

54697

T.C.  
GENEL KURMAY BAŐKANLIĐI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI BAŐKANLIĐI

İNSÜLİNE BAĞIMLI DİABETES MELLİTUSLU (TİP I)  
HASTALARDA HİPOGLİSEMİYE KONTRREGÜLATUAR  
HORMON CEVABI

UZMANLIK TEZİ

T.54697

Güven TUNÇ  
Dz.Tbp.Yzb.

ANKARA - 1996

## ÖNSÖZ

Bu tezin konusu Prof. Tbp. Kd. Albay Mustafa KUTLU tarafından 1994 yılında verildi ve 1995-1996 yıllarında çalışıldı.

İnsülin Dependent Diabetes Mellitus (IDMM)'lu hastalarda insülin tedavisi esnasında hipoglisemik durumlara maruz kalındığında hormonal cevaplar ve semptomlar zamanla azalır. Bu durum ilk 5 yıl içinde yavaş iken, 5-10 yıllık sürede orta , 11-15 yıllık sürede ise hızlı seyretmektedir.

Hipoglisemik insülin klamp tekniği kullanılarak yapılan çalışma ile IDDM'lu hastaların ileriki yıllarda hipoglisemiye karşı gelişen kontrinsuliner hormonlar olan glukagon, epinefrin, norepinefrin, growth hormon (GH) ve kortizolun bazal ve hipoglisemik (Glisemi<55 mg/dl) durumlarda düzeylerinin ne olduğu araştırıldı ve normal bireylerle karşılaştırıldı.

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı uzmanlık öğrenciliğim süresince yetişmemde büyük katkıları olan sayın hocalarıma, İç Hastalıkları ABD'na bağlı bilim dallarında çalışan tüm personele ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Dz.Tbp.Yzb.Güven TUNÇ

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

I.	GİRİŞ .....	1
II.	GENEL BİLGİLER .....	2
	A. KARBONHİDRAT METABOLİZMASININ DÜZENLENMESİNDE HIPOGLİSEMİYE CR HORMON CEVAPLARI .....	2
	B. HIPOGLİSEMİ .....	13
III.	GEREÇ VE YÖNTEM .....	19
IV.	BULGULAR .....	22
V.	TARTIŞMA VE SONUÇ .....	26
VI.	ÖZET .....	37
VII.	İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) .....	38
VIII.	KAYNAKLAR .....	39

## GİRİŞ

Andres tarafından 1960'lı yıllardan itibaren geliştirilen glukoz klamp tekniği ile hipoglisemiye karşı gelişen kontrregulatuvar mekanizmaları inceleyebilir ve hipoglisemik stimulus yaratmadaki teknik zorlukların üstesinden gelebiliriz.

Normal bireyler glukozdaki küçük düşüşlere oldukça duyarlıdır. Hormon salınımı için gerekli glukoz eşiği yaş, cins ve insülin düzeyleri gibi birçok faktöre bağlıdır. Normal sınırlar içerisindeki glukoz seviyesi (~ 4.0 Mm) endojen insülinin supresyonuna sebep olabilir ve 3.5 Mm düzeylerinde glukagon ve epinefrinin sekresyonunu aktive edebilir. Eğer glukoz 3.0 Mm'den aşağı düşmeye devam ederse hormonal cevap şiddetlenir ve semptomlar ortaya çıkar. Serebral fonksiyonlardaki adrenerjik değişiklikler 2.9 Mm'de belirgin hale gelir.

IDDM'lu hastalar zaman içerisinde hipoglisemiye yanıt olarak glikojen sekrete edebilme yeteneğini kaybederler (52). Bundan dolayı insülinle oluşturulan hipoglisemiyi yenmek içinde sağlam epinefrin cevap mekanizmalarına oldukça bağlıdırlar. Bu savunma mekanizmaları hastalık süresinin uzamasıyla zayıflayabilir ve hipoglisemi sırasında yeterli epinefrin salınımı olmaz. IDDM'da adrenerjik cevapları uyaran glukoz düzeyleri yoğun insülin tedavisi ile aşağıya düşürölür. Bunun diabetiklilerde göröllebilmesi kısmen otonomik veya CNS disfonksiyonunu yansıtır. Yoğun insülin tedavisi alan IDDM'lu hastalarda sıklıkla hipoglisemik semptomların azalmasına değin raporlar mevcuttur.

Bu çalışmada amaç hipoglisemik klamp tekniğini kullanarak ~ 10 yıl IDDM'u olan hastalarda CR hormonlar olan glukagon, epinefrin, kortizol, GH ve norepinefrinin bazal ve hipoglisemik pik glukoz değerlerindeki düzeylerini araştırmak ve normal bireylerdeki değerleriyle karşılaştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### A. KARBONHİDRAT METABOLİZMASININ DÜZENLENMESİNDE HİPOGLİSEMİYE KONTRREGULATUAR HORMON CEVAPLARI

Normal insanlarda glukozun kan konsantrasyonu (açlık ve tokluk) 60-150mg/dl arasında tutulur. Glukozun kan konsantrasyonu sistemik dolaşıma glukozun girmesi ve kullanılması arasındaki dengeye bağlıdır. Dolaşımdaki glukoz alınan karbonhidratların, glikojenolizin ve glikoneogenezin toplamını içerir. Glukozun salınımında ve klirensinde hormonlar, nöral kontrol mekanizmaları ve mevcut substratlar etkindir.

Postabsorptif durumda (beslenmeden 6 saat sonraki durum) genellikle kan glukoz konsantrasyonları 80-95 mg/dl arasındadır. Glukoz kullanımı yaklaşık 2 mg/kg/dk'dır. Bunun 1 mg/kg/dk'sı insüline bağlı olmayan dokularda, geriye kalanı ise insüline bağlı dokularda kullanılır. Bu dokulardan en önemlisi kas, yağ ve hepatik dokudur (68). Ekzersiz ile iskelet kasının glukoz tutulumu 20 kat artabilir (94). Beyinde glukoz oksidatif metabolizma ile karbondioksit ve suya dönüşür. Cilt (özellikle ter bezleri), eritrositler, intestinal mukoza ve tip II kas doku lifleri ekzersiz ile glukozun önemli bir oranını laktat'a dönüştürürler (50).

Eğer açlık uzar ise 48-72 saatler içerisinde kan glukozu 45-60mg/dl konsantrasyonlarına düşer ve açlığın bir kaç hafta devam etmesi durumunda glukoz bu düzeylerde korunabilir (69). Açlık süresince plazma insülin konsantrasyonlarının azalması SYA ve keton cisim konsantrasyonlarındaki artışla birliktedir. Randle ve arkadaşları glukoz ihtiyacının azalması için SYA'nin ve keton cisimlerinin alternatif yakıt olarak verilebileceğini belirtmişlerdir (33).

**Tablo-I:** İnsülin ve kontrregulator hormonların biyolojik etkileri.

Etkiler	İnsülin	Glukagon	Epinefrin	GH	Kortizol
Glukoz Uptake	↑	↓	↓	↓	↓
Glukoz Üretimi					
Glukojenoliz	↓	↑	↑	↑	↑
Glukoneogenesis	↓	↑	↑	↑	↑
Lipolizis	↓	↑	↑	↑	↑
Ketogenesis	↓	↑	↑	↑	↑

## GLUKOZ HOMEOSTASIS'İN HORMONAL KONTROLÜ

**İnsülin;** karbonhidrat homeostasında anahtar düzeyleyicidir. Oksidativ ve nonoksidativ glukoz metabolizması ile birlikte spesifik glukoz transport sisteminin stimülasyonu ile insüline bağlı dokularda glukoz tutulumunu artırır (96). İnsülin yağ dokusunda lipolizi inhibe eder, Lipogenez stimüle eder, SYA'nin plazma konsantrasyonlarını azaltır. Keton cisimlerinde üretimini azaltır, klirensini artırır. İnsülin hem karaciğer üzerine direkt inhibitör etki göstererek (33) hem de lipolizi süprese ederek ketogenezisi azaltır (6), ayrıca AA zincirlerinin dolaşımındaki konsantrasyonlarını azaltır (21). Keton cisimlerinin (10), SYA'lerinin (36) ve AA zincirlerinin konsantrasyonları baskılanır (81). Bu olayda insülinin glukoz uptake'ni ve oksidasyon artışını substrat azalması ile kolaylaştırdığına inanılmaktadır (33).

İnsülin hem glikogenolizis'i hem de glikoneogenezisi inhibe ederek hepatic glukoz salınımını (HGP) azaltır (59). Öglisemik durumda bulunan insanların dolaşımındaki insülin konsantrasyonlarında 15-20 mikroU/ml'lik artış glukoz üretimini %50 azaltır, 50-60 mikroU/ml'lik konsantrasyonlarında ise tam bir inhibisyon oluşur.

Portal ven insülin konsantrasyonu periferik venöz insülin konsantrasyonundan daha fazla HGP'nin major düzenleyicisidir. İnsanlarda HGP için portal insülin konsantrasyonunun doz cevap ilişkisi konusundaki çalışmalar devam etmektedir. İnsülin, hepatic fosforilazın aktivitesinin inhibisyonu ile glikogenolizis'i süprese eder (33). İnsülin hem glukoneogenik prekürsörlerin dolaşımındaki konsantrasyonlarını azaltarak (60) hem de intrahepatik glukoneogenezis'i azaltarak yeni glukoz sentezini baskılar. Glukogenolizis glukoneogenezis'den daha düşük konsantrasyonlardaki insülin ile süprese olur.

**Glukagon:** Lipolizisi (12) ve ketogenezisi arttırır. Fizyolojik konsantrasyonlarda major etkisi HGP'yi stimüle etmesidir. Bütün bu etkilerin bir kısmı glukagonun insülin sekresyonu üzerindeki direkt etkisiyle olabilir (33)

Glukagon glikojenolizisi ve glikoneogenezisi (34) stimüle ederek ve hepatic glikolizisi inhibe ederek HGP'yi arttırır. Glukagon C-AMP yolağıyla fosforilazda resiprokal bir artışla ve glikojen sentetaz aktivitesinde bir azalma sayesinde glikojenolizisi stimüle eder (54). İnsülin C-AMP'ye bağılı olmayan Tirozin kinaz aktivitesi sayesinde bu enzimlerin aktivitelerinde karşıt etkiye sahiptir.

İnsülin-glukagon oranı HGP'yi tayin eder. Bu orandaki bozulma DM'da glukoz homeostaz'ın anormalliğine katkıda bulunabilir. Glukagonun hangi mekanizmalar ile glikoneogenezisi stimüle ettiği açık olmamakla beraber AA transportunu arttırır, glikolizi inhibe eder ve intrahepatik metabolizmadaki değişiklikleri tamamen karıştırabilir (33). Glikojenolizis üzerine glukagonun etkisi kısa süreli iken (17), glikoneogenezis (22) ve ketogenezis üzerine etkinliği daha uzun sürelidir.

Postabsorptife durumda glukagon bazal HGP'nin önemli bir düzenleyicisidir. Glukagonun supresyonu hem glikojenolizis hemde glikoneogenezis'te %50-60'lık bir azalmayla sonuçlanır. Glukagon düzeyindeki artma yukarıdaki iki süreçte arttırır (22). Glukagon hepatic glukoz uptake'in hızını ayarlar. Glukagon glikojen fosforilazi aktive etmesine ilave olarak, glikojen sentetazı inaktive eder (54). Böylece glukagon hem glikojen yıkımını stimüle eder hemde glikojen sentezini inhibe eder. Glukagonun periferik etkinliği normal  $\beta$ -hücre fonksiyonlu bireylerde oldukça anlamsızdır (33).

**Katekolaminler (Epinefrin ve Norepinefrin):** Bir çok mekanizma ile kan glukoz konsantrasyonunu arttırırlar. Epinefrin adrenal medullanın postsinaptik ganglionlarından salınarak dolaşıma katılan bir hormondur. Sistemik norepinefrin konsantrasyonları ise sempatik sinir sisteminin uyarılması esnasında artar. Karaciğer gibi organlar üzerine metabolik etkilerin ilk belirleyicisi intrasinaptik

konsantrasyonlarıdır (48). Katekolaminler glikogenolizi ve glikoneogenezisi stimüle ederek glukoz üretimini artırır (19). Glukagonun aksine katekolaminler hem direkt olarak periferik dokuların glukoz uptake'ini etkileyerek hemde indirekt olarak insülin salınımını azaltırken (72) kan glukoz konsantrasyonunda daha sürekli bir artışa neden olur.

