMP artışı da hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırarak sonuçta insülin içeren sekretuvar granüllerin ekzositozisi ile insülin dolaşıma geçer. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) , bilinen en potent insülin salgılatıcı ajandır. GLP-1, glukagonu kodlayan genin bir ürünüdür. Bu glukagon geni pankreas alfa hücrelerinde bulunduğu gibi GİS'in özellikle kolon ve ileumdaki intestinal mukozanın L hücrelerinde de saptanmıştır (65).

GLP-1'in insülotropik aktivitesi, glukoz bağımlıdır. Glukoz varlığında, pankreas beta hücresinde bulunan spesifik reseptörüne bağlanır (66). GLP-1, glukozu bağımlı bir şekilde insülin sekresyonunu stimüle ederken, yine glukozu bağımlı bir şekilde glukagon sekresyonunu inhibe etmektedir. Mide boşalmasını geciktirirken, iştahı azaltmaktadır. GLP-1 gasrointestinal sekresyon ve motiliteyi inhibe ederek, gastrik boşalmayı geciktirir (63,68).

Aynı zamanda GLP-1'in ekzokrin pankreas hücrelerinde ve pankreas kanallarında artışa yol açtığı gösterilmiştir. GLP-1 stem/progenitör hücrelerin endokrin fenotipe dönüşümünü stimüle etmektedir. Hücre kültürlerinde GLP-1 agonistleri verilmesiyle duktal ve egzokrin pankreas kanserli hücrelerin adacık hormonları ürettiği görülmüştür.

GLP-1, insülin gen transkripsiyonu, glukokinaz ve GLUT-2'nin up regülasyonu ve insülin sentez ve sekresyonunun tüm basamaklarını stimüle eder(65).GLP-1 agonistlerinin hayvan modellerinde Pdx-1 ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür. Pdx-1, GLP-1'e cevap olarak salınan insülinin ekspresyonunu düzenlemektedir. Pdx-1 pankreasın gelişiminde önemli olup homozigot mutasyonu pankreas agenezisine yol açmaktadır. Pdx-1 beta hücrelerinde de eksprese edilmekle birlikte insülin, glukokinaz, GLUT-2, adacık amiloid polipeptit gibi beta hücresine spesifik genlerin ekspresyonunda aktive edici bir transkripsiyon faktörü gibi işlev görmektedir (68).

GLP-1'in etkisinin, beta hücre proliferasyonu ve adacık hücrelerinin yaşam süresine etkisi vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, beta hücrelerinde apoptozisi ile proliferasyon arasındaki dengeyi sağladığı da gösterilmiştir. GLP-1 pankreas beta hücre proliferasyonunu artırırken bununla birlikte apoptozisi önlediği gösterilmiştir (69).

GLP-1'in yarı ömrü yaklaşık 5 dakika ve metabolik klerensi 12-13 dakikadır. Hem GIP ve hem de GLP-1, dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) tarafından büyük oranda ve hızla metabolize edilmektedir. GLP-1'in DPP-IV tarafından yıkılması ve inaktive olmasından yola çıkarak DPP-IV inhibitör tedavileri geliştirilmiş bu sayede ekzojen veya endojen GLP-1 aktivitesinin devam etmesi ve etkisinin artması sağlanmıştır. Bu tedavinin avantajları oral

uygulanması ile kullanım kolaylığı, yan etki oranının çok az olması ve hipoglisemiye neden olmamasıdır (70). DPP-IV inhibitörleri GLP-1 ve GIP gibi inkretin hormonların inaktivasyonunu önleyerek veya yavaşlatarak etkinlik gösterirler. GLP-1 reseptör agonistlerine benzer şekilde özellikle postprandiyal hiperglisemiye ve de APG seviyelerini düşürürler. Yapılan çalışmalarda GIS yan etkilerinin düşük olduğu, fakat iştahı azaltmadığından kilo kaybı sağlamadığı saptanmıştır (64). Gastrin GİS hormonlarından biri olup inkretin aktiviteye sahiptir.101 AA'li preprogastrin şeklinde sentezlenir. Sentezlendiğinde inaktiftir ve aktive olabilmesi için deaminaz enzimine ihtiyaç duyar.14 aminoasitten oluşana mini gastrin (G14), 17 aminoasitten oluşana küçük gastrin (G17), 34 aminoasitten oluşana büyük gastrin (G34) adı verilir. Fizyolojik olarak en önemlisi antrumdaki G hücrelerinden salgılanan küçük gastrindir. Gastrinin karboksi terminali esas etkisinden sorumludur. Karboksi terminal tetrapeptid(gastrin tetrapeptid) bütün etkileri gösterir. Gastrointestinal gastrinin %90'ı gastrik antrumda bulunur. Geri kalanı duodenumdadır. Gastrinin ortalama açlık serum düzeyi 10-50 pmol/L'dir. Kısmen sindirilmiş proteinler antrumdan gastrin salgılatır. G17'nin yarılanma ömrü 3-6 dakikadır. Antrumun asidifikasyonu gastrin salgılanmasını azaltır. PH 2. 5 altına indiğinde belirgin inhibisyon, pH 1'de tam inhibisyon oluşur. Sekretin, glukagon, VIP, GIP, kalsitonin ve somatostatin gastrin salgılanmasını inhibe eder (71).

Gastrinin esas fonksiyonu parietal hücrelerden HCl sekresyonunu uyarmasıdır. Besinler iyice karışıp, kimus halinde pilor bölgesine dolunca bunların baskısı ve içlerindeki maddelerin uyarıcı etkisiyle pilor bölgesindeki gastrin hücrelerinden gastrin hormonu salgılanır. Gastrin hormonu kana karışır ve kan yoluyla midenin salgı bezlerine ulaşarak mide enzimlerinin bol miktarda salgılanmasını sağlar. Gastrin mide, ince bağırsak, kolon ve pankreas için trofik bir maddedir. Gastrinin diğer biyolojik etkileri; mide, pankreas, karaciğer, duodenumda su ve elektrolit sekresyonunun uyarılması, mide, inde bağırsak ve pankreasda kan akımının uyarılması, keza insülin ve kalsitonin salınmasının da uyarılmasıdır (72).

Gastrin seviyesi oral glukoz ve besin alımından sonra yükseliş gösterir. Exojen gastrin verilmesinden sonra serumda insülin seviyelerinin arttığı görülür. İnsülin hipoglisemisinde de glikoz enjeksiyonu sonrasında salınımı artar. Mukoza hücre DNA, RNA ve protein salgısını artırarak mide mukozası ve pankreasta trofik etki yapar (73).

2.5.Pankreas Hücre Diferansiasyonu

Gebelik sırasında hem fetüsün hem annenin metabolik aktivitesindeki artışına paralel olarak beta hücre kitlesinde artış olur. Beta hücre kitlesindeki artış replikasyon ve hücre boyutunda artışla sağlanır, fakat beta hücre neogenezi mekanizması net değildir. Gebelikte prolaktin ve plasental laktojenin bunu sağladığı tahmin edilmektedir. Beta hücre kitlesi doğumdan sonra normal seviyelerine döndüğü görülmüş. Hangi mekanizmanın doğum sonrası beta hücre apoptozisini kontrol ettiği bilinmemektedir (74). Ada gelişimi erken postnatal peryotta durmasına rağmen; büyümesi ve ada kitlesinin devamlılığının bazı düzenleyicilerin kontrolü altında olduğu bilinmektedir. Postnatal beta hücre gelişimi kompleks olup birçok değişik mekanizma ile sağlanır. Örneğin replikasyon, neogenezis, transdiferansiasyon gibi (75).

Tip 1diyabetli hastalarda beta adacık hücre fonksiyonları tama yakın bozulmuştur ve insulin sekresyonunda mutlak azalma söz konusudur. Tip 1 diyabetin küratif tedavisi pankreatik beta hücrelerinin replasmanıdır. Beta hücre replasmanı başlıca iki şekilde yapılabilmektedir. Pankreas transplantasyonu veya beta adacık hücre transplantasyonu. Pankreas adacık hücre nakli çalışmalarında karşılaşılan sorunlardan biri ve belkide en önemlisi yeterli fonksiyonel doku elde edilememesidir. Bu sorun birçok araştırmacıyı erişkin pankreasında rejenerasyon ve diferansiasyon yollarını araştırmaya yöneltmiştir. Bu çalışmalar kök hücrelerden insulin salgılayan hücre elde edilmesi üzerinde yoğunlaşmıştır (76).

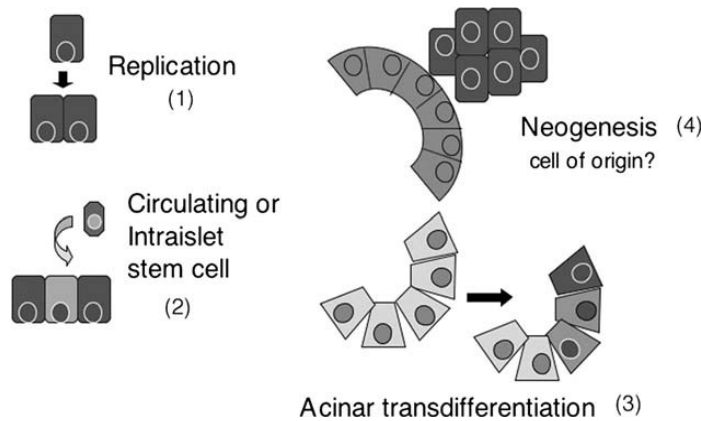
2.5.1.Pankreatik Asinoduktuler Hücrelerin Diferansiasyonu

Metaplazi aynı embryonik kökenden gelen farklılaşmış hücrelerden oluşan bir organda matür bir hücre grubunun bir diğer matür hücre grubu tarafından replase edilmesi olarak tanımlanır. Dokularda metaplazi çeşitli hücresel mekanizmalarla gelişebilir. Bu mekanizmalar kısaca; normalde düşük miktarlarda bulunan farklılaşmış hücrelerin selektif genişlemesi; yerel dokuya özgü kök hücrelerin yeniden farklılaşması ve gerçek transdiferansiasyon denilen bir matür hücrenin diğer bir matür hücreye dönüşmesidir. Transdiferansiasyonda ya direkt olarak matür hücre diğerine dönüşür ya da matür hücre önce daha az diferansiye olan ara hücreye dönüşür ve sonra bu hücreler tekrar diferansiye olarak diğer matür hücreye farklılaşırlar (77). Beta hücre transdiferansiasyonu pankreas ekzokrin hücrelerinden pankreas endokrin hücrelerine dönüşümü ifade eder. Pankreas dokusu endoderm kökenli ana hücreden farklılaşan üç matür hücre grubundan oluşur. Bunlar kabaca iki grupta toplanır: egzokrin ve endokrin hücreler. Egzokrin hücrelerin esasını asiner hücreler oluşturur. Duktal hücreler yine ekzokrin grupta yer almakla birlikte diferansiasyon özellikleri açısından asiner hücrelerden

farklılık gösterirler. Endokrin hücreler ise salgıladıkları hormona göre farklı adlandırılmakla birlikte çoğunlukla adacıklar halinde yer alırlar (78).

Pankreas kanseri ya da kronik pankreatit gibi patolojik durumlarda pankreas dokusunda metaplazi sık görülen bir durumdur. Pankreas asiner hücrelerin çoğunlukta olduğu bir yapıdan duktal hücrelerin baskın olduğu bir yapıya dönüşür. Bu dönüşüm ya normal duktal hücrelerin çoğalarak dışa büyümesi ile ya da pankreas dokusu içerisinde sessiz duran pankreatik kök hücrelerin aktivasyonu ya da matür hücrelerin transdiferansiasyonu ile gerçekleşir. Sonuncusu en sık olarak asiner hücrelerin duktal hücrelere dönüşmesi (asinoduktüler metaplazi) gelişebilir (79).

Asiner hücrelerin in vitro kültürü sonucu asinoduktüler metaplazi geliştiği gösterilmiştir. Uygun kültür ortamında asiner hücreler karakteristik özelliklerini yitirirken ortamda duktal hücre karakterinde hücreler ortaya çıkmaktadır (80). Asinoduktüler hücrelerin fakültatif kök hücre olabilecekleri ileri sürülmüştür. Parsiyel (%90) pankreatektomimodelinde ratlarda asiner hücrelerin rejenerasyon odakları denilen alanlarda zamanla asinoduktüler hücrelere dönüştükleri gösterilmiştir. Yine aynı modelde duktal hücrelerin embriyonik gelişimi izleyerek tubuler kompleksler adı verilen duktüler hücrelere ve adacık hücrelerine dönüştükleri gösterilmiştir (81).



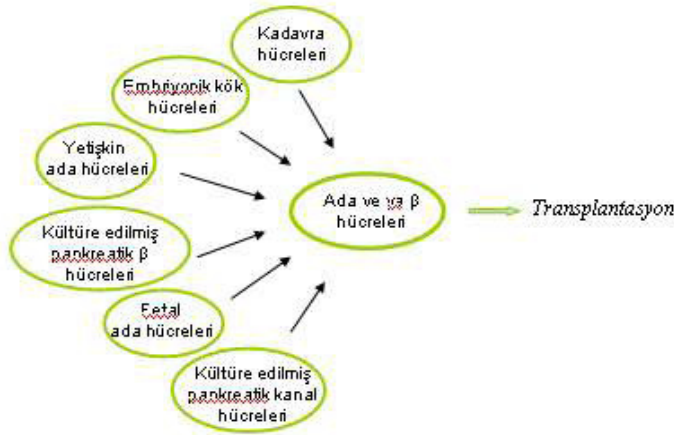
Şekil 4:Yeni beta hücre oluşum mekanizmaları: (82).

2.5.2.Pankreatik Kök Hücre Kaynakları

Doğumun ve çocukluğun ardından, ada hücrelerinin kaynağı henüz açıklanamamıştır. Diyabet tedavisine ilişkin birçok yol üzerinde çalışılmaktadır. Bu tedavilerin tabanında insulin salgılayan beta hücrelerinin yerine konması yatmaktadır ve beta hücrelerinin kaynağı ve elde edilme yollarına ilişkin çeşitli görüş ve çalışmalar bulunmaktadır.

Bazı araştırmacılar ada kök hücrelerine benzer hücrelerin pankreas kanalında bulunabileceğini düşünmektedirler. Diğer bir grup araştırmacı ise kanal hücrelerinin ada prekürsör hücrelerine farkanabileceğini düşünmektedir.

Araştırmalar içerisinde izole edilip kültüre edilen kök hücrelerin ya da yetişkin veya fetal pankreas dokusundan elde edilen ada prekürsör hücrelerinin kullanımına ilişkin yaklaşımlar bulunmaktadır (83).



Şekil 5. Transplantasyon için kullanılan adacık ya da beta hücre kaynakları (83).

2.6.Proton Pompa İnhibitörleri

Proton pompa inhibitörleri (PPI) ilk kez 1980'li yılların sonlarına doğru tanımlanmıştır. Gastrik asitle ilişkili hastalıkların tedavisinde çok sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (84). Proton pompa inhibitörleri H^+ , K^+ -adenozintrifosfataz antagonisti ilaçlardır. Asit salınımını çok güçlü şekilde inhibe ederler. Paryetal hücreden asit sekresyonu yemek uyarıcı ve gastrin, histamin, pitüiter adenilat siklaz aktive edici enzim, asetilkolin nöroendokrin yolları ile kontrol edilir (85).

2.6.1.Endikasyonları

1-Gastroözofagial reflü: Proton pompa inhibitörleri, noneroziv ve eroziv reflü hastalıklarının tedavisi ve komplikasyonlarında.

2-Peptik ülser: H. pylori'ye bağlı ülserler, nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlara bağlı ülserler, nonülser dispepsi, stres gastritlerinin profilaksisi

3-Üst gastrointestinal akut kanamaları

4-Zollinger-Ellison Sendromunda kullanılır (86).

Kısa dönem (< 12 hafta) yan etkiler bütün PPI'lerinde aynıdır. En sık görülen yan

etkiler, %1'den fazla fakat %5'den az başağrısı, diare, bulantı, karında şişkinlik, abdominal ağrı, konstipasyon ve baş dönmesidir. Yan etkiler genelde hafif, kendiliğinden geçen ve doz veya yaşa bağlı değildir. Daha az görülen yan etkiler, %1'den az insidansa sahip olup kardiovasküler etkiler (taşikardi, angina, çarpıntı), muskuloskeletal etkiler ve respiratuvar etkilerdir. Uzun süre asit supresyonunda tek potansiyel kaygı, normal seviyeye tedavi kesildikten 7 gün sonra dönen yükselmiş serum gastrin düzeyidir. Hipergastrinemi, gastrik karsinoid polipler veya gastrik veya kolon kanser gelişimine neden olan gastrikenterokromafin benzeri hücre hiperplazi gelişimine katkıda bulunur. Bu ratlarda görülmüş olup, insanlarda hiçbir vaka rapor edilmemiştir (87).

