

Diyabet ve Diyabete Bağlı Fizyolojik ve Farmakokinetik Değişiklikler

Tuğba Gülsün*, Selma Şahin*^o

Gönderilme: 03 Şubat 2017

Revizyon: 23 Mart 2017

Kabul: 24 Mart 2017

Özet

Ölüme neden olan hastalıklar arasında ilk beş sırada yer alan diyabet; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluk ile karakterize olan kronik kompleks metabolik bir hastalıktır. Diyabet Tip 1, Tip 2, diyabetin diğer spesifik türleri ve gestasyonel diyabet olarak sınıflandırılmaktadır. Diyabette, insülin salınımının azalması ve karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar sonucunda akut veya kronik komplikasyonlar görülmektedir. Ayrıca diyabette ilaç metabolize eden enzimlerin ve ilaçların taşınmasından sorumlu olan absorptif ve eksorptif taşıyıcıların düzeylerinde diyabete bağlı değişiklikler olması nedeniyle ilaçların hem farmakokinetik hem de farmakodinamik özelliklerinde değişiklikler olabilmektedir. Diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler; pankreastan insülin salımını artıranlar, insülin duyarlılığını artıranlar ve glikoz emilimini azaltanlar olarak üç sınıfta toplanmaktadır. Dünya nüfusunun artması, yaşlanma, kentleşme, obezite sıklığı ve fiziksel hareketsizlik gibi nedenlerden dolayı diyabette gözlenen artış nedeniyle diyabet tüm dünyada öncelikli araştırma alanlarına girmiştir. Bu derlemede diyabetin sınıflandırılması, prevalansı, komplikasyonları, tedavisi, deneysel diyabet geliştirilmesi ve diyabette enzim ve taşıyıcı seviyelerindeki değişiklikler üzerinde odaklanılmıştır.

Anahtar kelimeler: Diyabet, oral terapi, komplikasyonlar, prevalans, enzim ve taşıyıcı proteinler

¹ Hacettepe University Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Technology, Sıhhiye, Turkey

^o Yazışma Yapılacak Yazar: e-posta: sahin.selma@gmail.com

Abstract

Diabetes and Diabetes Associated Physiologic and Pharmacokinetic Changes

Diabetes which is among the top five diseases causing death, is a chronic complex metabolic disease characterized by impaired carbohydrate, fat and protein metabolism. Diabetes is classified as Type 1, Type 2, other specific types of diabetes and gestational diabetes. Acute or chronic complications are seen in diabetes as a result of decreased insulin release and disorders in carbohydrate, fat and protein metabolism. In addition, both pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs may alter due to changes in the levels of drug metabolizing enzymes and absorptive and efflux transporters responsible for drug transport. Oral antidiabetics used in the treatment of diabetes are collected in three groups; increasing insulin secretion from pancreas, increasing insulin sensitivity, and decreasing glucose absorption. Diabetes has entered into priority research areas all over the world due to the observed increase in diabetes such reasons as increase in world population, aging, urbanization, obesity frequency and physical inactivity. In this review, it was focused on the definition, classification, prevalence, complications, treatment of diabetes and development of experimental diabetes, and changes in the enzymes and transporters levels.

Keywords: Diabetes, oral therapy, complications, prevalence, enzymes and transporters

1. Giriş

Akut ve kronik komplikasyonları ile ölüme neden olabilen diyabet (Diabetes Mellitus, şeker hastalığı) günümüzde birçok ülkede önemli bir sağlık problemidir [1]. Diyabet genetik faktörler, şişmanlık, stres, yüksek tansiyon gibi nedenlerden dolayı oluşmakta ve insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisinde de oluşan bir hasar sonucu ortaya çıkan bir metabolizma bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. İnsülin eksikliği de karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar sonucunda kronik hiperglisemiye neden olmaktadır [2]. Dünya nüfusunun önemli bir kısmını etkileyen diyabet yüksek kan glikoz düzeyleri ile seyreden, karmaşık metabolik bir hastalıktır [3].

Bu derlemede prevalansı her geçen yıl hızla artan, dünyadaki ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda olan, ciddi ve uzun süreli komplikasyonlara neden olan diyabetin, sınıflandırılması, prevalansı, komplikasyonları, tedavisi, deneysel diyabet geliştirilmesi ve diyabette enzim ve taşıyıcı seviyelerindeki değişiklikler ile ilgili bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

2. Diyabet

2.1. Diyabetin Tarihçesi

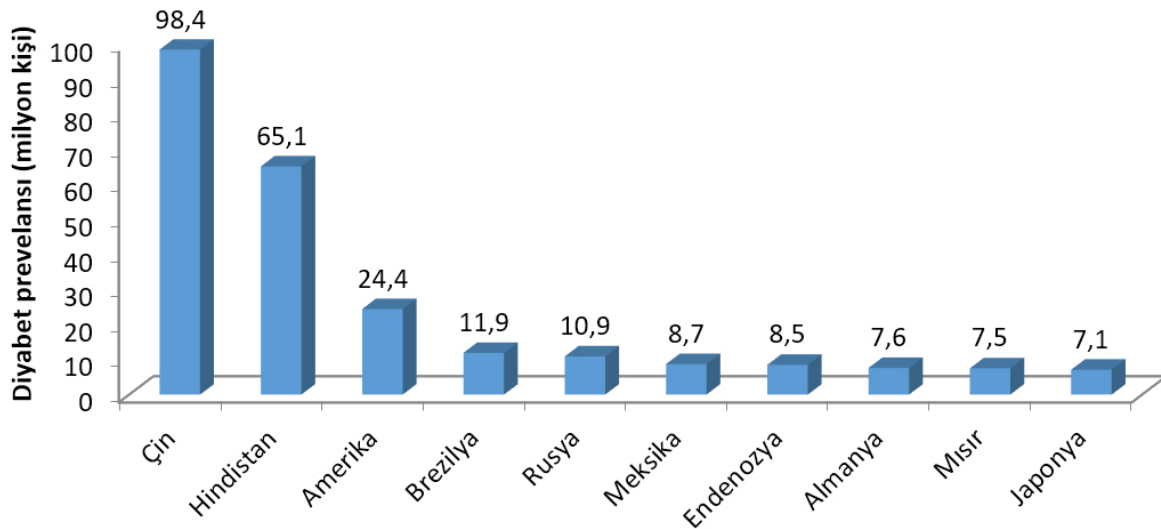
Diyabet eski çağlardan beri bilinmekte olup ilk olarak M.Ö. 1552 yılında çok idrara çıkma belirtileri ile bu hastalıktan bahsedilmiştir. Diyabet kelimesi ilk olarak Arateus tarafından M.S. ikinci yüzyılda kullanılmıştır [4]. 1764 yılında ise, Thomas Wills tarafından mellitus (bal tadı

anlamında) kelimesi diyabetin sonuna eklenmiştir. 1776'da Dobson isimli bir araştırmacı diyabet hastalarının kanında ve idrarında normalden fazla miktarda şeker olduğunu tespit etmiştir [5]. 1921 yılında Frederick Banting ve Charles Best tarafından insülinin sentezlenmesiyle diyabet tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu bilim adamları 1923 yılında insülini keşfettikleri için Nobel ödülüne layık görülmüşlerdir [6].

