

## Tip I Diabetin Etlo - Patogenezi

Ahmet ÇORAKÇI\*  
Edwin AM. GALE\*\*

### TIP I DİABETİ ÖNCE DEN TAHMİN EDEBİLİR MİYİZ?

Tip I diabet; özellikle çocuklarda akut olarak başlamasına rağmen, bunun aylar hatta yıllarca süren beta (B) hücre hasarının son safhasından başka bir şey olmadığı bugün artık açıkça bilinmektedir. Poliuri ve polidipsi geliştiği zaman beta hücrelerinin % 90'ı artık ölmüştür. Bununla beraber bu hücrelerin çoğunluğunun hâlâ yaşadığı bir zamandaki erken teşhisten hemen sonra yapılan immünoterapi ile rezidüel beta hücrelerinin yaşam sürelerinin uzatılabileceği olasılığı büyük ilgi çekmiştir (1, 4, 5).

Tip I diabetin doğru olarak önceden tahmin edilmesi, patogenezinin daha iyi anlaşıldığı zaman mümkün olabilecektir. Hâlâ bu konuda tam bir açıklık olmamasına rağmen, genel olarak en çok kabul edilen hipotez aşağıdaki gibi ifade edilebilir (1):

Genetik hassasiyet

Çevresel dürtü

İmmünolojik jaktivasyon

İlerleyici beta hücre hasarı

İnsülin sekresyonundaki anormallikler

Erken metabolik anormallikler

Semptomların belirmesi

### GENETİK İŞARETLER

Diabetes mellitusun genetik hassasiyet temeli üzerinde geldiği fakat basit bir genetik hastalık olmadığı açıktır. Bunun klasik örneği tek yumurta ikizleri çar-

lışmalarında görülebilir. Eğer ikizlerden birinde tip I diabet gelişirse, diğerinin bu hastalıktan korunma şansı % 50-70'dir. Aksine çok daha kuvvetli bir geçiş gösteren tip II diabet için hasta olma şansı % 90'dır (1).

Tip I diabetin HLA ile ilişkisi geniş olarak incelenmiş ve HLA-DR3 ve DR4 lokusları ile bağlantılı haplotipleri tanımlanmıştır. DR3 ve DR4 ün her biri, diabetin patogenezinde birbirinden bağımsız olarak rol oynadıkları gibi, birarada bulduklarında DR3'-den ileri gelen diabet gelişmesinin rölatif riskine DR4'den ileri gelen ilave olacaktır. Tip I diabetli hastaların takriben % 95'inde DR3 veya DR4 veyahut her ikisi birlikte görülür (1, 3).

Diabetli bir çocuğun birinci derece akrabalarında yapılan HLA analizi daha özel bir role sahiptir. Probandı ile idantik HLA'ya sahip olan kardeşler, yani, 6'ncı kromozomun bu parçası üzerinde DNA'nın ardışık aynı iki kısmını kalıtsal olarak alanlar, en fazla hastalık riskine sahiptir ve bunlarda 25 yaşa kadar diabetin gelişme ihtimali % 12'dir (1). Haplo-idantik olan kardeşler, yani, probandı ile DNA'nın ardışık bir kısmını paylaşan kardeşler, daha küçük bir hastalık riskine sahiptir; bizim halen devam eden aile çalışmamızda (Bart'sAVindsor family study) bu risk % 8.6 dır (6). oysa ki HLA sı idantik olmayan kardeşler diğer kişilerden çok daha büyük bir riske sahip değildiler (2, 3, 6).

Bu nedenlerle HLA tayini tip I diabetin erken tanısında kesin fakat sınırlı bir role sahiptir. DR3 ve DR4'ü bulunmayan kişiler, özellikle rölatif olarak hastalıktan korunmayı işaret eden DR2 ye de sahipse, onların hastalığa yakalanma şansı en düşük grupta buldukları kabul edilir (1, 2, 3, 4).