2.6.2.Farmakolojik Özellikler

Benzimidazol türevi olan omeprazol klinik olarak ilk kullanılan PPI'dir. Diğer benzimidazol içeren proton pompa inhibitörleri lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazoldür. Bu ajanlar iki heterosiklik yarım piridin ve benzimidazol metilsülfinil grubu aracılığı ile bir araya gelirler (86).

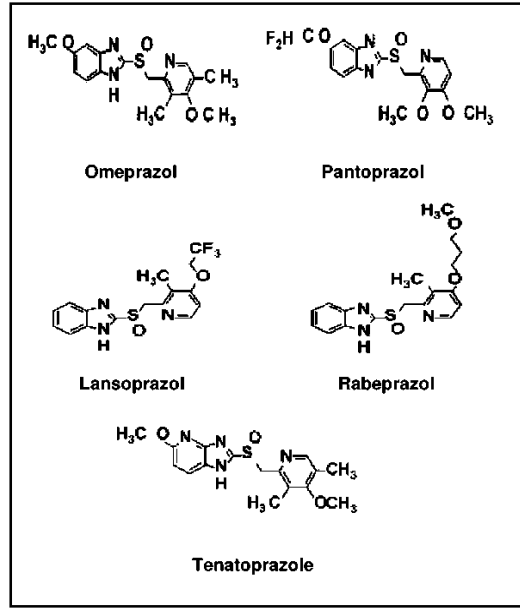
2.6.3.Farmakokinetik Özellikleri

PPI'ler paryetal hücelere ön ilaçlar şeklinde verilirler, bu formda hücre membranlarını geçebilirler. H^+ , K^+ -adenozintrifosfataz paryetal hücrelerin apikal membranında bulunur ve proton pompası olarakta adlandırılır. K^+ ile aktive olan bu ATPaz hücre içinde karbonik anhidraz reaksiyonu sonucu meydana gelen H^+ 'i mide lümenine pompalar. Paryetal hücre sekretuar kanaliküllerinin düşük pH'lı ortamında, iyon tuzağı mekanizmasıyla konsantre olurlar. Paryetal hücrelerin asidik ortamında tiofilik sulfenamid veya sulfenik asid bileşiklerine dönüşerek proton pompası molekülünün sistein rezidülerine bağlanarak irreversibl inhibisyon yapar. Tahmini olarak bazal asit salgısının %90'ını engellerler. Yeni proton pompası sentez edilene kadar salgı durur. Proton pompasının yarı ömrü ortalama 18 saattir (88).

Tablo 1: Sık Kullanılan PPI'lerinin Farmakokinetik Özellikleri

	Omeprazol	Lansoprazol	Rabeprazol	Pantoprazol
Biyoyararlanım (%)	30–40	80–85	52	77
Pik plazma konsantrasyonuna ulaşım süresi (saat)	0,5–3,5	1,7	1,0–2,0	1,1–3,1
Plazma yarılanma süresi(saat)	0,5–1,0	1,3–1,7	1,0–2,0	1,0–1,9
Proteine bağlanma(%)	95	97	96	98
idrarla atılım (%)	77	14–23	30–35	71–70

Bütün PPI'lerin plazma yarılanma ömürleri ortalama 1-2 saattir. Zayıf lipofilik yapıdadırlar. Bu grubun ilk üyesi omeprazol'dür. Omeprazol karaciğerde metabolize olur ve inaktif metabolitleri idrarla atılır (88).Proton pompası inhibitörleri bazal ve uyarılmış asit salgısını inhibe eder. Özellikle paryetal hücrenin yemekle uyarılmasından sonra çok etkilidir. Bu sebeple bu grup ilaçlar H2 reseptör blokörü ilaçlarla birlikte verilmemelidir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda omeprazol'ün farmakokinetiği bozulmaz, bu nedenle doz ayarlamasına gerek duyulmaz (89). Mide asid sekresyonunun proton pompa inhibitörleri ile inhibisyonu, pılör gastrin hücrelerinden salınan plasma gastrin konsantrasyonunu yükseltmektedir (90).Günlük 20 mg omeprazol dozu 24 saatin üzerinde asid sekresyonunun baskılanması için gereklidir (91). İnsanlarda omeprazolla uzun süreli çalışmalar (2-6 yıl) önemsiz değişiklikler oluştuğunu ve karsinoid tümör oluşmadığını göstermiştir (92).



Şekil 6: Bazı PPI'lerin farmakolojik yapıları

Bu gruptaki diğer ilaç olan pantoprazol, 5-difluoromethoxybenzimidazol-2-yl 3,4-dimethoxy-2-pyridylmethyl sulphoxide, aside bağlı gastrointestinal hastalıkların tedavisi için üretilmiş irreversibl bir proton pompa inhibitörüdür (93).

Birbirine sülfidril grubu ile bağlı benzimidazol ve piridin halkalarından oluşmuştur. Diğer proton pompa inhibitörlerinden farklı olarak pantoprazol midede sitoprotektif etkide yapar. Bu etkiyi muhtemelen mide mukozasında mukus, prostaglandin ve sülfhidril bileşiklerinin sentezini artırarak yapar (94).

Pantoprazol oral alımdan sonra hızla absorbe olur, 40 mg enterik kaplı tabletin pik plazma konsantrasyonu 1,1-3,1 mg/L'dir. Oral biyoyararlanımı %77'dir. Biyoyararlanımda besinlerin etkisi yoktur. Oral olarak günde tek doz 40 mg enterik kaplı tablet verilir. Renal yetmezlik ve yaşlılarda etki süresi değişmez. Pantoprazol'ün karaciğerde sitokrom P450 sistemine bağımlılığı diğer ilaçlara göre azdır. Bu nedenle herhangi bir ilaçla etkileşimi bildirilmemiştir (95).

2.6.4. Yan Etkileri

PPI'ler genel olarak çok iyi tolere edilirler. Yan etki sıklığı plasebo ile benzer düzeydedir ve %5'in altındadır. Yan etki türü ve sıklığı H₂ reseptör blokörlerinde görülenlere benzer. En

yaygın yan etkiler baş ağrısı, diyare, karın ağrısı ve bulantıdır. Diyare dışındakiler tedavi süresi, yaş ve dozajla ilişkili görülmemektedir. Diyare asit supresyonu ve buna bağlı barsaklarda bulunan bakteriyel içerikteki değişikliklerle ilişkili olduğu görülmektedir. Bununla birlikte diyare sıklığı %5'in altındadır ve bu etki dozaj ve yaşla ilişkilidir (96).

Eski ajanlarda (Omeprazol ve Lansoprazol) kısa süreli kullanımda (12 haftadan kısa) güvenliğin son derece iyi olduğu gösterilmiştir. Rabeprazol ve pantoprazol gibi yeni ajanlarda da güvenliğin eski ajanlardaki gibi olduğu gösterilmiştir (97).

PPI'ler hipersensitivite reaksiyonu gelişme anemnezi olanlarda kontrendikedir. Bunun dışında şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Gebelikte kullanımda omeprazol C kategorisinde yer almaktadır, diğer PPI'ler B kategorisinde yer alırlar. PPI'lerin süt veren annelerde kullanımı önerilmemektedir (98). Farelerde yapılan uzun dönem çalışmalarda gastrik enterokromoffin hücre hiperplazisi ve karsinoid tümör oluşumu gözlenmiştir (88).

2.6.5.İlaç Etkileşimleri

PPI'ler mide pH'sının artmasına neden olan önemli ajanlardır. Böylelikle zayıf asit ve baz yapısındaki ilaçların absorpsiyonunu değiştirebilirler. Griseofulvin, ketokonazol, itrakonazol, demir preparatları, vitamin B12, sefpodoksim, enoksasin gibi zayıf baz ve aside ihtiyacı olan ajanların emilimini azaltırlar. Bu ilaçların birlikte kullanılması gereken durumlarda tedavinin yetersiz kalmaması için bu durum göz önünde tutularak dikkatli olunmalıdır (88).

PPI'ler değişen derecelerde karaciğerde sitokrom P450 sisteminde metabolize olurlar, bu nedenle sitokrom P450 sistemini inhibe ya da stimüle eden ilaçlar PPI'lerin metabolizmasını değiştirirler. Omeprazol sitokrom P450'nin aktivitesini önemli düzeyde değiştirebilmektedir. Diğer proton pompa inhibitörleri daha az miktarda bu özelliğe sahiptir (97).

Tablo 2: Diğer İlaçlarla PPI'lerin Etkileşimi (97).

İlaç	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Karbamazepin	Metabolizma-	Bilinmiyor	Etkisiz	Bilinmiyor
Diazepam	Metabolizma-	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
Digoxin	Emilim+	Bilinmiyor	Emilim +	Emilim +
Ketokonazol	Emilim -	Emilim -	Bilinmiyor	Emilim -
Metotreksat	Renal atılım -	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Nifedipin	Emilim +	Bilinmiyor	Emilim +	Bilinmiyor
Oral kantraseptifler	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Bilinmiyor
Fenitoin	Metabolizma -	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
Warfarin	Metabolizma -	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
Teofilin	Etkisiz	Metabolizma+	Etkisiz	Etkisiz

2.6.6.Doç Önerisi

PPI'ler mide sıvısı ile karşılaştıkları takdirde inaktif olurlar. Bu nedenle omeprazol ve lansoprazol gecikmeli salımlı jelatin kapsülün bulunduğu enterik kaplı granüller şeklinde verilir. Rabeprazol ve pantoprazol ise enterik kaplı tabletler şeklinde kullanılır. Omeprazol için önerilen doz değişik durumlarda 10, 20 ve 40 mg lansoprazol için 15 ve 30 mg şeklindedir. Rabeprazol 20mg, pantoprazol 40 mg verilmesi önerilir. Bu iki ajanda çiğnemen, ezilmeden yutulmalı. Yaşlılarda, böbrek yetmezliği olanlarda ve orta derecede karaciğer bozukluğu olanlarda PPI'lerde doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur. Lansoprazol, rabeprazol ve pantoprazol şiddetli karaciğer bozukluğu olanlarda dikkatle kullanılmalı (97).

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmaya YYÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Yan Dal Polikliniklerine epigastrik ağrı şikayetleri nedeniyle başvuran 18 yaş üstü yetişkin kadın - erkek Tip1 DM, 10 yıl ve üzeri insülin kullanan ve kullanmayan Tip 2 DM ve diyabetik olmayan ve proton pompa inhibitörü kullanma endikasyonu olan hastalar dahil edildi. Tedavi endikasyonları prospektüs bilgisi dahilinde konuldu. Herhangi bir nedenle 4 hafta tamamlanmadan ilacı kesen hastalar çalışma kapsamından çıkarıldı. Çalışmamız Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) İlaç Araştırmaları Etik Kurulunun 08.01.2010 tarihinde yapmış olduğu toplantıda 03 karar sayısı ile kabul edilmiştir.

Tanımlanan kriterlere uygun 79 hasta gözlemsel olarak takip edilmek üzere çalışmamıza alındı. Hastaların tedavi öncesi ve 4 haftalık proton pompa inhibitörü tedavisi sonrasında HbA1c, Açlık kan glukozu, İnsülin, C-peptid, Proinsülin ve Kilo değerlerine bakıldı. Hormonlar, Biyokimya laboratuvarındaki Abbott Architect İ4000 hormon cihazı kullanılarak çalışıldı. Proinsülin Isocomp-I RİA ölçüm cihazı ile manuel olarak ölçüldü. Çalışmanın sonuçları hazırlanan formlardan, SPSS 15 bilgisayar istatistik çalışma programı ortamına alınarak istatistik analizi yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında paired t testi, değişkenler arasındaki korelasyonun analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirmek için, HOMA- IR ve HOMA- B formülü kullanıldı (99).

$$\text{HOMA1-IR} = (\text{FPI} \times \text{FPG}) / 22.5$$

$$\text{HOMA1-\%B} = (20 \times \text{FPI}) / (\text{FPG} - 3.5)$$

FPI (Fasting plasma insulin, mU/l)

FPG (Fasting plasma glukoz, mmol/l)

Sonuçlar; ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi ve $p < 0.05$ olması durumu istatistiksel farklılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tüm Hastaların Tedavi Öncesi Sonrası Değişimleri

Çalışmamızda hastanemiz İç Hastalıkları ve Yan Dal Polikliniklerine epigastrik ağrı nedeni ile başvuran ve 4 hafta süresince proton pompa inhibitörü başlama endikasyonu olan toplam diyabetik ya da diyabeti olmayan 79 hasta, tedavi öncesi ve tedavi sonrası Kilo, AKŞ, C-peptid, İnsülin, HbA1c, Proinsülin düzeyleri gözlemlendi. Hastaların 17'sine *Helicobacter pylori* eradikasyonu, 17'sine dispepsi, 11'ine gastrit, 34'üne gastroözefagial reflü nedeniyle proton pompa inhibitörü tedavisi verildi. Hastalardan 13'ü kalsiyum kanal blokörü, 8'i statin, 17'si anjiyotensin-konverting enzim inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör blokerleri, 9'u asetilsalisiklik asid, 6'sı budesonid+formoterol, 5'i salbutamol, 5'i beta bloker, 4'ü furasemide, 2'si doksazosin, 6'sı non steroid anti inflamatuvar ilaç, 1'propiltiourasil, 1'i levotiroksin kullanıyordu.

Hastaların 18'sinde Tip 2 DM vardı ve insülin kullanıyorlardı. İnsülin kullanmayan 17 Tip 2 DM hastası mevcuttu. Bu hastaların hepsi 10 yıl veya daha uzun süredir diyabetikti. Hastaların 38'inde diyabet yoktu ve 6 hasta ise Tip 1 diyabetikti.

Hastalar, kadın, erkek, diyabeti olmayan, Tip 1 diyabetik, sadece oral antidiyabetik kullanan Tip 2 diyabetik ve insülin kullanan Tip 2 diyabetik olarak sınıflandırıldı. Ayrıca insülin kullanmayan Tip 2 diyabetik ve normal bireylerle, insülin kullanan Tip 2 diyabetik ve Tip 1 diyabetikler iki grup halinde incelendi.

Hastalardan 79'unun tedavi öncesi ve sonrası akş değerleri ve insülin düzeyleri ölçülebildi. 79 hastanın tedavi öncesi, 78 hastanın tedavi sonrası c-peptid düzeyi ölçülebildi. 76 hastanın tedavi öncesi HbA1c ve 77 hastanın tedavi sonrası HbA1c yüzdesi ölçülebildi. 74 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası proinsülin düzeyi ölçülebildi. 41 hastanın tedavi öncesi ve sonrası kilo değeri ölçülebildi. Olguların ortalama yaşı $47,87 \pm 16,96$ (18-73) olarak saptandı. Tedavi sonrası AKŞ, HbA1c ve HOMA-IR'deki düşüş ile c-peptid ve HOMA-B, kilo'daki artış anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$ $p = 0,024$, $p = 0,001$; $p = 0,002$, $p = 0,001$, $p < 0,001$). Çalışmamıza alınan 79 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan biyokimyasal parametreleri ve kilo ölçümlerinin ortalamaları ve p değerleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerleri

	N	T.Ö ORTALAMA $\pm$ SD	T.S ORTALAMA $\pm$ SD	P DEĞERİ
KİLO	41-41	73.22 $\pm$ 12.51	74.10 $\pm$ 12.55	p<0.001
AKŞ	79-79	120,76 $\pm$ 49,64	106,92 $\pm$ 35.42	p<0.001
HbA1c	76-77	6.20 $\pm$ 1.57	5.99 $\pm$ 1.29	P=0.024
C-peptid	79-78	2.53 $\pm$ 2.17	3.319 $\pm$ 3.58	P=0.002
İnsülin	79-79	10.18 $\pm$ 8.97	13.14 $\pm$ 18.80	P=0.078
proinsülin	74-74	14.18 $\pm$ 19.23	16.16 $\pm$ 23.69	P=0.245
Proinsülin/insülin	71-71	1,49 $\pm$ 1,53	1,60 $\pm$ 1,8	P=0,362
Proinsülin/c-peptid	71-70	7,16 $\pm$ 8,92	6,67 $\pm$ 9,18	P=0,656
İnsülin/c-peptid	79-78	10,40 $\pm$ 23,38	8,33 $\pm$ 16,55	P=0,215
HOMA IR	79-79	3,20 $\pm$ 3,68	0,121 $\pm$ 0,34	p<0.001
HOMA B	79-79	84,54 $\pm$ 77,33	159,77 $\pm$ 221,95	P=0.001

4.2.Gruplarda Tedavi Öncesi Sonrası Değişimler

Normal bireyler, insülin kullanmayan Tip 2 diyabetikler, insülin kullanan Tip 2 diyabetikler ve Tip1 diyabetik hastalar arasında tedavi öncesi ve sonrası değişimler aynı yöndeydi. Ancak her bir gruptaki hasta sayısı düştüğü için, bazı parametrelerdeki değişim istatistiksel olarak anlamını yitirdi. Kan şekeri ve HOMA-IR'deki düşüşler her grupta anlamını korudu.

