

T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Kliniği

ERİSKİN TIP DIABETTE, İNTRAVENÖZ GLİKOZ
VE
İNTRAVENÖZ TOLBUTAMİD UYARILARINA
BETA RESEPTÖR STİMÜLASYONUNUN ETKİSİ

- Uzmanlık Tezi -

Dr.Nakiye Öztürk

Nakiye

İstanbul - 1981

Bu alışma, İç Hastalıkları Kürsüsü, Endokrinoloji ve Metabolizma Seksiyonunda, TÜBİTAK'a bağlı "Diabet ve Metabolik Hastalıklar nitesi"nde gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkıları olan Sayın Prof. Dr.Haluk Alp'e, Sayın Prof.Dr. Ergin Sencer'e ve B-Blok Endokrinoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GENEL BİLGİLER -----	I
MATERYEL VE METOD -----	II
BULGULAR -----	13
TABLO VE ŞEKİLLER -----	17
TARTIŞMA -----	34
SONUC -----	39
ÖZET -----	40
KAYNAKLAR -----	41

GENEL BİLGİLER

İnsanda, diabetes mellitusun patogeneğinde primer rolü, Langerhans adacıklarındaki beta hücreleri oynar. Diabetik hastalarda pankreas transplantasyonu başarıyla yapılmış ve bu hastalar, yaşadıkları süre boyunca normoglisemik kalmış, insülin tedavisi gerektirmemişlerdir(43). Bu, primer defektin adacık hücrelerinde olduğunu açıkça göstermektedir. Muhtemel defekt ya da defektlerin yerini saptamak için insülinin teşekkül, depolanma ve salınımı üzerindeki temel bilgilerin elde edilmesi şarttır.

İnsülin 5800 molekül ağırlığında, polipeptid tabiatında bir hormondur. Birbirine disülfid bağları ile bağlanmış 2 ayrı polipeptid zincirinden oluşmuştur ve toplam 51 amino asit ihtiva eder.

Bütün memelilerde ve insanda insülin salınımı için primer uyarı glikozdur. Uzun zincirli yağ asitleri ve amino asitler de insülin salınımını uyarırlar(14-15). Fakat in vitro çalışmalar, primer uyaran olan glikoz olmadıkça, diğer uyaranların etkilerinin geçici olduğunu göstermiştir(20). Glikozla beta hücrelerinin uyarılması, beta hücresi endoplazmik retikulumunda proinsülin oluşumunu başlatır ve yeni teşekkül etmiş proinsülin, enerji gerektiren mekanizmalarla Golgi aygıtına taşınır(37). Proinsülinin endoplazmik retikulumdan Golgi'ye taşınma mekanizması, açıkça anlaşılamamıştır. Golgi membran-

ları ile endoplazmik retikulum membranlarının devamlılığı, ultrastruktürel olarak gösterilmiştir(63). Böylece proinsülinin direkt transferi veya endoplazmik retikulundan kaynaklanan mikroveziküllerin Golgi'ye taşınması mümkün gözükmektedir.

İnsülinden daha büyük bir polipeptid olan proinsülin molekülü tek bir zincir halindedir ve C-peptid olarak isimlendirilen bağlayıcı peptidin enzimatik yolla ayrılması ile çift zincirli insülin molekülüne değişir. Bağlayıcı peptidin ayrılmasından sorumlu enzimler, Golgi kompleksinde lokalize gibi gözükmektedir. Proinsülinin insüline değişimi beta granüllerinde devam edecektir.

Glikoz stimülasyonu ve proinsülin sentezinin başlamasını birbirine bağlayan bioşimik olaylar açıklığa kavuşturulamamıştır. Glikoz nasıl bir yolla insülin sentezini ve salınımını başlatmaktadır? Bu konuda pek çok araştırma yapılmış ve bunların neticesinde fikirler 2 mekanizma üzerinde yoğunlaşmıştır:

- 1- Glikoz bu olayı başlatan spesifik metabolitler halinde metabolize olur.
- 2- Beta hücre membranında glikoz için spesifik reseptörler vardır.

Grodsky ve ark. değişik şekerlerin insülin sekresyon kapasitesindeki etkilerini karşılaştırdılar ve onlardan yalnız metabolize olanların insülin salınımını uyarabildiğini gösterdiler(29). Bu fikir, adacık hücre metabolizmasında glikoz ve mannozun utilizasyon hızları ile, yarattıkları insülin sekresyonunda yakın bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalarla destek kazandı(3-4).

Glikozun metabolik teorisine karşı direkt itiraz,

Matschinky'nin fare adacıklarında, glikozla uyarılmayı takiben, glikoz metabolizmasının ara ürünlerini kantitatif olarak tayin etmesi ile doğdu(58). Bu araştırmacı grubu, glikozla uyarılmayı izleyen ilk 5 dak. içinde ölçülen tüm metabolitlerin değişmediğini buldular (İlk bir dakika içinde insülin salgılandığını göstermelerine rağmen). İlk dakikalarda yalnızca fruktoz difosfat ve trioz fosfatta artış görüldü. Fakat insülin salınımının yokluğu halinde de bu metabolitler artmıştı.

Matschinky ve grubu glikoz metabolitlerindeki değişikliklerle insülin salınımı arasında ilişki bulamayınca, hücre membranında glikoreseptörlerin varlığını ileri sürdüler(59).

Alloksanın diabetojenik etkisinin keşfinden ortalama 10 yıl sonra, önceden enjekte edilen glikoz ya da mannozun fareyi, alloksanın geliştirdiği diabete karşı koruduğu gösterildi(6). Galaktoz bu koruyucu etkiye sahip değildi. Alloksanın diabetojenik etkisindeki bu in vivo çalışmalar D-Glikozun koruyucu etkisi için stereospesifitesinin gösterilmesi ile genişletilmiştir(69). D-glikozun alfa şekli, alloksanın bu etkisine karşı beta şeklinden daha yüksek bir koruyuculuk sağlar(70). Keza alfa-D-glikozun insülin salınımını uyarmada beta-D-glikozdan daha etkili olduğu gösterilmiştir(32,71).

Bu çalışmalar da beta hücre membranında alloksana karşı glikoz tarafından korunan yerlerin (glikoreseptörlerin?) varlığını düşündürmektedir(70,72).

Glikoreseptörlerle glikozun reaksiyona girmesi insülin salınımı için ilk basamak olarak sorumlu ise, glikoz metabolizması da insülin salınımının takibi ile birlikte olan intrasellüler olaylarda (insülin biosentezi ve yeni oluşan insülinin salgılanması için gerekli uyarı) önemli bir rol oynayabilir.

Ekstrasellüler kalsiyum insülin salınımı için temel bir ihtiyaç olarak gözükmektedir(30). Malaisse ve ark. değişik deneysel ortamlarda, izole adacıklar tarafından alınan kalsiyumu ölçmüşlerdir(52,54). Glikoz, kalsiyum alınmasını uyarır ve kalsiyum alınması ile glikoz konsantrasyonu arasındaki ilişki, insülin salınımı ile glikoz konsantrasyonundakine benzer bir eğri tarafından karakterize edilir(8). Warren'e göre glikoz kalsiyuma karşı beta hücresi membran permeabilitesinde direkt olarak bir değişiklik yaratmaktadır(79).

Son çalışmalar glikozla uyarılmayı takiben Langerhans adacıkları içindeki bir diğer önemli faktörün, cAMP seviyesinin arttığını açıkça göstermiştir(12,28). Deneysel olarak, beta hücrelerinin glikoz uyarısına karşı hassasiyeti, farelerde 48-72 saatlik bir açlıkla azaltılabilir(57). Bunlarda adacıkların adenil siklaz aktivitesi ve cAMP muhtevası da azalmış bulunur(38,73). Bu bulgular, glikoz ile uyarılmaya karşı beta hücresinin duyarlılığındaki değişiklikten, adenil siklaz sisteminin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

cAMP, insülin salınımından sorumlu 2. mesajcı gibi (cAMP, hormonların getirdiği mesajı hücrenin ilgili yapılarına ileten bir aracı olduğundan ikinci mesajcı olarak da değerlendirilir) görülmemesine rağmen glikoz uyarısı ile başlayan intrasellüler olayları önemli ölçüde etkiler. Bir grup araştırmacı, cAMP'nin kalsiyumu serbestleterek etkili olduğunu ileri sürerken(54), bir grup da mikrotubuler sistemi düzenleyerek etkili olduğunu (depolimerize mikrotubulilerin sağlam hale çevrilmesi) ileri sürmektedir(67).

Beta hücresi de diğer birçok hücre tipine benzer bir mikrotubuler mikroflamantöz sisteme sahiptir. Mikrotubuluslar 200 Å^o çapında değişik uzunluklarda içi boş düz çubuklar halindedir. Mikroflamanlar 40-70 Å^o çapındadır ve beta

hücrenin plazma membranı altında lokalize bulunmaktadır(64). Mikrotubulusların fonksiyonu ve yapısı muhtelif şimik ajanlarla değiştirilebilir (Kolşisin, Vinblastin, Döteryum oksit, etil alkol). İzole sıçan adacıklarında yapılan çalışmalar, bu ajanların her birinin glikozun yarattığı insülin salınımını inhibe edebileceğini göstermiştir(48,56). Bu inhibisyon hem 1. hem 2. fazdadır(49). Bu ajanlar insülin sentezini ve kalsiyum alınmasını etkilememişlerdir. Dolayısıyla mikrotubuler mikroflamantöz sistemin, glikoz ile uyarılmayı takiben beta granüllerinin hücre yüzeyine doğru akışı ile ilgili olabileceği ileri sürüldü(48,56).

Orci ve ark. uyarılmamış beta hücrelerinde ağ halindeki mikroflamanların, beta granüllerine karşı bir bariyer olarak hizmet ettiğini ve uyarılma ile mikroflamanların sekretuar granülleri, hücre membranına doğru sevk etmede yardımcı olduğunu ileri sürmüşlerdir(64). Adult fare adacık kültürlerinde, beta granül hareketlerinin sinemikrografik çalışmaları ile glikozla uyarılmayı takiben beta granül hareketinde artış ve ortamdaki kalsiyumun kaldırılması ile hareketin durduğu gösterilmiştir(47). Mikrotubuluslar ya granüllerin hücre yüzeyine doğru tek yönlü hareketi için kılavuz bir yapı olarak yardımcı olurlar ya da granüllerin hareketi için sevk edici güç sağlarlar(46,48). Keza kalsiyumun glikozla uyarılmayı takiben bu sistemin kontraksiyonunu başlatarak insülin salınımı olayında tetiği çeken faktör olduğu ileri sürülmüştür(44,51).

Beta hücrelerinden insülin salınımındaki son basamağın emiositoz olduğu, izole sekresyon granüllerindeki in vitro çalışmalar ve ultrastrüktürel çalışmalarla gösterilmiştir(39, 45). Beta granüller mikrotubuler mikroflamantöz sistemle plazma membranına geçmekte, plazma membranı ile granülü saran membranöz keseler kaynaşmakta ve granülün rüptürü ile muhtevası, ekstrasellüler aralığa salgılanmaktadır. Orci ve ark. elektron mikroskopik olarak membranöz kese ile örtülü beta

granüllerle, plazma membranının direkt devamlılığını göstererek bu salınım mekanizmasını teyid ettiler(63). Emiositoz olayında ilk problem bu ikisi arasındaki kaynaşmanın nasıl başladığıdır. Bunu izah için membranların lipid muhtevasını tayin edecek çalışmalar gerekmektedir. 2. problem beta granülünü saran membranın, plazma membranına dahil olduktan sonraki akibetidir. Orci ve ark. muhtelif bioşimik işaretleyiciler kullanarak membranın Golgi kompleksinde yeniden kullanılır hale getirildiğini göstermişlerdir(65).

İnsülin salınımının ilgi çekici yönlerinden biri de bifazik oluşudur(31,33). Önemli soru bu bifazik mekanizmadan neyin sorumlu olduğudur. Bunun üzerinde başlıca 3 görüş vardır:

- 1- Akut faz sırasındaki insülin salınımının negatif feed-back ile sekresyonu geçici olarak inhibe ettiği,
- 2- Tek tek beta hücrelerinin glikoz konsantrasyonuna karşı duyarlılığının farklı seviyelerde olduğu,
- 3- Glikoz ile uyarılmayı takiben derhal salınım için hazır bulunan bir insülin havuzunun mevcudiyetidir.

Bunlardan 3. olasılık günümüzde en ön plandadır.

İnsülinin depolanması da sekretuar granüller halinde beta hücresinde olmaktadır(60). Elektron mikroskopik ve histoşimik çalışmalar beta granüllerinde keza Zn bulunduğunu(66) ve beta granülünün Zn-insülinin bir mikrokristalini temsil ettiğini göstermiştir(27).

