

Değişen Ufuklar: Şimdi ve Gelecekte Diyabet Tedavisine Yaklaşımlar

Changing Horizons: Approaches to Diabetes Care, Current and Future

Allison B. GOLDFINE, MD^a

^aJoslin Diabetes Center;
One Joslin Place; Boston,
MA 02215, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Allison B. Goldfine, MD
Joslin Diabetes Center;
One Joslin Place; Boston,
MA 02215, USA
Allison.Goldfine@Joslin.Harvard.Edu

Current Opinion in Endocrinology,
Diabetes & Obesity 2007, 14:95-97

MODY gençlerde erişkin tipi diyabet
T1D tip 1 diyabet
T2D tip 2 diyabet

© 2007 Lippincott Williams & Wilkins
1752-296X

Diyabet, hipergliseminin varlığı ile tanımlanır. Hiperglisemiye yol açan fizyolojik bozukluklar çok olup geniş anlamda şuna göre sınıflandırılmıştır; tip 1 diyabette (T1D) olduğu gibi, insülin salgılayan β -hücresinin otoimmün yıkımı veya tip 2 diyabette (T2D) olduğu gibi, insülin hareketine karşı, yetersiz insülin salınım yanıtının eşlik ettiği periferik direnç. Hastalıkta ailesel ve genetik yatkınlığa rağmen hem T1D hem de T2D'in genetik temelini anlaşılmaması eksik kalmıştır. Ancak geçen on yıl içinde diyabetin genetik risklerini daha iyi anlama konusunda oldukça ilerleme sağlanmıştır. T1D için Human leukocyte antigen (HLA) (İnsan lökosit antijeni), ile bağlantılı risk imleyicileri-markerları tanımlanmıştır. Diyabete otozomal dominant işlev kaybı mutasyonları ile neden olan birkaç gen tanımlanmış olup bunlar, gençlerde erişkin tipi diyabet (MODY) olarak bilinirler.¹ Bunlar içlerinde MODY1 (HNF4A), MODY2 (GCK), MODY3 (TCF1), MODY4 (IPF1) ve MODY5 (TCF2) olan, diğerleri tanımlanmakta olan genlerden en az altı değişik genin herhangi birinden oluşur ve ABD'de diabetes mellitus olgularının yaklaşık %5'inde ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Benzer şekilde T2D hastalarında bazı genlerde polimorfizmin artan bir şekilde ortaya çıktığı görülmüştür. Bunlar arasında sülfonilüre reseptör (SUR) geni,² transkripsiyon faktör 7-benzeri 2 (TCF7L2),³ varyantları ve peroksizom proliferasyon aktive reseptörleri- γ 2'nin (PPAR γ 2) Pro122Ala polimorfizmi⁴ veya peroksizom proliferatör aktive reseptör- γ koaktivatör-1'in Gly482Ser polimorfizmi⁵ bulunur. Hastalığın genetik temelini daha gelişmiş bir şekilde anlaşılması, tedavide yeni farmakolojik hedeflere yol açabilir ve tıbbi girişimlere karşı bireysel yanıtı öngörmek ya da hastalık için yüksek risk taşıyan ve daha erken yönetim gerektiren bireylerin tanımlanması için kullanılabilir. Ancak tatminkar bir gelişmeye rağmen toplu olarak diyabet olarak bilinen bu karmaşık bozuklukların genetik ve moleküler nedenleri halen tam anlaşılammıştır. T1D için çevresel tetikleyiciler ve T2D'te hareketsiz-sedanter yaşam biçimi ile besin bileşimleri ve kalori fazlalığının moleküler etkisi, aynı şekilde halen tam anlaşılammıştır.