4.2.1.Diyabetik Olmayan Hastalar

Diyabetik olmayan 38 hasta mevcuttu. Yaş ortalaması 40,79 $\pm$ 15,29 olarak bulundu.

Tedavi sonrası açlık kan şekerinde, HOMA-IR değerindeki düşüş, c-peptid ve HOMA-B değerindeki artış anlamlıydı (sırasıyla p=0,002, p<0,001,p=0,034,p=0,027).

Tablo 4: Normal Bireylerdeki Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler

	N	TÖ Ortalama±SD	TS Ortalama±SD	P değeri
Kilo	11	71,18±10,71	71,55±11,04	p=0,104
AKŞ	38	95,61±12,75	88,47±12,37	p=0,002
C-peptid	37	2,22±1,69	2,89±2,54	p=0,034
HbA1c	34	4,99±0,73	5,00±0,688	p=0,833
İnsülin	38	8,70±8,52	10,06±13,28	p=0,366
Proinsülin	35	17,43±24	19,39±29,64	p=0,566
Proinsülin/insülin	33	1,73±1,94	1,89±2,43	p=0,497
Proinsülin/c-peptid	32	5,41±6,20	4,88±4,38	p=0,415
İnsülin/c-peptid	37	3,72±1,42	3,43±1,59	p=0,141
HOMA-IR	38	2,10±2,24	0,08±0,25	P<0,001
HOMA-B	38	101,69±91,59	185,53±253,47	p=0,027

4.2.2. Tip 1 Diyabet Hastaları

Tip 1 diyabet grubunda 6 hasta mevcuttu. Tip 1 diyabet hastalarının yaş ortalaması 34,83±18,99 olarak bulundu. Tip 1 diyabet hastalarında sadece tedavi sonrası HOMA-IR değerinde anlamlı değişim bulundu (p=0,028). Tip 1 diyabet hastalarında c- peptid hafif artmış olmakla beraber fark anlamlı değildi (p=0,317).

4.2.3. İnsülin Kullanan Tip 2 Diyabet Hastaları

İnsülin kullanan 18 Tip 2 diyabet hastası mevcuttu. Yaş ortalamaları 57,28±12,83 olarak bulundu. Tedavi sonrası kilo, c-peptid, HOMA-B değerindeki artış, açlık kan şekerinde, HOMA-IR'deki düşüş anlamlıydı (sırasıyla p=0,001, p=0,037, p=0,045, p=0,026, p<0,001).

Tablo 5:İnsülin Kullanan Tip 2 Bireylerdeki Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler

	N	TÖ Ortalama±SD	TS Ortalama±SD	P değeri
Kilo	17	76,12±13,14	77,00±13,12	p=0,001
AKŞ	18	142,11±39,42	122,72±29,24	p=0,026
C-peptid	18	3,57±3,06	5,39±5,71	p=0,037
HbA1c	18	7,48±1,23	6,98±0,80	p=0,050
İnsülin	18	14,48±10,41	25,11±30,78	p=0,105
Proinsülin	16	13,55±13,81	15,44±16,40	p=0,242
Proinsülin/insülin	15	1,16±0,64	0,84±0,58	p=0,074
Proins/c-peptid	15	4,21±2,48	3,09±1,95	p=0,095
İnsülin/c-peptid	18	14,09±36,96	8,37±12,65	p=0,370
HOMA-IR	18	5,20±3,90	0,29±0,60	P<0,001
HOMA-B	18	73,38±49,23	172,24±212,87	p=0,045

4.2.4.İnsülin Kullanmayan Tip 2 Diyabet Hastaları

İnsülin kullanmayan 17 Tip 2 diyabet hastası mevcuttu. Hastaların yaş ortalaması 58,35±13,28 olarak bulundu. Tedavi sonrası kilo ve proinsülin/insülin oranındaki artış, açlık kan şekeri ve HOMA-IR'deki düşüş anlamlıydı (sırasıyla p=0,015, p=0,013, p=0,024, p<0,001).

Tablo 6:İnsülin Kullanmayan Tip 2 Bireylerdeki Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler

	N	TÖ Ortalama±SD	TS ortalama±SD	P değeri
Kilo	12	71,25±13,851	72,42±13,72	p=0,015
AKŞ	17	119,00±38,82	105,41±33,36	p=0,024
C-peptid	17	2,75±1,80	3,10±1,97	p=0,210
HbA1c	16	6,55±0,78	6,31±0,51	p=0,153
İnsülin	17	9,05±6,50	7,84±5,24	p=0,335
Proinsülin	17	11,95±11,76	14,63±18,85	p=0,204
Proinsülin/insülin	17	1,64±1,32	2,05±1,37	p=0,013
Proinsülin/c-peptid	17	5,28±4,73	5,28±4,20	p=0,994
İnsülin/c-peptid	17	7,12±14,84	3,24±2,50	p=0,238
HOMA-IR	17	2,68±2,43	0,05±0,05	P<0,001
HOMA-B	17	78,04±70,26	133,80±186,13	p=0,249

4.2.5.İnsülin Kullanmayan Hastalar

Hastaların 55 'i insülin kullanmıyordu. Hastaların 17'si insülin kullanmayan tip 2 diabet hastasıydı. Hastaların 38'inde diyabet yoktu. Tedavi sonrası insülin kullanmayan hastalarda kilo, C-peptid ve HOMA-B değerindeki artış, açlık kan şekeri ve HOMA-IR değerindeki düşüş anlamlıydı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,007$ $p=0,012$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Tablo 7: İnsülin Kullanmayan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler ve p Değerleri

	N	T.Ö ORTALAMA $\pm$ SD	T.S ORTALAMA $\pm$ SD	P DEĞERİ
Kilo	23-23	71,42 $\pm$ 12,93	72,23 $\pm$ 12,96	$p=0.001$
AKŞ	55-55	107,19 $\pm$ 32,87	96,74 $\pm$ 27,39	$p=0.001$
C-peptid	55-54	2,49 $\pm$ 1,87	3,04 $\pm$ 2,55	$p=0.007$
HbA1c	52-53	5,68 $\pm$ 1,32	5,53 $\pm$ 1,04	$p=0,120$
İnsülin	55-55	9,02 $\pm$ 7,86	9,43 $\pm$ 11,13	$p=0,702$
Proinsülin	51-51	16,03 $\pm$ 21,52	18,59 $\pm$ 26,79	$p=0,270$
Proinsülin/insülin	48-48	1,69 $\pm$ 1,72	1,93 $\pm$ 2,09	$p=0,146$
Proinsülin/c-peptid	48-47	5,74 $\pm$ 6,43	4,97 $\pm$ 4,254	$p=0,525$
İnsülin/c-peptid	55-54	7,41 $\pm$ 21,94	4,14 $\pm$ 6,50	$p=0,128$
HOMA-IR	55-55	2,46 $\pm$ 2,45	0,076 $\pm$ 0,21	$p<0.001$
HOMA-B	55-55	91,87 $\pm$ 84,27	163,07 $\pm$ 229,71	$p=0.012$

4.3.Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Hasta verileri, kadın- erkek, diyabeti olmayan, Tip 1 diyabetik, insülin kullanmayan Tip 2 diyabetik, insülin kullanan Tip 2 diyabetik ve insülin kullanan-kullanmayan olarak gruplandırılarak karşılaştırıldı.

4.3.1.Yaş

Yaş ortalaması Tip 1 diyabetiklerde en düşüktü ve Tip 2 insülin kullanmayan ($p=0,021$) ve Tip 2 insülin kullanan ($p=0,025$) diyabetiklere göre anlamlı düşüktü.

4.3.2.Vücut Ağırlığı

Kilo değerleri arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamakla birlikte başlangıçta en yüksek kilo ortalaması insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında bulundu. Tip 1 diyabetik olarak tek hastanın kilosu mevcut olduğundan diğer gruplar arasında tedavi sonrası en yüksek kilo artışı insülin kullanmayan Tip 2 diyabet hastalarında bulundu.

4.3.3.Açlık Kan Şekeri

Başlangıç açlık kan şekeri beklendiği gibi normal bireylerde, insülin kullanmayan Tip 2 diyabet, insülin kullanan Tip 2 diyabet ve Tip 1 diyabetiklere göre anlamlı düşüktü ($P=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). En yüksek açlık kan şekeri Tip 1 diyabetik hastalarında saptandı ve insülin kullanmayan Tip 2 diyabet hastalarına göre aradaki fark anlamlıydı. Açlık kan şekerlerinde düşme miktarı karşılaştırıldığında en fazla düşme insülin kullanan Tip 2 diyabetiklerdeydi.

4.3.4.C-Peptid

Başlangıç c-peptid düzeyi Tip 1 diyabet hastalarında, insülin kullanmayan Tip 2 diyabet insülin kullanan Tip 2 diyabet ve diyabetik olmayan hastalara göre anlamlı düşüktü. ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Tedavi sonrası insülin kullanan Tip 2 diyabet ve diyabetik olmayan hastalarda c-peptid düzeyinde anlamlı artış bulundu ($p=0,037$; $p=0,034$). Tedavi sonrası en yüksek artış insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında bulundu. Tedavi sonrası c-peptiddeki artış farkı, insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında Tip 1 diyabet grubuna göre anlamlıydı ($p=0,011$). Tip 1 diyabet hastalarında c-peptid hafif artmış olmakla beraber fark anlamlı değildi ($p=0,317$).

4.3.5.HbA1c

Başlangıç HbA1c düzeyi en yüksek olarak Tip 1 diabet hastalarında bulundu. Tedavi sonrası HbA1c düzeyinde hiçbir grupta anlamlı düşüş bulunmadı. Tedavi sonrası HbA1c deki en fazla düşüş insülin kullanan Tip 2 diabet hastalarında bulundu($p=0,050$). Tedavi sonrasında HbA1c yüzdesinde azalış farkı, insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında normal hasta grubuna göre anlamlı bulundu ($p=0,011$).

4.3.6.Açlık İnsülin

Başlangıç insülin düzeyi en düşük diyabet olmayan hastalarda bulundu. Tedavi sonrası grupların hiçbirisinde anlamlı insülin artışı olmadı. Tedavi sonrası en fazla insülin artışı insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında bulundu. İnsülindeki artış miktarı gruplar arasında farklı olmamakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı sınırına yaklaşan fark, insülin kullanan Tip 2 diyabet hastaları ile normal hastalar arasındaydı ($p=0,058$).

4.3.7.Proinsülin

Başlangıç proinsülin düzeyi en düşük Tip 1 diyabetik hastalarda bulundu. Proinsülin düzeylerinde tedavi sonrası hafif bir artış görülmekle birlikte, hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi sonrası en fazla proinsülin artışı insülin kullanmayan Tip 2 diyabet hastalarında bulundu.

4.3.8.Proinsülin/insülin

Başlangıç proinsülin/insülin oranı en düşük Tip 1 diyabet hasta grubunda bulundu. Tedavi sonrası en fazla artış, insülin kullanmayan Tip 2 diyabet hastalarındaydı ($p=0,013$). Tedavi sonrası proinsülin/insülin oranındaki artış miktarı, insülin kullanmayan Tip 2 diyabet hastalarında, insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarına göre anlamlı bulundu ($p=0,002$). Proinsülin/insülin oranı erkeklerde belirgin yüksekti ($p=0,039$). En fazla düşüş insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında görüldü.

4.3.9.Proinsülin/c-peptid

Başlangıç proinsülin/c-peptid oranı en yüksek Tip 1 diyabetik hastalarda bulundu. Tedavi sonrası hiç bir grupta anlamlı düşüş olmadı. En yüksek düşüş oranı insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında görüldü. İnsülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarındaki proinsülin /c-peptid düşüş farkı Tip 1 diyabet hastalarına göre anlamlı bulundu ($p=0,016$).

4.3.10.İnsülin/c-peptid

Başlangıç insülin /c peptid oranları en yüksek Tip 1 diyabetik hastalarda en düşük diyabetik olmayan hastalarda bulundu. Tedavi sonrası hiç bir grupta anlamlı düşüş olmadı. En yüksek düşüş oranı insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında görüldü.

4.3.11.HOMA-IR

Başlangıç HOMA IR değeri en yüksek Tip 1 diyabetik, en düşük diyabeti olmayan hastalarda bulundu. Tedavi sonrası tüm gruplarda HOMA-IR değerinde diyabeti olmayan hastalarda, Tip 1 diyabet hastalarında, insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında, insülin kullanmayan Tip 2 diyabet hastalarında anlamlı düşüş bulundu ($P<0,001$; $p=0,028$; $P<0,001$; $P<0,001$). HOMA IR değerindeki düşüş miktarı insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında, diyabeti olmayan hastalara ve insülin kullanmayan Tip 2 diyabet hastalarına göre anlamlı bulundu ($p<0,001$; $p=0,037$).

4.3.12.HOMA B

Başlangıç HOMA-B değeri en yüksek diyabeti olmayan hastalarda bulundu. Tedavi sonrasında HOMA-B değeri diyabeti olmayan hastalarda ve insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında anlamlı artış bulundu ($p=0,027$; $p=0,045$). En fazla HOMA-B de artış insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında görüldü.

Tablo 8: Gruplar Arası Karşılaştırmalara İlişkin p Değerleri

	Erkek/kadın	Normal-tip 2 without insulin	Normal-tip2 with insulin	Normal-tip 1*	Tip 2 without insulin – Tip 2 insulin	Tip 2 Without insulin – tip 1*	Tip 2 with insulin – Tip 1*	insulin + - insulin
Yaş	P=0,768	p<0,001	p<0,001	P=0,273	P=0,809	P=0,021	P=0,025	P=0,120
Kilo	P=0,579	P=0,990	P=0,308	P=0,559	P=0,345	P=0,789	P=0,722	P=0,231
AKŞ	P=0,972	P=0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,090	p=0,004	p=0,056	p<0,001
C-peptid	p=0,058	p=0,374	p=0,051	p<0,001	p=0,348	p<0,001	p=0,001	p=0,804
HbA1c	p=0,311	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,011	p=0,036	p=0,217	p<0,001
İnsülin	p=0,764	p=0,881	p=0,032	p=0,811	p=0,075	p=0,861	p=0,286	p=0,057
Proinsülin	p=0,080	p=0,391	p=0,561	p=0,003	p=0,722	p=0,005	p=0,003	p=0,175
Proins/insülin	p=0,039	p=0,873	p=0,274	p=0,009	p=0,203	p=0,030	p=0,073	p=0,075
proins/c-peptid	p=0,431	p=0,679	p=0,337	p=0,003	p=0,441	p=0,002	p=0,002	p=0,032
İnsülin/c-peptid	p=0,188	p=0,172	p=0,089	p<0,001	p=0,475	p=0,001	p=0,002	p=0,059
HOMA-IR	p=0,868	p=0,396	p<0,001	p=0,075	p=0,029	p=0,327	p=0,641	p=0,002
HOMA-B	p=0,668	p=0,349	p=0,226	p=0,002	p=0,821	p=0,021	p=0,046	p=0,163
Fark AKŞ	p=0,417	p=0,186	p=0,055	p=0,188	p=0,556	p=0,220	p=0,034	p=0,110
Fark c-peptid	p=0,380	p=0,559	p=0,085	p=0,820	p=0,100	p=1,000	p=0,011	p=0,119
Fark HbA1c	p=0,110	p=0,097	p=0,011	p=0,402	p=0,356	p=0,971	p=0,570	p=0,175
Fark insülin	p=0,988	p=0,284	p=0,058	p=0,411	p=0,078	p=0,182	p=0,594	p=0,010
Fark proinsülin	p=0,118	p=0,889	p=0,989	p=0,302	p=0,763	p=0,172	p=0,883	p=0,579
Fark kilo	p=0,756	p=0,100	p=0,103	p=0,086	p=0,504	p=0,219	p=0,083	p=0,588
Fark proins/ins	p=0,157	p=0,480	P=0,202	p=0,815	p=0,002	p=0,234	p=0,139	p=0,107
Fark proins/c-pep	p=0,702	p=0,633	p=0,563	p=0,018	p=0,338	p=0,050	p=0,016	p=0,615
Fark ins/c-pep	p=0,167	p=0,100	p=0,213	p=0,806	p=0,797	p=0,674	p=0,841	p=0,260
Fark HOMA-IR	p=0,742	p=0,339	p<0,001	p=0,055	p=0,037	p=0,294	p=0,641	p=0,003
Fark HOMA-B	p=0,398	p=0,657	p=0,809	p=0,245	p=0,514	p=0,944	p=0,072	p=0,769
*Mann-Withney U testi ile								

