

BÖLÜM 4

DIYABETİN PATOFİZYOLOJİSİ

Seda GÜNDÜZ BAŞÇIL¹

Giriş

Diabetes mellitus (DM), insülin üretiminin eksikliği, yokluğu ve/veya etkisinde azalma ile birlikte hiperglisemi tablosunun meydana geldiği pek çok doku ve organı etkileyen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmalara yol açan heterojen kronik bir hastalıktır (1, 2). Genel olarak dört majör türü bulunmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde en yaygın olanı tip II diabetes mellitustur (T2DM) (3).

T2DM, pekçok patofizyolojik durumun bir araya gelmesiyle meydana gelir. Bu mekanizmalardan en çok bilineni insülin direnci, yetersiz insülin sekresyonu, inkretin hormon defekti, karaciğerde glikoz üretiminin artması ve lipit metabolizmasında bozulmalardır. Bunların dışında glukagon hormonunun sekresyonunda artma, glikoz reabsorbsiyonun artması, nörotransmitter disfonksiyonu da patofizyoloji de rol oynayan mekanizmalardır (4).

İnsülin bağımlı diyabet mellitus olarak da tanımlanan tip 1 diyabet mellitus (T1DM) patofizyolojisinde ise temel sorun, β -hücrelerin otoimmün hasar sonucu gelişen mutlak insülin eksikliğidir. β -hücre hasarının oluşumuna antijenlere karşı oluşan oto-antikorlar neden olur. T1DM hastalarının büyük bir kısmında tanı esnasında en az bir oto-antikor pozitif saptanır. Bununla birlikte pankreastan

¹ Öğr. Gör. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, seda.gunduz@yobu.edu.tr

Lipit Metabolizmasında Bozulma

Adipositlerde, obezite ve insülin direnci lipoliz artışına yol açarak dolaşımda serbest yağ asitlerinin artışına sebep olur. Yağ hücrelerinde artan TNF-alfa (Tümör nekrozis faktör-alfa) insülin direnci oluşumuna sebep olan faktörlerden biridir (34). İnsülin, hepatik VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) üretimini baskılayarak ve lipoprotein lipazın aktivasyonu ile VLDL'nin uzaklaştırılmasını uyararak serum VLDL konsantrasyonlarını kritik bir şekilde düzenler. Ancak insülin direnci sonucu gelişen hiperinsülinemi durumunun VLDL'nin aşırı üretimine sebep olduğu düşünülmektedir (35). Hipertrigliseridemi, diyabetik popülasyonlarda en sık görülen serum lipid anormallığıdır. Serum trigliserid seviyeleri, hiperglisemi seviyesi ile birlikte basitçe yükselmez, ancak insülin direnci nedeniyle gelişen hiperinsülinemi, trigliserid seviyeleri ile yakından ilişkilidir (36). Bu nedenle tip 2 diyabette meydana gelen dislipideminin temelinde insülin direnci yer alır. İnsülin direnci varlığında, hormon-duyarlı lipazın inhibisyonunun da azalma sonucu adipoz dokudan karaciğere doğru serbest yağ asidi geçişi artar. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri tip 2 diyabet hastalarında genellikle düşüktür (37). Lipit seviyelerindeki bu değişiklikler diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini arttıracığından son derece önemlidir.

Sonuç

Sonuç olarak diyabet patofizyolojisinde pek çok etmen rol oynamakla birlikte bunlardan en bilineni insülin direncidir. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmalara yol açan insülin yetersizliği durumu tedavi edilmediği takdirde geri dönüşsüz sonuçlara yol açarak yaşam süresini ve kalitesinin düşürmektedir. Bu nedenle diyabette sağlıklı beslenme, egzersiz planlaması, yaşam şekli değişikliği gibi durumlar patolojik oluşumları engellemede önemli birer faktördür.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009;32(1): 62-67.
2. Candasamy M, Murthy TE, Gubiyappa KS, et al. Alteration of glucose lowering effect of glibenclamide on single and multiple treatments with fenofibrate in experimental rats and rabbit models. *Journal of Basic and Clinical Pharmacology*. 2014;5: 62-67.
3. Tiwari J, Gupta G, de Jesus Andreoli Pinto T, et al. Role of microRNAs (miRNAs) in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Panminerva Medica*. 2018; 60(1): 25-28

4. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Temd Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2020. (22/05/2022 tarihinde <http://www.temd.org.tr> adresinden ulaşılmıştır).
5. Demirbilek H. Tip 1 Diyabet Patofizyoloji ve Klinik. Aycan Z (ed.) *Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı Ve Tedavi Rehberi* içinde. Ankara: Buluş Matbaacılık; 2018. p. 13-20.
6. Savaş HB, Gültekin F. İnsülin direnci ve klinik önemi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2017;24(3): 116-125.
7. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, OKeefe JH, et al. Postprandial insulin assay as the earliest biomarker for diagnosing pre-diabetes, type 2 diabetes and increased cardiovascular risk. *Open Heart*. 2017; 4(2): e000656. doi: 10.1136/openhrt-2017-000656
8. Erion K, Corkey BE. β -Cell failure or β -cell abuse?. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9: 532.
9. Kolterman O, Gray R, Griffin J, et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*. 1981;68(4): 957-969.
10. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*. 2018;98(4): 2133-2223. doi:10.1152/physrev.00063.2017.
11. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4): 773-795. doi: 10.2337/db09-9028.
12. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Temel Patoloji. (Uğur ÇEVİKBAŞ, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. p. 642.
13. David GG, Shoback D. *Greenspan's Lange Temel ve Klinik Endokrinoloji*. (Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ, Cev. Ed.). İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009. p. 660-667.
14. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(10): 2461-2474.
15. Robertson RP, Harmon J, Tran POT, et al. β -Cell Glucose Toxicity, Lipotoxicity, and Chronic Oxidative Stress in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2004;53(1): 119-124.
16. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *European Journal of Clinical Investigation*. 2002;32: 14-23.
17. Mortensen K, Christensen LL, Holst JJ, et al. GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regulatory Peptides*. 2003;114: 189-196.
18. Parker HE, Reimann F, Gribble FM. Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2010;5(12): e1. doi: 10.1017/S146239940900132X.
19. Brubaker PL. The glucagon-like peptides: pleiotropic regulators of nutrient homeostasis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1070: 10-26.
20. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001;50: 609-613.
21. Vollmer K, Holst JJ, Baller B, et al. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes*. 2008; 57: 678-687.
22. Jones IR, Owens DR, Luzio S, et al. The glucose dependent insulinotropic polypeptide response to oral glucose and mixed meals is increased in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1989; 32: 668-677.
23. Meier JJ, Hucking K, Holst JJ, et al. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001; 50: 2497- 2504.

24. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2008; 34: 65-72.
25. Cernea, S. The role of incretin therapy at different stages of diabetes. *The Review of Diabetic Studies*. 2011;8(3): 323.
26. Meier JJ, Nauck MA. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired betacell function?. *Diabetes*. 2010;59: 1117-1125.
27. Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state?. *Diabetes*. 2007;56: 1951-1959.
28. Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. Manhattan: McGraw-Hill Education; 2015.
29. Matsuda M, DeFronzo RA, Glass L, et al. Glucagon dose response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. *Metabolism*. 2002;51: 1111– 1119.
30. Unger RH, Aguilar-Parada E, Muller WA, et al. Studies of pancreatic α -cell function in normal and diabetic subjects. *Journal of Clinical Investigation*. 1970;49: 837– 848.
31. Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, et al. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes*. 1987;36: 274– 283.
32. Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, Toschi E, et al. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes*. 2000;49: 1367– 1373.
33. Clore JN, Stillman J, Sugerman H. Glucose-6-phosphatase flux in vitro is increased in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49: 969– 974.
34. Smith SR. Obesity: The endokrinology of obesity. *Endokrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1996;25: 921-942.
35. Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2018 ; 1(25): 771-782.
36. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, et al. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;95: 158-166.
37. Özdoğan E, Özdoğan O, Altunoglu EG, et al. Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin Hba1c ve Obezite ile İlişkisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tip Bülteni*. 2015;49(4): 248.