2.2. Diyabet Prevelansı (Görülme Sıklığı)

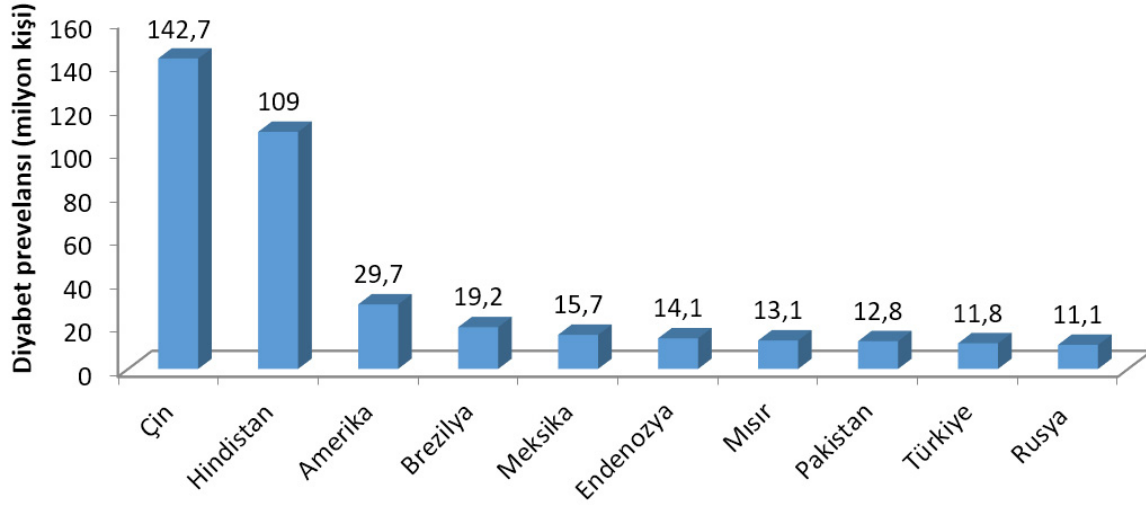
Dünya nüfusunun artması, yaşlanma, kentleşme, obezite sıklığı ve fiziksel hareketsizlik gibi nedenlerden dolayı diyabetli insan sayısı her geçen gün artmaktadır [7]. Dünya Sağlık Örgütü, diyabet prevalansının gelecek 20 yıl içinde iki katına çıkacağını öngörmektedir. Tüm dünyada, 2013 yılında toplam 381 milyon diyabet hastası olduğu bildirilmiştir (Şekil 1a, [8]). Diyabet, dünyada ölüme neden olan hastalıklar arasında ilk beş sırada yer almaktadır. 2014 yılında Tip 2 diyabet nedeniyle 4.9 milyon kişi ölürken bu rakam her geçen yıl artmaktadır. Çağın yeni vebası olarak görülen diyabet ile ilgili araştırma sonuçlarına göre tüm dünyada 2014 yılında 387 milyon diyabet hastası bulunurken bu sayının 2035 yılında ise 592 milyona çıkacağı öngörülmektedir ([9], Şekil 1b). Bu sayının %90-95'ini ise insüline bağımlı olmayan Tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktadır [7, 10]. Ayrıca, diyabete bağlı komplikasyonların bireye ve topluma getirdiği doğrudan (tedavi) ve dolaylı (sakatlık, iş kaybı, erken ölüm) maliyet oldukça fazladır. Çeşitli ülkelerde toplam sağlık hizmeti harcamalarının %3-12'sini diyabet giderleri oluşturmaktadır [11]. 2013 yılı Sosyal Güvenlik Kurumu verilerine göre Türkiye'de diyabet hastası yaklaşık 2.5 milyon kişi bulunmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 21. Dünya Diyabet Kongresi'nde, 2011 yılında Türkiye'de yıllık Tip 2 diyabetin doğrudan maliyeti 12.810.623.435 TL olarak belirtilmiştir. Dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı oranlarda görülen diyabet 1990'li yıllarda Türkiye'de nüfusun % 1-2'sinde görüldüğü rapor edilirken 2035 yılında bu rakamın yüzdesinin artacağı öngörülmektedir (Şekil 1b, [12]). Bu nedenlerle, diyabet tüm dünyada öncelikli araştırma alanlarına girmiştir ve bu hastalıkla ilgili çalışmalar giderek artan bir önem kazanmıştır.

A



Şekil 1A. 2013 yılında diyabet prevalansı en yüksek 10 ülke [13] (A); 2035 yılında diyabet prevalansı en yüksek olması öngörülen 10 ülke [13] (B).

B



Şekil 1B. 2035 yılında diyabet prevalansı en yüksek olması öngörülen 10 ülke [13].

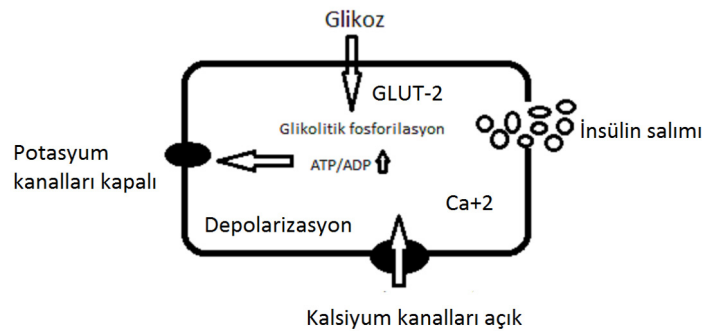
2.3. Diyabet ve Pankreas

Kan şekerinin düzenlenmesi pek çok sayıda kimyasal madde ve hormonun karmaşık etkileşimi sonucunda sağlamaktadır. Şeker metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan en önemli hormon pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonudur. Pankreas karın boşluğunda yer alan sindirim enzimlerini ve hormonları üreten ekzokrin ve endokrin dokulardan oluşmuş 2. ve 3. lomber vertebralar hizasında bulunan 15-25 cm uzunluğunda, yaklaşık 55-100 g ağırlığında bir organdır. Pankreas baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç bölgeye ayrılmaktadır. Gastrointestinal kanalın duodenal kıvrımının iç kısmında yer alan şişkin sağ ucu baş, omurga ile onun önünde yerleşik bulunan, kan damarlarının üstünde uzunlamasına yer alan ve daha dar olan orta bölüm gövde, ince uzun olan ve dalağa kadar uzanan son bölüm ise kuyruk olarak adlandırılmaktadır [14]. Pankreas; ince, gevşek bir bağ dokusu kılıfı ile sarıdır. Bağ dokusunun dış tabakası pankreas lob ve lobüllere ayırır. Lobüller arasında kanallar, kan damarları ve sinirler bulunmaktadır. Pankreasa ait asinüsler ve kanallar endodermden; bağ doku yapısındaki kılıf, interlobüler septa ve kan damarları ise mezodermden köken almaktadır [15].

Pankreasın ekzokrin bölümü saf seröz asinüslerden oluşmuştur ve sindirim enzimlerini (amilaz, lipaz, proteaz gibi) salgılamaktadır. Bu enzimler bir kanal aracılığıyla duodenuma dökülür. Pankreasın endokrin bölümü ise ekzokrin parenkimada düzensiz olarak dağılmış hücre toplulukları olan Langerhans adacıklarından oluşmuştur. Langerhans adacıklarında dört farklı hücre tipi (alfa, beta, delta, F) bulunmaktadır ve karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen hormonları salgılamaktadır. Alfa hücreleri glukagon, beta hücreleri insülin, delta hücreleri somatostatin, F tipi hücreler ise pankreatik polipeptid hormonunu salgılamaktadır. Glukagon, kandaki düşük glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak salgılanırken insülin, kandaki yüksek glikoz konsantrasyonuna yanıt olarak salgılanmaktadır. Somatostatin, insülin ve glukagon salınmasını parakrin bir şekilde inhibe etmektedir. Bunun yanı sıra ekzokrin pankreas enzimlerinin salınmasını, mide pariyetal hücrelerinden HCl salınmasını, enteroendokrin hücrelerden gastrin salınmasını, safra kesesinin kasılmasını inhibe etmektedir. Pankreatik polipeptid hormonu pankreas ve safra kesesi salgılarını azaltan bir hormondur [16].

İnsülin, pankreastaki Langerhans adacıklarından salgılanan, molekül ağırlığı 5.8 kilodalton olan, kimyasal olarak birbirine disülfid köprüleriyle bağlanmış iki polipeptid zinciri ve 51 aminoasitten oluşan ayrıca vücuttaki karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan anabolik bir hormondur. İnsülin ilk defa 1921 yılında Banting ve Best tarafından pankreastan izole edilerek diyabet tedavisinde kullanılmıştır [17]. Kanda serbest halde bulunan insülinin plazmadaki yarılanma ömrü çok kısadır (yaklaşık 6 dakika). Genellikle karaciğer ve böbreklerde parçalanıp, 10-15 dakika içinde plazmadan tamamen uzaklaştırılmaktadır [18].