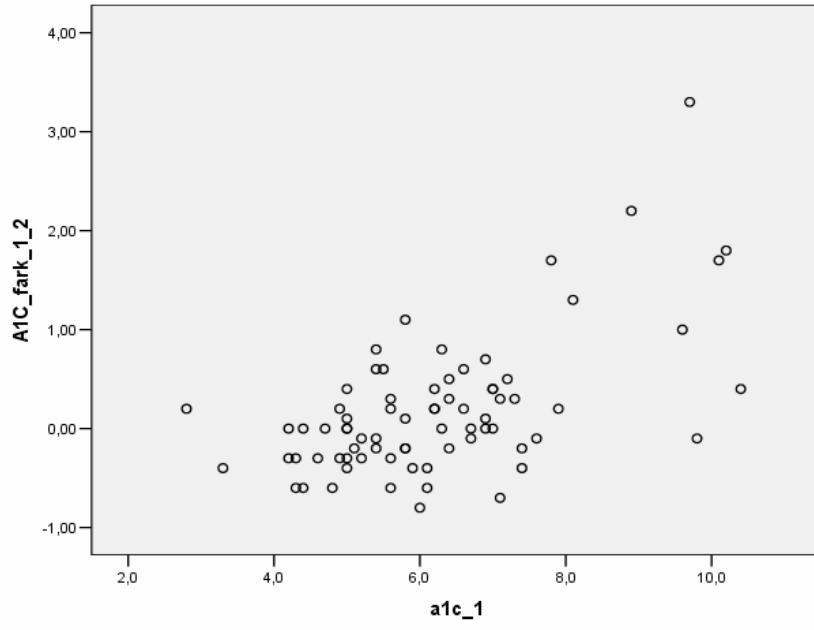
Tablo 9. Grupların Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerleri

	Kadın	Erkek	Normal	Tip1	Tip2 without Insulin	Tip2 with insulin	İnsulin yapmamış	İnsulin yapmış
YAŞ	47,42±17,39	48,58±16,54	40,79±15,29	34,83±18,99	58,35±13,28	57,28±12,83	46,08±16,78	52,16±16,88
Kilo TÖ	72,29±13,66	74,53±10,98	71,18±10,71	70	71,25±13,85	76,12±13,45	71,42±12,93	76,33±11,52
Kilo TS	73,13±13,62	75,47±11,12	71,55±11,05	73	72,42±13,72	77,00±13,13	72,23±12,96	77,33±11,49
AKŞ TÖ	120,92±55,05	120,52±40,73	95,61±12,75	221,00±92,81	119±38,82	142,11±39,43	107,19± 32,88	158,24±67,2
AKŞ TS	109,40±37,08	103,10±32,93	88,47±12,37	180,67±44,22	105,41±33,37	122,72±29,24	96,74±27,39	135,04±40,3
C-peptid TÖ	2,16±1,62	3,11±2,76	2,31±1,68	0,23±0,33	2,76±1,81	3,57±3,06	2,49±1,87	2,63±2,91
C-peptid TS	2,79±2,21	4,17±5,00	2,90±2,55	0,30±0,49	3,11±1,97	5,39±5,71	3,04±2,55	4,05±5,52
HbA1c TÖ	6,06±1,55	6,44±1,61	4,99±0,73	8,50±1,90	6,55±0,76	7,49±1,23	5,68±1,32	7,56±1,38
HbA1c TS	5,97±1,46	6,03±1,04	5,00±0,67	8,25±1,46	6,32±0,51	6,98±0,81	5,53±1,04	7,2±1,13
İnsulin TÖ	9,94±7,71	10,56±10,76	8,71±8,52	9,78±11,23	9,06±6,50	14,48±10,41	9,02±7,86	13,36±11,10
İnsulin TS	12,88±18,11	13,55±20,13	10,08±13,28	11,59±14,71	7,84±5,25	25,12±30,78	9,43±11,13	23,36±29,58
Proinsülin TÖ	11,04±16,41	19,07±22,38	17,43±24,70	3,23±1,26	11,95±11,76	13,55±13,81	16,03±21,52	9,17±9,65
Proinsülin TS	15,14±25,56	17,75±20,79	19,40±29,64	3,54±1,24	14,63±18,85	15,45±16,40	18,59±26,79	9,60±9,53
Proinsülin/insülin TÖ	1,20±1,35	1,97±1,71	1,73±1,94	0,59±0,42	1,65±1,32	1,16±0,65	1,69±1,72	0,97±0,64
Proinsülin/insülin TS	1,45±1,74	1,86±2,08	1,89±2,43	0,66±0,61	2,05±1,37	0,85±0,58	1,93±2,09	0,77±0,58
Proinsülin/c-peptid TÖ	6,51±8,45	8,24±9,71	6,10±7,27	25,74±15,11	5,28±4,74	4,22±2,48	5,74±6,43	10,77±12,86
Proinsülin/c-peptid TS	6,19±8,09	7,50±10,91	4,89±4,38	29,09±17,57	5,29±4,21	3,10±1,95	4,97±4,25	10,92±15,25
İnsülin/c-peptid TÖ	13,19±28,29	6,08±11,69	3,80±1,47	50,43±28,74	7,13±14,84	14,09±36,97	7,41±21,94	18,65±25,76
İnsülin/c-peptid TS	9,21±15,78	6,92±17,91	3,44±1,59	52,82±31,61	3,25±2,21	8,38±12,66	4,14±6,50	19,70±27,40
HOMA-IR TÖ	3,27±3,95	3,12±3,30	2,11±2,24	5,68±8,47	2,68±2,44	5,21±3,91	2,46±2,45	5,27±5,45
HOMA-IR TS	0,07±0,13	0,20±0,53	0,09±0,26	0,02±0,04	0,06±0,05	0,29±0,61	0,07±0,21	0,24±0,57
HOMA-B TÖ	81,52±52,83	89,24±105,54	101,69±91,59	27,91±22,40	78,04±70,26	73,39±49,23	91,87±84,27	64,30±49,93
HOMA-B TS	141,27±21626	188,44±231,11	185,54±253,48	32,82±29,52	133,80±186,14	172,25±212,87	163,07±229,71	150,67±204
Fark AKŞ	-11,52±30,25	-17,42±33,01	-7,13±13,12	-40,33±85,01	-13,59±22i43	-19,39±3371	-10,44±21,43	-23,19±48,81
Fark C-peptid	0,63±1,22	1,07±3,09	0,62±1,70	0,07±0,17	0,35±1,11	1,82±3,43	0,56±1,51	1,41±3,24
Fark HbA1c	-0,08±0,51	-0,35±0,91	0,01±0,40	-0,25±0,86	-0,23±0,61	-0,51±1,02	-0,11±0,53	-0,36±0,98
Fark İnsülin	2,94±15,32	2,99±14,05	1,38±9,26	1,81±4,08	-1,22±5i05	10,63±26,38	0,40±8,09	10,00±24,29
Fark Proinsülin	4,10±10,39	-1,31±19,03	1,96±20,06	2,39±20,81	2,68±8,31	1,90±6,23	2,55±16,83	0,42±4,10
Fark Kilo	0,83±1,20	0,94±0,90	0,36±0,67	3,00	1,17±1,40	0,88±0,86	0,80±1,13	1±1
Fark proinsülin/insülin	0,25±0,83	0,11±1,27	0,16±1,35	0,07±0,27	0,41±0i61	-0,31±0,63	0,23±1,13	-0,20±0,58
Fark prinsülin/c-peptid	-0,32±3,31	0,02±4,02	-0,52±3,59	3,35±3,58	0,01±3,86	-1,12±2,42	-0,32±3,61	0,15±3,49
Fark insülin/c-peptid	-3,98±18,25	0,85±6,44	-0,29±1,19	2,39±20,81	-3,88±13,05	-5,72±26,36	-3,28±16,06	1,04±11,29
Fark HOMA-IR	-3,19±3,92	-2,92±2,90	-2,02±2,02	-5,66±8,44	-2,63±2,44	-4,92±3,64	-2,38±2,32	-5,03±5,28
Fark HOMA-B	59,75±212,15	99,20±183±82	83,85±225,09	4,92±19,12	55,76±192,36	98,86±194,16	71±209	86,36±181,5

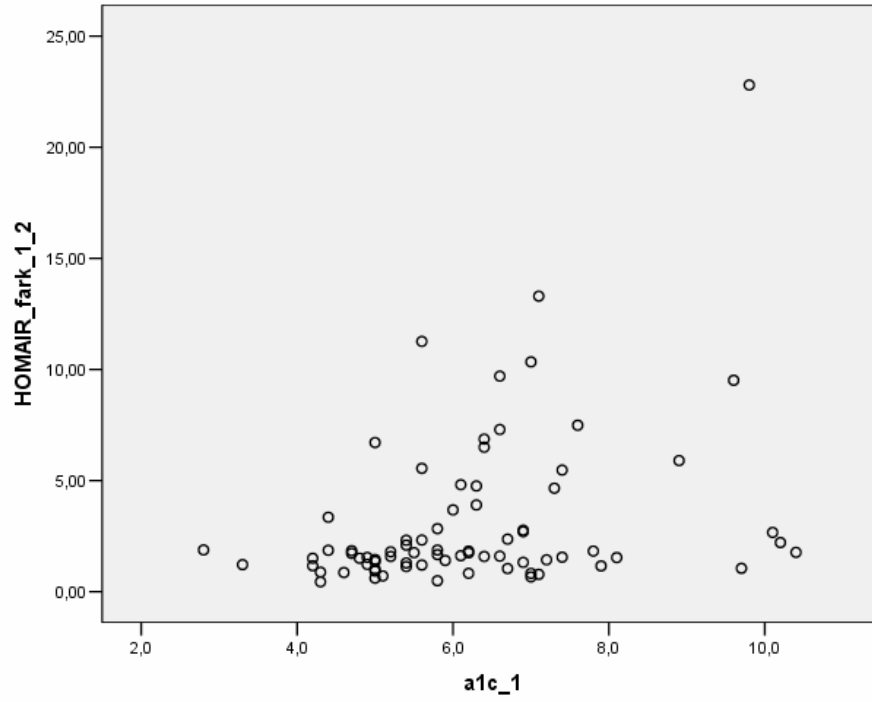
Tablo 10. Tüm Hasta Parametreleri Arası Anlamlı Korelasyonlar

AKŞ	İlişkili parametre	A1c	İns-cpep	HOMA IR	HOMAB	Fark akş	Fark kilo	F ins cpep	F HOMAI R	
	Kor.kats	0,706	0,411	0,474	-0,319*	-0.704	0,373	-0,247	-0,488	
	P değeri	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	P=0,004*	p<0.001*	0,016*	0,029*	p<0.001*	
C-peptid	İl.pmetr e	İnsülin	proin	yaş	Proins-cpep	İns-cpep	Homa ır	HOMAB	Fark cpep	F HOMA IR
	Kor.kats	0,498	0,412	0,410	-0,261	-0,321	0,313	0,387	0,375	-0,261
	P değeri	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	0,028*	0,004*	0,005*	p<0.001*	0,001*	0,020*
HbA1c	İl.pmetr e	Akş	yaş	Proins-cpep	İns cpep	homaır	homab	Fark a1c	Fark kilo	F homa ır
	Kor.kats	0,706	0,230	0,267	0,383	0,343	-0,263	-0,590	0,358	-0,356
	P değeri	p<0.001*	0,045*	0,028*	0,001*	0,002*	0,002*	p<0.001*	0,023*	0,002*
İnsülin	İl.pmetr e	Cpep	Proin	kilo	homaır	homab	Fark homa ır			
	Kor.kats	0,498	0,348	0,319	0,875	0,707	-0,856			
	P değeri	p<0.001*	0,002*	0,042*	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*			
Proinsül	İl.pmetr e	Cpep	insülin	Proins ins	Proins cpep	homab	Fark proins cpep			
	Kor.kats	0,412	0,348	0,662	0,393	0,499	-0,420			
	P değeri	p<0.001*	0,002	p<0.001*	0,001	p<0.001*	p<0.001*			
Kilo	İl.pmetr e	İnsülin	F prins	F ins cpep	F homa b					
	Kor.kats	0,319	0,340	0,339	0,0320					
	P değeri	0,042*	0,042*	0,033*	0,041*					
Yaş	İl.pmetr e	C pep	A1c	Prins cpep	İns cpep	Homa ır	F kilo	F homa ır		
	Kor.kats	0,410	0,230	-0,339	-0,237	0,242	0,313	-0,232		
	P değeri	p<0.001*	0,045*	0,004	0,036*	0,032*	0,046*	0,040*		
Pins-ins	İl.pmetr e	Proin	Proins cpep	İns cpep	F cpep	F proins cpep				
	Kor.kats	0,662	0,297	-0,251	0,504	-0,336				
	P değeri	p<0.001*	0,012*	0,035*	p<0.001*	0,004*				
Proins / c-pep	İl.pmetr e	C pep	A1c	Proin	yaş	Proins ins	İns cpep			
	Kor.kats	-0,261	0,267	0,393	-0,339	0,297	0,690			
	P değeri	0,028*	0,028*	0,001*	0,004**	0,012*	p<0.001*			
İnsulin / cpeptide	İl.pmetr e	Akş	C pep	A1c	Yaş	Proins ins	Proins cpep	Homa ır	F ins cpep	F homa ır
	Kor.kats	0,411	-0,321	0,383	-0,237	-0,251	0,690	0,340	-0,715	-0,363
	P değeri	p<0.001*	0,004*	0,001*	0,036*	0,035*	p<0.001*	0,042*	p<0.001*	0,001*
HOMA -IR	İl.pmetr e	Akş	cpep	A1c	insülin	Yaş	İns cpep	Homab	F ins	F in cpep
	Kor.kats	0,474	0,313	0,343	0,875	0,242	0,340	0,358	0,234	-0,292
	P değeri	p<0.001*	0,005*	0,002*	p<0.001*	0,032*	0,002*	0,001*	0,038*	0,010*