İnsanlarda, katekolaminler  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu ile glikogenolizisi öncelikle stimüle eder (74,75). Bu direkt etkiler  $\beta$  adrenerjikler aracılığıyla glukagon konsantrasyonunu artırır (41). Katekolaminler glukagonu ve substrat konsantrasyonunu arttırarak, insülin sekresyonunu azaltarak glikoneogenezisi stimüle eder. Katekolaminlerin diğer  $\beta$  adrenerjik etkileri lipolizis ve ketogenezis'in stimülasyonu ile indirekt olarak glukoz uptake'ini azaltmasıdır (33).

Epinefrin bu etkilerin oluşumunda norepinefrinden 5-10 kez daha güçlüdür (24). Epinefrin konsantrasyonunun yaklaşık olarak 100-200 pg/ml'si plazma glukoz, gliserol, laktat ve keton cisimlerinin konsantrasyonunu arttırır. Benzer etkilerin oluşumu için plazma norepinefrin konsantrasyonunda 1000pg/ml'lik bir artışa gereksinim vardır. Bu gözlemler glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde epinefrinin daha önemli bir hormon olduğunu göstermiştir. Nöral salınan norepinefrin glukoz hemaostasis'de önemli bir rol oynayabilir. Postabsorbif durumda katekolaminlerin bazal konsantrasyonları glukoz üretim ve utilizasyonu üzerine major etkilere sahip değildir (33).

**Kortikosteroidler;** Multipl mekanizmalar ile kan glukoz konsantrasyonunu artırırlar (19,21). Aşırı kortizol insülinin HGP üzerine ve glukoz utilizasyonu üzerine etkisini azaltır (76). Kortizol substratların (ör: AA, Laktat ve gliserol) düzeyini ve glikoneogenik enzimlerin aktivitelerini artırarak (29) yeni glukoz sentezini stimüle eder (33). Kortizol hem glukagon sekresyonunda hem de glukagon ve epinefrinin etkilerinde aracı rol oynar (98). Glikojen sentetaz aktivitesi kortizol yetersizliği durumunda belirgin şekilde azalır. Glikogenik, glikoneogenik ve glikogenolitik

enzimlerin aktivitelerini sürdürebilmeleri, insülin ve kontrregülatuar hormonlara iyi şekilde cevap vermeleri, glukokortikoidlerin aracı olduğu etkilerdir (33). Lipolizis, ketogenezis ve proteolizis'in (86), stimülasyonu kortizolün diğer antiinsülinler etkileridir. Glikokortikoidlerin glikoneogenezis üzerine etkilerinin tam oluşabilmesi için bir kaç saat zaman gerekir. Bu etki protein sentezi inhibitörleriyle bloke olabilir (56,82). Kortizolün hem insülin bağlanmasını, hem de postreseptör fonksiyonu değiştirdiği rapor edilmiştir.

**Growth Hormonun (GH);** glukoz metabolizması üzerine etkileri komplekstir. Hem insüline benzer hem de insülin karşıtı etkileri olduğu kanıtlanmamıştır (64). İnsülin benzeri aktivite GH verilmesini takiben kısa sürelidir. Bu etki insülin ve glukagon salınımı bloke edildiğinde ortadan kalkar (33). Sağlıklı insanlara İV GH 35 mg/ml'lik bir konsantrasyonla infüze edildiğinde glukoz üretimini inhibe ederek plazma glukoz konsantrasyonunu akut olarak düşürür. Bu etki kısa sürelidir. Daha sonra 2 ila 4.cü saatlerde GH'nun insülin antagonisti etkileri artar. GH'nun erken dönemde insülin benzeri etki mekanizması bilinmiyor. Hipoglisemik etkinin süresi plazma somatomedinlerinin değişiminden daha hızlıdır (43).

Sağlıklı insanlarda GH hem insülinin stimüle ettiği glukoz utilizasyonunu hemde insülinin aracılık ettiği glukoz salınımının süpresyonunu bozar. Aşırı GH glikojenolizis ve glikoneogenezis yolağıyla substratları artırması sonucu HGP'yi artırır. GH etkisi ile lipoliz ve ketogenezisin arttığı görülür (51).

## AKUT HİPOGLİSEMİ DURUMUNDA KONTRREGÜLASYON

Kontrregülatuar (CR) hormonlar ya dolaşımdaki düzeylerinde ani değişiklikler yaparak yada hedef dokular üzerine kronik etkiler yaparak CR'da rol oynarlar.

Akut glukoz CR'da bir hormonun rol alması için şu 3 kriter gereklidir (40)

1. Sekresyonu hipoglisemi ile uyarılmalıdır.
2. İnsülinin etkilerini önlenmeli veya zıt etki göstermeli.
3. Normoglisemi temini için glukoz akışındaki kompensatuar değişiklikler süresince etkisi oluşmalıdır.

İnsülin, hem glukoz üretimini inhibe ederek hemde glukoz kullanımını stimüle ederek plazma glukozunu azaltır. CR hormonlar, glukoz tüketiminde insülinin etkisini engeller.

İnsülinin ya IV verilmesiyle yada infüzyonuyla akut hipoglisemi oluşturulduğunda HGP'de, glukoz klerensinde değişiklikler artar, glukoz kaybolur ve CR hormonların konsantrasyonunda artış gözlenir (40,73). İnsülin sekresyonunu takiben HGP azalır ve glukoz utilizasyonu stimüle olur. Sonuçta plazma glukozu düşer. Hipogliseminin devamında HGP'de kompensatuar bir artış ve daha sonra glukoz utilizasyonunda bazal orana doğru bir azalış ile hipoglisemi önlenir, plazma glukozu öglisemik duruma dönüşür. Glukoz üretimindeki bu kompensatuar artış CR olayın başlangıcıdır. Bu esnada yalnızca plazma glukagon düzeyleri belirgin şekilde artar, daha sonra epinefrin, kortizol ve GH düzeylerinin tamamının artışı belirginleşirken norepinefrin ancak 50. dk.'dan sonra artar. Teorik olarak bu hormonların dolaşımdaki değişimleri normoglisemi teminini sağlar. Hem glukagon hemde katekolominler glukojenoliz ve glukoneogenezisi stimüle ederek HGP'yi artırabilirler (40).

Portal ven glukagon konsantrasyonu erken bir artış gösterir. HGP'nin başlangıç hızı glukogenolizis'e, geç dönemdeki hızı ise glukoneogenezis'e bağlıdır (39). GH ve kortizol konsantrasyonları HGP'de artışı takiben kısa sürede artar (73).

GH ve kortizol substrat mevcudiyetini değiştirerek (44), hepatik insülin rezistansını indükleyerek veya enzim indiksiyonunu artırarak (44) glukoz üretimini potansiyel olarak artırabilir. Bu her iki hormon (GH ve kortizol) glukoz üretimini akut olarak artırmaz. İnsülin verildikten sonra oluşan hipoglisemiyi takiben hormon seviyelerindeki değişimlerin tamamı dikkate alındığında sadece glukagon ve katekolaminlerin glukoz üretiminde kompensatuar bir artışa önemli ölçüde katkıda bulunduğu, kortizol, GH ve norepinefrinin glukoz kullanımını bazal değere çektiği gözlenmiştir (40).

Schwartz ve arkadaşları (80) glukagon, epinefrin ve GH sekresyonu için glisemik eşiği ~ 65-70 mg/dl, kortizol sekresyonu için ~ 58 mg/dl ve hipoglisemik semptomlar için ~ 53 mg/dl olarak hesap etmişlerdir.

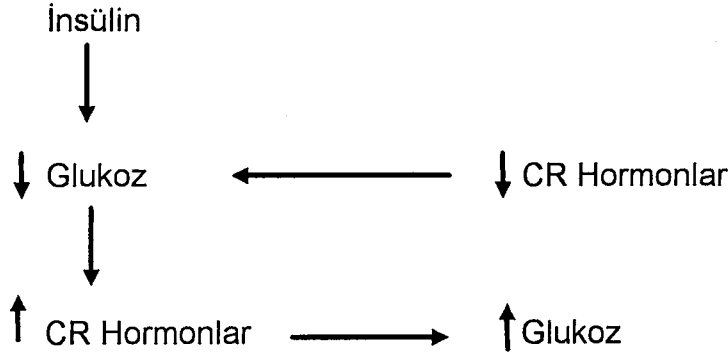
Metabolik etkilerin başlaması ve sekresyon hızı göz önüne alındığında glukagon ve epinefrin en önemli CR hormonlardır. Glukagon ve epinefrinin metabolik etkileri hemen, kortizolin ki geç başlar. HGP herhangi bir nedenle baskılandığında GH ve kortizol akut olarak artar (58). Glukagon yetmezliğinde HGP'deki azalma dolayısıyla hipoglisemiden geriye dönüş yavaştır. HGP'deki bozulma yüksek epinefrin konsantrasyonunda görülebilir. Bu durum hipogliseminin uzamasına neden olur. Bununla beraber etkinin başlangıcında sekresyonun ayarlanması ve biyolojik aktivitenin tümü katekolaminlerin glukoz kontrregülasyonunda rol oynadığını gösterir. Hipoglisemi süresince gözlenen kortizol konsantrasyonundaki artış hipogliseminin iyileşmesinde major bir etken olarak görülmez. Glukagon sekresyonunun bozulmamış olduğu durumda hipogliseminin iyileşmesi normaldir. Glukagon sekresyonunun azaldığı yada olmadığı durumlarda başlıca CR hormon

katekolaminlerdir. Katekolaminler ayrıca ciddi hipogliseminin iyileşmesine katkıda bulunabilirler.

Normal bazal konsantrasyonların uzamasıyla görülen, hipogliseminin indüklediği kortizol yada GH'daki artışlar normal CR için şart değildir. Bu CR düzen IDDM'lu hastalarda ve postprandife glukozun ayarlanmasında önemlidir. Genellikle kısa süreli (bir yıldan az) DM'lu hastalar normal glukagon ve epinefrin sekresyonuna ve normal glukoz CR'na sahiptirler (74). Diabetin süresi artar ise glukagon sekresyonunun hipoglisemiye cevabı kaybolur. Glukoz CR'u bozulur ancak epinefrinin sürekli sekresyonuyla tamamen kaybolmaz. Diabetin süresinin daha da uzaması ile glukoz CR'u olarak hipogliseminin indüklediği epinefrinin sekresyonu azalır ve epinefrin sekresyon bozukluğunun düzelmemesi plazma glukoz konsantrasyonlarını insülin tedavisi ile nondiyabetik düzeylere doğru düşürür. Glukoz sekresyonu bozuk diyabetik hastalarda epinefrin sekresyonunda non selektif  $\beta$  blokörlerle önlersek CR ciddi şekilde bozulur. Bu mantıkla intensive insülin tedavi programları hipoglisemi riskini artırabilir. Kombine (glukagon ve epinefrin) yetersizliği olan bu uzun süreli IDDM'lu hastalarda glukoz CR'nun bozuk olması intensif tedavi esnasında ciddi iyatrojenik hipoglisemi gelişim riskini en az 25 kat artırır (25). CR hormonlardan başka diğer faktörler CR'a katkıda bulunabilir. Extrahepatik dokuların glukoz uptake'i hiperglisemi ile artar, hipoglisemi ile azalır (93).

1980'li yıllarda insülin tedavisinin daha etkili metodlarının ortaya konması ile normoglisemi oluşumunda bir engel olarak hipoglisemi ortaya çıkmıştır. Hipoglisemi alanındaki çalışmalar, glisemik stimulusu kontrol eden in vivo metodların yetersizliği nedeniyle sınırlıdır. Örneğin; CR hormon cevaplarının tesbit edilmesi, glukozdaki bir azalmanın hormon sekresyonunu uyardığını gösterir. Artmış olan CR hormonlarının glukozu artırması, CR hormon sekresyonu için gerekli uyarıyı azaltır. (Fig 1).

**Fig. 1: Glukoz ve CR Hormon Düzeyleri Arası İlişki.**



Glukoz ve CR hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak, standart ve tekrarlanabilir hipoglisemik uyarı oluşturmak, farklı gruplar arasındaki CR cevapları karşılaştırmak için dolaşımdaki glukoz konsantrasyonunda kontrollü bir azaltma yaratan Andres'in glukoz klamp'ı modifiye edilmiştir. Böylece klamp standart bir hipoglisemik uyarı sağlayacak şekilde geliştirilmiş ve glukoz düşüş oranı tek değişken olmuştur (3).