Beslenme sonucunda karbonhidrat, protein, yağ kendilerini oluşturan en küçük birimlere ayrılarak kana geçer ve vücudun bütün hücrelerine dağılırlar. Karbonhidratların en küçük birimi glikoz olup bunun önemli bir kısmı glikojene dönüşerek karaciğerde ve kaslarda depolanır. Vücut yemek aralarında enerjisini bu depolardan sağlar. Glikojen glikoza parçalanarak gastrointestinal kanal lümeninden enterositlere taşınır, daha sonra kan damarlarının içine alınır ve buradan da hücrelere gönderilir. İnsülin vücutta karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını düzenlemektedir. Karbonhidrat metabolizmasında insülin glikozun hücre içerisine alınmasında görev almaktadır. Pankreastaki beta hücrelerinden insülin salgılanması, kan glikoz düzeyinin yükselmesi ile tetiklenmektedir. GLUT2 taşıyıcısı tarafından glikoz alımının başlaması glikozun glikolitik fosforilasyonu ATP/ADP oranının yükselmesine neden olurken bu yükselme membranı depolarize eden potasyum kanallarını inaktive etmektedir. Kalsiyum kanalları açılarak kalsiyum iyonları hücre içine girmektedir. Kalsiyum düzeyinin yükselişini takiben insülin depo granüllerinden salınmaktadır (Şekil 2). Glikozun glikojene çevrilmesinde rol oynayan glikokinaz enzimi karaciğer tarafından üretilmektedir ve insülini kontrol altına almaktadır. Pankreas yeteri kadar insülin hormonu salgılayamıyorsa, karaciğer, kandaki insülin miktarının azalmasına paralel olarak yeteri kadar glikokinaz enzimi üretemez. Glikokinaz enzimi ise glikoz moleküllerine müdahale edemeyince glikoz moleküllerinin kandaki miktarı hızla artmaya başlar ve neticede diyabet ortaya çıkar. Yağ metabolizmasında ise insülin trigliseritlerin serbest yağ asitlerine hidrolizini sağlayan lipoprotein lipazı inhibe etmektedir. Ayrıca yağ dokusu ve karaciğer hücrelerinde trigliserit sentezini ve depolanmasını artırmaktadır. İnsülin aminoasitlerin hücre içine alımını artırırken proteinlerin yıkımını ise azaltmaktadır. Ayrıca alin, lösin, izölösin, tirozin, fenilalanin gibi aminoasitlerin hücre içine alınmasını hızlandırmaktadır. Diğer yandan, bazı iyonların (K^+ , Mg^{++} ve fosfat gibi) hücre içine alımını hızlandırmaktadır. Daha uzun vadede insülin seçilmiş DNA genetik sekanslarının transkripsiyon hızını artırmaktadır. Böylelikle, RNA miktarı ve protein sentezi artmaktadır [19].



Şekil 2. Pankreasın beta hücreleri tarafından insülin salgılanması ve glikoz stimülasyonunun temel mekanizmaları [19].

2.4. Diyabetin Sınıflandırılması

Amerika Diyabet Derneği (American Diabetes Association®) etiyolojinin ön plana çıkarıldığı ve halen kullanılan yeni bir sınıflandırma yapmıştır. Bu sınıflandırmada diyabet Tip 1, Tip 2, Diyabetin diğer spesifik türleri, gestasyonel diyabet olarak kategorize edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise Tip 1 (İnsüline bağımlı diyabet, Juvenil diyabet), Tip 2 (İnsüline bağımlı olmayan diyabet) ve gestasyonel diyabet olarak üç sınıfa ayırmaktadır.

Tip 1 diyabette vücut, bağışıklık sistemindeki hatadan dolayı antikorlar üretmekte, bunlar ise pankreasın insülin üreten hücrelerini yok etmektedirler. Böylece vücutta insülin üreten tek hücre olan beta hücreleri tükenir ve karbonhidrat metabolizması için gerekli olan insülin üretilemez. Tip 1 diyabet bu nedenle insüline bağımlı diyabet olarak da bilinir. Pankreastan insülin sentezi ve salımı ya yoktur ya da yok denecek kadar azdır. Bu tip diyabeti olan hastalar mutlaka dışarıdan insülin almak zorundadırlar. Daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Diyabetli tüm bireylerin yaklaşık %5-10'u Tip 1 diyabetli hastalardır. Tip 1 diyabetlilerin %75'inde hastalık 15 yaşından önce başlamaktadır [20, 21]. DSÖ ve IDF'nin verilerine göre tüm yaş gruplarında toplam olarak 4.9 milyon civarında Tip 1 diyabetli hasta bulunduğu ve prevalansın ise %0.09 olduğu bildirilmiştir [11].

Tip 2 diyabet ise insülinin etkisine karşı direnç gelişmesi ya da insülin duyarlılığının azalması ile insülin sentezi ve salgılanmasının azalması ya da bazen tamamen ortadan kalkması ile ortaya çıkan bir hastalıktır [22]. İnsüline bağımlı olmayan diyabet veya erişkin diyabet olarak da adlandırılmaktadır. Erişkin diyabet denilmesinin sebebi, genellikle 40 yaşından sonra görülmesidir. Fakat son yıllarda yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olarak (özellikle obezitenin görülme sıklığının artmasıyla ilişkili olarak) çocuk ve gençlerde de görülmeye başlamıştır. Diyabetli hastaların ~% 90-95'i Tip 2 diyabete sahiptir. İnsülin direnci, insüline karşı biyolojik yanıtın bozulmasıdır. İnsülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek glikoz üretimini baskılayarak aynı zamanda glikozun kas ve yağ dokusuna alınımını ve burada enerji kaynağı olarak biriktirilmesini sağlar. İnsülin direnci olan hastalarda, kan glikozunun kas, yağ ve karaciğer hücrelerine girmesi zorlaşmıştır. Bu nedenle kanda glikoz artar ve hiperglisemi oluşur. Bu durumda pankreas hiperglisemiyi azaltmak için daha çok insülin üretmeye ve normalden daha fazla çalışmaya başlar. En sonunda ise pankreastaki beta hücreleri yeterli insülin sağlama yeteneğini kaybeder ve insülinin vücutta tam olarak kullanılmamasına insülin direnci denir. Bunu takiben diyabet gelişir [23]. Tip 1 ve Tip 2 diyabetin genel özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Tip 1 ve Tip 2 diyabetin genel özelliklerinin karşılaştırılması [24-29].

<i>Özellik</i>	<i>Tip 1</i>	<i>Tip 2</i>
Başlangıç yaşı	En sık 30 yaşın altında (genellikle çocukluk çağında)	En sık 30 yaşın üstünde (genellikle yetişkinlerde)
Bağımlılık	İnsüline bağımlı	İnsülininden bağımsız
Başlangıç	Hızlı (haftalar)	Yavaş (yıllar)
Etkileyen Faktörler	Genetik, çevresel ve otoimmün faktörler	Genetik, sağlıksız beslenme, hareketsizlik ve çevresel faktörler
Obezite ile ilişkisi	Yok	Var
Korunma	Yok	Egzersiz ve diyet
Tedavi	İnsülin	Diyet, egzersiz, kilo kaybı, oral antidiyabetikler veya insülin
Diyabet komplikasyonları	Var	Var

Gestasyonel diyabet hamileliğe bağlı diyabettir [30, 31]. İlk gebelik sırasında tespit edilir ve çeşitli derecelerde glikoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Belirtileri genelde Tip 2 diyabete benzer, doğumdan sonra genellikle düzelir; ancak hamile değilken de diyabet gelişimi için yüksek risk taşırlar [32, 33]. Diyabetin diğer spesifik türleri ise nadir görülürler ve spesifik bir bozukluk nedeniyle oluşan hiperglisemi türlerini içermektedir. Bunlar, aşağıdaki şekilde sıralanabilir [34].

1. β hücrelerinin fonksiyonun genetik hasarı (Kromozom 12, HNF-1 α (MODY3), Kromozom 7, glikokinaz (MODY2), Kromozom 20, HNF-4 α (MODY1), Kromozom 13, insulin düzenleyici faktör-1 (IPF-1; MODY4), Kromozom 17, HNF-1 (MODY5), Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6), Mitokondriyal DNA ve diğerleri)
2. İnsülin aktivitesinde genetik hasarlar (Tip A insülin direnci, Leprechaunizm, Rabson-Mendenhall sendromu, Lipoatropik diyabet ve diğerleri)
3. Ekzokrin pankreas hastalıkları (pankreatit, pankreotektomi, neoplazi, kistik fibrozis, hemokratozis ve diğerleri)
4. Endokrinopatiler (Akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromaitoma, hipertirodizm, somatostatinoma, aldosteronoma ve diğerleri)
5. İlaçlar veya kimyasallar (Glukokortikoidler, tiazidler, nikotinik asit, vakor, pentamidin, tiroid hormonu, diazoksid, dilantin, β -adrenerjik agonistler, α -interferon ve diğerleri)
6. Enfeksiyonlar (Konjenital kızamık, Sitomegalovirüs ve diğerleri)
7. İmmün aracılıklı diyabetin sık olmayan formları (Stiffman Sendromu, Anti insülin reseptör antikorları ve diğerleri)
8. Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar (Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu, Prader-Willi sendromu ve diğerleri).

