

ŞEKERLİ DİABET TEDAVİSİNİN GELECEĞİ

FUTURAL PROCEEDINGS IN THE MANAGEMENT OF DIABETES MELLITUS

Ziya GÜNAL

SUMMARY

New and swift improvements in the management of diabetes mellitus obviously have not provided ultimate solution, although hopes for better management are not in vain. This script covers new investigations that will contribute to the diabetes management in the future.

(Key Words: Insuline, Pancreatic Transplantation)

ÖZET

Diabet tedavisinde hızla yeni adımlar atılmakla birlikte, elimizdeki yöntemlerin henüz yeterli olmadığı bir gerçektir. Halen yürütülmekte olan çalışmaların yakın bir gelecekte daha iyi çözümler getireceği kuşkusuzdur. Bu yazıda gelecekte diabet tedavisinde katkıları beklenen çalışmalardan söz edilmiştir.

(Anahtar Sözcükler: İnsülin, Pankreas Nakli)

İnsüline bağımlı diabetik hastaların yaşamlarını sürdürebilmeleri için insüline gereksinimleri kaçınılmaz bir gerçektir. İsmi üstünde, insüline bağımlı olmak. Bu durumda insülin üretimine yeni kaynaklar bulmak da teknolojik gelişmeyi zorunlu kılıyor. Diğer taraftan insülin preparatlarının antijenik özellikleri de önem kazanıyor ve bugün bu hastalara insan insülini sunuluyor. Diabetik hasta grubu ile çalışan hekimlerimizin karşısına gün içinde birkaç kez insülin enjeksiyonlarından yakınan hastaların çıkması mümkün değil. İşte bu yığınlığa varan biktırıcı işlem nedeniyle daha değişik uygulama yöntemleri aranır oldu. İnsülininin oral veya nazal verilmesi, lektine bağlanarak glikozlaştırılması ve böylece etki süresinin uzatılması arayışları sonuç veremeye başlamıştır.

Tıp biliminde insanı ürküten başdöndürücü bir gelişme olduğunu biliyoruz. Diabet konusunda alınan yolun hiç bir tıp alanında alınmadığını söylersek pek abartmış sayılmayız. İşte bu yazı, son yıllarda hızla ilerleyen ve gelecekte yer alacağına kesin gözüyle baktığımız diabet tedavisinin kısa özetini sunmayı amaç edinmiştir.

Düşünürsek, diabetes mellitus pankreas beta hücrelerinin fonksiyon görememesi ya da bir düzen içinde bu fonksiyonunu yapamaması sonucu ortaya çıktığına göre, "olmayan yerine nasıl koyalım?" sorusuyla karşılaşırız. Ya bugüne kadar yapıldığı gibi, konvansiyonel tedavi dediğimiz egzozjen insülini kullanmak; ya da bir yolunu bulup endojen insülin yapımını yeniden sağlamak durumundayız. Endojen insülin yapımı için ilk akla gelen pankreas transplantasyonu olmakla birlikte, bunun devreye sokulması kolay olmamıştır. Elbette multihormonal olarak glikoz regülasyonunu fizyolojik ortamda tutmakla, mikroanjiyopatiyi önlemek, ortaya çıkmışsa ilerlemeyi durdurmak, hatta geriletmek ve diabetik hastada bozulan immün sistemin giderek normalleşmesini sağlamak en ideali gibi görünmektedir (1, 2, 3). Pankreas transplantasyonu bugün birçok merkezde yapılmaktadır (2). Dünya Organ

Nakli Kayıt Bürosunun 400'ün üzerinde transplantasyon kaydı olduğunu biliyoruz. Bu sayı gün geçtikçe artacağına benziyor. Bu merkezlerden birkaçının adını vermekle yetinelim: Chicago, Illinois (ABD); Miami, Florida (ABD); Montefiore, New York (ABD); Paykland, Dallas (ABD); Lyon (Fransa); Stockholm (İsveç); Genova (İtalya); Zürih (İsviçre); Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAM, İstanbul).