Yapılan bir çalışmada başlangıç (5 mm.) ve final (2.8 mm.) glukoz düzeyleri aynı fakat glukoz düşüş oranının yaklaşık 10 kat değişmesine rağmen CR hormonların her birinin yükselmesinin esasta aynı olduğu görülmüştür.

Klamp tekniği ile her 30-60 dk'da kontrollü olarak glukoz ~10 mg/dl'lik basamaklarla azaltılarak CR hormon cevabının olduğu seviye (yada eşik) daha net bir şekilde tesbit edilebilir (4,84). Bu yaklaşım temel alınarak epinefrin için glukoz eşiği 63-67 mg/dl olarak bulunmuştur. Diğer CR hormonların salınımı daha düşük glukoz seviyelerinde (54-63 mg/dl) ortaya çıkıyor. Glukozun 72 mg/dl'lik hipoglisemik değerine karşı ilk hormonal adaptasyon, endojen insülin salınımının baskılanmasıdır.

## KRONİK HİPOGLİSEMİ ESNASINDA KONTRREGÜLASYON

Kronik hipogliseminin normoglisemiye dönüşümündeki mekanizmalar bir kaç nedenden dolayı akut hipoglisemiden farklıdır. Bunlar;

1. Glukozun düşme hızı daha yavaş olabilir. Bu akut hipoglisemide görülen glukozun hızla azalmasından farklı CR hormon sekresyonunun bir modeli sonucu olabilir.

2. HGP'nin artışı kısa süreli olabilir, çünkü glukagon ve epinefrinin kısa süreli cevabı hepatik glikojeni azaltır ve/veya hazır glukoneogenik substratı sınırlar.

3. Kortizol ve GH gibi hormonların anti insülin etkileri hipogliseminin uzaması ile daha etkili olabilir.

4. Genellikle akut hipoglisemide ortaya çıkan belirgin hiperinsülinemi esnasında endojen insülin sekresyonundaki küçük oynamaların tesbit edilemeyen etkileri kronik hipoglisemi esnasında daha belirgin olabilir.

Bu mekanizmaların her biri için dayanak De feo ve ark'nın çalışmalarında bulunur (29).

## B. HİPOGLİSEMİ

### HİPOGLİSEMİNİN AÇIKLAMASI

Hipoglisemi plazma glukoz düzeyinin "normal"in altına inmesi, buna bağlı olarak SSS'nin uyarılması ve beyin fonksiyonlarının bozulması sonucu gelişen belirti ve bulgularla ortaya çıkan bir klinik tablodur. Hipoglisemi çeşitli karakteristliklerle açıklanabildiği gibi zamanla asemptomatik olabilir. Semptomlar aralıklı bir yapıda, çok spesifik durumlar altında oluşabilir. En önemli karakteristiği düşük bir plazma glukoz değeri ile birlikte oluşmasıdır. Hipoglisemik semptomların karbonhidrat verilerek yatıştırılması tanıda tek başına bir kriter olmamalıdır. Plazma glukozunun sınırı 70 mg/dl'den daha düşük değerlerde olmadıkça semptomların varlığı yada yokluğu göz önüne alınmamalıdır. Plazma glukoz düzeyinin normal alt sınırını vermek kolay değildir. Değişik sayıları benimsemiş gruplar vardır. Marks 60 yaşın altındaki bireylerde 40 mg/dl'den daha az ve 60 yaşın üzerindeki bireylerde 50 mg/dl'nin altındaki plazma glukoz değerlerini anlamlı hipoglisemi olarak belirtmiştir (62). Bu değerler kesin değil, tartışmaya açıktır. Bunlar hipoglisemi sayılsa bile bu düzeylerde MSS'nin ciddi olarak etkilenmesi beklenmez. 50 mg/dl'nin altındaki plazma glukoz değerleri semptomların yokluğunda bile hipogliseminin tanısını koymak için yeterlidir.

## HİPOGLİSEMİ KOMASININ GELİŞİMİ

Beyin enerji olarak hemen sadece glukozu kullanır. Albumin ile taşınan SYA'leri kan beyin bariyerini aşamaz. Keton cisimleri beyin için önemli bir yakıt sayılmaz. Uzun süren açlıklarda beyin, artmış olan keton cisimlerini kısmen yakıt olarak kullanabilir. Beyin hücreleri glukozu içine alabilmek ve kullanmak için insüline ihtiyaç duymaz. Beyin enerji metabolizması için şiddetle ihtiyaç duyduğu glukozun plazma düzeyini dikkatle izler, düzey düştüğü zaman adrenerjik sistem aktivitelerini uyarır ve adrenal medülladan katekolaminlerin salgılanmasını sağlar. Bunun yanında hipotalamik uyarı ile GH ve kortikotropin (ACTH) salgılanmasını artırır. GH insüline zıt etki gösterirken kortikotropinde adrenal korteksten kortizol salgılanmasını uyararak kan glukozunu yüksektir. Hipoglisemiye bağlı olarak pankreasın langerhans adacıklarında glukagon salınımı uyarılır ve insülin salınımı baskılanır. Hipoglisemiye karşı bu nöral ve hormonal cevaplarla HGP hızlanır, nöron dışı dokularda glukoz kullanımı durur. Bu arada nöron dışı dokulara SYA ve keton cisimlerin enerji sağlaması artar. Kronik hipoglisemilerde ve diabetik otonom nöropati gelişmiş olan hastalarda hipoglisemiye bu yanıtlar bozulmuş olabilir, hasta adrenerjik aktivite artışı belirtileri göstermeden beyin disfonksiyonu tablosuna geçebilir.

## HİPOGLİSEMİNİN SEMPTOMLARI

Erişkinlerdeki hipoglisemik semptomları adrenerjik boşalma ve bunların nöroglükopenik yansımasına bağlı semptomlar olarak ayırabiliriz. (Tablo-II).

**Tablo-II:** Hipogliseminin Semptomları.

<b>ADRENERJİK</b>	<b>NÖROGLİKOPENİ</b>
- Anksiyete	- Baş ağrısı
- Sinirlilik	- Bulanık görme
- Epileptik atak	- Parestezi
- Terleme	- Zayıflık
- Açlık	- Yorgunluk
- Çarpıntı	- Konfüzyon
- İritabilite	- Baş dönmesi
- Solgunluk	- Hafıza kaybı
- Bulantı	- Koordinasyon bozukluğu
- Flushing	- Anormal mentasyon
- Angina	- Davranış değişikliği
	- Üşüme hissi
	- Sabahları yürüme güçlüğü
	- Senile demans
	- Organik kişilik sendromu
	- Transient hemipleji
	- Transient aphazi
	- Koma

Semptomlar her ne kadar iki kategoriye ayrılırsa da bunların tamamı SSS üzerine hipogliseminin etkilerini yansıtır.

**Adrenerjik Belirtiler:** Sempatik sistem aktivitelerinin artması ve epinefrin salgılanması sonucu ortaya çıkan belirtilerdir. Hipotalamusta hipogliseminin aktive ettiği hücreler adrenerjik sinir sisteminin bozulmasından sorumludurlar. Terleme, çarpıntı ve anksiyete en yaygın adrenerjik semptomlardır. Adrenerjik semptomlar daha çok akut gelişen hipoglisemilerde görülür. Kronik hipoglisemilerde ve otonom nöropatisi olanlarda bu dönem belirgin olmayabilir ve doğrudan doğruya nöroglükopenik belirtiler ortaya çıkabilir. Hipoglisemiye giren hastada önce adrenerjik belirtilerin ortaya çıkması, hipoglisemi ağırlaşırken nöroglükopenik belirtilerin ortaya çıkması beklenir. İdiopatik reaktif hipoglisemilerde (Alimenter hipoglisemi) tablo genellikle adrenerjik belirtilerde kalır, komaya varan beyin disfonksiyonu gelişmez.

**Nöroglükopenik Belirtiler:** Baş ağrısı, görme değişiklikleri, davranış ve yüksek entellektüel fonksiyonların değişiklikleri nöroglükopeninin en sık görülen özellikleridir. Hipoglisemide beyin fonksiyonları üst merkezlerden aşağıya, hayati merkezlere giderek bozulur. Önce üst merkezlerin fonksiyonlarının bozulması, azalan enerjiye karşı bir savunma mekanizması olarak düşünülebilir. Cerebral korteks hipoglisemiye oldukça hassastır, bunu cerebellum, bazal ganglion, thalamus, hipotalamus, orta beyin, beyin kökü, spinal kord, ganglion ve periferik sinirler izler. Hipoglisemi süresince beyinde hem O<sub>2</sub> hem de glukoz utilizasyonu düşer, fakat cerebral kan akımı değişmez (33). Nöroglükopenik semptomlar için eşik yaklaşık 36 mg/dl'dir (85). Bu değerlerin altında EEG ve davranış değişiklikleri gözlenir, fakat herhangi bir cerebral enerji yetersizliğinin kanıtlanması zordur. Nöroglükopenik semptomlar epilepsi, kişilik bozukluğu, kronik sinir yetersizliği, psikoz, histeri, menopoz yada sarhoşluk gibi durumlara bağlı olarak yanlış tanı alabilir (33).

Hemiparazi, pozitif Babinski refleksi, yada lokal nörolojik anormallikler hipogliseminin ilk bulguları olabilir (82,95). Nörolojik bulgular genellikle glukoz verildikten ve normal plazma glukozun oluşumundan sonra tamamiyle düzelir.

Lokalize nörolojik bulgular muhtemelen altta yatan beyin hastalığı, selektif nöronal yaralanma yada yapısal defekt ve cerebral kan akımının spazmı gibi bir kaç mekanizmaya bağlı olabilir (95).

Bayılma nöbetleri yetersiz glukoz düzeyine bağlı olmasına rağmen bu her zaman doğru olmayabilir (5). Hayvanlarda insüline bağlı oluşan bayımlarda normale göre, beyindeki glukoz konsantrasyonu normal olarak tespit edilir, fakat su ve  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  miktarlarında önemli derecede fazlalık mevcuttur. Aksine SSS'nin hipoksik durumunda cerebral ödem oluşur fakat beyin elektrolit konsantrasyonu değişmez, komayla birlikte ise beyin glukozu belirgin şekilde azalır.

Hipoglisemi esnasında görülen decerebral rijidite ve dekortikal durum glukoz verilmesi ile düzelir (84). Senil demans ve organik kişilik sendromu tanınmamış hipoglisemiden dolayı olabilir. Hipoglisemi esnasında lensdeki değişiklikler görmede değişikliklere yol açar (45). Herhangi bir bireyde hipoglisemi süresince reaksiyonun başlama zamanı ile reaksiyon ciddiyetinin artışı arasında ilişki yoktur. Bireyin hipogliseminin farkında olması reaksiyon zamanındaki değişmeye bağlı değildir. Reaksiyon zamanındaki maksimal artış plazma glukozu en düşük değerde olduktan ~ 60 dk. sonra oluşur ve normogliseminin yeniden oluşmasını takiben 10-40 dk. sonra normale döner.

Normal bireylerde plazma glukozunun 95 mg/dl'den 60 mg/dl'ye 1.5 mg/dl/dk'lık bir hızla düşmesi epinefrin, norepinefrin ve glukagon düzeylerini artırır, bunu kortizol ve GH'nun gecikmiş bir artışı izler (79). Santiago ve arkadaşları glukoz CR'nun aktivasyonu için mutlak plazma glukoz eşiğinin olmadığını ve plazma glukozundaki azalma hızının CR cevabın primer belirleyicisi olamayacağını belirtmişlerdir. Buna karşın cevabın büyüklüğü, mutlak plazma glukoz konsantrasyonu ile ilişkilidir (38,79). Yapılan bir çalışmada plazma glukozu 37 mg/dl'den 17 mg/dl'ye aşamalı olarak indirilmiş vakalarda (13), hipogliseminin ciddiyeti ile orantılı olarak epinefrin ve glukagon düzeyleri artarken kortizol, GH ve

noropinefrinde üst düzeylerde bir artış olmamıştır. Hipogliseminin derecesi ile direkt ilişkili olarak kalp hızı ve sistolik kan basıncı artmış ve cilt ısısı değişmiştir. Bu durum diastolik basınç artışı için geçerli değildir.