İnsülin salınımını ana hatları ile özetleyecek olursak (Şekil 1), glikozun uyarıcı etkisi ile endoplazmik retikulumda proinsülin sentezi başlamakta ve oradan da insüline değişeceği Golgi'ye taşınmaktadır. Burada membranöz kese ile sarıla-

rak sitoplazmaya salınan insüline çinko dahil olmakta ve Zn-insülin mikrokristali oluşmaktadır (Beta granülü). Diğer yandan yine glikozun uyarıcı etkisi ile adenil siklaz sistemi aktive olarak hücre içi cAMP artmakta ve o da artan hücre içi kalsiyumu ile beraber mikroflamantöz sistemi etkileyerek, sistemin beta granülünü, plazma membranına doğru taşımalarını sağlamaktadır. Buraya taşınan granül emiositoz ile muhtevasını ekstrasellüler aralığa boşaltacaktır.

Son yıllarda izole preparasyon ve perfüzyon çalışmaları ile katekolaminlerin adrenerjik reseptörler yoluyla, insülin salınımında önemli etkileri olduğu ortaya çıkarılmıştır. 1948'de Ahlquist katekolaminlerin periferik etkilerinin hücrelerde 2 ayrı adrenerjik reseptör bulunduğunu düşünmekle, kolay anlaşılır hale geldiğini belirtmiş ve bunlara alfa ve beta reseptör adını vermiştir(1). Çalışmamızda kullandığımız İsoproterenol beta reseptör stimülatörlerinin en iyi örneklerindedir.

Glikoz ve epinefrinin değişik konsantrasyonlarının varlığındaki köpek pankreas piyesleri, epinefrinsiz kontrollerle karşılaştırıldığı zaman, insülin sekresyonunun azalmış olduğu görülür(13,50,53). İzole pankreasın norepinefrin veya isoproterenol ile perfüzyonu, insülin salınımında beta reseptör yolu ile stimülasyon ve alfa reseptör yoluyla da inhibisyon meydana getirir(40). Epinefrin perfüzyonu esnasında erken devrede insülin seviyelerinde hafif bir yükselme olabilir ve bu, katekolaminlerin düşük seviyelerine karşı beta reseptörlerin, alfa reseptörlerden de duyar olduğunu yansıtır(40).

Basabe ve ark. beta reseptör stimülasyonu ile intrasellüler cAMP'nin arttığını ve hormon sekresyon artışının da bunu izlediğini, alfa reseptör stimülasyonu'nun ise cAMP ve hormon sekresyonunu azalttığını göstermişlerdir(5). Bazı araştırmacı grupları ise bunlara uymayan sonuçlar bildirmişlerdir(19, 55,76).

Tüm sonuçların aynı yönde olmamasına rağmen, alfa reseptör stimülasyonunun insülin salınımını azalttığı, beta reseptör stimülasyonunun insülin salınımını arttırdığı ve mutad fizyolojik şartlar altında, alfa reseptörün bu inhibisyonunun, beta reseptör stimülasyonuna ağır bastığı kabul edilmektedir (Langerhans adacıkları beta hücrelerinde alfa reseptörler egemendir). Tolbutamide insülin cevabı da beta reseptör stimulanlarının varlığında kontrollerden yüksek bulunmuştur(17).

Normallerdeki bu etkileri gözönünde tutularak diabetiklerde de beta reseptör stimülanı ve blokerleri ile pek çok araştırma yapılmış ve genellikle beta reseptör stimülanlarının varlığında, akut insülin cevabının mevcut olduğu üzerinde durulmuştur(11,16,17,35,36,68).

Bunlardan Deckert dışındaki tüm araştırmacılar, bu mevcut cevabın normallerle kıyaslandığında, diabetiklerde anlamlı olarak düşük olduğuna dikkati çekmiştir. Deckert ise normallerde ve diabetiklerde cevabın aynı olduğunu ileri sürmüştür(16).

Diabetik şahıslarda glikoz ve glikoz+isoproterenolden sonraki insülin cevaplarının karşılaştırılması, glikoz reseptörlerinin fonksiyonel olarak beta adrenerjik reseptörlere bağlı olmadığını düşündürmüş ve normallere göre düşük olan isoproterenol sonrası akut insülin cevabı da diabetik pankreasın beta adrenerjik stimülasyona karşı cevap verme kabiliyetinin azaldığı ile izaha çalışılmıştır(35).

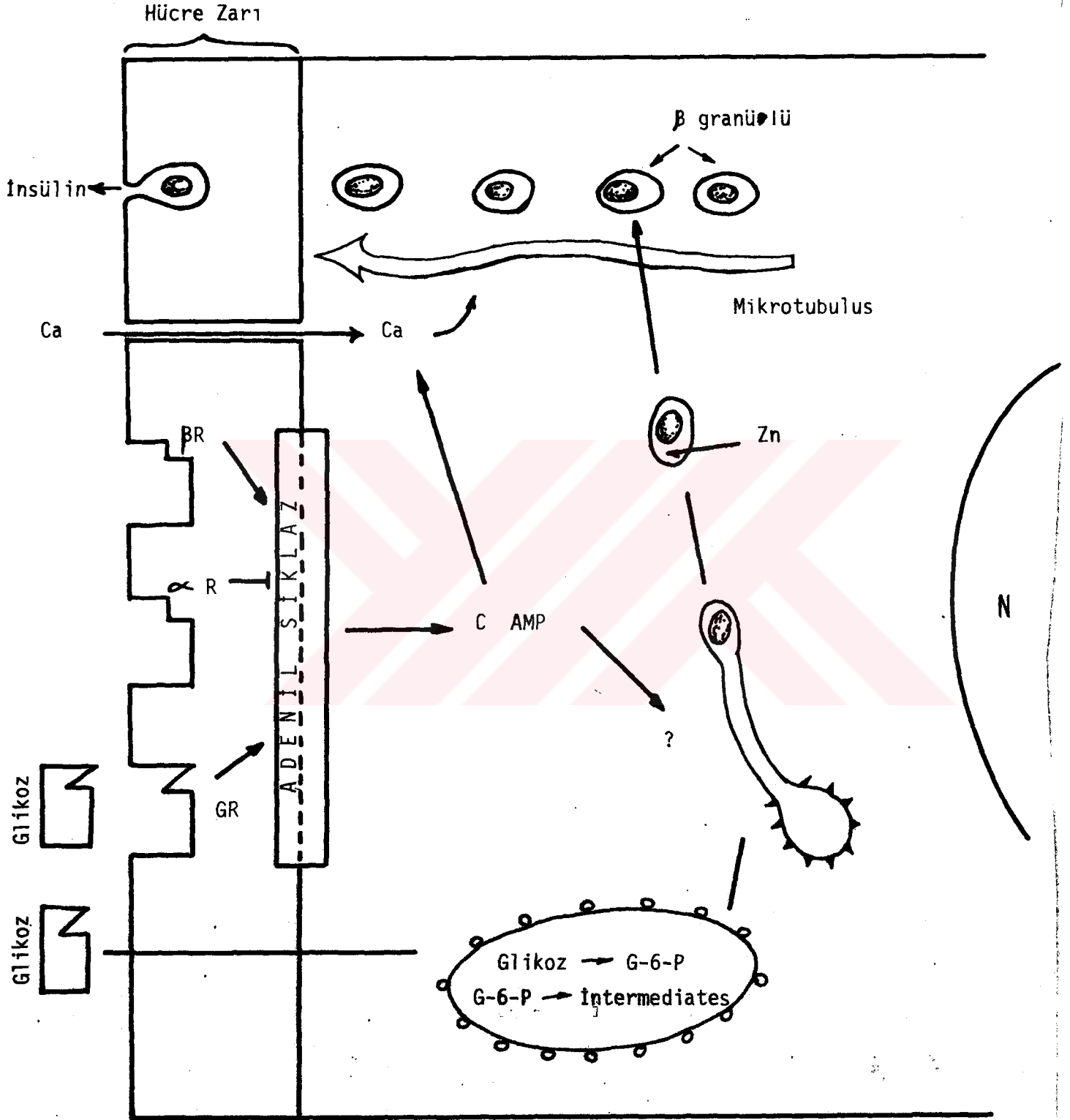
Şimdiye kadar diabetik hastalarda defektli ya da anormal bir insülinin varlığı gösterilemediğinden, muhtemel defektin insülin biosentezinden ziyade insülin salınım mekanizmasında olduğu düşünülmektedir.

Beta hücre membranındaki glikoreseptörler ve adrenoreseptörler çeşitli uyarılara karşı duyarlılığın azalması ile ne-

ticelenen bir yapı değişikliği veya sayısal bir yetmezlik gösterilebilir. Ya da defekt şimdiye kadar sayılan mekanizmalardan herhangi birinde olabilir: Adenil siklaz ve cAMP sistemi, kalsiyum metabolizması, mikrotubuler-mikroflamantöz sistem ve son basamak olan emiositozisi ilgilendiren bir kusur gibi.

İnsan diabetinin muhtelif şekillerine benzeyen deneysel haller ve hayvan modelleri üzerindeki sürekli çalışmalar, diabetik hastadaki defekt ya da defektlerin beta hücresindeki yeri hakkında kesin bilgilere götürecektir.





Şekil 1

β Hücresinin sekresyon modeli

MATERYEL VE METOD

Çalışmamız 5'er kişilik 2 ayrı grup hasta üzerinde gerçekleştirildi (Tablo1). Toplam 10 vaka da en az son 2 aydır antidiabetik ilaç kullanmayan erişkin tipte diabetik hastalardı. Yaşları 36-60 arasında olan hastaların isoprotorenol uygulaması nedeniyle kardiak olmamasına özellikle dikkat edildi (anamnez, klinik ve EKG kriterlerine göre).

Birinci 5 kişilik vaka grubunda 3 erkek ve 2 kadın hasta vardı ve yaşları 46-60 ($51 \pm 2,7$) arasında idi. Bu 5 vakaya önce intravenöz glikoz tolerans testi (İVGTT) yapıldı. Bunun için hastalardan gece açlığından sonra bazal kan örneği alındı. Sonra 25 gr glikoz (% 30'luk glikozlu serum solüsyonundan 85 ml) 2-4 dakikalık bir sürede hızlıca verildi. Bunu takiben 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60'ıncı dakikalarda glikoz ve insülin tayinleri için diğer koldan venöz kan örnekleri alındı. Aynı hastalarda bir başka gün İVGTT tekrarlandı. Bu kez 25 gr. glikoz ile birlikte 10 mikrogram isoproterenol de iv olarak verildi. (10 mikrog. isoproterenol, 0.2 mg'lık ampullerinin serum fizyolojikle 20 kez sulandırılması ve bunun 1 ml'sinin kullanılması ile elde edildi.) Yine 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60'ıncı dakikalarda glikoz ve insülin tayinleri için kan örnekleri alındı.

İkinci grup, yaşları 36-60 arasında değişen (53 ± 5) 5 kadın hastadan oluşmuştu. Gece açlığını takiben bazal kan ör-

neği alındıktan sonra 1 gr Tolbutamid iv olarak verildi ve 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60'uncü dakikalarda glikoz ve insülin tayinleri için kan örnekleri alındı. Aynı hastalara test bir başka gün Tolbutamid 1 gr iv ve Isoproterenol 10 mikrogram iv verilerek tekrarlandı. Yine aynı dakikalarda glikoz ve insülin tayini için kan örnekleri alındı.

Glikoz tayinleri için Somogyi-Nelson metodu kullanıldı(61). İnsülin tayinleri için alınan kanlar serumu ayrılarak tayin gününe kadar -20 derecede saklandı. Tayinler I¹²⁵ ile işaretli insülin kullanılarak çift antikoru "Radioimmunoassay" metodu ile yapıldı(41). Tayinler için The Radiochemical Centre, Amersham'ın "insülin RIA" setleri kullanıldı. Pipetleme işlemleri "Oxford" mikropipetleri ile yapıldı. Sayımlar, kuyu tipi otomatik gama sayacı ile (Packard Tri-Carb. model 3385) ve her tüp ikişer dakika sayılarak yapıldı. Bütün tayinler arka arkaya 2 gün için hazırlanan ve her gün için kendi standardı kullanılan, iki tayin düzeni ile yapıldı.

IVGTT sırasında glikozun kandan kayboluş hızını gösteren K değerleri, eğriler semilogaritmik kağıda çizilerek, $\frac{0.693 \times 100}{t/2}$ formülü ile hesaplandı(7).

İnsülinojenik indeks hesapları, insülin artışlarının, glikoz artışlarına bölünmesiyle elde edildi $\left(\frac{\Delta I \mu U/ml}{\Delta G \text{ mg/dl}}\right)$ (74).

Tolbutamid testi sırasındaki glikoz % düşüşleri, tolbutamidi takibeden glikoz değerlerinin, bazal değerden farkının, bazal değere bölünmesi ile elde edildi $\left(\frac{b-a}{b}\right)$.

Sonuçlar, ortalama ve standart hata olarak gösterildi. Karşılaştırmalarda anlamlılık kontrolü, eşörneklerde Student "t testi" ile(75) yapıldı.