Copyright © 2008 by Türkiye Klinikleri

Hiperglisemi ve diyabet komplikasyonlarına yol açan moleküler mekanizmalar ve fizyolojiyi anlama konusunda da çok ilerleme sağlanmıştır. Bu bulgular, diyabetin tedavisinde çok sayıda yeni farmakolojik ajan sınıfının tanımlanması ve değerlendirilmesine yol açmıştır. T1D’te otoimmün süreci frenlemek için anti-CD3 antikor, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve ısı-şok protein peptit Dia-Pep277 (Singh ve Palmer tarafından derlenmiştir.⁶) gibi yeni modaliteler değerlendirilmektedir. T2D’te bu bulgulara, glukoz ile tetiklenen insülin salgısını başlatan barsak hormonları olan inkretinlerin rolünün daha iyi anlaşılması eklenmiş olup, yakın zamanda inkretin düzeylerini yükselten ilaçların Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmasına yol açmış ve bu yazıda geniş kapsamlı olarak gözden geçirilmiştir. Hem barsak hem de yağ dokusu, giderek iştah düzenlenmesi, insülin hareketi ve diyabet komplikasyonlarına yol açma konusunda önemli rol oynayan endokrin organlar olarak görülmektedir. Leptin, ghrelin ve peptit YY (PYY) gibi iştahı ve doyunluğu bu dokular üzerinden etkileyen peptitlerin ve bunların sinyalleşme yollarının manipülasyonu, kilo yönetiminde yeni mekanizmalar sunmaktadır. Benzer şekilde melanokortinler ve melanokortin-4 reseptörü (MC4R) ile CB1 kannabinoid reseptörünün rimonabant ile daha iyi incelenmiş inhibisyonu gibi nöral yollar iştah, kilo ve diyabetin düzenlenmesi için yeni tedaviler açısından ümit vericidir.⁷ Adiponektin, rezistin ve retinal bağlayıcı protein-4 (RBP4)⁸ gibi yağ dokudan türeyen hormonlar yeni kuşak diyabet tedavileri için, 11-β hidroksisteroid dehidrogenaz (11β-HSD)^{9,10} gibi bir çok hücrel enzimlerin olduğu gibi, ümit veren hormonal hedeflerdir. Benzer şekilde protein kinaz C-β (PKC-β) gibi, hücrel metabolik sinyal yollarında görevli kinazlar, diyabetin¹¹ ve hipergliseminin komplikasyonları için yeni tedaviler sağlayabilirler (Joy ve ark. tarafından derlenmiştir.¹²). Son olarak, ulusumuzun hareketsiz yaşam biçimi ve kalori fazlalığı, insülin direncine yol açan kronik subakut yangısal süreci başlatır ve benzer şekilde yeni moleküler hedefler ve hastalığı tedavi çalışması gerektirirler (Shoelson ve ark. tarafından derlenmiştir.¹³). Bu nedenle bundan sonraki on yıl, tedavi seçeneklerinde, hastalığın dünya çapında epidemisini önlemede

ümitler vardır.

Bu ilave yeni kuşak tedavilerin bazılarının uygulanmasının, diyabeti ilerlemiş insanlar için etkin ve güvenli tedaviler sağlayacağı ancak umulabilir ve bu ümidin farkedileceği konusunda iyimser olmanın bir sebebi vardır. Diyabet hastalarının sayısının ve bu epideminin kişisel ve sosyal ekonomik yükünün arttığı bir ortamda, erken tedavinin diyabet tedavisinde rolü veya diyabetin önlenmesinde kullanımı da daha iyi anlaşılacak ve diyabeti olan veya hastalık riski taşıyan hastanın günden güne yönetiminde klinisyene rehberlik edecektir. Avrupa Nikotinamid Diyabet Girişimi Çalışması (ENDIT-European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial)¹⁴ ve Diyabet Önleme Çalışması (DPT-1- Diabetes Prevention Trial)¹⁵ gibi geniş ölçekli çalışmalar hayal kırıklığı yaratmış, hem nikotinamid hem de insülin, hastaların risk altında olan akrabalarında T1D’in önlenmesi konusunda bir etki göstermekte başarısız olmuşlardır. Aksine bir çok çalışma, yaşam biçimi girişimlerinin T2D’in başlangıcını geciktirdiğini veya önlediğini göstermiştir.¹⁶⁻¹⁸ Benzer şekilde birçok çalışma, insülin duyarlılaştırıcıları metformin,¹⁸ tiazolidendion¹⁹ ve α-glukozidaz inhibitörü²⁰ gibi antidiyabetik ilaçların, diyabetin önlenmesinde olumlu etkilerini göstermiş ve lipaz inhibitörleri²¹ ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu (ACE-I)^{22,23} gibi başka araçlardan yararlanmayı önermiştir.