Amiel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (1) plazma glukozunun düşme hızının değil CR'nun stimülasyonu ve hipoglisemik semptomların önemli olduğunu belirtmişler. Normal bireylerde plazma glukozunu  $83\pm 1$  mg/dl'den  $50\pm 2$  mg/dl'ye ya 0.3 yada 2.7 mg/dl/dk'lık bir hızla azalmasında epinefrin, norepinefrin, glukagon ve kortizol'deki artış hızlarının benzer olduğunu tesbit etmişlerdir. Epinefrin salınımı için plazma glukoz eşiği  $63\pm 3$  mg/dl iken, farklı bireylerde bu değer 74 ve 48 mg/dl arasında bulunması hipogliseminin semptomları ile birlikte glukoz düzeyindeki değişiklikleri muhtemelen açıklar. GH, kortizol ve glukagon salınımı için gerekli olan plazma glukoz konsantrasyonu epinefrin için olandan biraz düşüktür. Normal bireylerle yapılan diğer bir çalışmada plazma glukozu 10 mg/dl/h azaltılarak 90 mg/dl'den 40 mg/dl'ye düşürülmüş (80). Epinefrin salınımı için glukoz eşiği  $69\pm 2$  mg/dl iken, semptomlar için  $53\pm 2$  mg/dl olarak bulunmuştur. Semptomlar için bulunan bu değer epinefrin glukagon ve GH salınımı için gerekli olan eşikten belirgin olarak daha düşük fakat kortizol için daha düşük değildir.

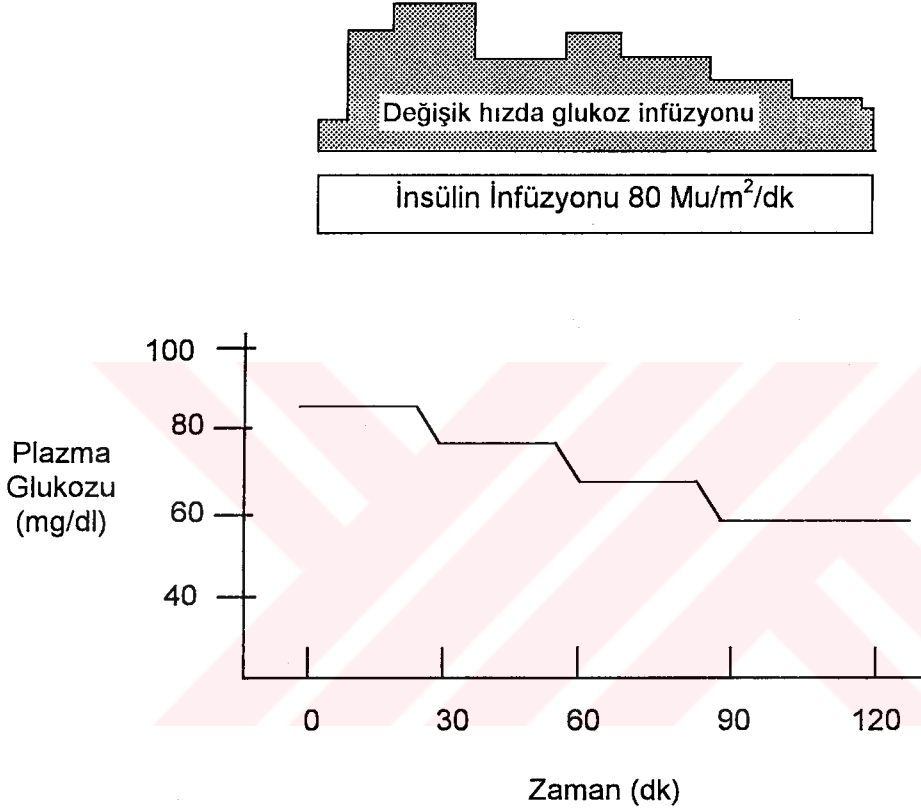
Plazma glukoz konsantrasyonlarının azalması esnasında kötü kontrollü IDDM'lu hastalar normal bireylerden daha yüksek bir plazma glukoz konsantrasyonunda hipoglisemik semptomlar gösterebilir (30,70). Aksine intensiv tedavi alan IDDM'lu hastalar normalin altındaki plazma glukoz konsantrasyonlarını semptomsuz olarak tolere ederler (4). Beyin için predominant yakıt olan glukozun bu etkisi için dolaşımdan glukozun devamlı, olarak sağlanması gereklidir. Normal yada yükselmiş plazma glukoz konsantrasyonlarında, beyindeki glukoz transport oranı glukoz fosforilasyon oranını aşar. Dolaşımdan beyine glukoz transportu, beyinin glukozu kullanım hızını sınırlar (70).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma GATA İç Hastalıkları, Nükleer Tıp Ana Bilim Dallarını ile Eczacılık Bilimleri laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Çalışma grubu GATA Endokrinoloji BD'da takip edilen, 7-17 yıldan beri IDDM nedeniyle insülin tedavisi almakta ve Hb A<sub>1c</sub>'i % 10'un üzerinde olan kötü glisemik kontrollü, tanısı konulmuş herhangi bir başka hastalığı olmayan 20-35 yaşları arasında yaş ortalaması 24.50±4.78 olan, sekiz erkek hastadan ve GATA Check Up merkezince yaptırılan tetkiklerinde belirgin bir patolojik sonuca rastlanmayan, ailelerinde diabet öyküsü olmayan, yaşları 21-29 arasında değişen 6 erkek birey kontrol grubundan oluşturuldu. Bu deneklerden çalışmadan önce yazılı muvafakat alındı. Çalışmadan önceki akşam hastaların intermediate aktiviteli akşam insülinleri iptal edildi, gece boyunca yalnız R insülin infüzyonu ile kan glikozları kontrol edildi. Her 120 dakika arayla insülin infüzyon hızı ayarlandı ki böylece nokturnal hipoglisemiye sokulmadı. Çalışmalara sabah saat 09.00'da 12 saatlik açlığı takiben başlandı. Hastaların sol koluna kristalize insülin ve % 20'lik dekstroz infüzyonu için, ısıtılan sağ kola da venöz kan örneklerini almak için antekubital venlerine 20F polietilen kateterler yerleştirildi. Venöz kanın arteriyalizasyonu için sağ kol 60 °C sabit ısının sağlandığı bir düzenek içinde, 30 dakika herhangi bir infüzyon yapılmaksızın ısıtıldı. Isıtma işlemi testin bitimine kadar sürdürüldü. Glukoz konsantrasyonunu azaltmak için 120 dakika süreli basamaklı hipoglisemik klamp tekniği kullanıldı (84). Hedef glukoz konsantrasyonu 30 dakikalık aralıklarla ~ 10 mg/dl'lik azalmayla 50 mg/dl'ye indirildi. Hastaların glisemi düzeyleri B glukometer (B-Glucose, Hemolcue AB, Sweden) ile ölçüldü. İnsülin ve % 20'lik dekstroz infüzyonu infüzyon pompaları ile (Abbott/Show Life Core Pump Model-4) sağlandı. Kullanılan insülin kristalize Human insülin idi (Humulin R, Lilly Inc. USA) ve 300 MU/ML yoğunluğunda, izotonik NaCl içerisinde hazırlandı, 80 MU/M<sup>2</sup>/dk hızında

infüze edildi. Glukoz infüzyonu ise hastanın glisemi değerini hedef ölçülerde tutacak şekilde değişik hızlarda infüze edildi.

**Fig. 2:** Hipoglisemik Klamp Prosedürü.



Plazma glukoz düzeyleri insülin ve dekstroz infüzyonları başlamadan önce ve başladıktan sonra 120 dakikalık çalışmanın ilk 90 dakikası boyunca 10'ar dakikalık aralarla, son 30 dakikasında ise 5'er dakikalık aralarla alındı. Hormon seviyeleri için kontrol periyodunda ve 30 dakikalık insülin infüzyonu intervallerinde alınan kan örnekleri 4000 devirde çevrilererek serumlara ayrıldı. Analizleri hemen yapılamayan serumlar çalışılana kadar -20 °C sıcaklıkta saklandı.

Serum bazal ve hipoglisemik glukagon, GH ve kortizol düzeyleri GATA Nükleer Tıp A.B.D.'da, epinefrin, norepinefrin düzeyleri GATA Eczacılık Bilimleri Merkezince belirlenmiştir. Plazma epinefrin ve noropinefrin düzeyleri yüksek basınçlı sıvı kromatografi cihazı (HPLC-WATERS, M-460, USA) ile GH, kortizol ve glukagon düzeyleri standart RIA ile tespit edildi.

Saptanan sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel yöntem olarak iki ortalama arasındaki farkın önemi için (Wilcaxon Rank Sum) testi kullanıldı.



## BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun özellikleri Tablo-III'dedir.

**Tablo-III:** Hasta Grubunun Özellikleri.

Hasta No	Yaş Sex (Yıl)	IDDM Süresi (Yıl)	Vücut Yüzeyi (M <sup>2</sup> )	HbA <sub>1</sub> (%)
1	21-E	8	1.59	16.6
2	32-E	12	1.96	10.2
3	21-E	6	1.72	12.6
4	21-E	8	1.65	12.8
5	21-E	6	1.58	10.3
6	22-E	8	1.45	11.2
7	31-E	10	1.96	11.8
8	27-E	7	1.98	11.5
Ortalama	24.50	9.13	1.74	12.13
SD (n:8)	4.78	2.03	0.21	2.04
Kontrol Grubunun Ortalama	23.17	-	1.76	-
SD (n:6)	2.04		0.08	

Tablo-III'de görüldüğü gibi ortalama  $9.13 \pm 2.03$  yıllık diabet süresi olan hastaların HbA<sub>1</sub> düzeylerin ortalaması %  $12.13 \pm 2.04$  nedeniyle kötü kontrollü diabetik durum göstermektedir.

İşlemin başlangıcında ve sonunda hasta ve kontrol grubunda saptanan kontrreguluar hormon değerlerinin ortalamaları Tablo-IV'de, test sırasında bazal ve final arasında ortaya çıkan farkların karşılaştırılması Tablo-V'de gösterilmiştir.

**Tablo-IV: Normal ve IDDM'lu Bireylerin Hipoglisemik Klamp Çalışmasında ki Kontrregülatuar Hormonlarının Bazal ve Hipoglisemik Pik Düzeylerinin Karşılaştırılması.**

	<u>Kontrol (n: 6)</u>	<u>IDDM (n: 8)</u>	<u>P Değeri</u>
Glukagon (Pg/ml)			
Bazal	161.90	171.59	
Final	311.40	423.92	p>0.05
Epinefrin (Pg/ml)			
Bazal	97.83	95.50	
Final	338.67	283.00	p>0.05
Norepinefrin (Pg/ml)			
Bazal	117.00	112.50	
Final	447.50	508.38	p>0.05
Kortizol (Mikrog/dl)			
Bazal	5.44	11.25	
Final	12.90	25.67	p<0.01
Growth Hormon (ng/ml)			
Bazal	1.31	10.52	
Final	21.68	38.24	p>0.05

Tablo-IV hipoglisemik klamp çalışması esnasında glukagon, epinefrin, norepinefrin, GH ve kortizolün bazal ve hipoglisemik pik düzeylerini göstermektedir. Bu tabloda hem kontrol bireylerde hem diabetiklerde hipoglisemik pik durumunda kontrregülatuar hormonlarda bazalin üzerinde belirgin bir artış olduğu görülmektedir. Kontrol bireyleri ile diabetik hastalar arasında yaptığımız çalışmada kontrregülatuar hormonlardan kortizolün haricinde diğerleri (Epinefrin, norepinefrin, GH, glukagon) istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). 120. dk'daki ortalama epinefrin düzeyi diabetik grupta daha düşük, glukagon düzeyi ise daha yüksek olarak

bulunmasına rağmen ikisi arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir. Kortizolün 90. dk'ya kadar olan yükselmesi her iki grupta benzer iken 90-120. dk'lar arasındaki yükselmesi diabetik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Kortizolün hipoglisemik pik değeri de kontrol grubuna göre diabetik grupta daha yüksekti (Kontrol grubu; 12.90 mg/dl, Diabetik grup; 25.67 mg/dl.  $p<0.01$ ).