2.5. Diyabetin Tanısı ve Komplikasyonları

Diyabetin belirtileri; kilo kaybı, yorgunluk, poliüri, polidipsi, polifaji, ketoasidoz ve pruritis olarak sıralanabilir [35]. Diyabette glikoz üretimi hızlandığından veya düzensizleştiğinden glikonejenaz sırasında proteinler aminoasitlere dönüştüğünden kilo kaybı görülmektedir. Glikozun böbrek reabsorpsiyon eşliğini aşması ile glikozüri başlar ve glikoz ile birlikte fazla miktarda su ve elektrolitte atılmaktadır. Bunun sonucu olarak, diyabetlilerde poliüri (aşırı idrara çıkma) ve dehidratasyon gelişmektedir. Su kaybı aynı zamanda polidipsi (aşırı su içme)'ye yol açmaktadır. Sonuçta bu kişilerde oluşan hiperglisemiye bağlı olarak poliüri, polidipsi, doku yıkımına bağlı olarak polifajiye rağmen kilo kaybı, halsizlik, ketozise bağlı kusma ve karın ağrısı gibi bulgular görülmektedir [36]. Ayrıca, diyabette, insülin salımında azalma sonucunda karbonhidrat, yağ, protein metabolizmalarında bozulmalar ile akut veya kronik komplikasyonlar görülmektedir. Akut komplikasyonları; hipoglisemi, hiperglisemi, ketoasidoz, laktik asidoz, bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Diyabetli hastalarda, zamanın ve metabolik bozulmanın fonksiyonu olarak özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp, kan damarları, ayak, karaciğer gibi çeşitli organlarda uzun süreli ciddi hasar ve fonksiyon bozukluğu oluşmaktadır. Dokularda oluşan hasar veya vasküler hasar; hastalık ilerledikçe retinopati, nöropati, nefropati, kardiyovasküler ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi ciddi diyabetik kronik komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olur [37, 38]. Bu komplikasyonlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Diyabet komplikasyonları [39].

<i>Etkilenen dokular veya organlar</i>	<i>Mekanizma</i>	<i>Komplikasyonlar</i>
Göz	Görmeyi sağlayan sinir tabakası olan retinadaki kılcal damarlar etkilenmektedir.	Diyabetik retinopati
Böbrek	Böbrekteki nefronlar hasar görmektedir. Akut ve zamanla kronik nefropati gelişmektedir.	Diyabetik nefropati
Sinir sistemi	Hiperglisemiye bağlı olarak oluşan metabolik değişiklikler sinir sisteminin çeşitli kısımlarında yapı ve fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır.	Diyabetik nöropati
Ayak	Diyabetlilerde ayak lezyonlarının oluşmasında iskemi ve nöropati önemli rol oynar ve yaşam kalitesini kötüleştiren, ağır iş gücü ve organ kaybına neden olur.	Diyabetik ayak
Deri	Özellikle uzun dönem diyabetlilerde kan akımı azaldığı için deride komplikasyonlar görülmektedir. Diyabetten dolayı iyileşme yavaş olduğundan basit deri hastalıkları daha kompleks hale gelmektedir.	Diyabetin akut metabolik düzensizlikleri ile ilişkili deri hastalıkları, Diyabetin kronik dejeneratif komplikasyonları ile ilişkili deri hastalıkları, Diyabette sık görülen fakat akut metabolik bozukluklar veya kronik dejeneratif komplikasyonlar ile ilişkili olmayan deri hastalıkları, Tedavi komplikasyonlarına bağlı deri hastalıkları
Kardiyovasküler sistem	Yüksek kan şekeri kalp ve kan damarlarında hasara neden olur.	Diyabetik kardiyomyopati
Karaciğer	Özellikle Tip 2 diyabet hastalarda görülen obezite zamanla karaciğer üzerinde hastalıklara neden olmaktadır.	Hepatit, siroz, hepataselüler karsinoma gibi
Gastrointestinal Sistem	Diyabetik otonom nöropatinin bir sonucu olan anormal gastrointestinal hareketlilikten kaynaklanan rahatsızlıklar görülmektedir.	Özofagus dismotilitesi, Gastroözofageal reflü, Erozif özofajit, Gastroparezi

Diyabetin tanısında genellikle açlık plazma glikoz ölçümü veya oral glikoz tolerans testi kullanılmaktadır. Sağlıklı bir insanda kan glikoz düzeyleri, açlık halinde 120 mg/dL, tokluk durumunda 140 mg/dL'nin üzerine çıkmamaktadır (Tablo 3). Ayrıca, oral glikoz tolerans testi, glikolize hemoglobin testi (HbA1c), idrarda şeker aranması, solukta aseton kokusu tayini yapılarak da diyabet teşhis edilebilmektedir [40].

Diyabet tipini belirlemek genellikle tanı anındaki mevcut koşullara bağlıdır ve birçok diyabetik birey kolayca tek bir sınıfa uymaz [27]. 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği bozulmuş açlık glikozu (IFG, Impaired Fasting Glucose) tanısını da içeren diyabet tanı ve sınıflandırma kriterlerini yayınlamıştır ve hemen ardından 1999 yılında DSÖ'de bu değişiklikleri kabul ederek yayınlamıştır. 2003 yılında ise Amerikan Diyabet Birliği tarafından IFG tanısı ile ilgili modifikasyonlar yapılmıştır. DSÖ tarafından önerilen Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)'ne alternatif olarak Amerikan Diyabet Birliği tarafından ortaya atılan yeni tanı sistemi en son kabul gören sınıflandırmadır. Buna göre, diyabet tanısı için plazma açlık glikoz düzeyine bakılarak normal, IFG ve diyabet şeklinde bir sınıflandırma yapılması tavsiye edilmektedir [41]. 2011 yılından itibaren HbA1c ölçümü DSÖ tarafından diyabet tanı kriterleri arasına katılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Diyabet tanısı için kan düzeyleri [42].

	<i>Açlık Kan Glikozu (mg/dL)</i>	<i>Oral Glikoz Tolerans Testi (Kan glikoz düzeyi mg/dL)</i>	<i>HbA1c</i>
Normal	<100	<140	%5 civarında
Bozulmuş glikoz toleransı (diyabet adayı, prediyabet)	100-125	141-200	%5.7-%6.4
Diyabetik	>125	>200	>%6.5

2.6. Diyabette Değişen Enzim ve Taşıyıcı Proteinler

Absorptif ve eksorptif taşıyıcı proteinlerin ekspresyonu patolojik durumlarda değişebildiği için substrat olan ilaçların absorpsiyonları diyabette de önemli ölçüde etkilenebilmektedir. Diyabette ilaç metabolize eden enzimlerin diferansiyel düzenlemesi sonucunda albümin ve metabolitlerinin enzimatik olmayan glikolizlenmesi ile ilaç emiliminin etkilenmesi, trigliserid ve serbest yağ asitlerinin plazma konsantrasyonlarındaki artışa bağlı olarak plazma proteinlerine bağlanmadaki değişiklikler ilaçların hem farmakokinetik hem de farmakodinamik özelliklerinde değişikliklere yol açabilmektedir [43]. Diyabet nedeniyle trigliserid ve serbest yağ asitlerinin plazma konsantrasyonlarındaki artış ilaçların plazma proteinlerine bağlanmasını değiştirebilir. Bununla birlikte, diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar (metformin, repaglinid, gliburid) bağırsaklarda yüksek oranlarda bulunan enzim [CYP3A4: repaglinid [44], CYP3A4: gliburid [45]] ve taşıyıcıların [P-MAT: metformin [46], OATP1B1: repaglinid [47], OCT3: metformin [48] gibi] substratıdır.