Transplante edilen tüm greftlerin fonksiyon gördüğünü ileri sürmek safdillik olur. Çoğunun red olayıyla karşılanması günümüzde kaçınılmazdır. Ancak bir bölümünün red olayından kurtulduğu açıklandığına göre ümitlerin hiç de boş çıkmayacağı söylenebilir. Groth'un bir tablosundan bir bölümü aşağıda sunuyoruz:

TABLO I : Pankreas Naklinde Başarı

	Olgu Sayısı	Başarı %
Detroit (Michigan)	43	12
Stockholm (İsveç)	23	3
Zürih (İsviçre)	15	4
Münih (Almanya)	22	11
Minneapolis (ABD)	86	23

Red olayının önlenmesinde zorunlu olarak uygulanan ve birçok tehlikeyi de beraberinde getiren immunosupresif tedavinin de gözardı edilmemesi gerekir. Pankreasın tam yokluğunda bile hastanın egzozjen insülin ile hayatını sürdürebileceğini biliyoruz. Bu tür nakil işlemleri, aynı zamanda böbrek nakli de planlanan olgulara uygulanmaktayken, öyle sanıyoruz ki gelecekte, mikroanjiyopatik olaylar henüz gelişmeden önce bu işlem gerçekleşecektir.

1983'den sonra Williams'ın başarısızlıkla sonuçlanan adacık nakil girişiminden sonra erişkin pankreasından izole edilen adacık hücrelerinin kullanılmaya başladığını görüyoruz (2,3). İntraperitoneal yolla verilen adacık greftleri visseral ve parietal yapılmakta, ancak bir hafta gibi kısa bir sürede red olayı ortaya çıkmaktadır. Adacık dokusunun immunolojik duyarlılığının çok fazla olması klinik uygulamada bekleneni

vermemiştir. Şunu gururla belirtmek isteriz ki, deneysel olarak neonatal sıçan adacıklarını, streptozotosin ile diabet yapılmış in bred kardeş sıçanın vena portası yolu ile karaciğerine yerleştirerek kan şekeri düzeylerinin normalleştirdiğini ve insülin ihtiyacının kalktığını gösteren çalışma, ülkemizde DETAM'da yapılmıştır (Devrim ve ark.). Adacık otoplastiklerinin henüz emekleme döneminde de olsa başarı müjdesi vermekte olduğu bir gerçektir.

Peki bütün bu düşündürücü sonuçlar önümüzde dururken diabeti, özellikle Tip I diabeti çok daha erkenden tanıyıp önlemek mümkün olmaz mı? İşte immün sistemi değiştirmek, genlere uzanmak, gelecekte bu hedefe ulaşması beklenen çalışmalar olacaktır.

Biliyoruz ki, insüline bağlı olarak ortaya çıkmadan çok önce uzun bir dönem sessiz kalıyor. Bu dönem hiçbir bulguyla kendisini göstermiyor. İmmunolojik yöntemlerle bu bozukluk tanınabiliyor. Hastalığın genetik ortamda geliştiğini biliyoruz. HLA-B8/DR3 haplotipini taşıyanlarda bu hastalık ortaya çıkıyor. C4 loküsündeki gen boşluğu, IgA yetersizliği, lenfosit anormallikleri de sayılabilir (4).

İmmunosupresyon tedavisinde kullanılan ajanlardan kısaca söz edecek olursak; kortikosteroidler, azathiopirin, antilenfositer globulin, anti-timosit globulin, levamisol, siklosporin - A gibi maddeleri sıralamak mümkündür. İmmunosupresif tedavinin detayına girmek bu yazının amacını aşar. Ancak, tanısı yeni konmuş, 3 aydan kısa Tip I diabetiklere halen uygulanmakta olduğunu ve bazı olumlu sonuçların alındığını belirtmekte yarar var. Eisenbarth ve arkadaşları, immunoterapinin erken dönemde yarar sağlayacağını bildirmişlerdir (4). Tip I diabette immunoterapi şimdilik sadece deneysel uygulamalardan öteye gidememiştir. Yine de diabet tedavisinde gelecekte bir ışık olarak yerini koruyacağı inancını taşıyoruz.

Lökosit interferonu, virüs aşuları ve plazmaferez gibi girişimlerin daha zamana ihtiyacı olduğunu da belirtmek isteriz.