Diyabeti önlemek ya da tedavi etmek konusunda yeni girişimler giderek artmakta olup, şekerin düşürülmesi ile hem T1D²⁴ hem de T2D²⁵ hastalarında mikrovasküler komplikasyonların oluşması veya ilerlemesini azaltması beklenebilir. Bu girişimlerin, diyabet hastalarının mortalite ve morbiditesi için önde gelen neden olan kardiyovasküler komplikasyonları önlediğinin gösterilmesi daha zorlaşmıştır. Ancak hem T1D hem de T2D konusundaki çalışmalarda, kardiyovasküler sağlığı doğrudan ya da diyabetli hastalarda yararlandırmak üzere uygulanan genel veya özgül farmakolojik tedavilerde,^{26,27} şekerde azalmayı gösteren kanıtlar giderek artan şekilde görülmekte olup, sonunda diyabetin veya hastalık yönetimindeki terapötik amaçların tanımında kılavuzların değişmesine yol açabilir.

Günümüzde klinisyen, diyabet tedavisinde ve komplikasyonları azaltma konusunda, 10 yıl önce-sine göre daha fazla seçeneğe sahiptir. Seçenekler arasında düzenleyici (dizaynır) insülinler ve ek farmakolojik ürünler vardır. Bunlara, daha küçük ve kullanımı daha kolay metreler ve devamlı glukoz sensörleri gibi gelişmiş glisemi ölçümleri eşlik eder. Hastalar için genetik veya fizyolojik fenotiplerine ve özgün komplikasyon riski profillerine ya da bireysel glukoz profillerine uygun tedaviler seçilebilir. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*'nin bu sayısında diyabet tedavisinde en yeni ajan sınıfı olarak inkretin modülatörleri üzerine, damarsal hastalık olaylarını platelet agregasyonunu baskılamak yoluyla düşürmek için,

lipid hedef ve modalitelerini değerlendirerek kardiyak riski azaltmak üzerine odaklandık; polikistik over sendromunda, insülin direnci sendromunda insülin duyarlılaştırıcılarının kullanımı konusunda bir güncelleme; ılımlı hipergliseminin diyabetin nöropatik komplikasyonlarının oluşmasındaki rolü ve bu ağırlı komplikasyonun tedavisi üzerine ek kanıtlar sağlandı; diyabette adacık ve pankreas transplantında son durum konusunda güncelleme yapıldı. Son olarak hastalık epidemisi ortamında diyabetin ve aşırı hastalık yükü taşıyan azınlık etnik nüfuslara özgü tedavi engellerinin etkilerini dikkate almak kadar, bireyselleştirilmiş sağlık bakımı yerine etkin geniş ölçeğin nasıl sağlanacağını dikkate almak da önemlidir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI GEREKENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar

• özel ilgi uyandıran

** önemli ve ilgi uyandıran

olarak işaretlenmiştir.

- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345:971-980.
- Inoue H, Ferrer J, Welling CM, et al. Sequence variants in the sulfonyleurea receptor (SUR) gene are associated with NIDDM in Caucasians. *Diabetes* 1996; 45:825-831.
- Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006;38:320-323.
- Yen CJ, Beamer BA, Negri C, et al. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241: 270-274.
- Ek J, Andersen G, Urhammer SA, et al. Mutation analysis of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 (PGC-1) and relationships of identified amino acid polymorphisms to Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44:2220-2226.
- Singh N, Palmer JP. Therapeutic targets for the prevention of type 1 diabetes mellitus. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2005; 5:227-236.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006; 368:1660-1672.
- Graham TE, Yang Q, Bluher M, et al. Retinobinding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006; 354:2552-2563.
- Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001;294: 2166-2170.
- Wake DJ, Rask E, Livingstone DE, et al. Local and systemic impact of transcriptional up-regulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 3983-3988.
- Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47:859-866.
- Joy SV, Scates AC, Bearely S, et al. Ruboxistaurin, a protein kinase C beta inhibitor, as an emerging treatment for diabetes microvascular complications. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1693-1699.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116:1793-1801.
- Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): A randomised controlled trial of intervention before the on-set of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363:925-931.
- Diabetes Prevention Trial: Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346:1685-1691.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20:537-544.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-1350.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
- Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096-1105.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27:155-161.

- 22 Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355:1551-1562.
- 23 Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *Jama* 2001; 286:1882-1885.
- 24 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
- 25 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.
- 26 Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353: 2643-2653.
- 27 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289.