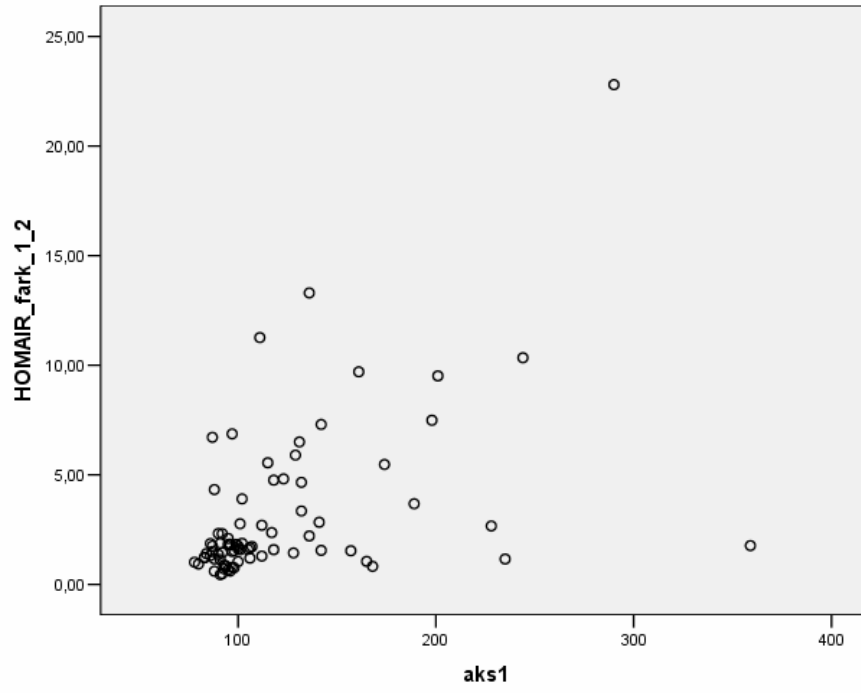
HOMA-B	İl.pmetr e	Akş	cpep	A1c	insülin	proins	Homa ır	F pro ins	F kilo	F homa ır
	Kor.kats	-0,319	0,387	-0,263	0,707	0,499	0,358	-0,406	-0,378	-0,342
	P değeri	0,004*	p<0.001*	0,022*	p<0.001*	p<0.001*	0,001*	p<0.001*	0,015*	0,002*
Fark AKŞ	İl.pmetr e	Akş	A1c							
	Kor.kats	-0,704	-0,344							
	P değeri	p<0.001*	0,002*							
F c-peptid	İl.pmetr e	C pep	F ins	F pro ins	F proins cpep	F homa b				
	Kor.kats	0,375	0,585	0,409	-0,400	0,391				
	P değeri	0,001*	p<0.001*	p<0.001*	0,001*	p<0.001*				
F HbA1c	İl.pmetr e	A1c								
	Kor.kats	-0,590								
	P değeri	p<0.001*								
F insülin	İl.pmetr e	Homa ır	F cpep	F homa b						
	Kor.kats	0,234	0,585	0,603						
	P değeri	0,038*	p<0.001*	p<0.001*						
Fark pro ins	İl.pmetr e	Homa b	F cpep	F proins ins						
	Kor.kats	-0,406	0,409	0,487						
	P değeri	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*						
Fark kilo	İl.pmetr e	A1c	yaş	Homa b						
	Kor.kats	0,358	0,313	-0,378						
	P değeri	0,023*	0,046*	0,015*						
F proins insulin	İl.pmetr e	F pro ins	F proins cpep	F homa b						
	Kor.kats	0,487	0,293	-0,306						
	P değeri	p<0.001*	0,014*	0,010*						
F proins/c-pep	İl.pmetr e	Proins	Proins	F cpep	F proins ins	F ins cpep				
	Kor.kats	-0,420	-0,336	-0,400	0,293	0,293				
	P değeri	p<0.001*	0,004*	0,001*	0,014*	0,014*				
F ins c pep	İl.pmetr e	Akş	kilo	İns cpep	Homa ır	F proins cpep	F homa ır			
	Kor.kats	-0,247	0,339	-0,715	-0,292	0,293	0,313			
	P değeri	0,029*	0,033*	p<0.001*	0,010*	0,014*	0,005*			
Fark hHOMA-B	İl.pmetr e	Akş	C pep	A1c	ins	yaş	İns cpep	Homa ır	Homa b	F ins cpep
	Kor.kats	-0,4888	-0,261	-0,356	-0,856	-0,232	-0,363	-0,996	-0,342	0,313
	P değeri	p<0.001*	0,020*	0,002*	p<0.001*	0,040*	0,001*	p<0.001*	0,002*	0,005*
F HOMA-B	İl.pmetr e	Kilo	F cpep	F ins	F proins ins					
	Kor.kats	0,320	0,391	0,603	-0,306					
	P değeri	0,041*	p<0.001*	p<0.001*	0,010*					



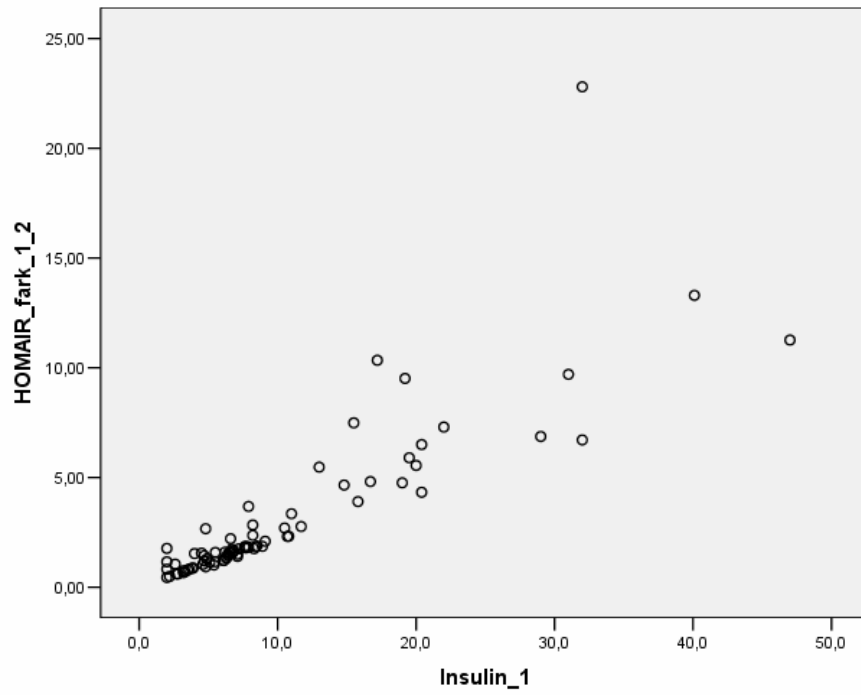
Şekil 7: Başlangıç HbA1c değerine göre, HbA1c’deki düşüş miktarları



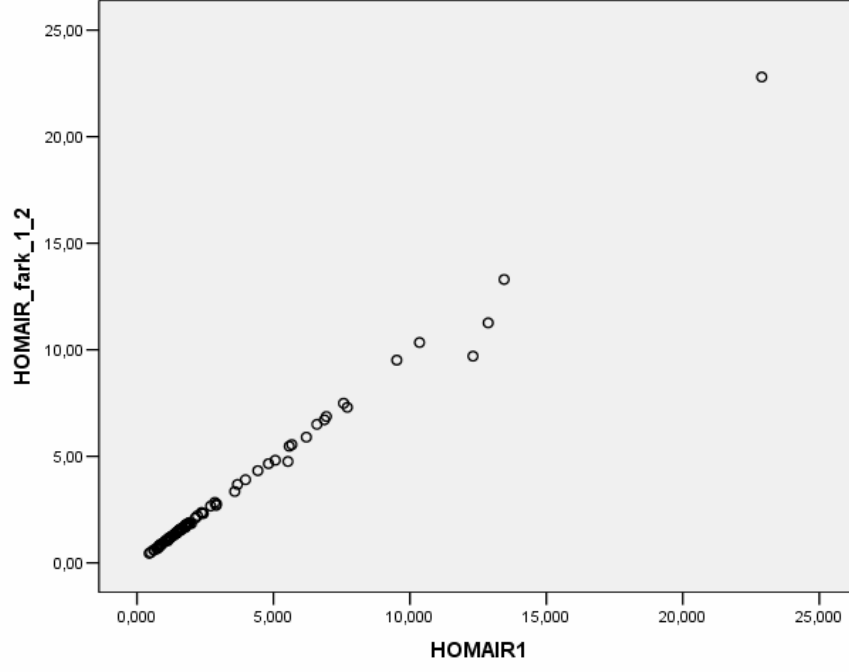
Şekil 8: Başlangıç HbA1c değerine göre, HOMA-IR’deki düşüş miktarları



Şekil 9: Başlangıç AKŞ değerine göre, HOMA-IR'deki düşüş miktarları



Şekil 10: Başlangıç insülin değerine göre, HOMA-IR'deki düşüş miktarları



Şekil 11: Başlangıç HOMA-IR değerine göre, HOMA-IR'deki düşüş miktarları korelasyon saptandı.

5. TARTIŞMA

Tip 1 diyabet gelişiminde pankreas beta hücre hasarı, Tip 2 diyabet gelişiminde ise hem beta hücre fonksiyonu yetersizliği hem de insüline karşı oluşan direnç rol oynar. Beta hücre yıkımı veya disfonksiyonun etiyolojisinde pek çok faktör bulunur. Tip 2 diyabet tedavisinde geliştirilen yeni tedavi modaliteleri özellikle beta hücre kitlesini korumaya apoptozisini engellemeye veya yeni beta hücre kitlesi oluşturmaya yöneliktir. Diyabet tedavisinde son yıllarda kullanıma giren inkretinlerin etkileri arasında da beta hücre rejenerasyonunu uyarmak ve apoptozunu azaltmak bulunur. Oral glukoz intravenöz verilen glukozdan daha fazla insülin salınımına neden olur. Buna inkretin fenomeni denir. Diyabet hastalarında bu fenomen iyi çalışmaz yada yoktur. Bundan sorumlu olan inkretin hormonlardır. Diyabet hastalarında bunların yerine konması ile tedavi mümkün olabilir (100).

Aynı şekilde gastrinin inkretinmimetik etkileri son zamanlarda bazı çalışmalarda görülmüştür. Çalışmaların bir çoğunda proton pompa inhibitörlerinin hipergastrinemiye sebep olduğu gösterilmiştir. Gastrinin de inkretinmimetik ve trofik etkisiyle beta hücre harabiyetini geciktirebileceği, pankreas duktus hücrelerinden transdiferansiyasyon yolu ile beta hücre neogenezini oluşturabileceği gösterilmiştir.

5.1.Kilo

Genel hasta grubu ele alındığında ortalama kilo değerlerindeki gözlenen artış, tedavi sonrası artan insülin kapasitesindeki artış ve anlamlı olmasa da artış gösteren insülin miktarı ile ilişkilendirilebilir. Bilindiği gibi insülin salgılatıcı ajanlar ve insülin tedavi komplikasyonlarından en önemlisi kilo alımıdır. Tüm hasta grubunda insülin artışına paralel olarak c-peptid miktarı da anlamlı olarak artmıştı. Philip Raskin ve arkadaşlarının insülin analogları kullanarak yaptığı bir çalışmada hastalarda 28 haftalık süreçte toplam 3,5-5,5 kilogramlık bir ağırlık artışı tespit edilmiş (101).İnsülin kullanmayan Tip 2 diyabet hastalarında kiloda anlamlı artış olmasına rağmen insülin, c-peptid, HOMA B de anlamlı bir artış olmadı.

5.2.Yaş

F. C. Goetz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaşları 20 ile 85 arasındaki 344 diyabeti olmayan erkek ve kadında çalışılmış, yaşlı kadın ve erkeklerin gençlere göre daha yüksek c-peptid seviyelerine sahip olduğu görülmüştür (102).Bizim çalışmamızda da yaş ile c-peptid arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p=0,004$). En yaşlı grup Tip 2 diyabetiklerdi. Buna paralel olarak insülin seviyeleri bu gruplarda diğer gruplara göre daha yüksekti. Yaş arttıkça insülin rezistansında yüksek olduğu gözlemlendi. Yaşla artan hiperinsülinemi, azalmış yıkıma değil, artmış insülin sekresyonuna bağlıdır. İnsülin duyarlılığı yaşla birlikte azalır (103).

Yaşlılar daha fazla glikoz intoleransı ve insülin direnci gösterdiğinden bu olayın biyolojik yaşlanmanın bir sonucu mu, yoksa çevresel ve yaşam koşullarının (artmış obezite, anormal yağ dağılımı, inaktivite) bir sonucu mu olduğu tartışmasını gündeme getirmiştir. Bütün değişebilen çevresel faktörlerin, insülin direncinde, hiperinsülinemide ve metabolik sendrom gelişiminde yer alan risk faktörlerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (104).

Çalışma grubumuzda insülin ve proinsülinin yaşla korelasyonu yoktu. Bunda, insülinin karaciğerdeki metabolizasyon farklılıkları nedeniyle pankreas salgısının iyi bir göstergesi olmaması rol oynuyor olabilir. Yaşla artan c-peptid, artan insülin sekresyonunun güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

5.3.AKŞ

Tüm hasta grupları ve genel hastalar ele alındığında çalışmamızda açlık kan şekerinde tedavi sonrası düşme görüldü. Bu düşme, normal bireylerde ve tip 2 diyabetiklerde anlamlı iken, Tip 1 diyabetiklerde anlamlı değildi. AKŞ'deki düşüş miktarı HbA1C'deki düşüş miktarı ile korelasyon gösteriyordu. Bu da, AKŞ'lerdeki farkın, kan şekerlerindeki anlık değişimlere bağlı rastlantısal bir bulgu olmayıp, glisemide gerçek bir iyileşmenin göstergesi olduğunu göstermektedir. Etkinin diyabetik olmayan bireylerde de görülmesi, hipoglisemik etkinin sadece patolojik değil, fizyolojik şartlarda da mevcut olduğuna işaret etmektedir.

Başlangıç kan şekeri ne kadar yüksek ise tedavi sonrası düşüş miktarının daha fazla olduğu gözlemlendi. AKŞ değerindeki düşüşe insülin miktarındaki artış ve HOMA IR deki azalışın ön planda katkısı muhtemeldir. En fazla düşme insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında görüldü ($p=0,026$). Başlangıç AKŞ' deki yükseklik ile HbA1c 'deki yükseklik aynı yönde koreleydi. Buna paralel olarak HbA1c yüzdesindeki azalmada yine en fazla bu grupta görüldü ($p=0,050$). Başlangıç AKŞ'deki yükseklik ile insülin rezistansı arasında aynı yönde, insülin salınma kapasitesinde zıt yönde korelasyon vardı. Suarez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kimyasal olarak diyabetik yapılan ratlarda EGF ve Gastrin vererek pankreas beta hücre kitlesinde artma, insülinitisde azalma ve hiperglisemide düzelme sağlamışlardır (105).

Proton pompa inhibitörlerinin kan şekerini düşürdüğü ya da hipoglisemi yaptığını dair bir yayın bulunmamaktadır. Bununla birlikte proton pompa inhibitörü kullanımı ile HbA1c'de düşüş bildirilmiştir (106).

Çalışmamızda Tip 1 diyabetik hastalarda da, anlamlı olmayan bir AKŞ düşüşü izledik. Yapılan bir çalışmada Tip 1 diyabetli hastalar ikiye bölünmüş bir kısma GLP-1 ve bir

kısmına normal salin infüzyonu yapılmıştır. GLP-1 infüzyonu yapılan grupta gastrin düzeyinde artış ve glukagon düzeyinde azalma saptanmıştır. GLP-1 grubunda tokluk kan şekeri normoglisemik aralıkta tutulurken salin infüzyonu yapılan grupta tokluk hiperglisemisi devam etmiştir (107).

Çalışmamızda, Tip 1 diyabetik hastalarda HOMA-IR'deki iyileşme istatistiksel olarak anlamlıydı. AKŞ'deki değişiklik, Tip 1 diyabette insülin eksikliğine eşlik eden insülin direncinde azalma sonucu ortaya çıkmış olabilir. Bununla birlikte tedavi sonrası Tip 1 diyabet hastalarında artmış hipoglisemi öyküsü alınmadı.

5.4.C-Peptid

Suarez ve arkadaşlarının GLP-1, DPP-4i ve proton pompa inhibitörü kullanarak diyabetik farelerde yaptığı bir çalışmada, GLP-1 ve gastrinin pankreatik beta hücre kütesini artırıp normoglisemi sağlamıştır. Tek olarak kullanımda bu etki % 33 ve %38 iken kombine kullanımda % 75'e ulaşmıştır. Serum gastrin düzeyi DPP-4i grubunda normalken PPI grubunda yüksek tespit edilmiştir. Yine DPP-4i'e PPI eklendiğinde tek başına DPP-4i'ye tek başına PPI'dan daha yüksek oranlarda insülin ve c-peptid oranlarına ulaşılmıştır. PPI'lerinin oluşturduğu hipergastrinemi ile kısmi pankreatektomi yapılan farelerde ve insanlarda glukoz regülasyonunda düzelmeler sağlanmıştır (108).

Bizim çalışmamızda tüm hastalar ele alındığında c-peptidde anlamlı artış bulundu, Tip 1 diyabet hastalarında c-peptid hafif artmış olmakla beraber fark anlamlı değildi ($p=0,317$). Tedavi sonrası insülin kullanan tip 2 diyabet ve diyabetik olmayan hastalarda c-peptid düzeyinde anlamlı artış bulundu ($p=0,037$; $p=0,034$). Tedavi sonrası en yüksek artış insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında bulundu. C-peptid artışına paralel olarak insülin salınma kapasitesinde aynı yönde artış gözlemlendi.

İnsülin düzeyi, pankretik sekresyonun iyi bir göstergesi değildir. İnsülinin yaklaşık yarısı karaciğerde ilk geçişte metabolize olur. İnsülinin metabolik klerensi farklı metabolik durumlarda değişiklik gösterir (109).

Bu nedenle periferde ölçülen insülin düzeyi sadece insülin sekresyonundaki değişikliklerden değil, klirensdeki değişikliklerden de etkilenir. C-peptid ise karaciğerde önemli bir metabolizasyon uğramadan dolaşıma katılır. Lineer ve sabit bir kinetiği vardır. C-peptid, insülinle aynı molar konsantrasyonda salgılandığı için periferdeki düzeyi insülin sekresyonunun daha iyi bir göstergesidir. Verilerimiz, normal bireyler ve Tip 2 diyabetiklerde, proton pompa inhibitörlerinin insülin salgısını etkin bir şekilde artırdığını göstermektedir.