Kontrol bireylerde bazal glukoz ortalaması 80.50 mg/dl, diabetiklerde 145.00 mg/dl idi. Test esnasında eşit derecede hipoglisemiye ulaşılması için hasta gruba kontrol bireylerden daha uzun süreli olarak % 20'lik SG verilmeden sabit insülin infüzyona devam edilmiş olmasına rağmen 120. dk.'da hastalarda ulaşılan hipoglisemik pik'in ortalama değeri 55.50 mg/dl idi. Bu kontrol bireylerde 45.83 mg/dl olup, hasta bireylerle arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli idi ( $p<0.05$ ). Dolayısıyla kontrol bireylerde insülinin indüklediği glisemi düşüşü diabetik hastalara göre daha belirgindi.

Klamp çalışması esnasında diabetik hastalardan ikisinde 90. dk'larda terleme ve uykuya eğilim gibi semptom şikayetleri gelişti, bu esnada ölçülen nabız sayısı testin başlangıcına göre 10/dk. artmış, glisemi değerleri ise 70-80 mg/dl aralığında tespit edilmiştir. Normal bireylerden ise yalnız birinde 120 dk'da glisemi değeri 43 mg/dl iken bulantı, uykuya eğilim şikayetleri gelişti. Bunların dışında normal bireylerde acıkma hissi dışında herhangi bir şikayet ile karşılaşılmadı.

**Tablo-V:** Hipoglisemik Klamp Çalışmasında Hasta ve Kontrol Grubunun Bazal ve Hipoglisemik Pik Değerleri Arasındaki Farkların Karşılaştırılması.

	<u>Kontrol (n: 6)</u>	<u>IDDM (n: 8)</u>	<u>P Değeri</u>
Glukagon (Pg/ml) Ortalama	-149.50	-252.33	
SD.	87.81	162.17	p>0.05
Epinefrin (Pg/ml) Ortalama	-250.83	-187.50	
SD.	67.53	101.51	p>0.05
Norepinefrin (Pg/ml) Ortalama	-330.50	-395.88	
SD.	180.98	271.44	p>0.05
Kortizol (Mikrog/dl) Ortalama	-7.47	-14.42	
SD.	1.25	6.04	p<0.05
Growth Hormon (ng/ml) Ortalama	-20.37	-27.72	
SD.	13.74	15.33	p>0.05

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın amacı basamaklı hipoglisemik klamp tekniği kullanılarak ortalama on yıl IDDM'u olan hastalarda kontrregulatuvar hormonlar olan glukagon, epinefrin, kortizol, GH ve norepinefrinin bazal ve hipoglisemik pik glukoz değerlerindeki düzeylerini araştırmak ve normal bireylerdeki değerleriyle karşılaştırmaktadır.

İnsülin glukozu düşüren dominant bir faktördür. CR hormonlardan glukagon primer bir rol oynar. Epinefrin ise normalde kritik bir hormon olmayıp, ancak glukagon yetersizliği olduğu zaman onu geniş ölçüde kompanse etmede kritik rol oynar. Hem glukagon hemde epinefrin yetersizliği durumunda hipoglisemi gelişir (35,66). İzole glukagon eksikliğinde glukoz üretimindeki kompensatuvar artış körelir ve normoglisemi temini bozular. GH, kortizon ve glukoz otheregulasyonu bazı durumlar altında hipogliseminin düzeltilmesinde rol oynayabilir, fakat bunlar ne kritik nede potentsdirler (15,66).

Glukoz CR'u fizyolojik bir süreç olup hipogliseminin önlenmesini kapsar. Burada amaç normogliseminin devamı ve plazma glukoz konsantrasyonundaki azalmanın hızla düzeltilmesidir. Bu süreçte nöral ve hormonal faktörlerin, değişik substratların temini ve dolaşımında bulunması gereklidir.

Plazma glukozunun azalması süreci içerisinde CR sistemlerin aktivasyonu için gereken glisemik eşik, normal bireylerde hipoglisemik semptomlar oluşması için gerekli olan eşikten daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır (66). Şöyleki, normal bireylerle yapılan basamaklı hipoglisemik klamp çalışmasında plazma glukoz konsantrasyonu 90 mg/dl'den 40 mg/dl'ye (10 mg/dl/saatlik azalmalar ile) azaltılır iken, glisemik eşikler şu şekilde bulunmuştur. Epinefrin için  $69 \pm 2$  mg/dl, glukagon

için  $68\pm3$  mg/dl, GH için  $66\pm2$  mg/dl, kortizol için  $58\pm3$  mg/dl, semptomlar için  $53\pm2$  mg/dl ve norepinefrin sekresyonu için  $51\pm3$  mg/dl. Görüldüğü gibi semptomlar için glisemik eşik epinefrin, glukagon ve GH sekresyonu için gerekli eşiklerden belirgin olarak daha düşüktür. Plazma norepinefrindeki bir artış için gerekli glisemik eşik ise semptomlar için olana benzerdi.

Plazma glukagon, katekolamin, GH ve kortizol düzeyleri hipoglisemi süresince artar (39). Bu hormonların herbirinin hipoglisemiyi tersine çevirecek potansiyel metabolik etkileri vardır (40,80). Bu CR hormonların dolaşımdaki konsantrasyonlarında oluşan akut değişikliklerin, insülin verilmesinden sonra oluşan hipogliseminin normale dönmesine katkıları aşıkardır.

Tip I diabetiklerde insülin tedavisi esnasında ciddi hipoglisemik durumları önceden ortaya çıkarmada kullanabileceğimiz iyi bir klinik test mevcut değildir. Oysa, hangi hastaların hipoglisemisi olabileceğini önceden tahmin etmede kullanılabilen klinik bir test pratik uygulamada oldukça önemli olabilirdi. Ağır ekzersiz, düzensiz gıda alımı, uygun olmayan insülin dozu gibi çeşitli faktörler tarafından presibilite olabilen klinik hipoglisemik durumlar bir insülin infüzyon testi esnasındaki duruma benzemez. Hastalar günlük yaşantıları esnasında klinik nöroglikopeniden, testler esnasında ölçülemeyen serum ketonlarındaki artışla yada portal glukagondaki küçük artışlarla korunabilmektedir (15).

Normal kişilerde insülinin indüklediği hipoglisemi, insülin antogonistlerinin serbestleşmesine ve insülinin endojen sekresyonunun azalmasına sebep olur. Bu hormonal değişimler HGP'yi artırarak glukoz düzeyinin normale dönüşümünü sağlar (73). Tip I diabetik hastalarda, hipoglisemi esnasında epinefrin, GH, kortizol ve norepinefrin sekresyonu normal bireylerle benzer olmasına rağmen epinefrin ve norepinefrin düzeyleri diabetik grupta biraz daha düşük, glukagon cevabı belirgin değildi (4).

Kendi çalışmamızda ise, kontrol ve diabetik grup arasında, hipoglisemi esnasında CR hormonlardan kortizol düzeyi haricinde istatistiksel açıdan önem arzeden bir sonuca rastlanmamıştır.

Tip I diabetiklerde tedavi rejiminde amaç normale yakın glisemik kontrol elde ederken, hipoglisemiye CR cevap verebilmelerini dikkat çekici bir noktaya getirmektedir (32).

Normal bireylere akut insülin uygulanması plazma glukoz konsantrasyonunda hızlı bir düşüşe yol açar. Dolaşımdaki glukoz seviyesi 60-75 mg/dl'nin altına düştüğünde glukagon ve epinefrin sekresyonları tetiklenir ve plazma glukoz seviyesi normale döner (32,73). Kombine glukagon ve epinefrin yetersizliği normal bireylerde hipogliseminin iyileşmesini belirgin şekilde bozar (73). Glukagon, katekolaminler, GH ve kortizol sekresyonu normalde uzamış hipoglisemiye karşı etkili bir fizyolojik defans sağlar. Böylece normal bireylerde plazma glukoz konsantrasyonu (uzamış açlık ve ağır ekzersiz gibi benzer durumlar dışında) nadir olarak 50 mg/dl'nin altına iner. Oysa, insülin tedavisi alan tip I diabetik hastalar gıda alımının azaltılması, uygun olmayan insülin dozu yada ekzersiz nedeniyle biokimyasal hipoglisemi için bir riske sahiptirler. Bu nedenle diabetik hastaların bozulmamış CR mekanizmalara sahip olmaları gerekir.

Diabetin uzun sürede ortaya çıkan komplikasyonlarının kötü glisemik kontrolle ilgili olduğu kanıtlanmıştır. Bundan dolayı IDDM'lulardaki yüksek glisemi değerinin mümkün olduğunca normal sınırlar içerisine çekilmesi gerekir. Bu yaklaşımın şiddetli hipogliseminin yüksek insidansına neden olması ise arzu edilmeyen bir durumdur (52).

Gerich ve arkadaşları tip I diabetiklerde insülinin indüklediği hipoglisemiye karşı glukagon sekresyon cevabının yetersiz olduğunu göstermişler. Tip I diabetik hastalar hastalığın erken dönemlerinde hipoglisemiye karşı glukagon salınım

cevabını koruyabilmelerine rağmen, hastalık süresi 2 yıldan daha fazla olanlarda glukagon sekresyonunda yetersizlik olduğu görülmüştür. Böylece glukagon sekresyonundaki yetersizliğin glukoz CR'da belirgin bir defekte yol açmasıyla tip I diabetiklerde adrenerjik disfonksiyon gelişir (32,79).

De Feo, Popp ve arkadaşları, insülinin indüklediği hipoglisemiden sonra tip I diabetiklerde glukozun normal düzeyine gelmesini geciktiren  $\beta$  adrenerjik blokaj olduğunu göstermişlerdir. Hipoglisemiye epinefrin ve norepinefrin sekresyon cevabında defekt gösteren otonomik noropatili uzun süreli diabetiklerde glukozun normal düzeye gelmesi bozuktur (32).

Tip I diabetiklerde otonom nöropatinin hipoglisemiye predispozisyonu vardır (52). Otonom nöropatisi olan hastalarda nöropatisi olmayan hastalara göre, hipoglisemiye epinefrin cevabının pik düzeyi belirgin olarak daha düşüktür. Norepinefrin ve glukagon düzeylerinin nöropatili hastalarda daha düşük olmaya eğilimli olmasının istatistiksel önemi yoktur. Tespit edilen bu düşük hormonal değerler otonomik nöropatili hastaların ciddi, sık hipoglisemik reaksiyonlara duyarlılığında artışa yol açmaz.

Benson ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada (46) glikopeninin indekslediği glukagon sekresyonunda katekolaminlerin rolü araştırılmıştır. Normal ve diabetik bireylerde insülinin indüklediği hipoglisemi esnasında, katekolamin ve immünoreaktif glukagon (IRG) düzeyleri ölçülmüş, her iki grupta sağlanan eşit hipoglisemik değere rağmen, diabetiklerde IRG artışı normalin yalnızca % 15'i olarak bulunmuştur. Diabetik grupta düşük kan şekere karşılık plazma IRG'ında belirgin artış olmaması katekolamin sekresyonundaki genel bir defekten ziyade alfa hücre glukoreseptör defektine atfedilmiştir. Katekolaminlere karşı bozulmuş sensitivitenin alfa cell disfonksiyonuyla açıklanabilmesi için normal ve tip I diabetiklere ekzojen epinefrin infüzyonu uygulanmış, bu esnada normal bireylerin yalnızca % 50'sinde plazma IRG

seviyeleri yükselirken, buna karşılık diabetikler de IRG artışının normalin 3 katına ulaşmış olması diabetiklerin daha sensitif olduğunu gösterir.

Hipoglisemi normal bireylerde glukagon sekresyonunu stimüle eder, oysa tip I diabetik bireylerde alfa hücre cevabı bozulmuştur (46). Glukagon sekresyonunun katekolaminlerden bağımsız olduğu kanıtlanmışsada, tip I diabetik bireylerin sempatik sinir sisteminde hipoglisemiye karşı alfa cell cevabında defekt olduğu belirtilmiştir (56). Ağır stres durumlarında (travma, sepsis, AMI, vs.) hem katekolamin hemde plazma IRG seviyelerinde yükselme olur. İlave olarak yapılan katekolamin infüzyon testinde plazma IRG düzeyinde yükselme olması, IRG ve katekolamin sekresyonları arasındaki fizyolojik ilişkiyi ortaya koymaktadır (41,46).

Diabetik ve normal bireyler arasında ortalama bazal plazma glukagon düzeyleri büyük farklılık göstermez iken eşit sayılabilecek seviyede hipoglisemiye rağmen tüm diabetiklerde plazma glukagon cevabı oldukça zayıftır (46).

