

# Tip 2 Diyabet İçin Tıpta Yeni Görüşler

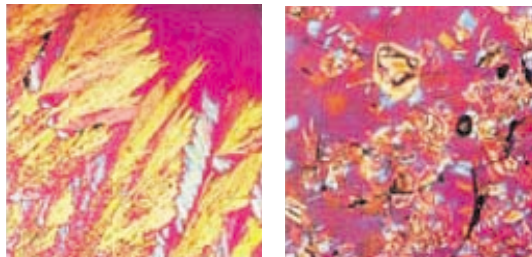
Araştırmacılar “tip 2 diyabet” konusundaki eski dogmaları bir kenara bırakarak, bu sık görülen hastalıkla ilgili birçok yeni buluş yaptılar. Öyle ki bu hastalık hakkında 10 yıl önce doğru olduğu sanılan hemen herşeyin yanlış olduğu anlaşıldı.

Tip 2 diyabet dünyada en sık görülen metabolik hastalık. Araştırmacılar 30 yıldır bu hastalığı inceleyen bir çıkmaz sokaktan ötekine dalıp duruyorlardı. Tip 2 diyabet dünyada 250 milyon kişide mevcut ve erişkinlerde körlüğün, böbrek yetmezliğinin ve bacak kesilmesinin başta gelen nedenlerinden. Diyabet üzerinde araştırma yapanlar, biyokimyasal ve genetik yöntemler kullanarak, bu hastalığın özünde yatan hücreiçi sinyali keşfettiler.

Bu son araştırmalar sonucu son 10 yıla ait dogmaların birçoğunun yanlış olduğu anlaşıldı. Tip 2 diyabetteki temel bozukluk vücudun insüline dirençli oluşudur. İnsüline dirençten şunu anlamalıyız: kandaki insülin düzeyi normal ve hatta normalden yüksek olmasına karşın kan glukoz düzeyi normalin üstündedir. Geçmiş yıllarda araştırmacılar insüline direnci basit bir nedene bağladılar: insülin almaçlarında bozukluk. Bu bozukluk sonucu insülin kendi almaçlarına yapışamıyor ve kanda yüksek olmasına karşın etki gösteremiyordu. Ne var ki, 10 yıllık araştırmalar sonucu bu hastalıkla insülin almaçları arasında bir ilişki saptanamadı; tip 2 diyabette ancak %5 olguda nadir bir mütasyon sonucu insülin almaçlarının bozulduğu anlaşıldı. Boston’daki Joslin Diyabet Merkezi’nden Dr. Morris White şöyle diyor: “Son 10 yılda, tip 2 diyabet hakkında doğru bildiğimiz

herşeyin yanlış olduğu anlaşıldı. Biz tip 2 diyabetin insülin almaçlarındaki bozukluklara bağlı olduğunu düşünmüştük. Ama gerçek bu değil. İnsüline karşı direncin rol oynadığı kanısındaydık; bu da doğru çıkmadı. Hastalanan başlıca dokuların kas ve yağ olduğunu kabul etmiştik; bunun da yanlış olduğu anlaşıldı”.

Şimdi araştırmacılar daha karmaşık bir açıklama üzerinde duruyorlar. Son aylarda birçok araştırma grubu şu gerçeği ortaya koydu: tip 2 diyabet, insülin salgılanmasıyla insüline yanıt arasındaki çok nazik dengenin bozulması sonucu oluşuyor. İlk olarak kas, yağ ve karaciğer, yemeklerden sonra pankreas tarafından salgılanan insülin hormonuna karşı tam yanıt veremez olurlar. Bu insülin direncinin özünde birbirleriyle ilgili en az iki hücreiçi olay bulunur. İnsülin normalde hücrelere glukozu kandan almaları ve kimyasal enerji depolarına dönüştürmeleri emrini verir. İnsüline direnç arttıkça pankreas daha fazla insülin yapmaya başlar. Fakat bazı insanlarda bu geçici olanak durum ikinci bir olumsuzluk başlatır: pankreasın insülin yapıcı hücreleri yorulur ve daha az insülin yapmaya başlar. Araştırmacılar bu son olayı yeni yeni keşfetmişlerdir. White şöyle diyor: “Vücut insülin etkisiyle insülin salgısı arasındaki ince ayarı yapamadığı an, tip 2 diyabet hastalığı başlar”.



Solda sofra şekeri, sağda glikoz parçacığı

Eğer bu görüşler kesinleşirse, çok sayıda tip 2 diyabetin seyri değiştirilebilecek. Columbia Üniversitesi diyabet araştırma servisi başkanı Domenico Accili şöyle diyor: “Önümüzdeki 5 yılda tip 2 diyabet tedavisi tamamen değişebilir”.