\*University of London, St.Bartholomew's Hospital, Department of Diabetes and Immunogenetics, Research Fellow, London EC1A 7BE, ENGLAND

\*\*University of London, St. Bartholomew's Hospital, Head of Department of Diabetes and Immunogenetics 'nadon EC1A 7BE, ENGLAND

Diabete hassasiyetin genetik temeli halen yoğun araştırma konusu olmaya devam etmektedir. HLA DR'in komşu DP veya PO bölgesi yarımda esas loküste ikinci derecede rol oynaması muhtemeldir (4). Diğer taraftan, DR3 veya DR4 ifadesinin altında yatan farklı DNA polimorfizmi daha kuvvetli olarak diabetle ilişki kurulmasını kanıtlayabilir. Birkaç araştırıcı sanki diabete hassasiyet geni kolayca keşfedilecekmiş gibi bahsederlerse de bunun çok daha kompleks olması muhtemeldir.

Tip I diabetle birlikte olan diğer genetik durumlar rapor edilmiştir, örneğin, kromozom 11 in kısa kolu üzerindeki insülin geninin polimorfik yan bölgesine ilave olacak kısa ekler için homozigotluk durumu (1, 4). Şimdilik bunlar diabetin erken teşhis işaretleri olarak küçük bir değere sahiptirler.

### EPİDEMİYOLJİ BİZE HERHANGİ BİR İPUCU VEREBİLİR Mİ?

Tip I diabet Avrupa'da çok yaygındır. Rapor edilmiş en yüksek insidans Finlandiya ve İskandinavya'nın diğer bölgelerindedir. İnsidans Akdeniz ülkelerine doğru inildikçe azalmaktadır. Bu fark, Avrupa'nın kuzeyinde DR3 ve DR4 ile henüz bilinmeyen çevresel faktörlerin daha sık görülmesiyle izah edilmektedir (1, 3).

Diabetin başlaması için tetiği çekebilecek muhtemel çevresel faktörlerle ilgili araştırmalar 20-30 yıllık bir geçmişe sahiptir. Bu araştırmaları toplumda yaygın olarak görülen bazı faktörler (örneğin bazı virüsler) güçleştirmiştir. Viral etiyoloji ile ilgili ipuçlarına örnek olarak ilkbahar ve sonbaharda çocuklarda yeni diabet vakalarının yüksek insidansı gösterilmiştir (1).

Kabakulak, Koksaki B4 gibi bazı virüsler ile tip I diabet arasında ilişkiler rapor edilmiş ise de bunlar ancak yeni vakaların % 1-2'sini teşkil eder. Daha sonraları diabetli çocukların % 30 veya daha fazlasında koksaki virüslerine karşı IgM antikorları rapor edilmiştir (1).

Bu antikorların meydana gelmesi için uzun bir prodrom devresine ihtiyaç vardır. O halde bu virüslerin rolü subklinik beta hücre hasarı olan kişilerde diabetin klinik olarak başlamasını hızlandırmak olabilir. Başlatıcı olay belki birkaç yıl önce ortaya çıkmıştır. Eğer bu görüş açısı doğruysa biz hâlâ diabetin nedenlerini veya çevresel nedenini tayin etmekten uzagız. Viral hipotez ve genetik görüntü arasındaki muhtemel bir ilişki tip I diabetlinin HLA bölgesine bitişik genlerin birarada oluşudur. Hassas kişilerin viral enfeksiyonları yenmek için gerekli yeterlilikleri olmadığı ileri sürülmüştür (1,5).

### DIABETTE OTO-İMMÜNİTE

Diabetin patogenezi ile ilgili oto-immünitenin ilk delili juvenil diabet geliştikten hemen sonra boyanan

adacık hücrelerinde (ekzokrin dokuda değil) mononükleer hücre infiltrasyonlarını görünesidir. Bu insülin olayı oto-immün troid hastalığında görülen değişikliklere çok benzemektedir. Adacık hücre elemanlarına karşı oluşan oto-antikörlerin bir serisi ilk olarak 1974'te tanımlanmıştır (5).