Yapılan araştırmalarda, ilaç metabolizasyonundan sorumlu olan bazı sitokrom (CYP) P450 enzim düzeylerinin diyabette değiştiği gösterilmiştir. Bunlardan CYP1A2 [48], CYP2B1/2 [49], CYP2E1 [50], CYP3A1 [51], CYP3A2 [49] enzimlerinin düzeyleri artarken CYP2C11 [50] düzeyinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca vücutta ilaçların taşınmasından sorumlu olan absorptif ve eksorptif taşıyıcıların düzeylerinde de diyabete bağlı olarak değişikliklerin olabileceği belirtilmiştir (Tablo 4). Bu taşıyıcılardan Mdr2, Mrp2 ve 4, Oatp2b1, GLUT2, GLUT4 düzeyleri diyabete bağlı olarak artarken Oatp1a1, Oatp1a4 ve Oatp1b2 düzeyleri azalmıştır [52]. Fujii ve arkadaşları, kimyasal yolla diyabet geliştirilen farelerde, anormal hepatik ilaç metabolizması sonucu olarak, uyku zamanının kısalması ile pentobarbitale hiposensivite geliştiğini göstermişlerdir. CYP1A2 aktivitesinin artışı nedeniyle tip 1 diyabetli hastalarda antipirin metabolizasyonunun arttığı bulunmuştur. Gangopadhyay ve Ryder, son zamanlarda diyabet ve CYP3A4 ilişkisi konusunda farkındalığın arttığını vurgulamışlardır [53]. Örneğin, birçok statin öncelikle CYP3A4 tarafından metabolize olur. Bunun sonucu olarak da diyabetli hastalarda statine bağımlı travmatik olmayan rabdomiyolize neden olduğu bulunmuştur. Yine bir çalışmada, CYP3A4 tarafından oksitlenen lovastatin, simvastatin veya atorvastatin gibi statinler ile monoterapi de rabdomiyoliz insidansının CYP3A4 tarafından oksitlenmeyen pravastatin veya fluvastatin ile monoterapiye göre 4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Diltiazem, eritromisin, azol antifungaller, ritonavir gibi yaygın olarak kullanılan ilaçlar ve ayrıca greyfurt suyu da CYP3A4'ü inhibe eden örnekler arasındadır. Ayrıca pioglitazon, klopidogrel ve kolsişin metabolizasyonu CYP3A4 ile ilişkilidir. CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte lipid düşürücü ilaç alan hastalarda travmatik olmayan rabdomiyoliz dahil kas bozuklukları oranının 6 kat arttığı gösterilmiştir. Diyabette aritmi riski yüksektir. Diyabette statinlerin artan faydalarının yanı sıra dok-

torlar özellikle birden fazla ilaç kullanan yaşlı hastalarda kasla ilgili şikayetlerin izlenmesinde çok dikkatli olmalıdırlar [54].

Diyabette enzim ve taşıyıcı düzeylerinin değişmesine bağlı olarak ilaçların absorpsiyon, dağılım ve metabolizasyon gibi farmakokinetik özellikleri etkilenebilir. İlaçların farmakokinetik özelliklerinde diyabete bağlı olarak ortaya çıkabilecek olası değişiklikler terapötik yanıtın da farklı olmasına yol açabilir. Yapılan bir çalışmada, diyabetli hastalardan elde edilen sonuçlar sağlıklı gönüllülerden elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında arada fark olmadığı ve Tip 2 diyabette intestinal permeabilitenin değişmediği belirtilmiştir. Ancak, bu çalışmada kullanılan testin ince bağırsaklardan permeabiliteyi incelemek için uygun olduğu ve yaş, cinsiyet açısından uyumlu bir kontrol grubu kullanılmadığı için sonuçların kesin olamayacağı bir başka grup tarafından ifade edilmiştir [55]. 2014 yılında, Horton ve arkadaşları [55] Tip 2 diyabeti olan 20 erkek hastada oral yolla tek dozda (2-MBq) verilen krom (51Cr)-EDTA'nın idrardan geri kazanımını tayin ederek intestinal permeabiliteyi incelemiştir. Elde edilen sonuçlar yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından uyumlu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Tip 2 diyabeti olan hastalarda intestinal permeabilitenin önemli derecede arttığı belirtilmiştir. Araştırmacılar, bu sonuçların Tip 2 diyabette insanlarda intestinal permeabilitenin arttığını gösteren literatürdeki ilk bulgu olduğunu da ifade etmiştir. Ayrıca permeabilitedeki artışın enflamatuar belirteçlerin [C-reaktif protein (CRP), interlökin 6 (IL-6), ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF α)] serum düzeyindeki artışla ilişkili olduğu da belirtilmiştir.

Sıçanlarda cerrahi olarak izole edilen kolonik segmentler *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Streptococcus viridans* gibi bazı bakterilerle yeniden kolonize edildiğinde intestinal permeabilitenin arttığı, *Lactobacillus brevis*'nin ise intestinal permeabiliteyi azalttığı gösterilmiştir [56]. Bu sonuçlar bağırsak florası ile intestinal bariyer arasındaki etkileşmelerin intestinal permeabiliteyi etkileyebileceğini göstermektedir. Hayvanlarda geliştirilen obesite ve Tip 2 diyabet modellerinde sıkı kavşak proteinlerinin bozulmasına bağlı olarak intestinal permeabilitenin arttığı, bunun sonucu bakteriyel endotoksinlerin yer değiştirdiği ve düşük dereceli sistemik enflamasyona neden olduğu tespit edilmiştir [57]. İntestinal permeabilitedeki artışın sıkı kavşak proteinlerinin bozulması ve mikrobiyotadaki değişikliklerle ilgili olduğu varsayıldığında değişikliklerin daha çok ince bağırsağın alt kısmı ve kalın bağırsakta olabileceği ifade edilmiştir [56].

Sahin ve arkadaşları metformin hidroklorürün intestinal permeabilitesinin (jejunum hariç) Tip 2 diyabette kontrol grubuna göre önemli derecede arttığını göstermişlerdir. Ayrıca diyabette intestinal permeabilitenin kolon > ileum > jejunum sırasına göre azaldığını değişikliklerin daha çok ince bağırsağın alt kısmı ve kalın bağırsakta olduğunu vurgulamışlardır. Aynı çalışmada PMAT inhibitörü verapamil'in diyabette tüm segmentlerden (jejunum, ileum ve kolon) permeabiliteyi önemli derecede azalttığını, bu absorptif taşıyıcı proteinin metformin hidroklorürün bağırsaklardan absorpsiyonu üzerinde önemli bir rolü olduğunu göstermişlerdir. Dolayısıyla metformin hidroklorürün sadece verapamille değil başka PMAT inhibitörleriyle birlikte kullanılması durumunda bu etkin maddenin intestinal permeabilite/absorpsiyon ve biyoyararlanımı önemli oranda azaltabileceğini vurgulamışlardır [58].

Yapılan araştırmalarda diyabette kan ve plazma viskozitesinin arttığı [59], gastrik pH'nın arttığı [60], gastrik ve intestinal boşalmanın geciktiği [61] ve peristaltik hareketlerin değiştiği [62] tespit edilmiştir. Bu değişikliklere bağlı olarak diyabette ilaç biyoyararlanımının da değişmesi söz konusudur. Ancak ilaçların biyoyararlanımı üzerine diyabetin etkisi inceleyen in vivo ça-

lışmalarda bazı ilaçların biyoyararlanımı artarken (domperidon gibi), bazılarının biyoyararlanımının azaldığı (tolazamid, antipirin, aminoglikazid, benzilpenisilin gibi), bazılarında ise biyoyararlanımda değişme olmadığı (metoklopramit gibi) bulunmuştur [63-67]. Diyabet nedeniyle ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamiğindeki değişiklikler henüz tam olarak karakterize edilmemiştir. Bu nedenle diyabetik hastalarda güvenli ve etkin bir ilaç tedavisi için ilaçların farmakokinetiği üzerine diyabetin etkisinin araştırılması önemlidir [43].

Tablo 4. Diyabette düzeyi değişen enzim ve taşıyıcı proteinler.

<i>Düzei Artan Enzimler</i>	<i>Düzei Azalan Enzimler</i>	<i>Düzei Artan Taşıyıcılar</i>	<i>Düzei Azalan Taşıyıcılar</i>
CYP1A	Lipoprotein lipaz	GLUT2	Oatp1a1
CYP1A1	CYP2A2	GLUT4	Oatp1a4
CYP1A2	CYP2C11	Mdr2	Oatp1b2
CYP2B1/2	CYP2C13	Mrp2	
CYP2B10		Mrp4	
CYP2C		Oatp2b1	
CYP2D			
CYP2E1			
CYP3A1			
CYP3A2			
CYP3A4			

2.7. Diyabet Tedavisi

Diyabet tedavisinin amaçları kan şekerini normal sınırlarda tutmak, diyabete bağlı gelişebilecek akut ve kronik komplikasyonların ortaya çıkışını engellemek, yaşam süresini ve kalitesini artırmaktır. Diyabetteki tedavi yaklaşımları ise, diyabet eğitimi, beslenme, egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi (oral antidiyabetikler ve insülin gibi)'dir [68].