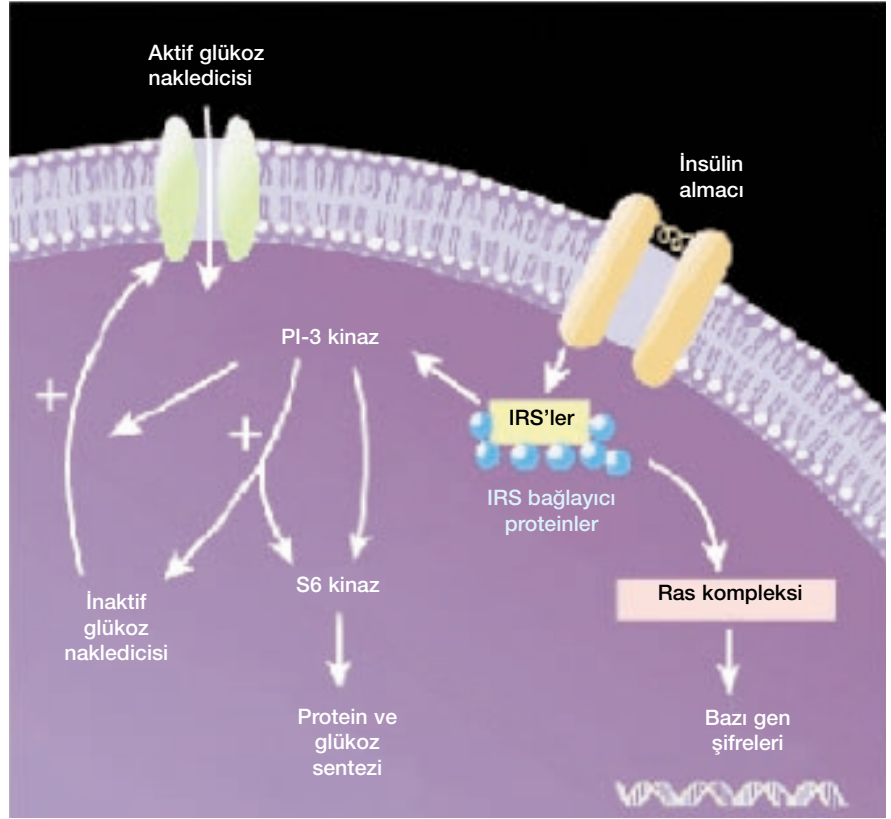
Fakat herkes böyle düşünmüyor. Bu yeni buluşların çoğu farelerde yapıldı. Ne yazık ki insanlarda tip 2 diyabetin genetiği hayvanlardaki gibi olmak zorunda değil. 10 yıldan fazladır insanlarda tip 2 diyabet üzerinde çalışmakta olan Chicago Üniversitesi genetikçilerinden Graeme Bell, bu yeni buluşları şüpheyle karşılıyor. Bell, tip 2 diyabette birkaç biyokimyasal yolun rol oynadığının kanıtlanacağı kanısında; fakat onların bugün bulunanlar olmadığını düşünüyor ve şöyle diyor: “Bu hastalığın nedenini bulmak için hâlâ çok çalışmamız gerekiyor”.

Tip 2 diyabet üzerindeki görüşlerin değişmeye başlaması 1990’lı yılların ortalarında başladı. Bu tarihlerde insülin almaçlarının bir çıkmaz sokak olduğu anlaşılmıştı. Dikkatler insülinin kendi almacına bağlanmasından sonra etkinleşen hücreiçi sinyallere çevrildi. İlk buluşlardan bazıları White ve arkadaşlarının farelerde kalıtsal glukoz metabolizmasını incelemeleri sırasında yapıldı. İnsülin kendi almacına bağlanınca hücre içinde IRS-1 ve IRS-2 adlı iki protein oluşuyor ve bunlar diğer bir çok hücreiçi protein için dok görevi yapıyor. Bu proteinlerin bir araya gelmesiyle oluşan moleküler kompleks, glukoz taşıyıcısını görev çağırıyor ve taşıyıcı, glukozu hücre içine sokuyor. IRS’e bağlı kompleks, Ras kompleksi denilen ikinci bir yolu etkinleştiriyor ve bu yol hücrede gen etkisini tetikliyor. Ras yolu üzerinde az çalışıldı.

White bu iki proteinin görevlerinin kısmen çakıştığını söylemekle beraber şunu da ekliyor: Gerek kendi deneyleri, gerekse Joslin Diyabet Merkezi başkanı C. Ronald Kahn'ın ve hücre biyoloğu Accilli'nin deneyleri şunu göstermiştir: IRS-1 daha çok kas ve yağ dokusunun, IRS-2 ayrıca pankreasın insülin salgılamasını artırıyor.