Bu klasik adacık hücre antikorları sitoplazmik elemanlara ve sıklıkla pankreas beta hücrelerine ilave ten A ve D hücrelerine karşı oluşmuş antikorlardır (5). Bu sebepten dolayı İCA (Adacık Hücre Antikorları) beta hücre hasarının direk nedeni değilse bile, ikinci derecede bir faktör olması muhtemeldir. Karışıklık İCA'yı ölçmede kullanılan metotların farklılık-Sarıdadır, fakat bu durum geçerli standart bir metot ortaya konduğu zaman kısa süre içinde çözülebilecektir. Bizim yaptığımız çalışmalar; yeni tanı konulmuş tip I diabet hastalarında İCA'yı % 78-80, bu hastaların birinci derece akrabalarında % 7-8 ve genel olarak toplumda % 0.5'ten daha az olarak göstermektedir (6, 7). Diğer merkezlerden rapor edilmiş oranlar kullanılmış metotun hassasiyetine göre değişmektedir (2, 4, 5).

İleriye dönük aile çalışmaları göstermiştir ki, İCA, diabetin klinik olarak başlamasından yıllar önce serumda sıklıkla görülür. Yeni başlayan diabetin en iyi işareti genellikle klasik İCA'nın yüksek titreleriyle ortaya çıkan complement fixing İCA (CF-ICA) 'dır. Bizim aile çalışmamızda 7 yıldan fazla süren bir izleme sonunda CF-ICA pozitif 24.akrabadan 12'sinde diabet gelişirken, İCA pozitif olan 34 akrabadan sadece 1'inde diabet gelişmiştir (3, 6, 7).

İCA tespit edildiği zaman diabet kaçınılmaz mıdır? Mevcut deliller göstermiştir ki non-complement fixing İCA'lı vakalarda diabet kesinlikle kaçınılmaz değildir. Diabete dönüşme riski CF-ICA'lı vakalarda çok daha fazladır. Bu çok önemli soruyu cevaplayabilmek için tam olarak remisyona girmiş vakalar gözlenmelidir. Bu nedenle aile çalışması içindeki hastaların daha uzun süreli izlenmesine ve böylece daha derin tecrübeler ihtiyacı vardır.

Araştırmanın bu sahası halen canlılığını korumaktadır. Halihazır çalışmalar adacık hücre antijenlerinin özelliklerine ve elde edilmesine yönelmiştir. Bu çalışmalar geniş toplumları taramak için kullanılacak daha basit testlerin gelişmesini, muhtemel yeni belirtilerin tanımlanmasını ve de immün atağın ayrıntılı analizini ortaya çıkarabilecektir.

Her ne kadar beta hücre tahribi olayında immün cevap esas rolü oynamakta ise de tayin metotları halen çok hassas değildir. Lenfosit alt gruplarının tanımlanması diabet gelişmesinde daha kesin işaretler olabilir.

### METABOLİK ÇALIŞMALAR YENİ BİR BOYUT GETİREBİLİR Mİ?

HLA tayinleri diabete hassasiyeti gösterirken İCA

İçümleri ise hastalığa eğilimi işaret eder. Beta hücre fonksiyonunun ve kitlesinin işaretleri kayboluncaya kadar beta hücre yıkımının genişliği ve hızı değerlendirilenlenmektedir.

Önemli yeni bir gelişme pre-diabetik periyotta insülin sekresyon anormalliklerinin tespitidir. Bu değişikliklerin en önemlisi intravenöz glikoza insülin sekresyonunun ilk safhasında bozulmadır. Bu olayın hem ilerleyici ve hem de kaçınılmaz olduğu ileri sürülmüştür (1, 5). Bu durumları açıklamak için daha fazla ileriye yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır. Şaşırtıcı olan, glikozdan başka sekretogollara daha uzun süre devam eden etkinliklerini korumalarıdır. Çünkü glukagon ve arginini insülin cevapları diabetin başladığı zamanda da devam etmektedir. Oral glikoz ve öğünlere insülin ve C-peptid cevapları glikoz intoleransının başlamasından önce azalır, fakat bu değişiklikler, intravenöz glikoza insülin cevabın kaybolmasından daha az spesifik olarak belirlemektedir.