B U L G U L A R

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları gruplar halinde şu şekilde sunabiliriz:

I- BİRİNCİ 5 KİŞİLİK GRUPTA IVGTT SIRASINDAKİ DEĞERLER (Tablo 2-3, Şekil 4).

a) Isoproterenol'suz Glisemi Değerleri (mg/dl olarak):

Bazal 161 ± 18 , 2. dakikada 380 ± 60 , 5. dakikada 347 ± 44 , 10. dakikada 286 ± 16 , 20. dakikada 295 ± 25 30. dakikada 265 ± 19 , 45. dakikada 230 ± 16 , 60. dakikada 206 ± 17 idi.

a') Isoproterenol ile Glisemi Değerleri:

Bazal 171 ± 14 , 2. dakikada 411 ± 42 , 5. dakikada 330 ± 28 , 10. dakikada 309 ± 25 , 20. dakikada 300 ± 14 , 30. dakikada 259 ± 24 , 45. dakikada 233 ± 28 , 60. dakikada 214 ± 24 idi.

Bu değerleri birbirleri ile karşılaştırdığımızda isoproterenolün glikoz toleransında anlamlı bir etkisi olmadığını gördük (2 ve 5. dakikalar için $p > 0.50$, 10. dakika için $p > 0.1$, 20-30-45. dakikalar için $p > 0.50$ ve 60. dakika için $p > 0.30$ idi).

IVGTT sırasındaki K değerleri ortalaması 1.34 ± 0.12 , IVGTT + Isoproterenol sırasındaki K değerleri ortalaması 1.12 ± 0.12 idi ve $p > 0.30$ idi (Tablo 2, Şekil 2-3).

b) Isoproterenolsüz İnsülin Değerleri ($\mu\text{ü/ml}$ Olarak):

Bazal 1.7 ± 1.3 , 2. dakikada 5.17 ± 4.9 , 5. dakikada 0.9 ± 0.4 , 10. dakikada 1.4 ± 0.4 , 20. dakikada 2.6 ± 1.6 , 30. dakikada 1.9 ± 1.3 , 45. dakikada 2.5 ± 1.8 , 60. dakikada 2 ± 0.8 idi (Tablo 3, Şekil 5).

b') Isoproterenol ile İnsülin Değerleri:

Bazal 3.1 ± 1.6 , 2. dakikada 9.7 ± 5.6 , 5. dakikada 7.6 ± 4.8 , 10. dakikada 10.1 ± 7.1 , 20. dakikada 4.5 ± 2.6 , 30. dakikada 10.3 ± 5.3 , 45. dakikada 4.9 ± 2.7 , 60. dakikada 2.7 ± 1.2 idi.

Bu değerler de birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulmadık (p değerleri sırasıyla $p>0.10$, $p>0.10$, $p>0.20$, $p>0.50$, $p>0.10$, $p>0.30$, $p>0.50$).

c) Isoproterenol Öncesi İnsülinojenik İndeks Değerleri (Tablo 4).

2. dakikada 0.039 ± 0.039 , 5. dakikada 0.03 ± 0.003 , 10. dakikada 0.005 ± 0.003 , 20. dakikada 0.01 ± 0.007 , 30. dakikada 0.0189 ± 0.0180 , 45. dakikada 0.034 ± 0.028 , 60. dakikada 0.034 ± 0.030 idi.

c') Isoproterenolden Sonraki İnsülinojenik İndeks Değerleri ($\frac{\mu\text{ü/ml}}{\text{mg/dl}}$) (Tablo 5, Şekil 6).

2. dakikada 0.039 ± 0.020 , 5. dakikada 0.035 ± 0.02 , 10. dakikada 0.061 ± 0.049 , 20. dakikada 0.011 ± 0.007 , 30. dakikada 0.153 ± 0.093 , 45. dakikada 0.021 ± 0.020 , 60. dakikada 0.011 ± 0.008 idi.

Karşılaştırmada sırasıyla $p>0.9$, $p>0.1$, $p>0.2$, $p>0.5$, $p>0.1$, $p>0.5$, $p>0.5$ bulundu.

İnsülinojenik indeks Isoproterenol önce ve sonraki değerlerin karşılaştırılması da anlamlı bir farklılık olmadığını gösterdi (Şekil 10).

II- İKİNCİ 5 KİŞİLİK GRUPTA TOLBUTAMİD SIRASINDAKİ DEĞERLER
(Tablo 6 ve 7, Şekil 7).

a) Isoproterenol'suz Glisemi Değerleri

Bazal 235 ± 17 , 2. dakikada 190 ± 32 , 5. dakikada 213 ± 41 , 10. dakikada 202 ± 46 , 20. dakikada 190 ± 35 , 30. dakikada 188 ± 38 , 45. dakikada 188 ± 38 , 60. dakikada 174 ± 34 idi.

a') Isoproterenol ile Glisemi Değerleri

Bazal 189 ± 30 , 2. dakikada 178 ± 31 , 5. dakikada 176 ± 28 , 10. dakikada 163 ± 25 , 20. dakikada 168 ± 23 , 30. dakikada 161 ± 23 , 45. dakikada 158 ± 27 , 60. dakikada 150 ± 25 idi.

Bu glikoz değerleri karşılaştırıldığında sırasıyla $p < 0.05$, $p > 0.10$, $p > 0.05$, $p > 0.30$, $p > 0.10$, $p > 0.10$, $p > 0.30$ idi (Şekil 11).

b) Tolbutamid'de Glikoz % Düşüşü

2. dakikada 12.9 ± 10.4 , 5. dakikada 7.38 ± 5 , 10. dakikada 14.8 ± 8.4 , 20. dakikada 15.3 ± 6.4 , 30. dakikada 17 ± 5.3 , 45. dakikada 16.5 ± 6 , 60. dakikada 24.7 ± 4.4 idi (Tablo 8, Şekil 9).

b') Tolbutamid + Isoproterenol'de Glikoz % Düşüşü

2. dakikada 5.66 ± 3.6 , 5. dakikada 6.76 ± 1.1 , 10. dakikada 13.3 ± 1.6 , 20. dakikada 10 ± 3.6 , 30. dakikada 13.5 ± 2.1 , 45. dakikada 16.6 ± 2 , 60. dakikada 20 ± 5 idi.

Isoproterenol önce ve sonrası glikoz % düşüşlerini kar-

şılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulmadık (p değerleri sırasıyla $p>0.30$, $p>0.90$, $p>0.90$, $p>0.50$, $p>0.50$, $p>0.90$, $p>0.30$ bulundu).

c) Tolbutamid'de İnsülin Değerleri ($\mu\text{U}/\text{ml}$)

Bazal 4.3 ± 1.6 , 2. dakikada 11.7 ± 4.2 , 5. dakikada 12.6 ± 7.8 , 10. dakikada 11 ± 4.3 , 20. dakikada 10.4 ± 4.5 , 30. dakikada 10.1 ± 3.5 , 45. dakikada 10.6 ± 6.1 , 60. dakikada 8.4 ± 2 idi (Tablo 7, Şekil 8).

c') Tolbutamid + Isoproterenol'deki İnsülin Değerleri

Bazal 6.6 ± 1.8 , 2. dakikada 16.1 ± 6.8 , 5. dakikada 11.6 ± 4.2 , 10. dakikada 13.1 ± 7.7 , 20. dakikada 7.4 ± 3.3 , 30. dakikada 7.6 ± 3.5 , 45. dakikada 6.7 ± 3.1 ve 60. dakikada 4.5 ± 1.7 idi (Tablo 7, Şekil 8).

Bu değerlerin karşılaştırılmasında da anlamlı bir fark bulmadık (Sırası ile $p>0.20$, $p>0.90$, $p>0.50$, $p>0.20$, $p>0.30$, $p>0.30$, $p>0.05$ idi).

Isoproterenol verilmesi sırasında her hastada ortalama 1-2 dakika kadar süren nabız hızlanması oldu (Isoproterenolden önce NDS: 78 ± 2.2 , sonra NDS: 110 ± 2.65 ve $p<0.001$ idi). Bunun dışında herhangi bir yan etki olmadı.

Tablo 1
Vakaların Özellikleri

Vaka No	İsim	Cins	Yaş	Kilo	Diabetin Süresi	Aldığı İlaç	Kullanılan İnsülin Sekretagoğu
1	S.B.	K	45	60	Yeni	-	Glikoz+ Isoproterenol
2	S.B.	E	51	74	Yeni	-	"
3	A.Y.	E	60	60	7 yıl	5 ay öncesinedek Rastininon	"
4	Ş.Y.	E	45	68	Yeni	-	"
5	C.S.	K	54	58	2 yıl	-	"
6	N.S.	K	60	54	3 yıl	3 ay öncesinedek Diabinese	Tolbutamid+ Isoproterenol
7	H.Ç.	K	60	56	2 yıl	1 yıl öncesinedek Rastininon	"
8	F.U.	K	54	54	10 yıl	2 ay öncesinedek Rastininon	"
9	R.Ç.	K	58	62	Yeni	-	"
10	R.İ.	K	36	60	Yeni	-	"

Tablo 2
IVGTT sırasında (a) ve
IVGTT+Isoproterenol sırasında (b)
elde edilen glisemi (mg/dl) ve K değerleri

İsim	Bazal	2. Dakika	5. Dakika	10. Dakika	20. Dakika	30. Dakika	45. Dakika	60. Dakika	K Değeri	
S.B.	a	120	247	273	241	208	200	171	154	0,9
	b	143	358	270	258	294	167	127	125	1,7
S.B.	a	226	291	300	288	270	264	244	235	1,4
	b	202	558	352	317	305	298	267	255	1.32
A.Y.	a	137	447	305	285	329	264	258	258	1,4
	b	131	331	294	276	270	261	232	217	0,7
Ş.Y.	a	151	-	488	279	347	317	223	182	1,7
	b	188	358	305	294	282	270	250	214	0,9
C.S.	a	172	535	370	341	323	282	258	252	1,3
	b	194	452	429	400	352	300	291	261	1,0
AO±SE	a	161 ±18	380 ±60	347 ±44	286 ±16	295 ±25	265 ±19	230 ±16	206 ±17	1,34 ±0,12
	b	171 ±14	411 ±42	330 ±28	309 ±25	300 ±14	259 ±24	233 ±28	214 ±24	1,12 ±0,17
t			0,5	0,44	2,0	0,18	0,40	0,16	0,8	0,8
p >			0,5	0,5	0,1	0,5	0,5	0,5	0,3	0,3

Tablo 3
İVGTT sırasında (a) ve
İVGTT+Isoproterenol sırasında (b)
elde edilen insülin değerleri ($\mu\text{U/ml}$)

İsim		Bazal	2. Dakika	5. Dakika	10. Dakika	20. Dakika	30. Dakika	45. Dakika	60. Dakika
S.B.	a	0	20	2,5	2	1	7,5	10	0,8
	b	8,5	29	26,5	38	14,5	20	11,5	7
S.B.	a	0,2	0,2	0	0	0,2	0,2	0,5	0,2
	b	0	0,5	2	0,7	0,5	0,7	0	0,5
A.Y.	a	1,5	0	0,8	2,5	9	1	0,2	1,5
	b	0	1	0	0,2	0,2	0,2	0,2	4
Ş.Y.	a	0,2	-	0,2	1	0,8	0,5	0,8	5
	b	5,5	2,2	2,5	10	3,5	26	1	0,2
C.S.	a	7	0,5	0,2	1,5	2	0,5	1	2,5
	b	1,8	16	7	2	3,8	5	12	2
AO±SE	a	1,7 ±1,3	5,17 ±4,9	0,9 ±0,4	1,4 ±0,4	2,6 ±1,6	1,9 ±1,3	2,5 ±1,8	2 ±0,8
	b	3,1 ±1,6	9,7 ±5,6	7,6 ±4,8	10,1 ±7,1	4,5 ±2,6	10,3 ±5,3	4,9 ±2,7	2,7 ±1,2
t			1,79	1,54	1,25	0,54	1,74	1,11	0,4
p >			0,1	0,1	0,2	0,5	0,1	0,3	0,5

Tablo 4
IVGTT'de İnsulinojenik indeks değerleri

$$\left(\frac{\Delta I \text{ IU / ml}}{\Delta G \text{ mg / dl}} \right)$$

İsim	2'	5'	10'	20'	30'	45'	60'
S.B.	0,15748	0,0163	0,0165	0,0113	0,0937	0,147	0,02
S.B.	0	0	0	0	0	0,016	0
A.Y.	0	0	0,0067	0,0390	0	0	0
Ş.Y.	-	0	0,0062	0,003	0,0018	0,008	0,154
C.S.	0	0	0	0	0	0	0
AO±SE	0,039±0,039	0,003±0,003	0,005±0,003	0,01±0,007	0,0189±0,0180	0,034±0,028	0,034±0,030

Tablo 5
IVGTT+Isoproterenol'de insülinojenik indeks değerleri

$$\left(\frac{\Delta I}{\Delta G}\right)$$

İsim	2'	5'	10'	20'	30'	45'	60'
S.B.	0,095	0,1417	0,2565	0,0397	0,497	0	0
S.B.	0,0014	0,0133	0,006	0,0048	0,0072	0	0,009
A.Y.	0,005	0	0,00137	0,0014	0,0015	0,0015	0,046
Ş.Y.	-	0	0,0424	0	0,250	0	0
C.S.	0,055	0,022	0,0009	0,01265	0,03	0,105	0,002
AO±SE	0,039 ± 0,02	0,035±0,02	0,061±0,049	0,011±0,007	0,153±0,093	0,021±0,020	0,011±0,008
t	0,01	1,6	1,2	0,28	1,92	0,3	0,68
p >	0,9	0,1	0,2	0,5	0,1	0,5	0,5