Tip 2 diyabetin sınırlarının anlaşılmasında doku özgünlüğü önemli rol oynar. Kahn, White ve Accilli'nin doku özgünlüğü Tip 2 diyabet hakkında yeni görüşleri benimseyenler bile bir zafer ilân etmek için zamanın erken olduğu görüşündeler. Joslin Kliniği'nin kıdemli araştırmacılarından S. Shoelson şöyle diyor: "Bu hastalıkta rol oynayan birçok temel biyokimyasal yol bulunduğumuza inanıyorum; fakat bu yolların neden gereği gibi çalışmadıklarının nedenlerini bilmiyoruz. Bilmecenin en önemli parçası henüz kayıp" Journal of Clinical Investigation'ın Ocak 2000 sayısında yayımlanan bir makale. Bu makaleye göre tip 2 diyabetin oluşmasında karaciğer çok önemli bir rol oynuyor. Kahn bunu şöyle açıklıyor: "Çoğumuza tip 2 diyabetin oluşması için hem kasda, hem de karaciğerde insüline direnç oluşmalıdır. Tip 2 diyabetin oluşması için insülin düzenleyici sistem bir çok noktada bozulmalıdır".

Fare deneyleri de tip 2 diyabetin oluşmasında pankreasın insülin salgısının önemini ortaya koydu. White gösterdi ki pankreas başlangıçta insülin direncini aşırı insülin salgılayarak yenmek ister; fakat bu çaba sonucu pankreasın insülin yapıcı beta hücreleri ölür ve tam bir diyabet başlar. İnsülin salgısının azalışı IRS-2 sinyal yolundaki bir bozukluktan olabilir. Nature dergisinin Eylül 1999 sayısında yayımlanan makalesinde White şu görüşü ileri sürüyor: insülinin kendisi,  $\beta$  hücrelerini uyararak kendi salgısını kendi artırır; bu geri kontrol ancak IRS-2 varsa olasıdır. White'a göre pankreastan insülin salgılanmasının durumu, IRS-2 sinyalinin bilinmeyen bir nedenle aksamasına bağlı olabilir. Accilli bunun çok ilginç bir sonuç olduğunu, insülin direnciyle insülin salgısı arasında biyokimya-



#### İnsülin kontrol yolları

İnsülin almaç hücre zarında tirozin kinaz adlı bir enzimdir. Bu enzim hücre zarının iç yüzünde bulunan IRS-1 ve IRS-2 adlı proteinlere fosfat grupları ekler. Bu proteinler fosforlanınca, insülin uyarısını iki büyük hücre içi metabolizma yoluna ileten diğer sinyal proteinlerine dok görevi yapar. Bu yollardan biri, Ras gen kopyalama kompleksini uyarır; bu yol, henüz ayrıntıları bilinmeyen bir geni etkinleştirir. Diğer yol fosfatidik inozitol 3-kinazı (PI 3-kinaz) etkinleştirir. Bu son enzim bir çok proteini, bu arada glüközü hücre içine taşıyan proteini fosforlayarak etkinleştirir.

sal bir ilişki olduğunun ortaya koyduğunu söylüyor.

Aynı sinyal yolu yağ metabolizmasını da etkiler ve bu, tip 2 diyabetin şişmanlıkla beraber görülmesini açıklayabilir. Tip 2 diyabetli hastalarda serum yağ asitleri sıklıkla yükselmiştir. Yale Üniversitesinden klinik fizyolog G. Shulman canlı insan ve fare kaslarında nükleer manyetik rezonans ile yaptığı çalışmalarda, plazma serbest yağ asitleri artışının IRS-1 sinyal yolunu keserek hücrelerin glüköz alımını azalttığını gösterdi. Shulman'a göre karaciğerde ve kaslarda hücre içi yağ asitlerinin artışı, IRS-1 ve IRS-2'yi azaltarak dokularda insülin direncine neden olur. IRS-2'nin azalışı insülin salgısının azalışına da yolaçabilir.

Araştırmacıları şaşırtan şey şudur: genetikçiler diyabetlilerde IRS genlerinde mutasyon bulamamışlardır. "Böyle bir mutasyonu bulmak zor olacaktır" diyor Chicago'dan Bell "Bu gibi mutasyonlar bulunsa

bile bunlar bir proteinin tam kaybına değil, görevinin değişmesine neden olacaklardır. Fakat insülinin şeker metabolizmasını düzenlemesi o kadar duyarlı ayarlanmıştır ki bir iki küçük mutasyon bile, uygun çevre şartlarında, örneğin aşırı yağlı Amerikan diyetinde, diyabete yol açabilecekler".

Bu yeni buluşlar tip 2 diyabette yeni ilâçların kullanılmasına yolaçacaktır. İlaç firmaları bu yeni bilgilerin ışığında tip 2 diyabet için yeni ilâçlar araştırmaya başlamışlardır. Bu ilâçlar insülin sinyal yollarını uyaracak ve insülin direncini yokedecektir. İnsülin almaçını değiştirerek ve onun IRS yolunun daha etkili kılmasını sağlayacak bir enzim üzerinde çalışılmaktadır. Accilli'ye göre gelecekte tip 2 diyabetin alt tipleri ayırtedilebilecek ve her tip için ona uygun ilâçlar bulunacaktır.

Alper, J., "New Insights Into Type 2 Diabetes" Science, 7 Temmuz 2000 Çeviri S. Alsan