5.5.HbA1c

Tedavi sonrasında Tip 2 diyabet hastalarında HbA1c yüzdesinde anlamlı düşme ($7,047 \pm 1,13$ 'den $6,671 \pm 0,754$, $p=0,014$) görüldü. Bir aylık tedavi ile HbA1c'de anlamlı değişiklik olması, daha uzun kullanımda daha belirgin HbA1c düşüşleri sağlayacağını düşündürmektedir. Mefford'un yaptığı bir çalışmada proton pompa inhibitörü alan Tip 2 diyabet hastalarının retrospektif analizinde almayan gruba göre ortalama $0,6$ 'lık bir HbA1c düşüşü bulunmuş (110).

Diyabet hastaları ile yapılan bir çalışmada metformin, insülin, OAD ajan kullanan gruplara proton pompa inhibitörü ilave edildiğinde kombine tedavi almayan (PPI verilmeyen) gruplara göre ortalama HbA1c de $0,6$ 'lık daha fazla düşme görülmüş (106).

Bizim çalışmamızda Tip 2 diyabetiklerde HbA1c'de proton pompa inhibitörü tedavisi ile bir ayda $0,376$ düşüş görüldü. Normal bireylerde ve Tip 1 diyabetiklerde HbA1c'deki değişiklikler anlamlı değildi.

Ayrıca başlangıç HbA1c değeri ile AKŞ, yaş, insülin rezistansı pozitif koreleyken, HOMA-B ile negatif koreleydi. HbA1c'deki düşüş miktarı, başlangıçtaki HbA1c değeri ile koreleydi. Bu da kan şekeri daha yüksek olanların daha fazla fayda gördüğüne işaret etmektedir. HbA1c'si ≥ 9 ve üzerinde olan 6 hastada ortalama düşüş $1,35$ iken, HbA1c'si $7-8,9$ arasında olan 14 hastada düşüş $0,422$ olarak bulundu.

5.6.İnsülin

İnsülin kullanmayan Tip 2 diyabet hastaları haricinde tüm hastalarda anlamlı olmayan insülin artışı bulundu. Aynı şekilde insülin salınım kapasitesi (HOMA-B) tüm gruplarda artarken insülin kullanmayan Tip 2 diyabet hastalarında artış olmadı. Diyabet hastaları içinde insülin rezistansı da en az düşüş bu grupta bulundu. Shoichiro Sumi ve Katsuhiro Tamura'nın yaptığı bir çalışmada proton pompa inhibitörlerinin indüklediği hipergastrinemi sonucu insülin sekresyonu ve pankreas rejenerasyonunun arttığını gösterdi (111).

Bizim çalışmamızda da ortalama $10,18 \pm 8,97$ olan insülin düzeyi tedavi sonrası $13,14 \pm 18,80$ düzeyine çıkmıştır. Bunun yanında endojen insülin salınımını gösteren c-peptidde de anlamlı şekilde artış bulundu ($p=0,002$). Urita Yoshihisa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 75 gr oral glukoz verilen 42 hastadan 14 ünde anlamlı gastrin yükselmesi tespit edildi. Yükselmeyen grup kontrol grubu olarak alındı. Yükseklik olan grupta insülin seviyeleri 30, 60, 90. dakikalarda kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü (112).

Nondiyabetik pernisiyöz anemili 44 hastaya ve 44 kontrol grubuna oral glukoz, intravenöz glukoz ve proteinden zengin öğün verildi. Testin sonunda hipergliseminin indüklediği hipergastrinemi olgularında insülin düzeyinin yüksek, hipogastrinemi olanlarda insülin düzeyi düşük bulundu (113).

Roger H ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada köpeklere endoportall gastrin injeksiyonundan sonra ölçülen insülin seviyeleri 1. dakikada yaklaşık 10 kat, 3. dakikada 3 kat yüksek tespit edilmiş. 6. dakikadan sonra insülin seviyeleri injeksiyon öncesi seviyelere inmiştir (114).

İnfüzyon halinde 10 dakika verilen gastrine insülin glukagon ve somatostatin cevabı izlenmiş. İnsülin konsantrasyonunda 10 dakikalık infüzyon süresince artış tespit edilmiş, glukagon ve somatostatin konsantrasyonunda artış tespit edilmemiş (115).

İnsülin/c-peptid oranını, insülinin karaciğerdeki metabolizasyonunun bir göstergesi olarak hesapladık. İnsülinin metabolizasyonunun artması durumunda bu oranda azalma, metabolizasyonda azalma durumunda ise oranda artış beklenebilir. AKŞ, HbA1c ve HOMA-IR ile pozitif korele bulundu. İnsülin rezistansı ve hipergliseminin, insülinin hepatik klerensini azalttığı bilinmektedir (116).

Yaş ise insülin/c-peptid ile negatif koreleydi. Yaşla birlikte hepatik insülin klerensinde artış olduğu bildirilmiştir (117).

Proton pompa inhibitörü tedavisi sonrası insülin/c-peptid oranında anlamlı olmayan bir düşme görüldü. Bu bulgular, PPI'ların insülinin hepatik klerensini artırdığı düşünülebilir. İnsülin/c-peptid oranındaki düşüş, HOMA-IR'deki düşüşle korele bulundu. insülin rezistansındaki azalma, insülinin karaciğer klerensinde artışa neden olabilir.

5.7.Proinsülin

İnsülinin prekürsörü olan proinsülin (9000 dalton), beta hücrelerinin sekretuar granüllerinde bulunur. Proinsülinde, a ve b zincirlerini birbirine bağlayan ve c-peptid olarak bilinen 31-aminoasitlik segmentin enzimatik olarak kaldırılması ile insülin oluşturulur. Bu proteolitik işlem, protein konvertase PC2 ve PC1/PC3 tarafından katalizlenir. Önce proinsülin, 32,33 split proinsülin ve 65,66 split proinsülin'e çevrilir, sonra karboksipeptidaz H ile parçalandıktan sonra, des-32,33 split proinsülin ve des-65,66 split proinsülin'e çevrilir. Yetişkinlerde, az miktarda proinsülin ve bu metabolik olarak aktif ara ürünler, özellikle des-32,33 split proinsülin, insülinle birlikte sekrete edilir. Sağlıklı bebeklerde ve preterm yenidoğanlarda, erişkinlere göre, proinsülin ve 32,33 split proinsülin seviyesi daha fazladır. Proinsülin ve metabolitleri, bazı insülin radyoimmunoassay çalışmalarında insülin ile çapraz

reaksiyon verebilir. Özellikle proinsülinin yarı ömrü insülininden en az 3 kat daha uzun olduğu için bu durum önemli olabilir. Proinsülin ile yapılan in vivo çalışmalar, insülinin biyolojik aktivitesinin %10-15'inden proinsülinin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda insülin düzeyleri Abbott Architect® kitleri kullanılarak kemiluminesans yöntemi ile ölçüldü. Kullanılan kitte proinsülin ile çapraz reaktivite olmadığı belirtilmiştir (10^6 pg/ml'de $\leq 0,1$). Proinsülin ölçümünde kullandığımız Millipore® Proinsülin RIA kiti de insülin ya da c-peptid ile çapraz reaksiyon vermemektedir ($< 0,1$ ve $0,1$).

İnkretin kullananlarda proinsülin/insülin oranı düşmektedir. Bu oranın düşmesi, Beta hücre diferansiasyonunun artışı ya da apoptozunun azalmasının bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (118).Bizim çalışmamızda insülin kullanmayan Tip 2 diyabet grubu dışında hasta gruplarında anlamlı proinsülin/insülin artışı gözlenmedi. İnsülin kullanan Tip 2 diyabet grubunda istatistiksel olarak anlama yakın sınırdaki proinsülin/insülin oranında düşüş düzeyi gözlemlendi ($p=0,074$).Proinsülin/insülin oranı HOMA-B ile negatif korrelasyon gösterdi. İnsülin kullanmayan Tip 2 diyabet hastalarında proinsülin/insülin oranı artarken insülin salınma kapasitesinde belirgin düşme gözlemlendi.

Proinsülinin karaciğerde insüline göre daha yavaş metabolize olur, yarı ömrü insüline göre daha uzundur, açlık durumunda insüline göre daha yüksek seviyelerde bulunur. İnsülin düzeyi karaciğerdeki metabolizmadan fazla etkilendiği için, insülin sekresyonunun daha iyi bir göstergesi olan c-peptid kullanılarak proinsülin/c-peptid oranı hesaplandı. Proinsülin/insülin oranının aksine, proinsülin/c-peptid oranlarında tedavi sonrası anlamlı olmayan azalmalar dikkati çekmektedir. Bu veri, proton pompa inhibitörlerinin, beta hücre differansiasyonunu arttırıcı ya da apoptozdan koruyucu etkisine işaret edebilir. Diğer yandan, hipergastrinemi, inkretin benzeri etkiyle pankreas duktus hücrelerinden yeni beta hücrelerinin transdiferansiasyonunu uyarıyorsa, yeni gelişen beta hücrelerinde insülinin immatür formunun yani proinsülinin daha fazla salgılanması beklenebilir. Bu da, proinsülin ve proinsülin/insülin düzeyinde beklendiği gibi bir düşmenin olmamasını izah edebilir.

Gastrin antral G hücrelerinden üretilir. Histaminle beraber gastrinin salınımı multifaktöryel olup, santral sinir uyarımı, lokal distansiyon ve gastrik kimyasal bileşenleri içerir. Proton pompa inhibitörleri, gastrik asit ve volüm kontrolünde elimizdeki en efektif antisekretuar ilaçlardır. Proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı %80-90 oranında hipergastrinemi oluşturur (119).Mide asit sekresyonunun proton pompa inhibitörleri ile inhibisyonu, pilor gastrin hücrelerinden salınan plasma gastrin konsantrasyonunu

yükseltmektedir (91). Yapılan çalışmalarda, omeprazol tedavisi ile serum gastrin seviyesinde önemli bir artış meydana geldiğini saptamışlardır (121,122).

Çeşitli canlılardaki incelemeler, omeprazol ile mide asid sekresyonunun uzun süreli blokajının, hipergastrinemi oluşturduğunu göstermiştir (123).Günlük 20 mg omeprazol dozu 24 saatin üzerinde asid sekresyonunun baskılanması için yeterlidir (124).

Ailen ve arkadaşları, omeprazol ile yaptıkları bir çalışmada plazma gastrin konsantrasyonunun altı kattan daha fazla yükseldiğini belirtmektedirler (91).

Yapılan bir çalışmada 40 mg pantaprazol ve 20 mg omeprazol verilen grupta 3. ve 5. günlerde bakılan asit sekresyonunda pantaprazol grubunda %88,omeprazol grubunda % 74 oranında asit sekresyonunda azalma olmuştur. Yemeklerle oluşan asit salınımını 40 mg pantaprazol 20 mg omeprazolden daha efektif şekilde baskılar (125).

Ahmet Gürbüz ve arkadaşlarının yaptığı 1 aylık lansaprazol ile yaptıkları çalışmada gastrin miktarında % 51'lik bir artış tespit ettiler (126). Gershengorn ve ark tarafından matur beta hücrelerinin kendilerini yenileyebilme potansiyellerinin olduğu gösterilmiştir (127).

Bazı çalışmalarda doğumdan sonra beta hücre rejenerasyonunun kısmende korunduğu, bu rejenerasyonun çeşitli growth faktörlerle (GLP-1, gastrin, EGF) indülenebileceği gösterilmiştir. Gershengorn ve ark tarafından matür beta hücrelerinin kendilerini yenileyebilme potansiyellerinin olduğu gösterilmiştir (128).

Pankreas duktus hücreleri stem cell içerir ve bunlar adacık hücrelerine transdiferansiye olabilir. Duktus epitelyal hücrelerin diyabetik farelerde kültüre edildiğinde bunların adacık hücre özellikleri kazandığı görülmüş (129).

Gu ve arkadaşları izole ettikleri duktus hücrelerinin renal kapsül altına implante ettiklerinde bu hücrelerin insülin salgılayan hücrelere diferansiye olduklarını bulmuşlardır (131).

Bonner ve ark, erişkin pankreas dokusundan pankreas kanalı hücrelerini izole ederek kültürde çoğaltarak, kanal hücrelerini ve endokrin hücrelerini içeren hücre kümelerinin farklılaşmaya başladıklarını göstermişlerdir. Elde ettikleri primer kültürler ile hücreleri çoğaltmışlar ancak bu hücrelerin sınırlı büyüme kapasitesine sahip olduklarını düşünmüşlerdir (131).

Son dönemlerde yetişkin farelerde, pankreas kanalı epitel hücrelerinden uzun süreli hücre kültürleri hazırlanmış ve çok sayıda ada hücresinin insülin üretebildiği gözlenmiştir (132).

GLP-1'in ekzokin pankreas hücrelerinde ve pankreas kanallarında artışa yol açtığı gösterilmiştir. GLP-1 stem/progenitör hücrelerin endokrin fenotipe dönüşümünü stimüle etmektedir. Hücre kültürlerinde GLP-1 agonistleri verilmesiyle duktal ve egzokrin pankreas kanserli hücrelerin adacık hormonları ürettiği görülmüştür (133).

Diva D. Leon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada parsiyel pankreatektomi yapıp glukoz toleransı oluşturulan ratlarda GLP-1'lerin adacıklarda büyüme yapabileceği araştırılmış. Çalışma sonunda GLP-1'lerin beta hücre rejenerasyonu sağladığı görülmüş. Beta hücre kaybı Tip 1 ve Tip 2 diyabet patogenezinde önemli yer tutar. GLP-1 agonistleri beta hücrelerinin neogenez ve proliferasyonunda etkilidir (134,135).

Pdx-1 pankreasın gelişiminde önemli olup homozigot mutasyonu pankreas agenezisine yol açmaktadır. Pdx-1 beta hücrelerinde de eksprese edilmekle birlikte insülin, glukokinaz, GLUT-2, adacık amiloid polipeptit gibi beta hücresine spesifik genlerin ekspresyonunda aktive edici bir transkripsiyon faktörü gibi işlev görmektedir. GLP-1 agonistlerinin hayvan modellerinde Pdx-1 ekspresyonunu artırdığı görülmüştür. Pdx-1, GLP-1'e cevap olarak salınan insülinin ekspresyonunu düzenlemektedir. GLP-1, beta hücresinde trofik etkiye sahiptir, beta hücre proliferasyonu ve farklılaşmaya neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, beta hücrelerinde apoptozisi ile proliferasyon arasındaki dengeyi sağladığı da gösterilmiştir. GLP-1 pankreas beta hücre proliferasyonunu artırırken bununla birlikte apoptozisi önlediği gösterilmiştir (136).

Gastrinin beta hücre kitle arttırıcı etkisinin proliferasyon, hipertrofi veya beta hücre kaybını önlemesinden çok, kitle artışının neogenez ve duktus hücrelerinden transdiferansiyasyon yoluyla olduğu görülmüştür. Alloxan ile beta hücre harabiyeti oluşturulan ratlarda ve deneysel olarak otoimmün diyabet oluşturulan farelerde EGF ve Gastrin kombinasyonu adacık hücrelerinde neogenezi indüklemiştir (137,138).

EGF ve Gastrin kombinasyonu ile in vitro ortamda pankreatik duktal hücrelerden transdiferansiyasyonla yeni beta hücre formasyonu oluşturulmuştur. Bu hücreler farelere transplante edildiğinde beta hücre fonksiyonu özelliği göstermiştir (139). Bu kombinasyon Tip 1 ve Tip 2 diyabette beta hücre rejenerasyonu üzerine olan olumlu etkilerinden dolayı insanlarda klinik çalışmaları başlamıştır.

Çalışmamızda, proinsülin/insülin oranında önemli bir değişiklik olmaksızın c-peptidde hem normal bireylerde hem de Tip 2 diyabetiklerde önemli bir artış mevcuttu. HbA1c'nin düşmesi ve kilo alımının görülmesi de pantaprozolün beta hücre fonksiyonlarını iyileştirici, insülin salgısını arttırıcı etkisine işaret etmektedir. Pantaprozolün bu etkisinin gastrin aracılıklı olduğunu düşünmekteyiz. Beta hücre fonksiyonundaki iyileşme, transdiferansiasyonun ya da rejenerasyonun artması ile ya da apoptozun azalmasıyla ortaya çıkmış olabilir. Klinik olarak bu mekanizmalardan hangisinin rol oynadığını tayin edebilecek markerlar bulunmamaktadır. Beta hücre kitlesinin de artıp artmadığı kesin olarak söylenemez. Literatür bilgileri ve proinsülinde önemli bir düşme olmamasını göz önünde bulundurarak, beta hücre transdiferansiasyonu ya da rejenerasyonunun, azalmış apoptozdan daha etkili olduğunu speküle edebiliriz. Hastaların genel olarak kilo almalarına rağmen insülin direncinde düşme olması da dikkati çekmektedir. Pantaprozolün insülin sekresyonunun yanı sıra duyarlılığını da artırdığı görülmektedir. Proton pompa inhibitörlerinin periferde insülin duyarlılığı üzerindeki etki mekanizmalarının araştırılması gerekir.