Gerich ve arkadaşları L-DOPA verilmesini takiben plazma IRG düzeylerinin normal bireylerde arttığını, diabetiklerde ise cevapsız kaldığını göstermişler. Diabetiklerdeki bu cevapsızlık islet cell sempatik sinir uçlarında L-DOPA'nın norepinefrine dönüşmesindeki yetersizliğe bağlı olabilir. Bu durum aynı yetersizliğin katekolamin sentezinde de olabileceğini gösterir (56).

Yapılan çalışmalarda hipoglisemik semptomlar açısından kalp çarpıntısı ve açlık hissi diabetik olmayan bireylerde belirgin semptomlar iken, diabetik hastalarda bulanık görme ve paröstezi daha belirgindir. Yine normal grupta insülinin indüklediği glisemi düşüşü, glukagon ve GH'nun peak değerlerinin yüksekliği diabetik gruba göre daha belirgindi (70). Bu çalışmada epinefrinin peak seviyesi normal bireylerde daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen istatistiksel açıdan önemli değildir. Bizim çalışmamızda da epinefrinin peak düzeyi normal bireylerde daha yüksek, glukagonun peak düzeyi ise yukarıdaki çalışmanın aksine diabetik bireylerde daha

yüksek bulunmuş olmasına rağmen istatistiksel açıdan normal ve diabetik bireyler arasında anlamlı bir fark yoktur.

Diabetiklerde hipogliseminin önlenmesinde CR hormonlarının önemi çok büyük olmasına rağmen diğer faktörlerde önemlidir. Çünkü, CR hormonlarda önemli anormallikler tesbit edilen hastalarda ciddi hipoglisemik ataklar gözlenmezken, hafif hormonal anormalliği olan hastalarda ciddi hipoglisemik ataklar ortaya çıkabilmektedir. Dolayısıyla hastaların yaşamlarındaki diğer klinik faktörler ve bazı anormal cevaplar arasında daha kompleks etkileşimler bulunmaktadır (52).

Normal ve diabetik bireylerle yapılan bir çalışmada hipoglisemi esnasında glisemi alt değerleri yaklaşık olarak aynıydı. Normal kontrol grubunda plazma epinefrin, GH ve kortizol düzeyleri hipoglisemi esnasında diabetik gruba benzer şekilde yükseldi. Her hormonun cevabı, normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde azalmıştır. Normal gruptaki bazal glukagon konsantrasyonu hipoglisemi esnasında yaklaşık 2 kat artmıştır. Tersine diabetiklerdeki glukagon seviyeleri klamp çalışmalarının değişik fazları boyunca stabil kalmıştır. Bazal norepinefrin konsantrasyonları normal kontrol grubunda ve diabetiklerde çalışma süresince tedricen yükselmiştir (32).

Tip I diabetik hastaların hipoglisemiye koruyucu cevapları bozuktur. Dolaşımdaki insülin düzeylerinin yükselmesine (eksojen insülin verilmesiyle) kan glukoz düzeylerindeki değişimlere cevap vermeyebilir ve hipoglisemiye glukagon cevabı erkenden kaybolur (4). Bununla beraber diabetik hastaların bir çoğu insülinin indüklediği hipoglisemiden iyileşmeyi sağlayan yeterli epinefrin cevabına sahiptir. Klinik olarak bu adrenerjik cevap hipoglisemik cevapların oluşumunda önemli olup, hastaların gıda almasıyla kan glukozu eski haline gelir.

Tip I diabetik hastalarda normale yakın glukoz profilinin başarılmasında belirli insülin rejiminin uygulanması önemli artışı sağlar. Konvansiyonel insülin tedavisi ile

karşılaştırıldığında devamlı SC insülin infüzyonu veya multibil injeksiyon rejimleri 24 saatlik periyotta daha eşit olarak insülin dozunu yayabilir (8).

Simonson ve arkadaşları sıkı metabolik kontrolün hipoglisemiye CR hormon cevabını körleştirebileceğini rapor etmişler ve epinefrin salınımını tetikleyen glukoz eşliğindeki değişiklikleri açıklamışlar (4,32). Bu değerleride iyi kontrollü diabetik hastalarda < 45 mg/dl, kötü kontrollü ve non diabetiklerde > 55 mg/dl olarak tespit etmişlerdir. Konvansiyonel insülin tedavisi alan hastalara yapılan hipoglisemik klamp çalışmasında glukozun kontrollü bir şekilde 50 mg/dl'ye düşmesine epinefrin cevabı normal fakat devamlı SC insülin infüzyon tedavisinden sonra benzer uyarılara epinefrin cevabı yetersiz bulunmuştur. İyi kontrollü diabetik hastalarda epinefrin salınımının gecikmiş olması plazma glukozunun hızlı düşmesinden tek başına sorumlu değildir (4,15).

Bu hastalarda görülen defektif glukoz CR'nun muhtemel nedenleri; epinefrin salınımının gecikmesi, glukagon sekresyonunun defekti, insüline hepatik duyarlılığın gelişmesi ve epinefrine duyarlılığın azalması gibi durumlardır. Bu glukoz CR defektleri hipoglisemi riskinin artmasına katkıda bulunur. Yani intensif tedavi alan tip I diabetik hastaların sıkı glisemik kontrolü glukoz CR'da multibil defektlere yol açarak ciddi hipoglisemi riskinin artmasına katkıda bulunabilir (27).

İyi kontrollü tip I diabetiklerde hipoglisemiye cevaben epinefrin salınımında defekt durumu mevcut iken, çalışmamızda görüldüğü gibi kötü kontrollü diabetik hastalarda böyle bir durum mevcut değildir. Hipoglisemiye epinefrin cevabının azalmış olması CR hormon salınımı için glisemi eşiklerinin değişmesi ve farkedilmeyen hipoglisemi durumu sıkı metabolik kontrolle ilişkilidir (4,26). Bu hastalarda hipoglisemiye cevaben otonomik adrenomeduller yetersizliğin mekanizması tam anlaşılmamıştır (26).

Benzer durumlar altında normal bireyler ile karşılaştırıldığında, orta derecede kontrollü tip I diabetik bireylerde hipoglisemi süresince, yüksek doz insülin infüzyonuna nöroendokrin ve metabolik cevaplar, açık bir şekilde azalmıştır. Bunlarda hipoglisemi süresince hiperinsülinemiye epinefrin cevabının önlenmesi otonomik adrenomeduller bir yetersizliğe bağlıdır (26).

Tip I diabetiklerde hipoglisemiye duyarsız glukagon cevabının patagonezi bilinmiyor. Unger ve Orçi tarafından bu anormal cevapların alfa hücrelerinde bir arada var olan anormalliklere bağlı olabileceği ileri sürülmüş ve anti alfa hücre antibadilerini tip I diabetiklerde tanımlamıştır (92). Fakat bunun glukagon sekresyonunun anormalliğine sebep olan potansiyel rolleri için daha ileri araştırmalar gerekir. Bu hastalarda yaşamı tehdit edici hipoglisemik reaksiyonların daha ciddi olarak gelişmesi koruyucu regumatuar mekanizmaları açısından düşündürücüdür.

Klinik hipogliseminin sık ve ciddi durumları ile CR hormonların anormallikleri arasında her zaman ilişki olmadığı yapılan objektif testler ile gösterilmiştir. Benzer bir sonuç lager ve arkadaşları tarafından da ileri sürülmüştür (9).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki plazma glukoz düzeyleri geceki insülin infüzyonu ile normaleştiğinde insülinin indüklediği hipogliseminin oluşmasından sonra plazma glukoz CR'u artar. Hormonal cevapların azalmasına rağmen plazma glukozunda iyileşmenin geliştiği görülmüştür. Unger, insülin replasmanının aşırı rejimleri ile tedavi edilen hastalarda ciddi hipogliseminin tehlikeli olasıklarının oluşabileceğini belirtmiştir (90).

İntensif glisemik kontrolün uzun bir periodundan sonra epinefrin ve GH cevapları belirgin bir şekilde azalmış, kortizol cevabı tamamen ortadan kalkmıştır. Burda glukagon cevabındaki yetersizlik restore edilememiştir. Bunlara rağmen ciddi hipoglisemi periodunun görülmemesi, hipogliseminin tespiti için gerekli eşik

seviyesinin yoğun insülin tedavisi sonucu düştüğünü belirtebilir (32). Klasik hipoglisemik semptomlar (taşikardi, solukluk, titreme) dolaşımdaki epinefrin konsantrasyonu ile primer olarak ilişkilidir. Bundan dolayı epinefrin sekresyonundaki azalma, semptomlardaki azalmayla birlikte olabilir. Yapılan çalışmalar, katekolamin yetersizliği olan diabetiklerde (otonomik nöropatili yada adrenalectomili) hipoglisemik semptomların azaldığını yada kaybolduğunu göstermiştir (32).

Simonson ve arkadaşları epinefrin salınımı için gerekli glisemik eşiklerin sıkı kontrollü diabetiklerde düşük olduğunu ve iyi kontrollü diabetik hastaların daha ciddi hipoglisemik duruma maruz kaldıklarını belirtmişlerdir (2,4,7).

Diabetin kontrolünde ve komplikasyonlarının geniş bir şekilde derecelendirilmesindeki veriler; günlük multibl insülin injeksiyonu yada devamlı SC insülin infüzyonu ile intensif tedavi alan hastaların standart tedavi olan hastalardan iki ila üç kez daha yaygın ciddi hipoglisemi ve koma durumu gösterdiklerini belirtir (27). Diabetik birçok hastada kan glukozunun hafif ila orta derecede düşmesine eşlik eden adrenerjik semptomlar azalmıştır (4,9).

Schwartz ve arkadaşları basamaklı hipoglisemik klamp çalışmasında semptomlar için glisemik eşiklerin epinefrin, GH ve glukagon salınımı için gerekli glisemik eşiklerden daha düşük olduğunu ve kötü kontrollü diabetiklerde semptomlar için glisemik eşiklerin nondiabetik gruptan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (7,18,80).

Tip I diabetiklerde intensif insülin tedavisinin major riski olan hipoglisemi sadece hedeflenen glukozun düşüklüğü sonucu olmayıp bozuk glukoz CR'daki adaptasyonlar da bağlı olabilir. Bu hastaların hipoglisemi sırasında glukagon salınım yeteneklerinin azalması ve epinefrin cevabının körelmesiyle intensif insülin tedavisi esnasında ciddi hipoglisemi geçirmeleri çok olağandır (4,27,87).

Kötü kontrollü diabetik bireylerde yapılan çalışmalarda 60 mg/dl'nin altındaki plazma glukoz konsantrasyonlarında epinefrin salınımı normal bireylerden belirgin olarak daha büyük olarak bulunmuş. Konvansiyonel tedavi esnasında plazma epinefrininde 75 pg/ml'nin üzerinde bir artışı stimüle eden glukoz düzeyi  $67 \pm 4$  mg/dl idi, bu değerin normal bireylerinkinden daha yüksek olduğu görülmüş. İntensiv tedavi öncesi yada sonrasında plazma glukagon düzeylerinde belirgin bir artış olmadığı yapılan çalışmalarda görülmüştür (3,87).

Plazma glukoz konsantrasyonundaki bir düşmeye cevap olarak epinefrin sekresyonu hipoglisemiye hassas olan diabetik hastalarda semptomların oluşumuna önemli ölçüde katkıda bulunur. Glukagon cevaplarında bozukluk gelişen tip I diabetik hastalarda insülinin indüklediği hipoglisemiye karşı gelişen kritik hormon olan epinefrinin gösterilmesi, hipoglisemi süresince epinefrin salınımını etkileyen faktörlere ilgi uyandırmıştır. Böyle cevapların genç bireylerde oldukça kuvvetli olduğu tip I diabetik hastalarda hastalık süresinin artması ve otonom nöropati oluşumu ile azalmış olabileceği görülür (87). Bizim yaptığımız çalışmada hastaların kötü kontrollü tip I diabetik olması, yaş ortalamasının genç olması, hiç birinde otonom nöropatinin bulunmaması nedeniyle epinefrin ve glukagonun peak düzeyleri açısından normal bireylerden istatistiksel olarak önem arzeden bir fark olmamasını açıklayabilir.

Metabolik kontrolün derecesi tip I diabetiklerde epinefrin salınımı tetikleyen glukoz eşliğini güçlü olarak etkiler. İyi kontrollü IDDM'lu hastalarda görülen bozuk glukoz CR'nu epinefrin salınımının gecikmesine bağlı olabilir. Ayrıca bu durumda epinefrin salınımı için gerekli glukoz düzeyi düşmüştür. Bu orta dereceli hipogliseminin tanınmasını hastalarda azaltabilir ve intensif tedavi alan tip I diabetiklerde ciddi hipoglisemi riskini artırabilir (4,87).