Beta hücre kitlesini değerlendirmek, beta hücre fonksiyonunu değerlendirmekten çok daha zordur. Seattle'da yeni çalışma göstermiştir ki, intravenöz argininin glikoza artırma meyili total olarak beta hücre kapasitesinin mevcut en iyi indeksini sağlayabilir. Bu metod intravenöz arginine 360 mg/dl'ye kadar hiperglisemi seviyelerinde, insülin cevabın artırıldığına gözlenmesi esasına dayanır. Bu gözleme dayanılarak geliştirilmiş metod, ardışık olarak argininin yüklenmesi ile kombine edilmiş hiperglisemik basamaklı bir metottur. Böyle bir tekniği rutin amaç için kullanmak uygun değildir, fakat beta hücre fonksiyonunu ölç-

mek için kullanılacak diğer metotlara çok önemli bir standart sağlayabilir (1).

İnsülin sekresyon anormallikleri özellikle dinamik bir komponent olmaları nedeniyle, herhangi bir erken teşhis kriterinin etkin bir kısmını teşkil edecektir. Böyle bir fonksiyonel analiz ışığında prediabetik fazda araya giren muhtemel elverişli durumları değerlendirmek de mümkün olabilecektir. Daha fazla incelenmesi gereken diğer bir sorun da çocukluk diabetinin sıklıkla çok genç yaşlarda gelişmesidir. Bu yaş grubu için daha uygun fizyolojik testlere ihtiyaç vardır.

### AİLE ÇALIŞMALARıyla YAKLAŞIM

Diabet gelişmesi bakımından artmış riske sahip olan fertlerde yapılan ileriye yönelik çalışmalar bir erken teşhis kriterini uygulama ve geliştirme yönünden en iyi şans verir. Çift yumurta ikizleri bu amaç için idealdir, fakat oldukça nadir görülmektedirler. Diabetli bir çocuğun kardeşlerinde diabet gelişmesi ihtimali normalden 25 kat daha fazladır ve bu nedenle ileriye dönük çalışma için uygun bir grup teşkil ederler (1). Bu yaklaşım bizim Bart's-Windsor aile çalışmalarımızda rehber teşkil etmiştir ve şimdi daha geniş olarak uygulanmaktadır (3, 6). Yine bu yaklaşım muhtemel çevresel faktörlerin tayinine imkân verdiği gibi diabet riskinin genetik, immünolojik ve metabolik işaretlerinin devamlı şekilde tayinine de imkân sağlamaktadır. Bizim aile çalışmamızda (3, 6, 7), yeni olarak diabet tanısı konulmuş 6 çocuktan sadece 1 tanesi diabetik bir kardeşe sahip olduğundan, risk faktörünün tayinine daha geniş toplumlarda teşebbüs edilmenden önce basit ve kesin kriterler saptanmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Bottazzo GF, R Pujol-Borrel, EAM Gale: Etiology of diabetes: The role of autoimmun mechanism. In: Alberti KGM, LP Krall (eds.), The Diabetes Annual/1, Ch. 2, Elsevier, Amsterdam, 1985.
2. Ginsberg-Fellner F, ME Witt, BH Franklin, et al.: Trial of markers for identifying children at high risk of developing insulin dependent diabetes mellitus. J.Am.Med. Assoc. 254: 1469, 1985.
3. Gorsuch AN, KM Spencer, J Lister, et al.: Can future type I diabetes be predicted? A study in families of affected children. Diabetes 31:862, 1982.
4. Lenmark A: Molecular biology of type I (insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 28:1985, 1985.
5. Rabinowe SL, GS Eisenbarth: Type I diabetes mellitus: A chronic autoimmun disorder? Pediatr.Clin.North Am. 31:531, 1984.
6. Tarn AC, JM Thomas, W Howard, D Ingram, GF Bottazzo and EAM Gale: Risks for insulin dependent diabetes (IDDM): A family study. British Diabetic Association Medical and Scientific section meeting: A7, Abstract, 1987.
7. Tarn AC, CP Smith, GD Chusney, A Corakci, GF Bottazzo and EAM Gale: Does metabolic testing improve prediction of type I (insulin dependent) diabetes? Diabetologia 29:496 (Abstract), 1986.