Proton pompa inhibitörleri, bilinen oral antidiabetiklerin yanında, insülin duyarlılığını artırmak ve beta hücre fonksiyonlarını iyileştirmek için Tip 2 diyabetik bireylerde tedaviye eklenebilir. Uzun yıllardır kullanılan ve çok yüksek bir güvenilirlik profiline sahip proton pompa inhibitörlerinin bu yeni kullanım alanı ile büyük, uzun süreli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Proton pompa inhibitörlerinin pankreas beta hücreleri üzerine etkileri ile ilgili gözlemsel çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- 1.Çalışmamızda kilolarına bakılabilen hastalarda proton pompa inhibitörleri ile tedavi sonrasında artış bulundu.
- 2.Açlık kan şekerinde tedavi sonrası tüm hasta gruplarında düşüş gözlemlendi.
- 3.PPI ile tedavisi ile endojen insülin salınımının göstergesi olan c-peptid düzeyinde Tip 2 diyabet hastalarında daha belirgin olmak üzere tüm hasta gruplarında artış gözlemlendi.
- 4.PPI ile tedavi sonrasında tüm hastalarda HbA1c yüzdesinde ortalama $0,21 \pm 0,28$ 'lik bir düşüş gözlemlendi. Bu düşüş diyabet hastalarında daha anlamlıydı. Çalışmamızda gözlem süresi bir ay ile sınırlı tutulduğundan üç ay süresince kullanılabilecek PPI sonrası HbA1c yüzdesinde daha fazla düşüş sağlanabilir.
- 5.PPI tedavisi ile insülin seviyelerinde artış olmasına rağmen anlamlı değildi. İnsülinin karaciğerdeki metabolizması nedeni ile pankreas beta hücre fonksiyon artışını yansıtabilecek bir parametre olarak kullanılması uygun değildir.
- 6.PPI tedavisi sonrası HOMA-IR formülü kullanılarak hesaplanan periferik insülin direncinde azalma gözlemlendi.
- 7.PPI ile tedavi sonrası HOMA-B formülü kullanılarak hesaplanan insülin salınım kapasitesinde anlamlı artış gözlemlendi.
- 8.Sonuç olarak uzun yıllardır kullanılan ve insanlarda etkinliği ve kullanım kolaylığı yüksek olan proton pompa inhibitörlerinin bir aylık kullanımı sonucu Tip 2 diyabet hastalarındaki parametrelerde diğer gruplara göre daha anlamlı düzeltilmeler gözlemlendi.
- 9.PPI'leri Tip 2 diyabet hastalarına insülin duyarlılığını artırmak ve beta hücre fonksiyonlarını iyileştirmek için alternatif bir tedavi seçeneği olabilir.

7. ÖZET

İnci F. Proton Pompa İnhibitörlerinin Pankreas Beta Hücre Diferansiasyonu ve Fonksiyonları Üzerine Olan Etkileri. Y.Y.Ü Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi
Van, 2010

Tip 1 ve Tip 2 diyabetin patogeneğinde beta hücre kaybı ve disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. Diyabet tedavisinde beta hücre yaşam süresini, kitlesini ve insülin salınımını arttıran yeni tedavi modaliteleri üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Beta hücre döngüsü üzerine birçok faktör rol oynar. Gastrointestinal hormonlar, GLP-1, gastrin, kolesistokin beta hücrelerinin neogenezisi, rejenerasyonu ve diferansiasyonu üzerinde etkilidir. Diyabet tedavisinde son yıllarda kullanıma giren inkretinlerin etkilerinden biri de beta hücre apoptozunu azaltmak ve rejenerasyonunu uyarmaktır.

Proton pompa inhibitörleri uzun zamandır kullanılan ve mide asit salınımını efektif şekilde baskılayan ilaç grubudur. Yan etkilerinin yok denecek kadar az olması tolerabilitesinin yüksek olması yaygın şekilde kullanılmalarına neden olmuştur. Proton pompa inhibitörlerinin asit salınımını süprese ederek gastrin artışına neden olduğu görülmüştür. Yapılan son çalışmalarda gastrinin inkretinmimetik etkisinin olduğu ve beta hücrelerinin diferansiasyonunda etkili olabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda, çeşitli nedenlerle 4 hafta süresince proton pompa inhibitörü kullanma endikasyonu doğan diyabet ve diyabeti olmayan hastalarda PPI'lerinin pankreas beta hücre fonksiyonları üzerine olan etkilerini biyokimyasal parametreleri kullanarak gözlemledik. PPI ile tedavi öncesi ve sonrası hastaların açlık kan şekeri, HbA1c, insülin, c-peptid, proinsülin ve kilo değerleri ölçüldü. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında paired t testi, değişkenler arasındaki korelasyonun analizinde ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı ve $p < 0,05$ olması durumu istatistiksel farklılık olarak kabul edildi.

Çalışmaya yaş ortalaması $47,87 \pm 16,96$ (18-73) olan 79 hasta alındı. Hastaların 18'sinde Tip 2 diyabet vardı ve insülin kullanıyorlardı. İnsülin kullanmayan 17 Tip 2 DM hastası mevcuttu. Bu hastaların hepsi 10 yıl veya daha uzun süredir diyabetikti. Hastaların 38'inde diyabet yoktu ve 6 hasta ise Tip 1 diyabetikti. Dört haftalık 40 mg pantaprazol kullanımı sonrası AKŞ, HbA1c ve HOMA-IR'deki düşüş ile c-peptid ve HOMA-B, kilo'daki artış anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$ $p = 0,024$, $p = 0,001$; $p = 0,002$, $p = 0,001$, $p < 0,001$).

Başlangıç kan şekeri ne kadar yüksek ise tedavi sonrası düşüş miktarının daha fazla olduğu gözlemlendi. Açlık kan şekerlerinde düşme miktarı karşılaştırıldığında en fazla düşme insülin kullanan Tip 2 diyabetiklerde bulundu. Tedavi sonrası insülin kullanan Tip 2 diyabet ve

diyabetik olmayan hastalarda c-peptid düzeyinde anlamlı artış bulundu ($p=0,037$; $p=0,034$). Tedavi sonrası en fazla c-peptid artışı insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında bulundu. Tip 1 diyabet hastalarında c-peptid hafif artmış olmakla beraber fark anlamlı değildi ($p=0,317$). Tedavi sonrası HbA1c düzeyinde hiçbir grupta anlamlı düşüş bulunmamakla birlikte HbA1c yüzdesinde ortalama $0,21 \pm 0,28$ 'lik bir düşüş gözlemlendi. Bu düşüş diyabet hastalarında daha anlamlıydı. Tedavi sonrası HbA1c'deki en fazla düşüş insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında bulundu ($p=0,050$). Tedavi sonrası tüm gruplarda HOMA - IR değerinde düşüş bulundu ($P<0,001$). Tedavi sonrası HOMA-B değerinde diyabeti olmayan hastalarda ve insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında anlamlı artış bulundu ($p=0,027$; $p=0,045$). HOMA-B değerinde en fazla artış insülin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında görüldü.

Sonuç olarak pantoprazolün 4 haftalık kullanımı sonucu Tip 2 diyabet hastalarındaki parametrelerde diğer gruplara göre daha anlamlı düzeltilmeler gözlemlendi. Çok az yan etkiye ve yüksek bir güvenilirlik profiline sahip proton pompa inhibitörleri, insülin duyarlılığını artırmak ve beta hücre fonksiyonlarını iyileştirmek için Tip 2 diyabet hastalarında alternatif bir tedavi ajanı olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: proton pompa inhibitörü, pantoprazol, diabetes mellitus, pankreas beta hücresi, rejenerasyon

8.SUMMARY

İnci F. Effects of proton pump inhibitors on the pancreas beta cell differentiation and function
Internal Medicine Speciality Thesis, Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine
Van, 2010

The pancreatic beta cell loss and dysfunction play major roles in the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes. The new treatments which are focused on improving beta cell survival, increasing beta-cell mass and insulin secretion are being extensively investigated. Many factors play a role in beta cell survival and turnover. Gastrointestinal hormones, GLP-1, gastrin and cholecystokinin are known to be effective in neogenesis, differentiation and regeneration of beta cells. The incretin analogs the new members of armamentarium of antidiabetic medicine- have potential to reduce beta-cell apoptosis and stimulate beta cell regeneration.

Proton pump inhibitors (PPIs) are used for a long time to suppress gastric acid secretion. They're widely used, with minimal side effects and a high tolerability. PPIs cause hypergastrinemia by suppressing of the acid secretion. Gastrin has shown to be some incretinomimetic effects, thereby effects beta cell differentiation.

In our study, the 79 patients who were given proton pump inhibitor treatment for at least four weeks for hyperacidity-related ailments were followed with the tests of pancreatic beta cell function and diabetes. Before and after the treatment with PPI, fasting blood glucose (FBG), HbA1c, insulin, C-peptide, and proinsulin levels were studied and the weight was measured. The comparison of values before and after treatment using paired t test, analysis of correlations between variables Pearson's correlation analysis was used and $p < 0.05$ as the case was considered statistically significant.

The mean age was 47.87 ± 16.96 (18-73) in the study 79 patients. 18 of them had type 2 DM were on insulin therapy. Seventeen patients had type 2 DM were using oral antidiabetics. All of diabetic patients had a disease duration of at least 10 years. Six patients had type 1 diabetes. Remaining 38 had no diabetes. One month after the use of pantoprazol 40 mg/d FBG, HbA1c, HOMA-IR values decreased, whereas c-peptide and HOMA-B increased significantly ($p < 0.001$, $p = 0.024$, $p = 0.001$; $p = 0.002$, $p = 0.001$, $p < 0.001$, respectively).

Before treatment, fasting blood was significantly reduced. The decrease of fasting blood sugar was highest in patients with type 2 diabetes on insulin. Pantoprazol, increased c-peptide levels in type 2 diabetics and nondiabetic patients (respectively $p = 0.037$; $p = 0.034$). The maximum increase of c-peptide was found in patients with type 2 diabetes who use

insulin. C-peptide in patients with type 1 diabetes has increased slightly, although the difference was not statistically significant ($p=0,317$). After treatment, HbA1c levels decreased, but the difference was not significant in any of the groups. The HbA1c decrease was highest in patients with type 2 diabetes who use insulin ($p=0,050$). HOMA-IR values decreased in all and each group ($P<0,001$). HOMA-B values improved in normal and with type 2 diabetics on insulin ($p=0,027$; $p=0,045$). The highest increase of HOMA-B values was in patients with type 2 diabetes who use insulin.

In conclusion, four weeks pantoprazole treatment resulted in more improvements in type 2 diabetics than other groups. Proton pump inhibitors having a very high safety profile and low side effects, may be used as an alternative therapeutic agent improve beta cell function and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes.

Key words: Proton pump inhibitors, pantoprazole, diabetes mellitus, pancreatic beta cells, regeneration

9.KAYNAKLAR

- 1.Hruban RH, Wilentz RE. The Pancreas. Kumar V, Abbas, Fausto. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Diseases. 7.th ed. Elsevier. pp. 939-1207, 2005.
- 2.İmamoğlu Ş, editör Diabetes Mellitus Multiple Disipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem 2th ed.section 1,p. 2, 2009
- 3.Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editör. Joslin's Diabetes Mellitus.14th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 2006
- 4.İmamoğlu Ş, editör Diabetes Mellitus Multiple Disipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem 2th ed.section 1,p. 3, 2009
- 5.Botton Anne-Gräpin. Ductal cells of the pancreas. The Int J Biochem Cell B; 37: 504–510, 2005
- 6.Banerjee M, Kanitkar M, Bhonde RR. Approaches towards endogenous pancreatic regeneration. Rev Diabetic Stud, 2: 165-176, 2005
- 7.Onat T,Emek K, Söğmen EY, editör İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006
- 8.Aytemin Y editör. Temel Histoloji. 8th ed. İstanbul: Barış kitabevi; 1998.
- 9.İmamoğlu Ş, editör Diabetes Mellitus Multiple Disipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem 2th ed.section 1, p. 4-6, 2009
- 10.Nussey SS, Whitehead SA. Endocrinology: An Integrated Approach. London: Taylor & Francis; 2001
- 11.Laura ve ark. The Genetic Landscape of Diabetes. US: National library of medicine; 2004
- 12.Greenspan FS, Gardner DG. Basic and Clinical Endocrinology. 7th ed, New York, McGraw Hill, 660-666, 2004
- 13.Matthews DR, Wallace TM. Children with type 2 diabetes: The risks of complications. Horm Res; 57: 34, 2002
- 14.Masharani U,German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. Basic and Clinical Endocrinology. 8th ed. New York: McGraw Hill Companies, p.661-747, 2007
- 15.Drucker DJ. GLP: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. Mol Endocrinol; 17: 161-71. 2003
- 16.Kaymak K. Pankreasın Endokrin İşlevleri ve Karbonhidrat Metabolizmasının Düzenlenmesi. William F.Ganong. Ganog Tıbbi Fizyoloji. 5th ed. Ankara: Barış Kitabevi; pp. 352-37, 1999
17. Haverkos HW, Battula N, Drotman DP, Rennert AM. Enteroviruses and type 1 diabetes mellitus. Bi-omedPharmacother 57: 379-85, 2003.

- 18.Demiriz Ş ve Demiriz B, editör. Inzucchi S E. Diabetes Mellitus El Kitabı. 6th ed. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 2009.
- 19.Susumu Seino, Graeme I. Bell (Eds.) Pancreatic Beta Cell in Health and Disease, p; V, 2008
- 20.İmamoğlu Ş, editör Diabetes Mellitus Multiple Disipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem 2th ed.section 2,p; 12, 2009
- 21.Büyüközütürk K, editör. İç Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevleri; cilt 1 S; 489,2007.
- 22.Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G. S. Patophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O. H, Eugster E. A. Pediatric Endocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins, 403-426, 2004.
- 23.Devendra D, Liu E, Eisenbartb GS. Type 1 diabetes: recent developments. BMJ, 328: 750-4, 2004
- 24.Field LL. Genetic linkage and association studies of type 1 diabetes: chalJenges and rewards. Diahetdugiu, 45: 21-35, 2002
- 25.İmamoğlu Ş, editör Diabetes Mellitus Multiple Disipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem 2th ed.section 3,p; 40, 2009
- 26.Sperling M. A, Behrman R. E, Kliegman R. M. Diabetes Mellitus in children. Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17 Ed, Philadelphia. WB Saunders Company, 1947-1972, 2004
- 27.Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, et al. The signifi-cance ot concordance rate for type 1 (insülin-dependent) diabetes insidental twins. Diabetologia, 3: 747-50, 1988
- 28.Ake Lernmark. Type 1 Diabetes. Clinical Chemistry 1999; 45: 8 (B) 1331–1338.
- 29.İmamoğlu Ş, editör Diabetes Mellitus Multiple Disipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem 2th ed.section 3,p; 38-39, 2009
- 30.American Diabetes Association. Repon oi the Expert Committee on the diagnosis and elassification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 20: 1183-97, 1997
- 31.Bober E, Dundar B, Buyukgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 435-41
- 32.Borg H, Marcus C, Sjoblad S, Frenlund P and Sunkvist G. Islet cell antibody frequency differs from that of glutamic acid decarboxylase antibodies/IA2 antibodies after diagnosis of diabetes. Acta Pediatr, 89: 46-51, 2000
- 33.Palmer J. P, Mc Cullah D. K. Prediction and prevention of IDDM. Diabetes, 1991; 40: 943-947
- 34.Castano L, Ziegler A, Ziegler R, Shoelsen S, Eisenbarth G. S. Characterization of insulin

- autoantibodies in relatives of patients with Type 1 diabetes. Diabetes, 1993; 42: 1202-1209.
- 35.Daw K, Powers A. C. Two distinct glutamic acid decarboxylase autoantibody specificities in IDDM target different epitopes. Diabetes, 44: 216-220, 1995
- 36.Schranz DB, Lernmark A. Immunology in diabetes: an update. Diabetes Metab Rev 1998; 14: 3-29.
- 37.İmamoğlu Ş, editör Diabetes Mellitus Multiple Disipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem 2th ed.section 3,p; 41-47, 2009
- 38.Yılmaz MT, Gürol AO. Tip 1 diyabette otoimmün beta hücre destrüksiyonu. Aktüel Tıp Diyabet Forumu 2002;7: 15-21
- 39.American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 31: S55-S60, 2008
- 40.Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus. in: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, eds. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed. SectionIII, Ch 23. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 399-424
- 41.Powers AC. Diabetes Mellitus. İn: Kasper DL, Fauci AS, Longo DE, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. Section 1; Part 14; Ch 323. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 2156-8
- 42.Büyüközütürk K, editör. İç Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevleri; cilt 1 S; 508,2007.
- 43.Susumu Seino, Graeme I. Bell (Eds.) Pancreatic Beta Cell in Health and Disease, p; 79, 2008
- 44.Büyüközütürk K, editör. İç Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevleri; cilt 1 S; 511, 2007.
- 45.Susumu Seino, Graeme I. Bell (Eds.) Pancreatic Beta Cell in Health and Disease, p; 381, 2008
- 46.Susumu Seino, Graeme I. Bell (Eds.) Pancreatic Beta Cell in Health and Disease, p; 222-225, 2008
- 47.İmamoğlu Ş, editör Diabetes Mellitus Multiple Disipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem 2th ed.section 4,p; 55, 2009
- 48.Gerich JE. Contributions of Insulin-Resistance and Insulin-Secretory Defects to the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. Mayo Clin Proc. 78: 447-456, 2003
- 49.Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. Diabet. Med. 2002; 19: 527-534.