İyi kontrollü diabetik hasta grubu ( $HbA_1 < \%8.6$ ), Kötü kontrollü hasta grubu ( $HbA_1 > \%10.6$ ) ile karşılaştırıldığında epinefrin, norepinefrin kortizol ve GH'nun

konsantrasyonlarında klinik olarak belirgin bir artış meydana gelmesinin daha düşük bir plazma glukoz düzeyini gerektirdiği görülmüştür (4,7). Sıkı glisemik kontrollü hastalar daha düşük bir glukoz düzeyinde adrenerjik duruma ait semptomlar göstermekle beraber nöroglikopenik semptomların başlangıcında glukoz düzeylerinde dikkati çeken bir farklılık görülmemiştir. Yoğun insülin tedavisi alan hastalarda ciddi hipoglisemi ve koma insidansında belirgin bir artış olduğu görülmüştür (27,99). Açıkça görülmektedir ki sıkı glisemik kontrol tek başına CR'da değişikliğe yol açabilmektedir (4,7).

Normal bireylerle yapılan çalışmada dolaşımdaki insülin seviyesinde yaklaşık 10 katlık bir değişikliğe rağmen, klamp tekniği ile eşit derecede hafif hipoglisemi oluşturulan koşullar altında yüksek doz insülin infüzyonunda (5.0. Mu/kg/dl) meydana gelen hipoglisemiye epinefrin, glukagon ve GH'nun cevabı önemli derecede düşüktür. Bu bulgular insanlara hafif hipoglisemi esnasında verilen insülinin CR hormonlarının salınımını supresse edebileceğini düşündürür (65). Hastalardaki yükseltilmiş sistemik insülin seviyeleri hem glukoz metabolizmasını artırarak hemde kompanseuar CR hormon sekresyonunu azaltarak hipoglisemiye indükler (65).

Biggers ve arkadaşlarına göre (11) insülinin indüklediği hipoglisemiye hormonal cevap beynin geniş bir sevisinde oluşmakta ve hiperinsülinemi sırasında hipotalamusun seçilmiş alanları glukoz uptake'ni artırmaktadır (57,65). CR hormon sekresyonunu supresse edebilen insülin düzeyleri ile bu mekanizmalar sağlanabilir.

While Bolli ve arkadaşları insülinin indüklediği hipoglisemiye glukagon cevabının insülin konsantrasyonundan bağımsız olduğunu söylerken (16), diğerleri insülinin glukagon sekresyonunu azalttığını göstermiştir. Philippe insülinin direkt olarak pankreastaki alfa hücreleri, glukagon gen transcriptionu ile inhibe ettiğini göstermiştir (71). Hipoglisemiye CR hormon cevabı azda olsa bir ölçüde dolaşan insülinin etki seviyeleri ile modüle edilir.

## ÖZET

Günümüzde tip I diabetik hastaların tedavi rejiminde amaç, hipoglisemiye karşı normale yakın glisemik kontrol oluşturabilecek bir düzeyde CR hormon cevabının oluşmasını sağlamaktır. Oysa IDDM'lu hastalarda normale yakın kan glikoz seviyesi sağlayan insülin tedavileri hipoglisemi için yüksek bir risk taşımakta olup, CR hormonlarda bu tedavilerle azalmaktadır. Burada genellikle bir yıldan az süreli DM'lu hastalar normal glukagon ve epinefrin sekresyonuna ve glukoz CR'a sahip iken diabet süresinin artması ile glukagon sekresyonunun hipoglisemiye cevabı kaybolur. Glukoz CR'u bozulur fakat yok olmaz.

Bunlar yoğun glisemik kontrolü zorlaştırır. Dolayısıyla intensiv insülin tedavisi hipoglisemi riskini azaltmaktan daha çok artırabilir ve semptomları zamanla azaltabilir. İyi kontrollü diabetiklerde görülen defektif glukoz CR'u için geçerli olan temel, muhtemelen glukagon sekresyonunun inatçı defektine, epinefrin salınımının gecikmesine ve insüline hepatik duyarlılığın gelişmesini içeren bir çok sebebe bağlıdır. Epinefrine duyarlılığın azalması ayrıca katkıda bulunan bir diğer faktördür.

Bu çalışmada ortalama 10 yıl Tip I diabeti olan hastalara hipoglisemik insülin klamp tekniği kullanılarak hipoglisemiye karşı gelişen kontrinsüliner hormonlar olan glukagon, epinefrin, norepinefrin, GH ve kortizolün bazal ve peak (glisemi <55 mg/dl) glisemik durumlarda düzeylerinin ne olduğu araştırıldı ve normal bireylerle karşılaştırıldı. Çalışmaya 8 erkek hasta ile 6 sağlıklı erkek birey alındı.

Akut hipoglisemi süresince en önemli CR hormon glukagondur. Glukagon sekresyonunun bozulmamış olduğu durumda hipogliseminin iyileşmesi normaldir. Glukagon sekresyonunun azaldığı yada olmadığı durumlarda başlıca CR hormon epinefrindir. Plazma glukoz konsantrasyonlarının azalması esnasında kötü kontrollü IDDM'lu hastalar diabeti olmayan bireylerden daha yüksek bir plazma konsantrasyonunda hipoglisemik semptomlar gösterebilir. Aksine intensiv tedavi alan diabetik hastalar, normalin altındaki glukoz konsantrasyonlarını semptomsuz olarak tolere ettikleri görülür.

Tip I diabetiklerde insülin tedavisi esnasında ciddi hipoglisemik epizotları önceden ortaya çıkarmada kullanılabilen iyi bir klinik test mevcut değildir. Oysa hangi hastaların hipoglisemik olabileceğini önceden tahmin etmede kullanılabilen klinik bir test pratik uygulamada oldukça önemli olabilirdi.

## SUMMARY

### COUNTERREGULATORY HORMONE RESPONSES TO HYPOGLICEMIA IN PATIENTS WITH INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS (TYPE I)

The current popularity of therapeutic regimens aimed at attaining near-normal glycemic control in the type I diabetics has focused attention on the diabetics ability to counterregulate in response to hypoglycemia. Insulin regimens designed to attain near-normal blood glucose levels in patients with IDDM has been found that severe hypoglycemia is a major risk studies have shown that intensive insulin therapy is associated with a reduction in the levels of the counterregulatory hormones.

Generally, patients with diabetes mellitus of short duration (less than 1 year) have normal glucagon and epinephrine secretion and normal glucose counterregulation. As the duration of diabetes increases, glucagon secretion in response to hypoglycemia is lost. Glucose counterregulation is impaired but not absent, that is characteristic of insulin dependent diabetes is not restored by intensive glycemic control. For this reason, so called intensive insulin therapy programs potentially can increase rather than decrease the risk of hypoglycemia.

On the basis of current data, it is likely that the defective glucose counterregulation observed in well-controlled diabetes is due to multiple causes, including a delayed release of epinephrine, persistent defects in the secretion of glucagon and improved hepatic sensitivity to insulin. Other factors, such as decreased epinephrine responsiveness, may also contribute.

In the present study we compared the hormonal responses (glucagon, epinephrine, norepinephrine, GH and cortisol) to insulin induced hypoglycemia in Type I diabetics for 10 years and in normal subjects. Wide spread abnormalities in the hormonal responses to hypoglycemia were documented in the diabetics. The study group consisted 8 patients with IDDM and 6 healthy controls.

The glucagon is the most important counterregulatory hormone during acute hypoglycemia. When glucagon secretion is intact, recovery from hypoglycemia is normal. If glucagon secretion is decreased or absent, catecholamines serve as the principal counterregulatory hormones.

During decreases in the plasma glucose concentration, patients with poorly controlled IDDM may experience symptoms of hypoglycemia at higher plasma glucose concentrations than persons without diabetes. In contrast, patients with intensively treated IDDM appear to tolerate subnormal plasma glucose concentrations without symptoms.

There is now no good clinical test that can be used to predict which Type I diabetics will have severe hypoglycemia during insulin therapy. Furthermore, a clinical test that could be used to predict which patients will become hypoglycemic would have important practical applications.

## KAYNAKLAR

1. Amiel SA, Clutter WE, Shah SD. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory system are higher than the threshold for symptoms. *J. Clin. Invest* 79:777, 1987.
2. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tomborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes*: 37:901-907, 1988.
3. Amiel SA, Simonson DC, Tomborlane WV. The rate of glucose fall does not affect the counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in normal and diabetic humans *Diabetes*: 36: 518-522, 1987.
4. Amiel SA, Tomborlane WV, Simonson DC, Sherwin RS: Defective glucose counterregulation after strict glysemic control of insulin dependent diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med.* 316:1376-83;1987.
5. Arieff AI, Doerner T, Zelig H. Mechanisms of seizures and coma in hipoglycemia. Evidence for a direct effect of insulin on electrolyte transport in brain. *J. Clin. Invest* 54:654 1974.
6. Balasse E, Havel R. Evidence for an effect of insulin on the ketone bodies in dogs. *J.Clin. Invest* 50:801-813, 1971.
7. Barbara Widom MD, Donald C, Simoson MD. Glycemic control and neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Annals of litalnal medicine*, 112:904-912, 1990.
8. Bergenstal RM, Dupre J, Lavson PM, Rizza RA. Observations on C-peptide and free insulin in the blood during continous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin therapy. *Diabetes*, 34:31-36, 1985.
9. Bergenstal RM, Polonski KS, Pons G, Jaspán BJ. Lack of glucagon response to hypoglycemia in type I diabetics after long term optitel therapy with a continuous insulin infusion pump. *Diabetes* 32:398-402, 1983.
10. Bes JD, Work WK, Pfeifer MA, lack of a direct  $\alpha$  adrenergic effects of epinephrine on glucose production in human subjects. *Am. J. Physiol.* 246:E271-E276, 1984.
11. Biggers DW, Myers Sr, Neal D, Stinson R. Role of brain in counterregulation of insulin-induced hypoglycemia in dogs. *Diabetes* 37: 7-16 1989.

12. Boden G, Rezvoni I, Owen OE. Effects of glucagon on plasma amino acids. *J.Clin. Invest* 73:785-793; 1984.
13. Boehm TM, Lebovitz HE; Statistical analysis of glucose and insulin responses to intravenous tolbutamide: Evaluation of hypoglycemic and hyperinsulinemic states. *Diabetes Care*: 2:479. 1979.
14. Bolli G, Calabrese G, De Feo P. Lack of glucagon response in glucose counterregulation in type I diabetes; Absence of recovery after prolonged optimal insulin therapy . *Diabetologia* 22: 100-105; 1982.
15. Bolli G, De feo P, Perriollo G. Role of hepatic outoregulation in defense against hypoglycemia in humans. *J. Clin. Invest.* 75:1623-31; 1985.
16. Bolli G, De feo P, Perriollo G, De cosmo S. Mechanism of glucagon secretion during insulin induced hypoglycemia in man. *J. Clin. Invest* 73:917-922; 1984.
17. Bomboy J, Lewis S, Lacy W. Transient stimulatory effect of sustained hyperglucagonemia on splanchnic glucose production in normal and diabetic man. *Diabetes* 26:177-184; 1977.
18. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. plasma glucose concentrations and the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and nondiabetes. *N. Eng. J. Med.* 318:1487-1492; 1988.
19. Cahill GF. Action of adrenal cortical steroids on carbon hydrate metabolism. In christy NP; *The human adrenal cortex.* New York Harper and Row, 205-240, 1971.
20. Çalongu S, Güler K. *Acil dahiliye.* 508-514; 1995.
21. Carlsten A, Hollgren B, Jagenburg R. amino acids and free fatty acids in plasma in diabetes I. The effect of insulin on the arterial levels. *Acta Med. Scand.* 179:361-370; 1965.
22. Cherrington AD, Williams PE, Shulman GI,. Differential time course of glucagons effect on glycogenolysis and gluconeogenesis in the conscious dog. *Diabetes.* 30:180-187; 1981.
23. Clarke W, sandiago J, Thomas L. Adrenergic mechanism in recovery from hypoglycemia in man. Adrenergic blockade. *Am. J. Physiol.* 236: E147-152; 1979.