Tablo 6
Tolbutamid (a) ve Tolbutamid+Isoproterenol (b)
esnasında elde edilen glikoz değerleri
(mg/dl)

İsim	Bazal	2. Dakika	5. Dakika	10. Dakika	20. Dakika	30. Dakika	45. Dakika	60. Dakika	
N.S.	a	167	151	150	132	132	130	130	114
	b	151	147	136	129	131	132	116	100
H.Ç.	a	182	179	182	-	148	154	144	140
	b	176	169	169	154	179	152	141	129
F.U.	a	274	308	301	287	268	268	274	246
	b	290	294	268	237	227	227	247	236
R.Ç.	a	441	200	323	279	285	288	288	282
	b	220	176	202	202	208	200	194	179
R.İ.	a	114	114	113	111	117	100	107	88
	b	110	108	105	95	99	98	95	107
AO±SE	a	235 ±57	190 ±32	213 ±41	202 ±46	190 ±35	188 ±38	188 ±38	174 ±38
	b	189 ±30	178 ±31	176 ±28	163 ±25	168 ±23	161 ±23	158 ±27	150 ±25
t			3,27	1,8	2,44	1,16	1,5	1,8	1,15
p >			p<0,05	0,1	0,05	0,3	0,1	0,1	0,3

Tablo 7

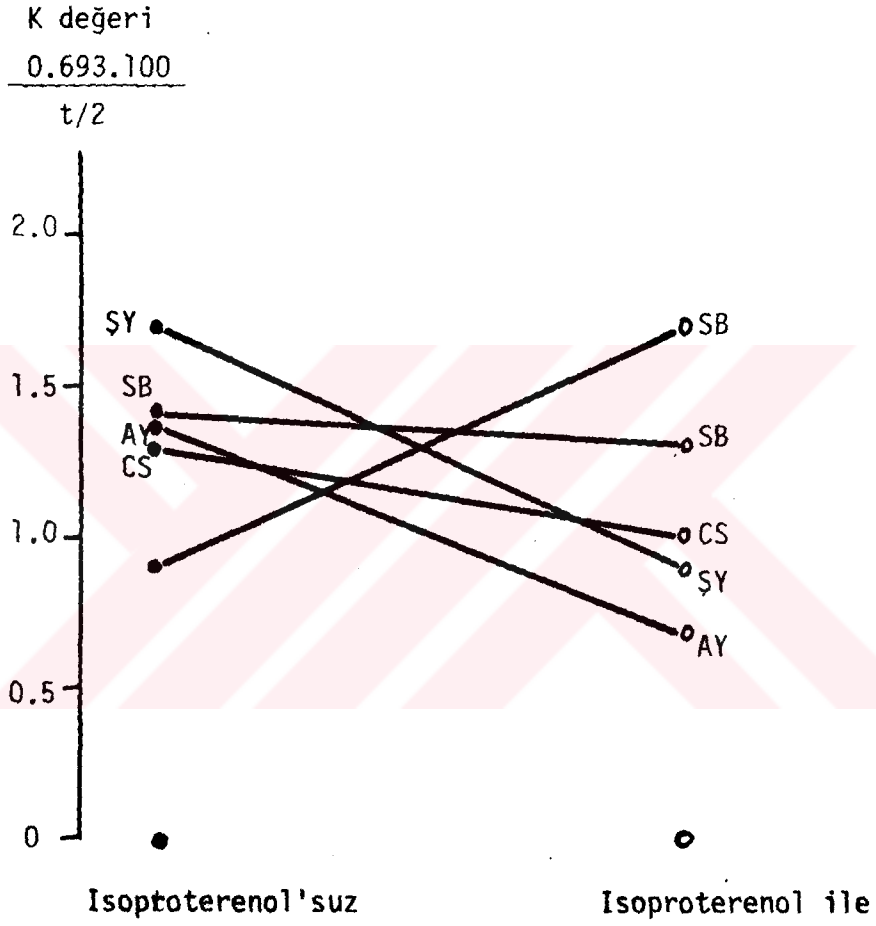
Tolbutamid (a) ve Tolbutamid+Isoproterenol'de (b)
insülin ($\mu\text{U/ml}$) değerleri

İsim	Bazal	2. Dakika	5. Dakika	10. Dakika	20. Dakika	30. Dakika	45. Dakika	60. Dakika	
N.S.	a	1	4,5	1,5	4	1,5	10	1	8
	b	10	1,2	1	0,8	0,5	0,2	0,2	0,2
H.Ç.	a	0	3	2	0,8	1	1,2	3,5	1,5
	b	0	2,5	2,5	0,2	0,2	0	0,2	0,5
F.U.	a	9	27	6,5	25,5	24	23	35	13
	b	10	36	23	42,5	18	19	17	8,5
R.Ç.	a	6,5	12,2	9,5	11	7,5	6,5	7	7
	b	6,5	27,5	17	13	10	10	9,5	7,5
R.İ.	a	5	12	43,5	14	18	10	6,5	12,5
	b	6,5	13,5	14,5	9	8,5	9	7	6
AO±SE	a	4,3 ±1,6	11,7 ±4,2	12,6 ±7,8	11 ±4,3	10,4 ±4,5	10,1 ±3,5	10,6 ±6,1	8,4 ±2
	b	6,6 ±1,8	16,1 ±6,8	11,6 ±4,2	13,1 ±7,7	7,4 ±3,3	7,6 ±3,5	6,7 ±3,1	4,5 ±1,7
t			1,29	0,13	0,5	1,39	1,14	1,04	2,4
p >			0,2	0,9	0,5	0,2	0,3	0,3	0,05

Tablo 8

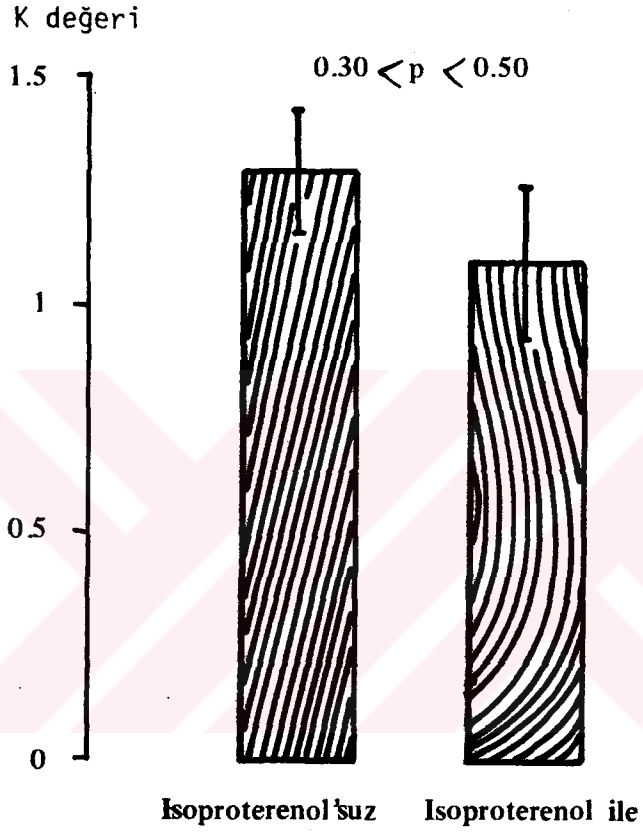
Tolbutamid (a) ve Tolbutamid+Isoproterenol'de (b)
glikoz % düşüşü

İsim		2. Dakika	5. Dakika	10. Dakika	20. Dakika	30. Dakika	45. Dakika	60. Dakika
N.S.	a	9	10	20,9	20,9	22	22	31,7
	b	2,6	9,9	14,5	13,2	12,5	23	33,7
H.Ç.	a	1,6	0	-	18,6	15,3	20,8	23
	b	3,9	3,9	12,5	0	13,6	19,8	26,7
F.U.	a	0	0	0	2	2	0	10
	b	0	7,5	18,2	21,7	21,7	14,8	18,6
R.Ç.	a	54	26	36	35	34	34	36
	b	20	8	8	5,4	9	11,8	18,6
R.İ.	a	0	0,9	2,6	0	12	6	22,8
	b	1,8	4,5	13,6	10	10,9	13,6	2,7
AO±SE	a	12,9 ±10,4	7,38 ±5	14,8 ±8,4	15,3 ±6,4	17 ±5,3	16,5 ±6	24,7 ±4,4
	b	5,66 ±3,6	6,76 ±1,1	13,3 ±1,6	10 ±3,6	13,5 ±2,1	16,6 ±2	20 ±5
t		1	0,1	0,14	0,58	0,48	0,006	0,8
p >		0,3	0,9	0,9	0,5	0,5	0,5	0,3