Tip 2 tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler pankreastan insülin salımını artıranlar, insülin duyarlılığını artıranlar ve glikoz emilimini azaltanlar olarak üç sınıfta toplanabilmektedir (Tablo 5). Tip 2 diyabetin oral monoterapisinde sülfonilüreler (gliburid, gliklazid, glipizid, glimepid gibi), biguanidler (metformin gibi), alfa-glikosidaz inhibitörleri (akarboz gibi), glinid türevleri (repaglinid, nateglinid gibi), tiazolidinedionlar (rosiglitazon, pioglitazon, rivoglitazon, troglitazon gibi), DPP-4 inhibitörleri, SGLT2 inhibitörleri kullanılmaktadır [69]. Ayrıca metformin+sülfonilüre, metformin+tiazolidinedion, metformin+meglitinid, metformin+alfa-glikosidaz inhibitörleri, sülfonilüre+tiazolidinedion, sülfonilüre+alfa-glukosidaz inhibitörü gibi kombine ilaç tedavisi de uygulanmaktadır [70, 71]. Oral kombine tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda Tip 2 diyabette ve neredeyse Tip 1 diyabetli hastaların tamamında insülin tedavisi gerekli görülmektedir.

Tip 1 diyabetin tedavisinde mutlaka insülin enjeksiyonu gereklidir. İnsülin tedavisinin amacı vücuttaki insülin salımını taklit edip plazma insülin ve kan glikoz düzeylerini normal sınırlarda tutmaktır. Günlük insülin ihtiyacı hastanın, boy, ağırlık, yaş, gıda tüketimi, sekonder bir hastalık ve aktivite düzeyine göre değişmektedir. Teknolojik gelişmeler ve yapılan araştırmalar sonucunda insülinin klasik enjektörlerin yanı sıra kalem enjektörler ve insülin pompası ile de verilmesi sağlanmıştır.

Tablo 5. Oral antidiyabetiklerin sınıflandırılması, ilaç örnekleri, etki mekanizmaları ve yan etkileri [72-74].

	<i>İlaç Grupları</i>	<i>Etki Mekanizmaları</i>	<i>Yan Etkileri</i>
İnsülin salımını artıranlar	Sülfonilüreler	Pankreas adacık hücresindeki reseptörlere bağlanır ve insülin salgısını artırarak hipoglisemik etkisini gösterir. Beta-hücreli plazma membranında ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını kapatır. Potasyumun hücre dışına çıkamaması hücrenin depolarize olmasına neden olur ve kalsiyum kanalları açılır. Kalsiyum hücre içine girer ve granüller halinde depolanmış insülinin salınmasını sağlar.	Hipoglisemi, kilo alımı, çeşitli abdominal rahatsızlıklar, baş ağrısı, cilt reaksiyonları,
	Glinid türevleri	Sülfonilürelerin etki mekanizmasına çok benzemekle birlikte beta hücre zarında sülfonilürelerden farklı bir reseptöre bağlanarak potasyum kanallarını kapatırlar. Benzer şekilde hücre zarında bir depolarizasyon gerçekleşir ve sonra kalsiyum girişi ve insülin salgısı meydana gelir.	Hipoglisemi, karın ağrısı, ishal, görme bozuklukları, anormal karaciğer fonksiyonu, kandaki karaciğer enzim seviyelerinin artması
İnsülin duyarlılığını artıranlar	Biguanidler	Hepatik glikoz yapımını (organlara glikoz girişini) ve insülin rezistansını azaltarak kan glikoz düzeylerini düşürür.	Diyare, abdominal rahatsızlık, ağızda metalik tat, bulantı, anoreksia, anemi, laktik asidoz
	Tiazolidinedionlar	PPAR- γ (Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör- γ) agonistleridir ve etkilerini özellikle yağ dokusunda PPAR- γ üzerinden gösterirler ve bu dokuda yağ metabolizmasını ve dağılımını etkilerler. PPAR- γ aktivasyonu ile insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunu düzenlerler.	Kilo alımı, periferik ödem, anemi, hepatotoksisite
Glikoz emilimini azaltanlar	Alfa-glikosidaz inhibitörleri	İnce bağırsaklardan α -glikosidaz enzimlerini inhibe ederek glikoz emilimini geciktirerek etki gösterirler.	Gaz, şişkinlik, abdominal ağrı ve diyare gibi gastrointestinal yan etkiler
Peptid Analogları	DPP-4 inhibitörleri	İnce bağırsaklardan salınan inkretin hormonlarını parçalayarak inaktif hale getiren DPP 4 adlı enzimi inhibe ederek glukagon-like-enfeksiyonlar, gastrointestinal peptid 1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör polipeptit (GIP) seviyelerinin yükselmesine neden olurlar ve hastalarda glikoz seviyelerini ve sonuçta HbA1c seviyelerini düşürürler.	Bağışıklık sistemi hastalıkları, deri ve derialtı doku hastalıkları, bozuklukları, sinir sistemi bozuklukları, metabolizma ve beslenme bozuklukları
SGLT2 (Sodyum-Glikoz Ko-Transporter 2) inhibitörleri	SGLT2 inhibitörleri	SGLT2 böbrek tübül lümeninde süzülen glikozun geri emiliminden sorumlu bir taşıyıcı olup proksimal renal tübüllerde eksprese edilir. SGLT2'nin inhibe edilmesi ile glikozun geri emilimini azalır ve idrarla glikoz itrahını artırarak kan glikoz kontrolünü sağlar.	Üriner sistem ve genital yol enfeksiyonları, hipoglisemi, bağışıklık sistemi hastalıkları, deri ve derialtı doku hastalıkları, elektrolit bozuklukları, endokrin bozuklukları, vasküler bozukluklar, üreme sistemi ve meme hastalıkları

2.8. Deneysel Diyabet Geliştirme Yöntemleri

İnsanlarda görülen diyabetin tanısı, tedavisi ve önlenmesi için deney hayvanlarında deneysel diyabet modelleri oluşturulmaktadır. Klinik çalışmaların yanı sıra bu modeller de araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Hayvanlarda deneysel diyabet geliştirmek amacıyla farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar:

Cerrahi diyabet: Kısmi (parsiyel) veya total pankreatektomi, hipotalamik lezyon gibi cerrahi müdahaleler sonucu hayvanlarda diyabet geliştirilmektedir [75].

Spontan diyabet: Ağır düzeyde hiperglisemili hayvan modelleri (diyabetli, (db/db) fare, Rhesus maymunu, çöl kemirgenleri) ve ılımlı hiperglisemili hayvan modelleri (obez, (ob/ob) fare) kullanılarak Tip 2 diyabet çalışmaları, BioBreeding sıçan, obez olmayan diyabetik fare ve diğerleri (Macaca nigra maymunu, Keeshand köpeği, Çin hamsteri, kobay, Yeni Zelanda beyaz tavşanı, Komodo Diabetes Prone sıçan kullanılarak da Tip 1 diyabet çalışmaları gerçekleştirilebilir. Genellikle gen mutasyonu ile bu hayvanlar üretilmektedirler [76].

Viral diyabet: İnsanlarda ve hayvanlarda diyabet gelişimi ile ilişkili virüsler bulunmaktadır. Bu virüslerin hayvanlara enjeksiyonu sonucu hayvanlarda diyabet geliştirilebilmektedir. Coxsackie B virüsleri, Hepatitis A virüsü, Rubella virüsü, Mumps virüsü, Rotavirüs, Retrovirüs gibi RNA virüsleri, Sitomegalovirüsü, Epstein-Barr virüsü, İnsan Herpes virüsü gibi DNA virüsleri insanlarda diyabet gelişmesine neden olurken benzer şekilde Coxsackie B virüsleri Ensefalomyokart virüsü, Mengo virüsü, Reovirüs ve Retrovirüs gibi RNA virüsleri, Kilham sıçan virüsü ve Sitomegalovirüs gibi DNA virüsleri deney hayvanlarında diyabet geliştirilmesine neden olmaktadır [77].

Transgenik diyabet: Biyoteknolojik yöntemlerle kendi türü haricinde bir türden hayvanlara gen aktararak belirli özellikleri değiştirilerek diyabet geliştirmek mümkün olmaktadır [76].