24. Clutter W, Shah S, Bier D. Epinephrine plasma metabolic clearance metabolic and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man. *J. Clin. Invest* 66:94-101, 1980.
25. Cryer PE. Regulation of glucose metabolism in man. *J. Intern Med.* 229:31-39;1991.
26. Davis SN, Goldstain RE, Priel L. The effect of insulin on the counterregulatory response to equivalent hypoglycemia in patients with IIDM. *J. Clin. Endoc and Metob.* 77:1300-1307; 1993.
27. DCCT Research Group: Diabetes control and complications Trial (DCCT) results of feasibility study. *Diabetes Care.* 10. 1-19. 1987.
28. DCCT research group Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial (DCCT) *Am. J. Med.* 90:450-459; 1991.
29. De feo P, Perriello G, De Losmo S. Comporsion of glucose counterregulation during short-therm and prolonged hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* 35:563-69; 1986.
30. De Fronzo RA, Hendler R, Christensen N. Stimülation of conterregulatory hormonal responsesin diabetic man by a fall in glucose consantration . *Diabetes.* 29:125-131;1980.
31. De fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp tecniqei a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol* 237(3). E214-E223;1979.
32. Donald CS. Tamborlone W. De Fronzo RA: Intensive insulin therapy reduces counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in patients with Type I diabetes. *Ann Intern Med.* 103:184-190;1985.
33. *Endocrindogy and Metabolism Clinics of North America* 18. 1989.
34. Exton J., Orbin J. Gluconeogenesis *Metabolism* 21:945-989 ;1972.
35. Farmer RW, Pierce CE.: Plasma cortisol determination radioimmunoassay and competitive binding compared. *Clin. Chem.* 20:411-414; 1974.
36. Ferraninni E, Barrett E, Bevilacqua S. Effect of fatty acids on glucose prodaction and utilization in man. *J. Clin. Invest.* 7:1737-1747;1983.

37. Ferrendelli JA. Hypoglycemia and the CNS. Brain Work; The Coupling of function metabolism and blood flow in the brain. Copenhagen, Munksgaard 298;1975.
38. Gale EA; Bennett T, Mc Donald IA. The physiological effects of insulin -induced hypoglycemia in man. Responses of differing levels of blood glucose. Clin 5. 65:263;1983.
39. Garber AJ, Cryer PE, Sanliago JV. The role of adrenergic mechanism in the substrate and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in man. j: Clin Invest. 58:7-15;1976.
40. Gerich JE, Cryer PE, Rizza RA. Hormonal mechanism in acute glucose counterregulation; the relative roles of glucagon, epinephrine, norepinephrine, growth hormone and cortisol. Metabolism 29:1165-1175;1980.
41. Gerich JE, Longlois M, Noacco C.: Adrenergic modulation of pankreatic glucogon secretion in man. J. Clin. Invest 53:1441-1446;1974.
42. Granner D, Petersen D, Koch S. Multihormonal control of phosphoenol pyruvate carboxykinase gene trancription; The dominant role of insulin. J. Biol. Chem. 260:12761-12768;1984.
43. Hall K. Effect of intravenous administ ration of growth hormone on sulphotion factor activity in serum of hypopituitory subjects, Acta Endocrinol 66:491;1971.
44. Hansen IR, Firth M, Haymond P, Cryer and R rizza. The role of autoregulation of hepatic glucose production in man:response to a physiologic decrement in plasma glucose Diabetes 35:186-191; 1986.
45. Harrad RA, Cockram CS, Plumb AP. The effect of hypoglycemia on visual function; A clinical and electrophysiological study. Clin su. 69:673;1985.
46. James W, Benson JR, Davit G, Jhonson JP. Glucagon and catecholamine secretion during hypoglycemia in normal and diabetic man. J. Clin. Endocrinol Metob. 44:459-464;1977.
47. James TW, Mc carthy G, Tamborlone WV. Mild hypoglycemia and impairment of brainstem and cortical evoked potentials in healthy subjects Diabetes 39:1550-1555;1990.
48. Jarhult J, Anderson PO, Holst J. On the sympathetic innervation of the cat's lfver and it's role for hepatic glucose release. Acta Physiol Scand. 110:5-11;1980.

49. Jerry K, Harry S. Impaired counterregulation of hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 32:493-498;1983.
50. Kealey T. The metabolism and hormonal responses of human eccrine sweat glands isolated by collagenase digestion. *Biochem. J.* 212:143-148;1983.
51. Keller U; Schnell H, Girard J. Effects of physiological elevation of plasma growth hormone levels on ketone body kinetics and lipolysis in normal and acutely insulin deficient man. *Diabetologia* 26:103-108. 1984.
52. Kenneth Polansky MD., Richard BM, Guillermo PM, Relation of counterregulatory responses to hypoglycemia in type I diabetics. *J. Clin Invest.* May. 1106-1112. 1982.
53. Krahn DD, Mackenzie TB. Organic personality syndrome caused by insulin-related nocturnal hypoglycemia. *Psychosomatics.* 25:711;1984.
54. Lerner J, Lowrance J, Walkenbach R. Insulin control of glycogen synthesis. *Adv Cyclic Nucleotide Adv Nucleotide Res.* 9:425-439;1978.
55. Litter M, Scrutton M, Pyruvate carboxylase. *Curr. Top Cell. Regul.* 1:253-296;1969.
56. Loronzu ME, Tsalikian JH, Nehlig A. Differential glucagon responses to L-Dopa in normal and insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes* 24:411;1975.
57. Lucignani G, Namba H, Nehlig A. Effects of insulin on local cerebral glucose utilization in the rat. *J. Cereb blood Flow metab.* 7:309-314;1987.
58. Mac Gorman L, Rizza RA, Greich JE. Physiologic concentrations of growth hormone exert insulin-like and insulin antagonistic effects on both hepatic and extrahepatic tissues in man. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 53:556-559;1981.
59. Madison L. Role insulin in the hepatic handling of glucose. *Arch. Intern Med.* 123:284-292;1969.
60. Manchester KL. The control by insulin of amino acid accumulation in muscle. *Biochem. J.* 117:457-465;1970.
61. Marks V, Rose FC. *Hypoglycemia* Oxford, Blackwell Scientific Publications. P51:1981.

62. Marks V. The measurement of blood glucose and the definition of hypoglycemia. In hypoglycemia; Proceeding of the Rome Symposium. Stuttgart. George Threme Verlag. 1;1976.
63. Meneilly GS, Minaker KL, Young JB. Counterregulatory responses to insulin-induced glucose reduction in the elderly. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 61:178-182;1985.
64. Merimee TJ, Robin D. A survey of growth hormone secretion and action. *Metabolism* 22:1235-1253;1973.
65. Michael PD., Lynn H., Kathleen SZ.: Suppression of counterregulatory hormone response to hypoglycemia by insulin perse. *J. Clin. Endoc. And Metab.:* 72,6, 1388-139. 1991.
66. Natalia SS, William EC, Suresh D: Glycemic thresholds for activations of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J. Clin. Invest.* 79:777-781. 1987.
67. Ng F, Borstein J, Pullin N. The minimal amino acid sequence of the insulin potentiating fragments of human growth hormone; It's mechanism of action. *Diabetes* 29:782-787;1980.
68. Owen O, Morgan A, Kemp H. Brain metabolism during fasting. *J. Clin. Invest* 46:1589-1595;1967.
69. Owen O, Reichard G. Human forearm metabolism during progressive starvation. *J. Clin. Invest.* 50:1536-1545;1971.
70. Patrick JB, M D, Natalie S, Schwartz MD, Suresh D. Plasma glucose concentrations at the onset of hyperglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N.Eng. J. Med.* 318. 1487-1492. 1988.
71. Philippe J. Glucagon gene transcription is negatively regulated by insulin in a hamster islet cell line. *J. Clin. Invest* 84:672-677;1989.
72. Porte D. A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man. *J. Clin. Invest* 45:86-94;1967.
73. Rizza RA, Cryer PE, Gerich JE. Role of glucagon catecholamines and growth hormone in human glucose counterregulation. *J. Clin. Invest* 64:62-71;1979.

74. Rizza R, Cryer PE, Haymond MW. Adrenergic mechanism for the effect of epinephrin on glucose production and clearance in man. *J. Clin. Invest* 65:682-689;1980.
75. Rizza R, Cryer PE, Haymond MW, Miles JM. Effect of Alpha-adrenergic stimulation and it's blockade on glucose turnover in man. *Am. J. Physiol* 238:467-472;1980.
76. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Effects of growth hormone on insulin action in man; Mechanism of insulin resistance, impaire supression of glucose production and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes* 31:663-669;1982.
77. Sacca L., Vigorito C., Cicalo M. Role of gluconeogenesis in epinephrine-stimulated hepatic glucose protiction in humans. *Am. J. Physiol* 245: E294-E302; 1983.
78. Santerusanio F, Bolli G, Mossi BM. Counterregulation hormones during moderate, insulin-induced blood glucose decrements in man *J. Clin. Endocrinal Metob.* 52:477;1981.
79. Santiago JW, Clarke WL, Shah S. Epinephrine, norepinephrine, glucagon and growth hormone release in association with physiological decrements in the plasma glucose concentration in normal and diabetic man. *J. Clin. Endocrinal Metob* 51:877;1980.
80. Schwartz N, Clutter W, Shah S. Glycemic thresholds for activationof glucose counterregulatory system are higher than the threshold for symptoms. *J. Clin. Invest* 79:777-781;1987.
81. Schwenk WF, Haymond MW. Decreased uptake of glucose by human forearm during infusion of leucine, isoleusin or threonine. *Diabetes* 36:199-204;1987.
82. Seibert DG. Reversible decerebrate posturing secondary to hypoglycemia.*Am. J.Med.* 78:1036;1985.
83. Service FJ. Hypoglycemic disorders. Boston,.GK Hall Medical Publishers:1983.
84. Sherwin RS.: Evaluation of hypoglycemic counterregulation using a modification of the Andres glucore clamp. *Experimental Gerontology.* 28. 371-380. 1993.

85. Shoelson SE, Polonsky KS, Zeidler A. Human insulin B24 secretion and metabolic clearance of the abnormal insulin in man and in a dog model. *J. Clin. Invest* 73:1351;1984.
86. Simmons P, Miles J, Gerich I. Increased preteolysis. An effect of increased in plasma cortisol within the physiological range. *J. Clin. Invest* 73:412-420;1984.
87. Stephonie A., Robert S., Donald CS.: Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes*. 37. 901-907. 1988.
88. Stevens BA., William R., Patrick MB.: Psychomotor performance and counterregulatory response during mild hypoglycemia in healthy volunteers. *Diabetes Care* 12. 12-17. 1989.
89. Thomas L., Walter R., Ute S., Matthias FJ.: Compromised hormonal counterregulation, symptom awareness and neurophysiological function after recurrent short-term episodes of insulin induced hypoglycemia in IDDM patients. *Diabetes* 42. 610-618. 1993.
90. Unger RH. Meticulous control of diabetes benefits, risk and precautions. *Diabetes* 31:479-483;1982.
91. Unger R, Orci L: Glucagon and the  $\alpha$  cell physiology. *N. Engl. J. Med.* 304:1575-1580;1981.
92. Van DW, Smets M, Gepts W, Pipeleers D. Islet cell surface antibodies from insulin dependent diabetics bind specifically to pancreatic  $\alpha$  cells. *J. Clin. Invest* 70:41-49;1982.
93. Verdonk C, Rizza RA, Gerich JE. Effects of plasma glucose concentration on glucose utilization and glucose clearance in normal man. *Diabetes* 30:535-537;1981.
94. Wahren J, Felig P, Ahlborg G. Glucose metabolism during leg exercise in man. *J. Clin. Invest* 50:2715-2725;1971.
95. Wallis WE, Donaldson I, Scott RS. Hypoglycemia masquerading as cerebrovascular disease. *Ann Neurol*. 18:510;1985.
96. Wardzala L, Jernrenand B. Potential mechanism of insulin action on glucose transport in isolated rat diaphragm. *J. Biol. Chem.* 256:7090-7093;1981.

97. Widom B, Simonson DC. Intermittent hypoglycemia impairs glucose counterregulation. *Diabetes* 41:1597-1602;1992.
98. Wise J, Hennler R, Felig P. Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man. *J. Clin. Invest* 52:2774-2782;1973.
99. Zinman B, Cleary P. The DCCT research group. Long-term metabolic outcome and complications with intensive therapy in the DCCT (abstract) *Diabetes* 38:81A;1989.