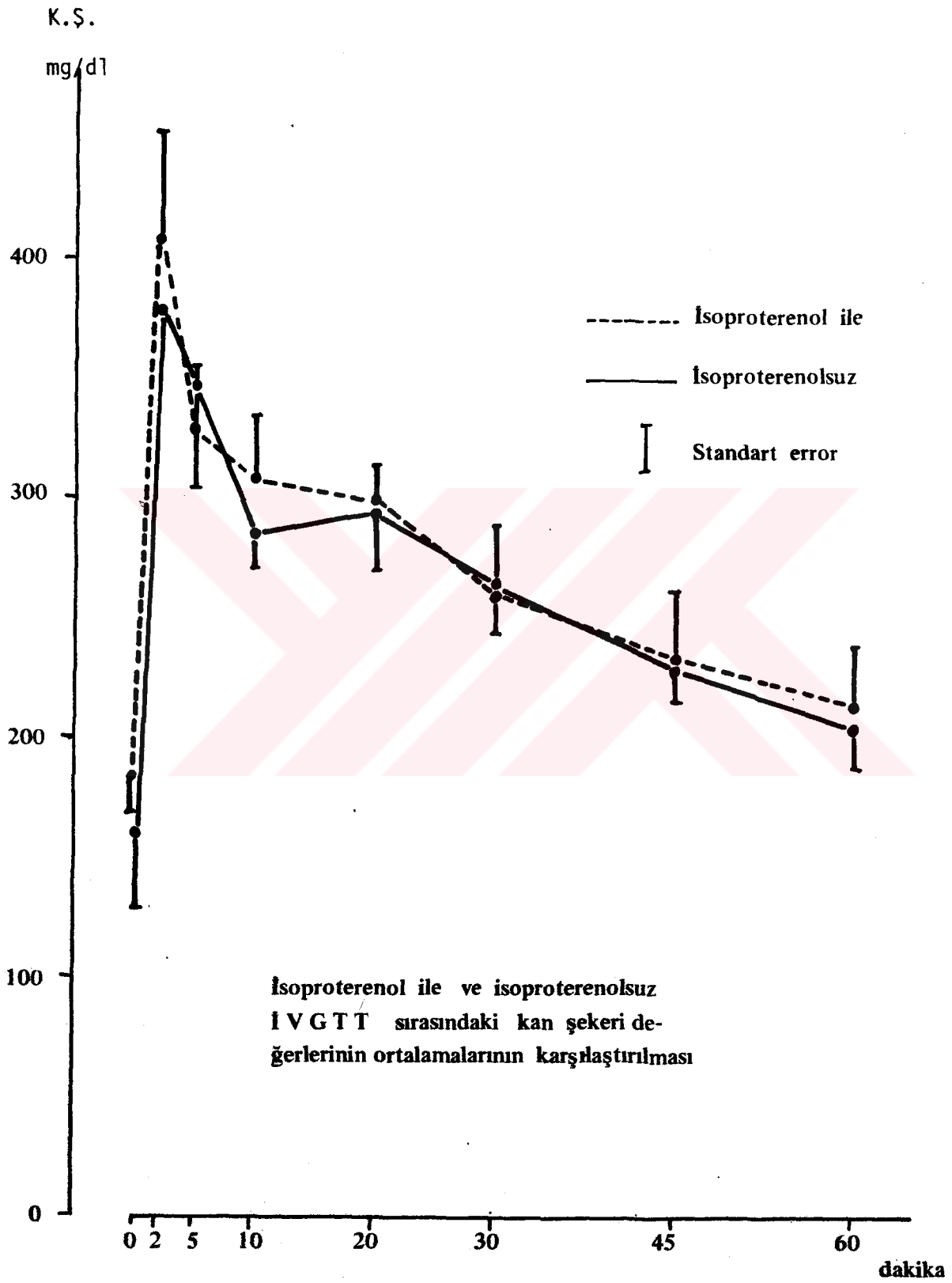
Şekil 2

IVGTT de Isoproterenol ile ve
Isoproterenolsuz K değerlerinin karşılaştırılması

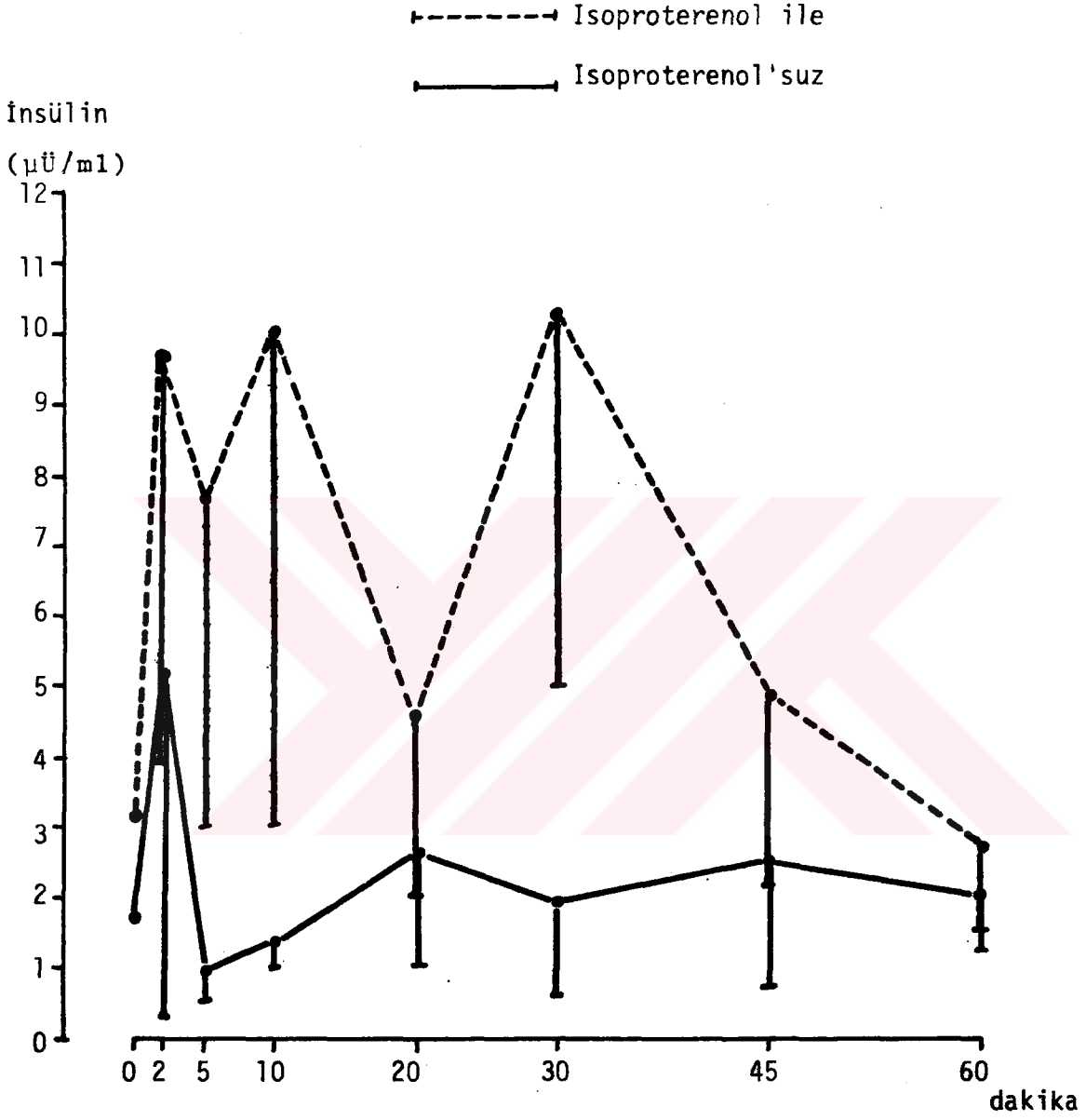


IVGTT 'de K değeri ortalamalarının karşılaştırılması

Şekil 3

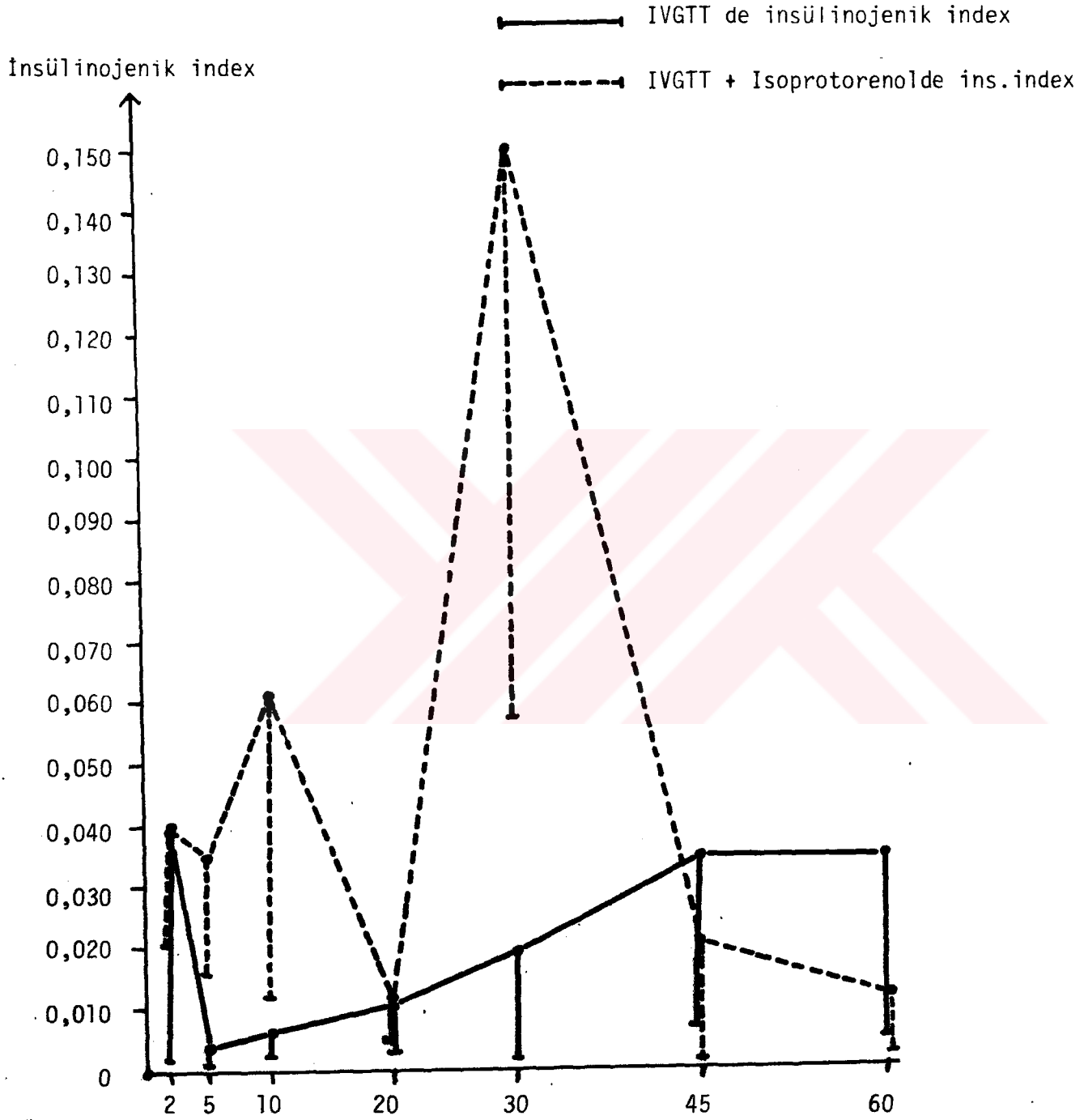


Şekil 4



Şekil 5

Isoproterenol ile ve isoproterenolsuz IVGTT
sırasındaki insülin değerlerinin ortalamalarının
karşılaştırılması