Teknolojik gelişme, diğer taraftan meka-

nik aletleri diabet tedavisine sokmaya başladı. Önce closed-loop (kapalı devre), derken open-loop (açık devre) insülin perfüzyonları işe karıştı. Portatif insülin pompaları kurtarıcı gibi ortaya çıktı. Ancak bunların da yararları yanı sıra sakıncalarının da olduğu görüldü. Kaldı ki, mikroanjiyopatik lezyonların durdurulamadığı, hatta kötüleştiği ileri sürüldü (5). Bugün, kısa sürede ve akut metabolik bozukluklarda kullanılması ile sınırlandırıldı. Bu yöntemlerin başlıca komplikasyonları; sepsis, enfeksiyon, akut bakteriyel endokardit, otonom nöropati, infüzyon pompasının arızalanması, hatalı ayarlama, yemek öncesi verilen ek insülin dozajındaki hatalar, hipoglisemiler vb.'ler. ABD'de Teutsch, 3500 diabetik olguda 35 ölüm tespit etmiştir (6). Ağır kan şekeri kontrolsüzlüğü ve ketoasidoz koması bildiren yayınlar da vardır.

Williamson, Albisser ve Starkel insülin pompası ile sürekli insülin infüzyonlarının amiloid madde birikimine neden olduğunu da göstermişlerdir (2). Brownlee, 9 günlük insülin infüzyonundan sonra serum amiloid A düzeylerinde % 300 kat artma tespit etmiştir (2).

Acaba yapay pankreaslar bu soruna ne kadar çözüm getirebilir? Bu tür protezler vardır, ancak sadece kan şekeri düzeyine uygun insülini vermekteler. Normal endokrin pankreas gibi glikoz, aminoasit, yağ asidine ve ketonlara karşı hem insülini hem de diğer hormonları (glukagon, somatostatın, pankreatik polipeptid) salgılatmadan yoksundurlar. Yine de ileride geliştirilecek yeni cihazlarla, eklenecek bilgisayarlarla programlanabilen elektromekanik cihazları görmemiz pek de uzak bir olasılık olmasa gerek.

Bir yandan yapay pankreas denemeleri yapıldursun, bir diğer çalışma grubu makromoleküllü, vinyl acetate ethylene copolymer gibi polimere bağlanan insülin implantı, günde 2 mg insülini 1 ay gibi uzun bir sürede hücrelerin arasına verebilmektedir. Creque, bu maddenin doku reaksiyonuna yol açmadığını bildirmiştir (10). tek sakıncası postprandial dönemde ek insüline

gereksinim göstermesidir. Bunun da bir çözüme ulaşması sağlanacaktır. Yine aynı yöntemle bu kez insülini sığır albuminine bağlamışlar, ancak parçalanma ürünlerinin kanserojen olduğu ortaya çıkmıştır. Son yıllarda lectin-insülin kompleksi geliştirilmiştir. Önce insülin glikolize edilmekte, ikinci aşamada insülin molekülleri beraberinde glikoz yardımı ile lectin molekülüne bağlanmaktadır. bu kompleks yarı geçirgen bir kese içinde deri altına yerleştirilmektedir. Lectine geçirgen olmayan kese porlarından geçen insülin, doku sıvısındaki glikoz konsantrasyonuna göre glikozla yer değiştirmekte, bir nevi beta hücresi gibi işlev görmektedir. Brownlee ve Cerami'ye göre sülfatlaştırılmış insülinle hazırlanan lectin agregat oluşturmamaktadır (9). Gelecekte diyabet tedavisinde umutlar bağlanan bu buluşta araştırmacılar, lectinin insan organizması ile olan uyumsuzluğunu nasıl ortadan kaldıracabilecekleri üzerinde uğraş vermektedirler. Buraya kadar sözünü ettiklerimiz invaziv yöntemlerdir. Kuşkusuz bu yöntemlerin dışında da insülin uygulamasında yenilikler denenmektedir. Bunların başında oral yolla insülin verilmesi gelir. İnsülinin gastrointestinal kanalda triptik enzimlerle parçalanması bu kullanımı önceleri başarısız kılmıştı. Patel, insülinin vazodilatörlerle karıştırılarak sublingual verilmesini düşünmüş, ancak çok yüksek dozda ve uzun süre ile vazodilatör gereksinimi olumsuz sonuçlar doğurmuştur (11). Lipozomların taşıyıcı özellik göstermesi insülin tedavisinde yeni ufuklar açmıştır (8, 11, 12). İnsülini lipozomlar içine yerleştirerek diabetik sıçanlarla oral olarak vermişler ve olumlu sonuçlar almışlardır. Ancak lipozomların stabilitesi henüz sağlanamadığından araştırmalar bu yöne kaydırılmıştır. Bu sakınca ortadan kaldırılırsa insülin tedavisinde önemli bir adım atılmış olacaktır. Yine köpek safrasıyla karıştırılan insülinin nasal yolla verilmesi, safranın burun mukozasına yaptığı tahribat nedeniyle terk edilmiştir. Son zamanlarda İtalya ve İngiltere'de (Pontizeli ve Salzman) yapılan çalışmalar umut veriyorsa da mukozal konjesyon ve rinore sorunu hala sürmektedir.