50. Matthews, D.R, Hosker, J.P, Turner R.c, Homeostasis Model Assasment: İnsulin Resistance and B-cell Function from fasting Plasma Glukose and İnsülin Concentations in man. Diabetologia, 28: 412-419, 1985
51. Mantzoros CS, Flier js. Insulin resistance: The clinical spectrum. Advances in Endocrinology and Metabolism. Mosby-Year Book. 6: 193-232, 1995
52. George A. Bray Classification and Evaluation of the Overweight Patient, Handbook of Obesity, Clinical Applications, Third Edition, p 1-29, 2008
53. İmamoğlu Ş, editör Diabetes Mellitus Multiple Disipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem 2th ed. section 4, p; 59, 2009
54. Karşıdağ K, insülin Direnç Mekanizmaları İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet 2004, cilt: 1 Sayfa: 15-17
55. Altıntaş Y; Tip 2 diabetes mellitusun patogenezi. Ed: Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Nobel T p Kitabevi İstanbul 2001: 839-849
56. Stages of Glucose Tolerance: A Cross-Sectional Study of Japanese Type 2 Diabetes. Metabolism 2004; 53: 831-835
57. İmamoğlu Ş, editör Diabetes Mellitus Multiple Disipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem 2th ed. section 4, p; 61-64, 2009
58. Susumu Seino, Graeme I. Bell (Eds.) Pancreatic Beta Cell in Health and Disease, p; 80-83, 2008
59. Donath MY, Storling J, Maedler K, Mandrup-Poulsen T (2003) Infl ammatory mediators and islet beta-cell failure: a link between type 1 and type 2 diabetes. J Mol Med 8: 455–470
60. Begüm N. Ragolia 1. Effect of tumor necrosis factor-alpha on insulin action in cultered rat skeletal muscle cells. Endocrinology, 137; 2441-6, 1996
61. Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, Rizza RA, Butler PC (2005) Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? Diabetologia 48: 2221–2228
62. Susumu Seino, Graeme I. Bell (Eds.) Pancreatic Beta Cell in Health and Disease, p; 316, 2008
63. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course ol glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study, Lancet, 359:824-30, 2002
64. İmamoğlu Ş, editör Diabetes Mellitus Multiple Disipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem 2th ed. section 9, p; 160-164, 2009

- 65.Viltsboll T, Holst JJ. Incrctins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetuioigiii* 2004; 47: 357-66
- 66.Mayo KE, Miller LJ, Bataille D, Dalle S, Goke B, Thorens B, et al. International Union of Pharmacology. The glucagon receptor family. *Pharmacol Rev*, 55: 167-94,2003
- 67.Glucagon-Like Peptide-1: Review; Güçlü F, Özmen B, Hekimsoy Z, Özkaya S, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa, 2007
- 68.Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, and Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY-4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997; 17: 138–139
- 69.Timothy James Kieffer, Joel Francis Habener. The Glucagon-Like Peptides. *Endocrine Reviews* 20 (6): 876–913
- 70.Holst J. J. Treatment of type 2 diabetes mellitus with agonists of the GLP-1 receptor or DPP-IV inhibitors. *Expert Opin Emerg Drug*, 9: 155-66, 2004
- 71.McGuigan, J.E: *Endocrinolgy*. Edited by Leslie J. De Groot, Chapter 12, W.B. Saunders company, 2742-2747, 1989
- 72.Sernka. T. and Jacobson. E: *Gastrointestinal physiology the essentials. Gastrin*. Second Edition, VWilliams & VWilkins, Baltimore/ London, 48-98,1983
- 73.Rehfeld JF, Stadil F The effect of gastrin on basal- and glucose-stimulated insulin secretion in man. *J Clin Invest* 52: 1415–1426, 1973
- 74.Susumu Seino, Graeme I. Bell (Eds.) *Pancreatic Beta Cell in Health and Disease* s 221
- 75.Xu G, Kaneto H, Lopez-Avalos MD, Weir GC, Bonner-Weir S (2006) GLP-1/exendin-4 facilitates beta-cell neogenesis in rat and human pancreatic ducts. *Diabetes Res Clin Pract* 73: 107–110
- 76.Rebertson R.P. Islet transplantation as a treatment for diabetes -awork in progress. *N Engl J Med*, 350, 694-705, 2000
- 77.Tosh D, Slack JM. How cells change their phenotype. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 3: 187-94, 2002
- 78.Tezel E. Pankreatik hücre diferansiyasyonu: klinik ve patolojik yönden kısa bir bakış, 14: 141-146, 2003
- 79.Bookman DE. Morphology of the exocrine pancreas related to pancreatitis. *Microsc Res Tech*, 37: 509-519, 1997
- 80.Hall P.A, Lemoine N.R. Rapid acinar to ductal transdifferentiation in cultured human exocrine pancreas. *J Pathol*, 166: 97-103, 1992

- 81.Dor Y, Brown J, Martinez OI, Melton DA. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 2004;429: 41–46
- 82.Battler A Leor J editors, *Stem Cell and Gene-Based Therapy Frontiers in Regenerative Medicine*, p;310-311, 2006
- 83.Stem Cells In Diabetes Mıcılı S, Özoğul C Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, *Dergisi*, 21(2):109-117, 2007
- 84.Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician*. 2002 Jul 15;66(2): 273-80
- 85.Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Eng J Med*; 319: 1707-1715, 1988
- 86.Dökmeci İ. *Farmakoloji Temel Kavramlar*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 679- 83, 2000.
87. Der G. An overview of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Nurs* 26(5):182-90, 2003
- 88.Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jun;23 Suppl 2: 2–8
- 89.Faruk Memik. Peptik ülserde tedavi. *Klinik gastroenteroloji*. Ed. Faruk Memik, 16: 150 9,2005
- 90.Ailen, J.M, Bishop, A.E, Daly, M.J, Larsson, H, Carlsson, E, Polak, J.M. and Bloom, S.R: Effect of inhibition of acid secretion on the regulatory peptides in the rat stomach. *Gastroenterology* 90 (4): 900-970, 1986
- 91.Lind, T, Cederberg, C, Forssell, H, Olausson, M. and Olbe, L: Relationship between reduction of gastric acid secretion and plasma gastrin concentration during omeprazole treatment. *Scand. J. Gastroenterol*. 23: 1259-1266, 1988
- 92.Maton, P.N: Omeprazole. *N. Eng. J. Med*. 324 (14) :965-975, 1991
- 93.Rahman N, Kashif M. Initial-rate method for the determination of pantoprazole in pharmaceutical formulations using 1-fluoro 2,4-dinitrobenzene. *Pharmazie*, 60: 197-200,2005
- 94.Jungnickel PW. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor. *Clin Ther*, 22(11):1268–93, 2000
- 95.Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs*; 51(3):460-82, 1996
- 96.Reilly JP. Safety profile of the proton-pump inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 1999 Dec 1;56(23 Suppl 4: S11–7
- 97.Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc* 40: 52–62, 2000

- 98.Omeprazole (Prilosec). Package insert. Wayne, Pa. Astra Pharmaceuticals, 1998. Retrieved May 2002,from: www.astrazeneca-us.com/pi
- 99.Tara M. Wallace, MD, Jonathan C. Levy, MD and David R. Matthews, MD: Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 27: 1487-1495, 2004
- 100.Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus T.Vilsboll, and J.J.Holst vol 47 number 3/march 2004 page 357-366
- 101.Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes A comparison of biphasic and basal insulin analogs Philip Raskin, Elsie Allen, Priscilla Hollander,Andrew Lewin, Robert A. Gabbay,Peter Hu, Bruce Bode,Alan Garber
- 102.French L, Goetz F, Martinez A, Associated between stim-ulated plasma C peptide and age. *Am. J Geriatr.* 40: 309-15, 1992
- 103.Ferrannini, E. S. Vichi, H. Beck-Nielsen, M. Laakso, G. Paolisso, and U. Smith. Insulin sensitivity and age. *Diabetes* 45: 947-956, 1996
- 104.Coleman E, Katzel L, Rogus E, et al: Weight loss reduces abdominal fat and improves insulin action in middle aged and older men with impaired glucose tolerance. *Metabolism*, 44: 15 02-8,1995
- 105.Combination Therapy With Epidermal Growth Factorand Gastrin Increases -Cell Mass and Reverses Hyperglycemia in Diabetic NOD Mice Wilma L. Suarez-Pinzon,1 Yanhua Yan,2 Robert Power,3 Stephen J. Brand,2 and Alex Rabinovitch
- 106.Proton Pump Inhibitor Therapy May Lower Blood Glucose in Diabetes Patients By Kate Johnson December 08, 2009
- 107-John Dupre. Glycaemic effects of incretins in Type 1 diabetes mellitus. A concise review, with emphasis on studies in humans. *Regulatory Peptides* 2005; 128: 149– 157
- 108.*Diabetologia*, 52: 1680–1682, 2009
- 109.Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG (1998) Insulin degradation: progress and potential *Endocr Rev* 19, 608–624
- 110.Proton pump inhibitors as a treatment method for type II diabetes *Medical Hypotheses*, Volume 73, Issue 1, Pages 29-32
- 111.*J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 7: 286–294, 2000
- 112.Yoshihisa U, Susumu I, Yasuyuki M, Yuko F, Makie H, Hirohito K, Tatsuo A, Noriko H, *Journal Title; Digestion & Absorption* Vol.28;No.2;PAGE.42
- 113.Disturbed islet-cell function related to endogenous gastrin release. Studies on insulin secretion and glucose tolerance in pernicious anemia. *J Clin Invest*, 58(1): 41–49, 1976

- 114.Unger R, Ketterer H, Dupre J, And Eisentraut A The Effects of Secretin, Pancreozymin, and Gastrin on Insulin and Glucagon Secretion in Anesthetized Dogs *Journal of Clinical Investigation* Vol. 46, No. 4, 1967
- 115.Gastrin releasing peptide stimulates the secretion of insulin, but not that of glucagon or somatostatin, from the isolated perfused dog pancreas K Hermansen, B Ahren *Acta physiologica Scandinavica*, 138(2):175-9,1990
- 116.Clare N. O. Jones, Dee Pei, Patricia Staris, Kenneth S. Polonsky, Y. D.-Ida Chen and Gerald M. Reaven. Alterations in the glucose-stimulated insulin secretory dose-response curve and in insulin clearance in nondiabetic insulin-resistant individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1834-1838, 1997
- 117.Basu R, Breda E, Oberg AL, Powell CC, Dalla Man C, Basu A, Vittone JL, Klee GG, Arora P, Jensen MD, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes*. 2003 Jul;52(7):1738-48
- 118.J Clin Pathol Proinsulin and insulin responses to a mixed meal in hypertriglyceridaemic men. 1999;52: 627-629 doi: 10. 1136/jcp.52.8.627 R Gama, S Hampton, L Morgan, J Wright, V Marks
- 119.Corelto VC, Annibak B, Gibil F, et al. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther*, 15: 1555-1561, 2001
- 120.Pisegna JR. Switching between intravenous and oral pantoprazole. *J Clin Gastroenterol*, 32(1):27-32, 2001
- 121.Festen, H.P.M, Thijs, J.C, Lamers, C.B.H.VV, Jansen, J. M. B. J, Pals, G, Frants, R.R, Defize, J. and Meuvissen, S.G.M: Effect of oral omeprazole on serum gastrin and serum pepsinogen I levels. *Gastroenterology* 87 (5) : 1030-1034, 1984
- 122.Lamberts, R. Creutzfeldt, W. Stöckmann, F. Jacobaschke, U. Maaß, S. and Brunner, G.Long term omeprazole treatment in man: Effects on gastric endocrine populations. *Digestion* 39: 126-135, 1988
- 123.Mattsson H, Sundler F, Carlsson K. and Hakanson, R: Antral gastrin and somatostatin cells during long term hypergastrinemia. *Gastroenterology* 100, A 655 1991
- 124.Lind T, Cederberg C, Forssell, H Olausson, M. and Olbe, L: Relationship between reduction of gastric acid secretion and plasma gastrin concentration during omeprazole treatment. *Scand. J. Gastroenterol*. 23: 1259-1266, 1988

- 125.H. Dammann, F. Burkhardt, Influence of pantoprazole 40 mg and omeprazole 20 mg on meal-stimulated gastric acid secretion *Gastroenterology*, Volume 114, Issue null, P;98,1998
- 126.The Turkish Journal of Gastroenterology, Volume 13, No 3, Page 159-163, 2002
- 127.Exenatide: AC 2993, AC002993, AC2993A, exendin 4, LY2148568. *Drugs R D*, 5: 35-40, 2004
- 128.Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27: 2628-35, 2004
- 129.K. Ramiya, Maraist M, Karl E, Desmond A, Ammon B, Janet G; Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells, *Nature Medicine* 6, 278-282, 2000
- 130.Gu D, Lee M.S, Krah T, Sarvetnick N. Transitional cells in the regenerating pancreas. *Development*, 120:1873-81, 1994
- 131.Zhou J, Wang X, Pineyro MA, Egan JM. Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells. *Diabetes*;48: 2358-66, 1999
- 132.Ahren B. New strategy in type 2 diabetes tested in clinical trials. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) affects basic caused of the disease. *Lakartidningen*,102:545-9, 2005
- 133.Zhou J, Pineyro MA, Wang X, Doyle ME, and Egan JM. Exendin-4 differentiation of a human pancreatic duct cell line into endocrine cells: involvement of Pdx-1 and HNF3beta transcription factors. *J Cell Physiol*, 192: 304–314, 2002
- 134-Bojanowska E. Physiology and pathophysiology of glucagon-like peptide-1 (GLP-1): The role of GLP-1 in the pathogenesis of diabetes mellitus, obesity, and stres. *Med Sci Monit*, 11 (8): RA271-278, 2005
- 135.Lugari R, Dei-Cas A, Ugolotti D. Evidence for early impairment of glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in human type 2 (non insulin-dependent) diabetes. *Horm Metab Res*, 34: 150–54, 2002
- 136.Daniel J. Drucker. Minireview: The Glucagon-Like Peptides. *Endocrinology*, 142;2: 521-527, 2001
- 137.Rooman I, Lardon J, Bouwens L. Gastrin stimulates β -cell neogenesis and increases islet mass from transdifferentiated but not from normal exocrine pancreas. *Diabetes*, 5: 686-90, 2002

138. Rooman, I. Bouwens, L. 2004. Combined gastrin and epidermal growth factor treatment induces islet regeneration and restores normoglycaemia in C57Bl6/J mice treated with alloxan. *Diabetologia*. 47: 259-265
139. Suarez-Pinzon, W.L. Lakey, J.R. Brand, S.J, Rabinovitch, A. 2005. Combination therapy with epidermal growth factor and gastrin induces neogenesis of human islet beta-cells from pancreatic duct cells and an increase in functional beta-cell mass. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90: 3401-3409

10.ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Hatay’da doğdum. İlk, orta öğrenimimi Hatay’da lise eğitimimi Van’da tamamladım.1997 yılında Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2004 yılında mezun oldum.2004-2005 yılları arasında Van Gürpınar 112 acil sağlık hizmetlerinde pratisyen hekim olarak çalıştım. Eylül 2005’te Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları İhtisasını kazandım. Aralık 2005’de YYÜ İç hastalıkları ABD’ da asistanlığa başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım. İngilizce bilmekteyim.