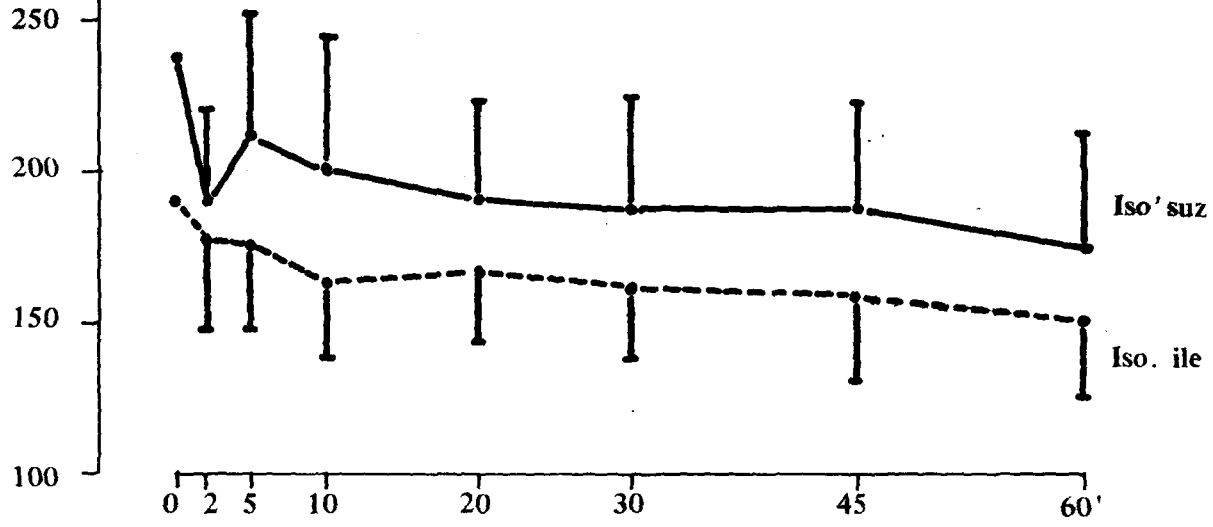


Şekil-6

Insülinojenik indexlerin ortalamalarının
karşılaştırılması

K. Ş.
(mg / dl)

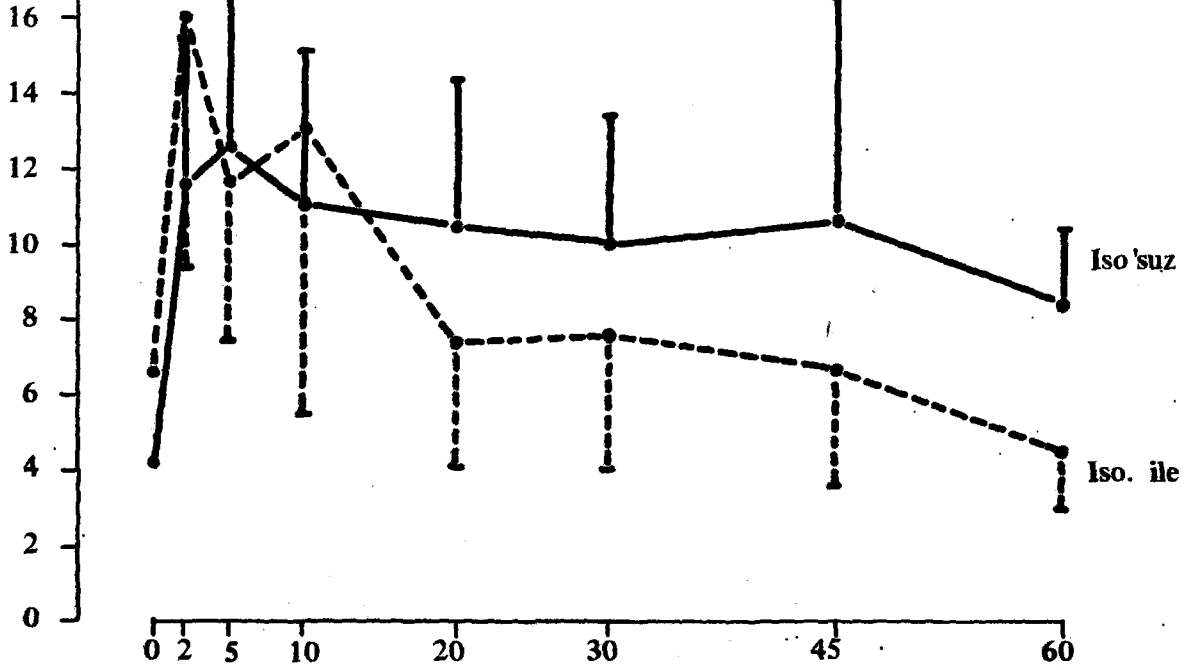
- 30 -



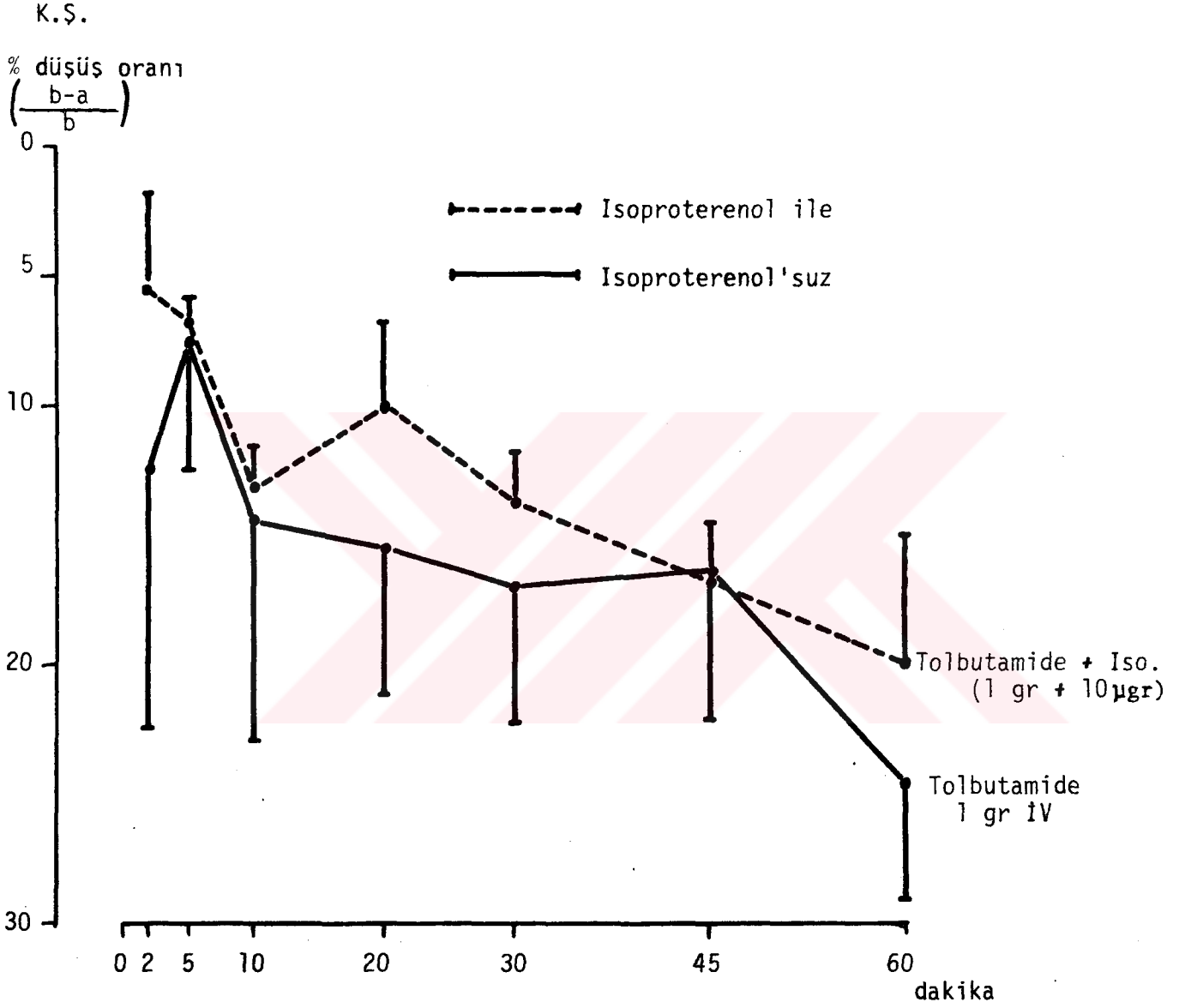
Şekil 7

Tolbutamide testi sırasında isoproterenol ile ve
Isoproterenol'suz \uparrow Kan şekeri değerlerinin karşılaştırılması
ve
Insülin \downarrow

Insülin
(uÜ / ml)



Şekil 8

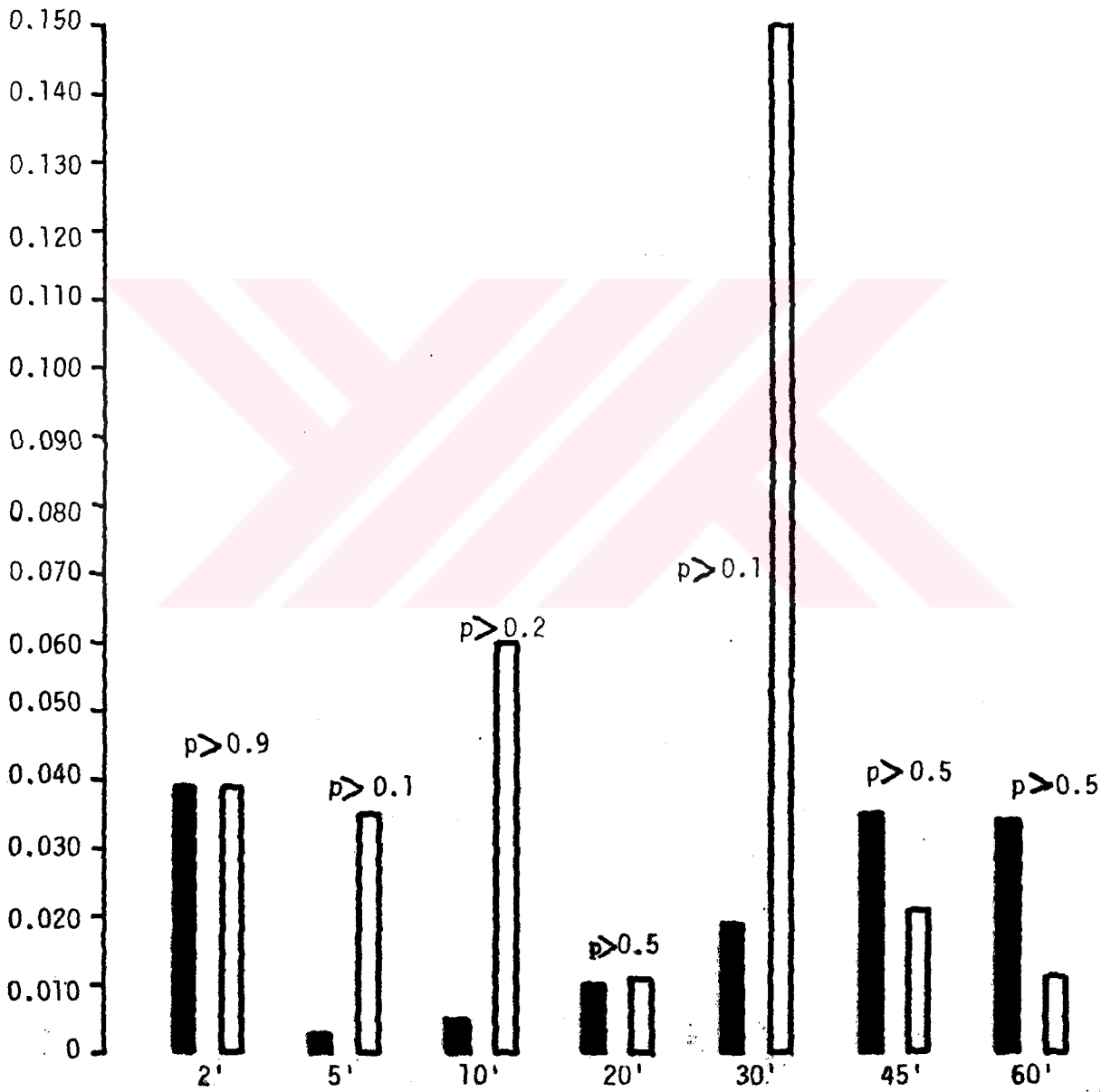


Şekil 9

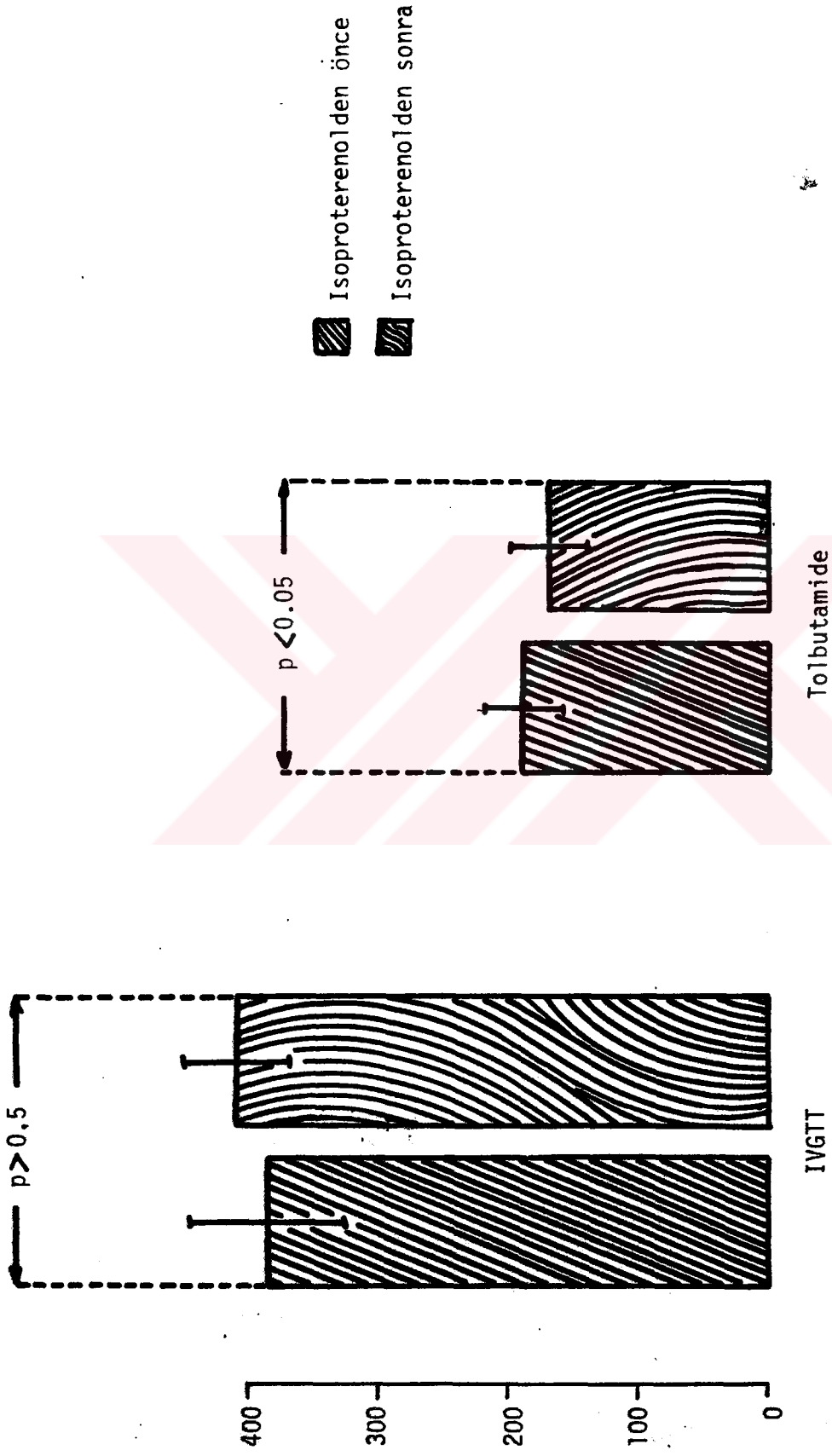
Tolbutamid testinde isoproterenol ile ve isoproterenolsuz K.Ş. % düşüş miktarlarının karşılaştırılması

İnsülinojenik index

■ IVGTT
□ IVGTT - Isoproterenol



Şekil 10



Şekil. 11

2. dakika glikoz değerlerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Erişkin tip idiopatik diabetes mellitusda, bozuk metabolik tablonun ortaya çıkışından sorumlu esas patogenetik kusurun, nisbi bir insülin salınım yetersizliği olduğu genellikle kabul edilen bir görüştür(78). Bu, insülin salgılanma yetersizliğine yol açan ve kalıtsal olduğu hemen kesin olan kusurun ne olduğu ise çok tartışmalıdır. Bu konuda kusurun, β hücrelerinin glikozu tanınmasında olduğu, veya reseptörce glikozun tanınmasına rağmen insülinin salgılanma, yani sentez ve salınım faaliyetlerinde bir bozukluk olabileceği, veya bütün bunların dışında adacıkların yada adacıklar içindeki β hücrelerinin sayısında bir azlığın söz konusu olduğu ileri sürülmüştür(10,62,78). Bu varsayımların herbiri kendine taraftar bulmuş ve oldukça güçlü deliller ortaya koyan çalışmalarla desteklenmiştir.

β hücrelerinde glikoza karşı özel reseptörler olduğu ve glikozun hücre içine girip metabolize olmasına gereken kalmadan, bu reseptöre bağlanması ile başlayan haber sinyalinin, insülin salınma mekanizmasını harekete geçirdiği ve diabette genetik kusurun glikoz reseptöründe ya da hemen reseptörün arkasındaki haber ileti sisteminde olduğu ilk defa Cerasi ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüş ve kuvvetle savunulmuştur(10). Bu görüşün savunucuları glikoz reseptörü kusurunun hatta dilde, hipotalamusta, adacıklardaki α hücrelerinde de olduğunu telkin eden çalışmalar bildirdiler(2,24,34).

Sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerin erişkin tip diabette insülin salgılatma yeteneğini koruması, bu bileşiklerin glikoz reseptörü ile ilgili mekanizmanın dışındaki bir yoldan etki göstermesine bağlanmak istenmiştir. Bu çalışmalar ve tartışmalar sürerken bazı araştırmacılar da kalsiyum iyonunun β hücresi içindeki veya dışardan içeriye olan hareketlerinin, insülin salgılanmasında daha önemli olduğunu, diabetiklerde kalıtsal kusurun bu düzeyde olabileceğini telkin etmek istediler(52). Bu görüş, klinik araştırmacılarca desteklenmedi ve bu görüşe hak kazandıracak kesin deliller elde edilemedi.