Son olarak biyoartifisyal araçlardan kısaca söz edelim: Pankreas transplantasyonlarında ortaya çıkan red olayına

çözümler aranadursun. immun saldırı oluşturmayacak biyolojik cihazlar geliştirilmektedir. Bu cihazların içine özel olarak yerleştirilen endokrin pankreastan insülin, glukagon vb. hormonların normalde olduğu gibi salgılandığı görülmüştür. Diabetik sıçanlarda yapılan denemelerde kan şekerinin düştüğü, insülin düzeyinin arttığı ve glikoz tolerans testinin normalleştiği saptanmıştır. Bu konu bugün için deneme aşamasındadır.

Sonuç olarak, görüldüğü gibi diyabet tedavisinin geleceği umutlar ve müjdelere doludur. Artan başdöndürücü teknolojik gelişmelerin, diabetik hastalara bilimin sonsuz nimetlerini sunacağına inanmamak mümkün değildir.

KAYNAKLAR

1. Hadzija S: Recovery Of The Immune System In Diabetic Mice After Transplantation Of Isolated Islets Of Langerhans. *Diabetologia*. 1984; 27:93.
2. Sutherland D: Recent Experience With 89 Pancreas Transplants At A Single Institution. *Diabetologia*. 1984; 27:149.
3. Tuch BE, Turtle SR: Human Fetal Pancreatic Explants: Their Histologic Development After Transplantation Into Nude Mice. *Transplant Proc*. 1985; 17:1774.
4. Eisenbarth G S, Strikonta S, Jackson R. Immunotherapy Of Recent Onset Type I. *Diabetes Mellitus Clin Res*. 1983; 31: 500 A.
5. Lauritzen T: Effect Of 1 Year Of Near-normal Blood Glucose Levels On Retinopathy In Insulin-dependent Diabetics. *Lancet*. 1983; 1: 200.
6. Theutsch SM: Mortality Diabetic Patients Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Pumps. *N Engl J Med*. 1984; 810: 361.
7. Albisser AM, Adam MC: Unanticipated Amyloidosis In Dogs Infused With Insulin. *Diabetes*. 1983; 320 1092.
8. Pickup J, Williams G: *Artificial Pancreas. Textbook Of Diabetes*. London: Blackwell Scientific Publ. 1991: 416-31.
9. Brownlee MC: a) A Closed-Loop Insulin Delivery System. *Diabetes*. 1983; 32: 499. b) Association Of Insulin Pump Therapy With Raised Serum Amyloid-A In Type I Diabetes Mellitus. *Lancet*. 1984; 1: 411.
10. Creque L: One Month Of Sustained Release Of Insulin From A Polymer Implant. *Diabetes*. 1980.
11. Patel HM, Ryman BE: Oral Administration Of Insulin By Encapsulation Within Liposomes. *Febs Lett*. 1976; 62: 60.
12. Juliano RL: The Effect Of Particle Size And Charge On The Clearance Rates Of Liposomes And Liposome Encapsulated Drugs. *Biochem Biophys Res Commun*. 1975; 63: 651.