Yukarıda özetlemeye çalıştığımız araştırmaların yanında özellikle morfoloqlar tarafından uzun yıllardan beri yürütülen çalışmalar, sadece juvenil tip diabette değil, erişkin tip diabette de adacık kitlesinde ve hücre sayısında bir azalma olduğunu telkin ediyordu(62,78). Bu da β hücresinde sadece tek bir noktadaki kalıtsal bir kusurdan çok β hücrelerinin genel yetersizliği görüşüne destek kazandırmaktadır.

Şişmanlardaki hiperinsülinizm genel olarak β hücrelerinin kitlesindeki bir artışla beraberdir. Bu artışın mümkün olmadığı şişmanlarda diabetik tablonun gelişmesi olasılığı çok daha fazladır. Ayrıca kalıtsal olarak diabet eğiliminin bulunduğu kimselerde, başka doku hücrelerinin yanısıra β hücrelerinin replikasyon yeteneğinin az olduğunu telkin eden ilginç çalışmalar da vardır(25,26).

Bu görüş ve tartışmaların ışığında bizim çalışmamızdaki amaç, glikoz, tolbutamid ve isoproterenol gibi, β hücresinden, farklı mekanizmalarla insülin salgılattığı kabul edilen(9,10, 11) uyarıcıların, erişkin tip diabette insülin salgılatma paternlerini araştırmak ve elde edeceğimiz bulgulardan hareketle kusurun, glikoz reseptörü ile ilgili olup olmadığını

tartışmaktı. Bu amaçla erişkin tip diabeti olan insülin tedavisi görmemiş, eğer kullanıyorsa oral antidiabetiği testten en az 2 ay önce bırakmış, şişman olmayan ve belirli bir organ komplikasyonu bulunmayan vakalarda, önce glikoz uyarısına bağlı olarak husule gelen insülin cevabını ve sonra beta reseptör uyarılmasının etkisini araştırdık. Bu gruptaki 5 vakada da iv. glikozdan sonra izlenen kan şekeri eğrisi belirgin olarak diabetikti. Glikoza insülin cevabında, 2 fazlı tipik insülin cevabı görülmekle beraber, insülin salgılanmasının nicel yönden son derece zayıf olduğu dikkati çekmektedir (Tablo 3, Şekil 5). Erişkin tip diabet için tarif edilen(21,22) erken safhanın silinmesi, buna karşılık geç dönemlerde normal hatta artmış insülin salınması, bizim vakalarımızda görülmemiştir. Bu durum, glikoz uyarısını iv kullanmamıza ve insülin sekresyon tablosunu değiştirmesi muhtemel olan(42) şişmanların, serimizden ayıklanmasına bağlı olabilir. Sadece bu test bize, şişmanlıkla birlikte olmayan erişkin tip şekerli diabette, insülin sekresyonunda belirli bir nicel azlık kusuru olduğunu düşündürmektedir. Aynı grup vakalara iv glikoz uyarısı, isoproterenol ile kombine edilerek uygulandığı zaman, gerek glikoz eğrisinde, gerekse glikoza verilen insülin cevabında anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Tablo 2,3-Şekil 4,5).

β hücrelerinde beta reseptörlerin, glikoz reseptöründen farklı yerde lokalize olduğu(77) ve beta reseptör stimülasyonunun da insülin salgılanmasını harekete geçirdiği bildirilmiştir(11,16,35,36,68). Diabetiklerde kusur sadece glikoz reseptöründe olsa, farklı bir yoldan, yani beta reseptörleri uyarmakla, gene aynı mekanizmayı stimüle ederek, adenil siklaz-cAMP sistemini harekete geçirmek suretile insülin salgılanmasını önemli ölçüde arttırmanın mümkün olacağı düşünülebilirdi. Vakalarımızda yeterli beta reseptör stimülasyonunun yapılabildiğini sanıyoruz. Kullandığımız doz, literatür bilgisi içinde(17,35) beta reseptör stimülasyonu yapmaya yeterli idi. Ayrıca, hastalarımızda belirgin bir sinüzal taşikardi

olması, beta reseptör stimülasyonunun yeterli olduğuna dolaylı bir delil sayılabilir.

İntravenöz 1 gr. sodyum tolbutamidden sonra kan şekeri ve insülin değerlerini araştırdığımız ikinci 5 vakalık grupta, tolbutamidden sonra kan şekerindeki % düşüşlerin, beklendiği gibi normale göre çok zayıf ve yavaş olduğu görülmektedir (Tablo 8, Şekil 9). (Bu vakalar OAD'den daha sonra istifa etmiş hastalardır). Tolbutamide cevap insülin salınmasında ise patern normal andırmakla beraber, nicel olarak önemli bir azlık sözkonusudur (Tablo 7, Şekil 8). Daha önce gerek laboratuvarımızın normal değerleri(18) gerek genel olarak bildirilen rakamlar(23), nondiabetik kimselerde iv sodyum tolbutamid uyarısından sonra, salgılanma paterninin benzer tarzda olmasına karşılık, miktarların birkaç misli daha yüksek olduğunu göstermiştir. Tolbutamide isoproterenol eklenmesi bu cevabı değiştirmemiştir (Tablo 7, Şekil 8).

Tolbutamidin akut insülin salıcı etkisinin cAMP üzerinden olduğu, β hücrelerinde cAMP miktarını arttırdığı, ancak bu arttırışın adenil siklaz yoluyla değil, cAMP'yi yıkan fosfodiesteraz enzimini inhibe etmek yoluyla olduğu bildirilmektedir(9). Burada da gene hiç olmazsa akut etki bakımından farklı yollardan insülin salgılatıcı ajanların, şişman olmayan erişkin diabette kombine edilseler dahi normalden çok daha zayıf bir cevap yaratabildikleri görülmektedir.

Her iki grup vakayı da normal gruplarla karşılaştırmadık. Butestleri kabul edecek normal gönüllüler bulmak güçlüğü yanında, laboratuvarımızda ve başka merkezlerde bolca yapılmış normallerin sonuçları bize yeterli görünmüştür. Ayrıca vakalarımız, karşılaştırmalarda kendileri için kontrol oluşturmuşlardır.

Bütün bu bulguların ışığında, bu küçük vaka grubundaki

sonuçlarımız bize Şişman olmayan ve insüline bağımlı olmayan erişkin tip diabette β hücrelerinin insülin salgılama yeteneği bakımından tümüyle kusurlu olduğunu ya da β hücrelerinde kitle-sel bir azalmanın söz konusu olabileceğini düşündürmüŐtür. Diabette asıl kusurun bir glikoz reseptör kusuru olduğu(10, 68) görüşünü benimseyen hipotezi, bizim çalışmamız destekle-miŐtir.



S O N U Ç

1- Şişman olmayan erişkin tip diabetiklerde iv glikoz uyarısına insülin cevabı, davranış olarak normali andırmakla birlikte, nicel yönden düşüktür. Uyarıya beta reseptör stimülatörü (isoproterenol) eklenmesi insülin sekresyonunu anlamlı olarak değiştirmemiştir.

2- Şişman olmayan erişkin tip diabetiklerde iv tolbutamid uyarısı da glikoz uyarısına benzer tarzda, düşük miktarlarda insülin cevabına yol açabilmiştir. Beta reseptör stimülasyonu bu cevabı anlamlı olarak değiştirmemiştir.

3- Bu sonuçların ışığında, erişkin tip diabette kusurun, sadece glikoz reseptörlerinde olmayıp, beta hücrelerinin insülin sekresyonunu ilgilendiren daha yaygın bir kusuru ya da toplam beta hücre kitlesi azlığının düşünülebileceği kanısına varılmıştır.

Ö Z E T

Daha önce erişkin tip diabetiklerde beta reseptör stimulanları ve blokerleri ile yapılan çalışmalarını örnek alarak, isoproterenolun bu hastalarda insülin sekresyonuna etkilerini araştırmayı düşündük. Bu araştırma için inceleyeceğimiz hastaların şişman olmayan ve organ komplikasyonsuz vakalar olmasına dikkat ettik.

En az son 2 aydır antidiabetik ilaç kullanmayan, 5'er kişilik 2 ayrı grup aldık.

5 kişilik ilk grupta, IVGTT'ni isoproterenol ile ve tek başına uygulayarak plazma glikoz ve insülin değerlerini ölçtük. Yaptığımız karşılaştırmalar, beta stimülasyon sonrası glikoz ve insülin değerlerinin, öncesine göre anlamlı bir değişiklik göstermediğini ortaya çıkardı.

İkinci 5 kişilik grupta bir diğer insülin salgılatıcı ajanı, Na tolbutamidi, tek başına ve isoproterenol ile birlikte vererek plazma glikoz ve insülin değerlerini ölçtük. Burada da isoproterenol önce ve sonrası değerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığını gördük.

Buna göre erişkin tip diabette asıl kusurun bir glikoz reseptör kusuru olmaktan çok, beta hücrelerinin insülin sekresyonunu ilgilendiren yaygın bir kusuru olduğu sonucunu çıkarabileceğimizi vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- Ahlquist, R.: A Study of the Adrenergic Receptors. American Journal of Physiology, 153, 586-600, 1948.
- 2- Ajlouni, K., Martinson, D., Hagen, T.C.: Effect of Glucose on the Growth Hormone Response to L-Dopa in Normal and Diabetic Subjects. Diabetes, 24:633, 1975.
- 3- Ashcroft, S.J.H., Hedeskov, C.J., Randle, P.J.: Glucose Metabolism in Mouse Pancreatic Islets. Biochem. J, 118:143, 1970.
- 4- Ashcroft, S.J.H., Weeraninghe, L.C.C. and Randle, P.J.: Interrelationship of Islet Metabolism, adenosine triphosphate Content and Insulin Release, Biochem. J, 132:223, 1973.
- 5- Basabe, J.C., Lopez, N.L., Viktore, J.K. and Wolff, F.W.: Insulin Secretion Studies in the Perfused Rat Pancreas. Diabetes, 20:457, 1971.
- 6- Bhattacharya, G.: Protection Against Alloxan Diabetes by Mannose and Fructose. Science, 117:230, 1953.
- 7- Bondy-Rosenberg: Duncan's Disease of Metabolism. 7. baskı, W.B. Saunders Co., Philadelphia, s.251, 1974.

- 8- Brisson, G.R., Malaisse-Lagae, F. and Malaisse, W.J.: The Stimulus Secretion Coupling of Glucose-Induced Insulin Release. *J Clin Invest*, 51:232, 1972.
- 9- Cerasi, E.: Potentiation of Insulin Release by Glucose in Man. II. Role of the Insulin Response and Enhancement of Stimuli Other than Glucose. *Acta Endocrinol.* 79:502, 1975.
- 10- Cerasi, E., Luft, R.: Diabetes Mellitus a Disorder of Cellular Information Transmission. *Horm Metab Res.*, 2:2 46, 1970.
- 11- Cerasi, E., S.Effendic and R.Luft: Role of Adrenergic Receptors in Glucose Induced Insulin Secretion in Man. *Lancet*, 2:301, 1969.
- 12- Charles, M.A., Fanska, R., Schmid, F.G., Forsham, P.H. and Grodsky, G.M.: Adenosin 3', 5'-Monophosphate in Pancreatic Islets: Glucose-Induced Insulin Release. *Science*, 179: 569, 1973.
- 13- Coore, H.G. and Randle, P.J.: Regulation of Insulin Secretion Studied with Pieces of Rabbit Pancreas Incubated in vitro. *Biochem. J*, 93:66, 1964.
- 14- Crespin, S.R., Greenough, W.B. III, and Steinberg, D.: Stimulation of Insulin Secretion by Infusion of FFA. *J Clin Invest*, 48:1934, 1968.
- 15- Crespin, S.R., Greenough, W.B. III, and Steinberg, D.: Stimulation of Insulin Secretion by Long Chain FFA. A Direct Pancreatic Effect. *J Clin Invest*, 52:1979, 1973.

- 16- Deckert,R., Lauridsen,U.B., Madsen,S.N., Deckert,M.: Serum Insulin Following Isoprenaline in Normal and Diabetic Persons. *Horm.Metab.Res.*, 4:229, 1972.
- 17- Deckert,T., Lauridsen,U.B., Madsen,S.N. and Mogensen,P.: Insulin Response to Glucose, Tolbutamide, Secretin and Isoprenaline in Maturity-Onset Diabetes Mellitus. *Danish Medical Bulletin*, 19:222, 1972.
- 18- Devrim,S., Konıçe,M., Sencer,E., Molvalılar,S., Alp,H.: Serum IRI Response to Oral Glucose and Intravenous Na Tolbutamide Administration Relation to Obesity. *Israel J Med Sci.* 8:815, 1972.
- 19- Feldman,J.M., Lebovitz,H.E.: Mechanism of Epinephrine and Serotonin Inhibition of Insulin Release in the Golden Hamster in Vitro. *Diabetes* 19:480, 1970.
- 20- Floyd,J.C., Fajans,S.S., Conn,J.W., Knopf,R.F. and Rull, J.: Insulin Secretion in Response to Protein Ingestion. *J.Clin Invest*, 45:1487, 1966.
- 21- Fajans,S.S., Floyd,J.C.Jr., Taylor,C.I. and Pek,S.: Heterogeneity of Insulin Responses in Latent Diabetes. *Trans Assoc Am Phys.* 87:83, 1974.
- 22- Fujita,Y., Herron,A.L. and Seltzer,H.S.: Confirmation of Impaired Early Insulin Response to Glycemic Stimulus in Nonobese Mild Diabetics. *Diabetes*, 24:17, 1975.
- 23- Ganda,O.P., Kahn,C.B., Soeldner,J.S.: Dynamics of Tolbutamide, Glucose, and Insulin Interrelationship Following Varying Doses of Intravenous Tolbutamide in Normal Subjects. *Diabetes*, 24:354, 1975.

- 24- Gerich, J.E., Lauglais, M., Noacco, C., Lorenzi, M., Karam, J. H., Forsham, P.H.: Comparison of Suppressive Effect of Elevated Plasma Glucose and FFA Levels on Glucagon Secretion in Normal and Insulin Dependent Diabetic Subjects: Evidence for Selective Alpha Cell Insensitivity to Glucose in Diabetes Mellitus. *J Clin Invest.*, 58:320, 1976.
- 25- Goldstein, S., Moerman, E.J., Soeldner, J.S.: Diabetes Mellitus and Prediabetes: Decreased Replicative Capacity of Cultured Fibroblasts. *J.Clin.Invest.*, 53:27, 1974.
- 26- Goldstein, S., Podolsky, S.: The Genetics of Diabetes Mellitus. *Med.Clin.North.Amer.*, 62:639, 1978.
- 27- Greider, M.H., Howell, S.L. and Lacy, P.E.: Isolation and Properties of Secretory Granules from Rat Islets of Langerhans. *J Cell Biol.* 41:162, 1969.
- 28- Grill, V. and Cerasi, E.: Stimulation by D-Glucose of cyclic adenosin 3'5' Monophosphate Accumulation and Insulin Release in Isolated Pancreatic Islets of the Rat. *J Biol Chem.* 249:4196, 1974.
- 29- Grodsky, G.M., Batts, A.A., Bennett, L.L., Vcella, C., Mc Williams, N.B. and Smith, D.F.: Effects of Carbohydrates on Secretion of Insulin from Isolated Rat Pancreas. *Amer J Physiol.* 205(4):638, 1963.
- 30- Grodsky, G.M. and Bennett, L.L.: Cation Requirements for Insulin Secretion in the Isolated Perfused Pancreas. *Diabetes* 15:910, 1966.

- 31- Grodsky, G.M., Curry, D., Landahl, H. and Bennett, L.: Further Studies on the Dynamic Aspects of Insulin Release in Vitro with Evidence for A Two-Compartmental Storage System. *Acta Diabetol.* 6:554, 1969.
- 32- Grodsky, G., Fanska, R., West, L., and Manning, M.: Anomeric Specificity of Glucose-Stimulated Insulin Release: Evidence for a Glucoreceptor? *Science*, 186:536, 1974.
- 33- Grodsky, G.M. and Bennett, L.L.: Insulin Secretion from the Isolated Pancreas in Absence of Insulinogenesis: Effect of Glucose. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 114:769, 1963.
- 34- Halter, J., P.Kulkosky, S.Woods, W.Makous, M.Chen and D.Porte, Jr.: Afferent Receptors, Taste Perception, and Pancreatic Endocrine Function in Man. *Diabetes*, 24:414, 1975.
- 35- Halter, J.B. and Porte, D.Jr.: Mechanisms of Impaired Acute Insulin Release in Adult Onset Diabetes: Studies with Isoproterenol and Secretin. *J Clin End Metab.* 46:952, 1978.
- 36- Hermann, S.L. and Deckert, T.: The Effect of Epinephrine and Isoproterenol on Insulin Secretion and Glucose Utilization in Isolated Islets of Langerhans from Mice. *Acta Endocr.* 84:105, 1977.
- 37- Howell, S.L.: Role of ATP in the Intracellular Translocation of Proinsulin and Insulin in the Rat Pancreatic Beta Cell. *Nature (New Biol)* 235:85, 1972.
- 38- Howell, S.L., Green, I.C. and Montague, W.: A Possible Role of Adenylate cyclase in the Long Term Dietary Regulation of Insulin Secretion from Rat Islets of Langerhans. *Biochem J*, 136:343, 1973.

- 39- Howell, S.L., Young, D.A. and Lacy, F.E.: Isolation and Properties of Secretory Granules from Rat Islets of Langerhans. *J Cell Biol* 41(1):167, 1969.
- 40- Iversen, J.: Adrenergic Receptors and the Secretion of Glucagon and Insulin from the Isolated, Perfused Canine Pancreas. *J Clin Invest* 52:2102, 1973.
- 41- Jaffe, M.B., Behrman, H.R.: *Methods of Radioimmunoassay*. Academic Press, New York, London, 1974.
- 42- Kalkhoff, R.K., Kimm, H.J., Cerletty, J., Ferrou, C.A.: Metabolic Effect of Weight Loss in Obese Subjects. Changes in Plasma Substrate Levels Insulin and Growth Hormone Responses. *Diabetes*, 20:83, 1971.
- 43- Kelly, W.D., Lillehei, R.C., Merkel, F.K., Idezuki, Y. and Goetz, F.C.: Allotransplantation of the Pancreas and Duodenum Along with the Kidney in Diabetic Nephropathy, *Surgery*, 61:827, 1967.
- 44- Lacy, P.E.: Beta Cell Secretion from the Standpoint of a Pathobiologist. *Diabetes*, 19(12):895, 1970.
- 45- Lacy, P.E.: Electronmicroscopy of the Beta Cell of the Pancreas, *Amer J Med*, 31:851, 1961.
- 46- Lacy, P.E.: Endocrine Secretory Mechanisms: A review. *Amer J Pathol*, 79(1):170, 1975.
- 47- Lacy, P.E., Finke, E.H. and Codilla, R.C.: Cinemicrographic Studies on Beta Granule Movement in Monolayer Culture of Islet Cells. *Lab Invest*, 33(5):570, 1975.

- 48- Lacy, P.E., Howell, S.L., Young, D.A. and Fink, C.J.: New Hypothesis of Insulin Secretion. *Nature (London)*, 219: 1177, 1968.
- 49- Lacy, P.E., Walker, M.O. and Fink, C.J.: The Stimulus-Secretion Coupling of Glucose-Induced Insulin Release 5. The Participation of a Microtubuler-microflamantous system. *Diabetes*, 21:987, 1972.
- 50- Leclerq-Meyer, V., Brisson, G.R. and Malaisse, W.J.: Effect of Adrenaline and Glucose on Release of Glucagon and Insulin in vitro. *Nature: New Biology* 231:248, 1971.
- 51- Malaisse-Lagae, F., Brisson, G.R. and Malaisse, W.J.: The Stimulus Secretion Coupling of Glucose Induced Insulin Release. *Horm Metab Res*, 3:374, 1971b.
- 52- Malaisse-Lagae, F., and Malaisse, W.J.: The Stimulus-Secretion Coupling of Glucose Induced Insulin Release. III. Uptake of Calcium by Isolated Islets of Langerhans. *Endocrinology*, 88:72, 1971.
- 53- Malaisse, W., Malaisse-Lagae, F., Wright, P.H., Ashmore, J.: Effects of Adrenergic and Cholinergic Agents upon Insulin Secretion in vitro. *Endocrinology*, 80:975, 1967.
- 54- Malaisse, W.J.: Insulin Secretion: Multifactorial Regulation for a Single Process of Release. *Diabetologia*, 9:167, 1973.
- 55- Malaisse, W.J., Brisson, G. and Malaisse-Lagae, F.: The Stimulus-Secretion Coupling of Glucose-Induced Insulin Release. *J Lab Clin Med* 76:895, 1970.

- 56- Malaisse,W.J., Malaisse-Lagae,F., Walker,M.D. and Lacy, P.E.: The Stimulus Secretion Coupling of Glucose-Induced Insulin Release. 5. The Participation of a Microtubuler-Microflamantous system. *Diabetes*, 20:257, 1971.
- 57- Malaisse,W.J., Malaisse-Lagae,F. and Wright,P.H.: Effect of Fasting upon Insulin Secretion in the Rat. *Amer J Physiol*, 213:843, 1967.
- 58- Matschinsky,F., Ellerman,J.E., Krzanowski,J., Kotler-Brajtburg,J., Landgref,R. and Fertel,R.: The Dual Function of Glucose in Islets of Langerhans *J Biol Chem*, 246(4): 1007, 1971.
- 59- Matschinsky,F.M., Landgref,R., Ellerman,J. and Kotler-Brajtburg,J.: Glucereceptor Mechanisms in Islets of Langerhans. *Diabetes* 21(suppl 2):255, 1971.
- 60- Misugi,K., Howell,S.L., Greider,M.Hb., Lacy,P.E. and Sorensen,G.D.: The Pancreatic BetaCell. Demonstration with Peroxidase-Labeled Antibody Technique. *Arch.Pathol.* 89: 97, 1970.
- 61- Nelson,N.: A Photometric Adaptation of The Somogyi method for the Determination of Glucose. *J Biol Chem.* 153:375, 1944.
- 62- Ogilvie,R.F.: In: A Etiology of Diabetes and Its Complications. Edited by M.P.Cameron, and M.O'Connor. Ciba Foundation Coloquia on Endocrinology, Little, Brown, Boston, s.69, 1964.
- 63- Orci,L., Amherdt,M., Malaisse-Lagae,F., Rouiller,C. and Renold,A.E.: Insulin Release by Emiocytosis. *Science* 179: 82, 1973.

- 64- Orci, L., Gabbay, K.H. and Malaisse, W.J.: Pancreatic Beta Cell Web: Its possible Role in Insulin Secretion. *Science*, 175:1128, 1972.
- 65- Orci, L., Malaisse-Lagae, F., Ravazzola, M., Amherdt, M. and Renold, A.E.: Exocytosis-Endocytosis Coupling in the Pancreatic Beta Cell. *Science*, 181:561, 1973.
- 66- Pihl, E.: An Ultrastructural study of the Distribution of Heavy Metals in the Pancreatic Islets as Revealed by the Sulfide Silver Method. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 74:145, 1968.
- 67- Pipelleers, D.G.: Microtubule Assembly and the Intracellular Transport of Secretory Granules in Pancreatic Islets *Science*, 191:88, 1976.
- 68- Robertson, R.P., Porte, D.Jr.: The Glucose Receptor: A Defective Mechanism in Diabetes Mellitus Distinct from the Beta Adrenergic Receptor. *J Clin Invest*, 52:870, 1973.
- 69- Rossini, A.A., Berger, M., Shadden, J. and Cahill, Jr. G.F.: Beta Cell Protection to Alloxan Necrosis by Anomers of D-Glucose. *Science* 183:424, 1974.
- 70- Rossini, A.A., Cahill, G.F., Jr. Jeanloz, D.A. and Jeanloz, R.W.: Anomeric specificity of 3-O-Methyl D Glucose Against Alloxan Diabetes. *Science*, 188:70, 1975.
- 71- Rossini, A.A., Soeldner, J.S., Hiebert, J.M., Weir, G.C. and Gleason, R.E.: The Effect of Glucose Anomers upon Insulin and Glucagon Secretion. *Diabetologia*, 10:795, 1975.

- 72- Scheynius, A. and Taljedal, I.B.: On the Mechanism of Glucose Protection Against Alloxan Toxicity. *Diabetologia*, 7:252, 1971.
- 73- Selawry, H., Voyles, N., Gutman, R., Waide, A., Fink, G. and Recant, L.: Effect of Starvation on Tissue and Islet cAMP Levels. *Diabetes*, 21:329, 1972.
- 74- Seltzer, H.S., Allen, E.W., Herrow, A.L., Brenman, M.T.: Insulin Secretion in Response to Glycemic Stimulus. *J. Clin. Invest.*, 46:323, 1967.
- 75- Swinscow, T.D.V.: *Statistics at Square One*, British Medical Association London, s.39, 1978.
- 76- Toyota, T., Sato, S.I., Kudo, K., Abe, K. and Goto, L.: Secretory Regulation of Endocrine Pancreas. *J Clin Endocr. Metab.* 41:81, 1975.
- 77- Vaisrub, S.: Beta-Adrenoceptors and Glucose Receptors in Pancreatic Beta Cell. *JAMA*, Vol: 232:836, 1975.
- 78- Volk, B.W., Wellmann, K.F.: *Pathogenic Considerations of Idiopathic Diabetes*. Ed.: B.W.Volk, K.F.Wellmann, Bailliere Tindall Comp., New York, 1977, s.261.
- 79- Warren, G.B., Toon, F.A., Birdsall, N.J.M., Lee, A.G. and Metcalfe, J.C.: Reconstitution of a Calcium Pump Using Defined Membrans Component. *Proc Nat Acad Sci.*, 71:622, 1974.