Kimyasal diyabet: Deneysel diyabet geliştirme yöntemleri arasında en çok tercih edilen yöntem kimyasal diyabetidir. Deneysel diyabet geliştirmek amacıyla uygulanan kimyasal maddeler arasında özellikle streptozotosin (25-80 mg/kg) ve alloksan (40-80 mg/kg) yaygın olarak kullanılmaktadır. Alloksan kullanıldığında 24-72 saat içinde hepatik glikojen azalmasına neden olur. Streptozotosin uygulandıktan 48 saat sonra pankreasın beta hücrelerinde yapısal değişiklikler (toplam degranülasyon) meydana gelir ve 4 ay kadar devam eder. Alloksan, streptozotosin ve çinko şelatları gibi kimyasal maddelerin uygulanmasıyla hayvan modellerinde insüline bağımlı diyabet geliştirildiği bildirilmiştir. Deneysel diyabet gelişmesi birkaç aşamada gerçekleşir. Kimyasal ajanlar verildikten sonra, ilk aşamada hiperglisemi oluşur. Bunun nedeni dokuların glikoz kullanılmasına yapılan inhibisyon nedeniyle karaciğer glikojeninin ani yıkımına bağlı olarak aşırı glikoz serbestleşmesidir. Daha sonraki aşamada ise hipoglisemi oluşur. Hipogliseminin, glikozun dokular tarafından kullanımının artması glikozun dokulardan kana geçmesinin baskılanması ve özellikle tahrip sırasında beta hücrelerinden serbestleşen insülin kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Son olarak kalıcı hiperglisemik faz oluşur. Bu aşamada insülin düzeyi, kullanılan ajanın dozu ile orantılı olarak düşer ve kan şekeri yükselir [78]. Diyabet geliştirmek amacıyla kullanılan streptozotosin, ilk defa 1959 yılında Herr ve Eble tarafından *Streptomyces achromogenes* kültürlerinden elde edilmiştir. Streptozotosin diyabetojenik özelliği olan dar spektrumlu bir antibiyotiktir ve pankreastaki Langerhans adacıklarının beta hücreleri üzerine toksik etkisi vardır. Ayrıca genotoksik etkisi de vardır. Deney hayvanlarında yapılan araştır-

malarda orta derecede insan karsinojeni olduğu tespit edilmiştir [79]. Streptozotosin ile sıçan, fare, hamster, köpek, kuzu ve maymunlarda diyabet geliştiği tespit edilmiştir [80]. Ayrıca beta hücreleri üzerine etkisinin alloksandan fazla olduğu gösterilmiştir. Streptozotosin pH 4.5’da çözüldüğü zaman dayanıklıdır ancak bu pH dışında hemen parçalanır. Streptozotosin diyabet geliştirmek amacıyla genellikle 40-65 mg/kg tek dozda kullanılmaktadır. Bu doz artırılabilir ya da daha düşük dozlarda birkaç kere uygulama yapılabilir. Ancak 40 mg/kg dozun altında etkili olmadığı belirtilmiştir. Streptozotosin kullanılarak geliştirilen deneysel diyabetin tipi ile ilgili olarak literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda streptozotosin kullanılarak Tip 1 diyabet geliştirildiği belirtilirken bazı çalışmalarda Tip 2 diyabet geliştirildiği rapor edilmiştir [81-84]. Ayrıca streptozotosinin pankreastaki beta hücrelerindeki sitotoksik etkisini azaltmak amacıyla, uygun dozda niktotinamidin streptozotosinle birlikte verildiği Tip 2 diyabet modeli de mevcuttur [85, 86]. Bu yöntemde, hayvanlar 12 saat öncesinden aç bırakılır. Önce uygun dozda (110 mg/kg) nikotinamid intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanır. 15 dakika sonra uygun dozda (65 mg/kg) streptozotosin i.p. uygulanır. 6 saat sonra %10 glikoz çözeltisi 24 saat süreyle sıçanlara içirilir. 3 gün ve 1 hafta sonra açlık kan glikoz düzeyleri kuyruk veninden kan alınarak ölçülür. Açlık kan glikoz düzeyi 250 mg/dL üzerinde çıkan hayvanlarda diyabet geliştiği kabul edilir. Sahin ve arkadaşları, sıçanlarda diyabet geliştirmek için sıçanlara hem streptozotosin (65 mg/kg) hem de nikotinamid (110 mg/kg) + streptozotosin (65 mg/kg) uygulamışlardır. Her iki grupta hayvanların vücut ağırlığı ve kan glikoz düzeylerindeki değişimleri incelemiştir ve sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Kontrol grubunda yer alan sıçanların vücut ağırlıklarında artma gözlenirken, streptozotosin ve nikotinamid + streptozotosin uygulanan sıçanların vücut ağırlıklarında azalma olduğunu bulmuşlardır. Kan glikoz değerlerinin streptozotosin ve nikotinamid+streptozotosin gruplarında 250 mg/dL’nin üzerinde olması her iki grupta da diyabet geliştiğini göstermiştir. Ancak gelişen diyabetin tipini histopatolojik değerlendirme ile göstermişlerdir. Streptozotosin grubunda Langerhans adacıklarının kaybolduğunu ve Tip 1 diyabet geliştiğini, buna karşın nikotinamid+streptozotosin grubunda ise adacıkların korunduğunu ve Tip 2 diyabet geliştiğini göstermişlerdir [58].

3. Sonuç

Bu derlemede diyabetli insan sayısının dünyada her geçen yıl hızla arttığı, diyabetin ölüme dahi neden olabilecek ciddi komplikasyonlarının olduğu ve diyabette enzim ve taşıyıcı seviyelerindeki değişikliklerin ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiğini değiştirebileceği vurgulanmıştır. Bu konuda özellikle *in vivo* çalışmaların artırılmasının gerektiği düşünülmektedir. Diyabetin prevalansındaki artış sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazanılması, düzenli egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve eğitim ile önlenir. Diyabet geliştikten sonra ise hastalığın dikkatlice kontrol edilmesi uzun sürede ortaya çıkan komplikasyon riskinin azaltılması için gereklidir.

Kaynaklar

1. Landersdorfer CB, Jusko WJ: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling in diabetes mellitus. *Clinical Pharmacokinetics* 2008, 47(7): 417-448.
2. Bastaki A: Diabetes mellitus and its treatment. *International Journal of Diabetes and Metabolism* 2005, 13(3):111.
3. Mealey BL, Ocampo GL: Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology* 2000 2007, 44:127-153.
4. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015 April 10. Available from: <http://diyabet.gov.tr/index.php?lang=tr&page=32>.
5. Society for Endocrinology BES 2014., 2015 September 5. Available from: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0034/SFEBES2014AbstractBook.pdf>.
6. Rosenfeld L: Insulin: discovery and controversy. *Clinical Chemistry* 2002, 48(12): 2270-2288.
7. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, 27(5): 1047-1053.
8. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Huayta E, Medina CA: Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2015, 3(1):1-7.
9. IDF Diabetes Atlas, 2015 June 14. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014>.
10. Navas-Acien A, Silbergeld EK, Streeter RA, Clark JM, Burke TA, Guallar E: Arsenic exposure and type 2 diabetes: a systematic review of the experimental and epidemiological evidence. *Environmental Health Perspectives* 2006, 114(5): 641-648.
11. Donovan D: Principles of Diabetes Mellitus. Dordrecht: London: Kluwer Academic Publishers Boston, USA, 2002.
12. Kelestimur F, Cetin M, Paşaoğlu H, Coksevim B, Cetinkaya F, Unlühizarci K, Unal S, Köker AH: The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, Central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetologica* 1999, 36(1-2):85-91.
13. Guariguataa L, Whitingb DR, Hambletonc I, Beagleya J, Linnenkampa U, Shawd JE: Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014, 103(2):137-149.
14. Fawcett D: A Text Book of Histology. Chapman&Hall, New York, USA, 1994.
15. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 1993.
16. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W: Histology: A Text and Atlas: With Cell and Molecular Biology. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, USA, 2011.
17. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA: Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. 1922. *Canadian Medical Association Journal* 1991, 145(10): 1281-1286.
18. MacDonald PE, Rorsman P: Oscillations, intercellular coupling, and insulin secretion in pancreatic beta cells. *PLoS Biology* 2006, 4(2):e49.
19. Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical Physiology. Pennsylvania: Elsevier Saunders, Philadelphia: USA, 2006.
20. Krook A: A balancing act of optimising insulin dose and insulin sensitivity in type 1 diabetes. *Journal of Endocrinology* 2011, 211(1):1-2.

21. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007, 30(suppl 1):S4-S41.
22. Barag SH: Insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: strategies for initiation and long-term patient adherence. *The Journal of American Osteopathic Association* 2011, 111(7 Suppl 5): S13-19.
23. US Department and Health and Human Services: Diabetes., 2015 May 2. Available from: <http://www.niddk.nih.gov/about-niddk/researchareas/diabetes/Pages/diabetes.aspx>.
24. Diabetes: Differences Between Type 1 and 2 - Topic Overview, 2016 September 1. Available from: <http://www.webmd.com/diabetes/tc/diabetes-differences-between-type-1-and-2-topic-overview>.
25. Type 1 Diabetes vs. Type 2 Diabetes, 2016 September 10. Available from: http://www.diffen.com/difference/Type_1_Diabetes_vs_Type_2_Diabetes; .
26. Fowler MJ: Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes* 2008, 26(2):77-82.
27. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004, 27 (Suppl 1):S5-S10.
28. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, Tuncman G, Görgün C, Glimcher LH, Hotamisligil GS: Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004, 306(5695):457-461.
29. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013, 26(Suppl 1):S33-S50.
30. Karakurt F: Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2009, 26 (3):134-138.
31. Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN: Gestational diabetes mellitus. *Clinical Diabetes* 2005, 23(1):17-24.
32. Buchanan TA, Xiang AH: Gestational diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation* 2005, 115(3):485-491.
33. Singh SK, Rastogi A: Gestational diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2008, 2(3):227-234.
34. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011, 34 (Suppl 1): S62-69.
35. Bastaki W, Mothaffer F, Varro J, Al-Ghanim M, Malak L, Ayyash E, Asfar S: Primary hepatic carcinoid tumor. *Medical Principles and Practice* 2005, 14(4): 288-291.
36. Goldstein D: Diabetes Mellitus: pathophysiology, etiologies, complications, management, and laboratory evaluation. *Clinical Chemistry* 2003, 49(2):347-347.
37. Skyler JS: Diabetes mellitus: pathogenesis and treatment strategies. *Journal of Medicinal Chemistry* 2004, 47(17):4113-4117.
38. Clark CM, Lee DA: Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1995, 332(18):1210-1217.
39. American Diabetes Association: Complications., 2016 November 15. Available from: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/>.
40. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011, 34(6): e61-99.
41. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007, 30 (Suppl 1):S42-47.

42. US Department of Health and Human Services: Diagnosis of Diabetes and Prediabetes, 2015 July 7. Available from: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/diagnosis/>.
43. Alkharfy KM: Influence of overt diabetes mellitus on cyclosporine pharmacokinetics in a canine model. *Experimental Diabetes Research* 2009, 2009:1-6.
44. Daily EB, Aquilante CL: Cytochrome P450 2C8 pharmacogenetics: a review of clinical studies. *Pharmacogenomics* 2009, 10(9):1489-1510.
45. Kim KA, Park JY: Inhibitory effect of glyburide on human cytochrome P450 soforms in human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition* 2003, 31(9):1090-1092.
46. Zhou M, Xia L, Wang J: Metformin transport by a newly cloned proton-stimulated organic cation transporter (plasma membrane monoamine transporter) expressed in human intestine. *Drug Metabolism and Disposition* 2007, 35(10):1956-1962.
47. Kalliokoski A, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M: The effect of SLCO1B1 polymorphism on repaglinide pharmacokinetics persists over a wide dose range. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2008, 66(6): 818-825.
48. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, Furlong TJ, Greenfield JR, Greenup LC, Kirkpatrick CM, Ray JE, Timmins P, Williams KM: Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical Pharmacokinetics* 2011, 50(2):81-98.
49. Nakamoto T, Oda Y, Imaoka S, Funae Y, Fujimori M: Effect of phenobarbital on the pharmacokinetics of lidocaine, monoethylglycinexylidide and 3-hydroxylidocaine in the rat: correlation with P450 isoform levels. *Drug Metabolism and Disposition* 1997, 25(3):296-300.
50. Yang KH, Choi YH, Lee U, Lee JH, Lee MG: Effects of cytochrome P450 inducers and inhibitors on the pharmacokinetics of intravenous furosemide in rats: involvement of CYP2C11, 2E1, 3A1 and 3A2 in furosemide metabolism. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2009, 61(1):47-54.
51. Lee JH, Lee MG: Telithromycin pharmacokinetics in rat model of diabetes mellitus induced by alloxan or streptozotocin. *Pharmaceutical Research* 2008, 25(8):1915-1924.
52. Cheng Q, Aleksunes LM, Manautou JE, Cherrington NJ, Scheffer GL, Yamasaki H, Slitt AL: Drug-metabolizing enzyme and transporter expression in a mouse model of diabetes and obesity. *Molecular Pharmaceutics* 2008, 5(1):77-91.
53. Gangopadhyay KK, Ryder RE: Nontraumatic rhabdomyolysis: an unusual complication of diabetic hyperosmolar nonketotic (HONK) state. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2006, 99(4):200.
54. Varughese GI, Scarpello JHB: Non-traumatic rhabdomyolysis: the emerging role of CYP 3A4 in diabetes mellitus. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2006, 99(8): 385-386.
55. Horton F, Wright J, Smith L, Hinton PJ, Robertson MD: Increased intestinal permeability to oral chromium (51 Cr) -EDTA in human Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2014, 31(5):559-563.
56. Garcia-Lafuente A, Antolin M, Guarner F, Crespo E, Malagelada J: Modulation of colonic barrier function by the composition of the commensal flora in the rat. *Gut* 2001, 48(4):503-507.
57. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A: Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012, 3(4):279-288.
58. Gulsun T: İlaçların Absorpsiyonu ve Permeabilitesi Üzerine Diyabetin Etkisinin İncelenmesi. Hacettepe University, PhD. Thesis (Supervisor: Sahin S. 2016).
59. Zhu L: Gastric mucosal blood flow and blood viscosity in patients with diabetes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1993, 73(8): 476-8, 511.

60. Vidon N, Chaussade S, Noel M, Franchisseur C, Huchet B, Bernier JJ: Metformin in the digestive tract. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1988, 4(3):223-229.
61. Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M: Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001, 24(7):1264-1269.
62. Rafsanjani FN, Adeli S, Ardakani ZV, Ardakani JV, Ardakani JV, Ghotbi P: Effects of diabetes mellitus on gastric motility in rats. *Pakistan Journal of Physiology* 2009, 5(1):20-24.
63. Della-Coletta A, Eller M: The bioavailability of tolazamide in diabetic patients and healthy subjects. *Pharmacological Research* 1988, 5:174.
64. Adithan C, Danda D, Shashindran CH, Bapna JS, Swaminathan RP, Chandrasekar S: Differential effect of type I and type II diabetes mellitus on antipyrine elimination. *Methods Finding in Experimental Clinical Pharmacology* 1989, 11(12):755-758.
65. O'Connell ME, Awani WM, Goodman M, Cass O, Melikian AP, Wright GJ, Matzke GR: Bioavailability and disposition of metoclopramide after single- and multiple-dose administration in diabetic patients with gastroparesis. *Journal of Clinical Pharmacology* 1987, 27(8):610-614.
66. Lerner PI, Weinstein L: Abnormalities of absorption of benzylpenicillin G and sulfoxazole in patients with diabetes mellitus. *The American Journal of the Medical Sciences* 1964, 248:37-51.
67. Yee GC, Evans WE: Reappraisal of guidelines for pharmacokinetic monitoring of aminoglycosides. *Pharmacotherapy* 1981, 1(1):55-75.
68. Havas S, Donner T: Tight control of type 1 diabetes: recommendations for patients. *American Family Physician* 2006, 74(6): 971-978.
69. Chakrabarti R, Rajagopalan R: Diabetes and insulin resistance associated disorders: Disease and the therapy. *Current Sciences* 2002, 83(12):1533-1538.
70. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ: Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Safety* 1994, 11(4):223-241.
71. Çorakçı A: Tip II Diabetes Mellitus'da İlaç Seçimi., 2011 June 15. Available from: <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/files/kitaplar/130.pdf>.
72. Eray E: Tip 2 Diyabet Tedavisi., 2015 April 21. Available from: http://ichastaliklaridergisi.org/managete/fu_folder/2005-02/html/2005-12-2-066-071.htm.
73. Hazman Ö: Sitagliptin: Tip 2 Diyabet Tedavisi için Yeni Oral Antidiyabetik Ajan. *Aku Journal of Science* 2011, 11(2011):1-13.
74. Joel Z, Per-Henrik G: Strategies for Diabetes Management: Using Newer Oral Combination Therapies Early in the Disease. *Diabetes Therapy* 2016, 7: 621-639.
75. Islam MS, Loots du T: Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 2009, 31(4):249-261.
76. İrer SV, Alper G: Deneysel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2004, 2(3):127-136.
77. Nagafuchi S, Toniolo A: Viral diabetes: Virus diabetogenicity and host susceptibility. *Immunoendocrinology* 2015, 2:1-13.
78. Szkudelski T: The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research* 2001, 50(6):537-546.
79. Bolzan AD, Bianchi MS: Genotoxicity of streptozotocin. *Mutation Research* 2002, 512(2-3):121-134.
80. Srinivasan K, Ramarao P: Animal models in type 2 diabetes research: an overview. *Indian Journal of Medical Research* 2007, 125(3):451-472.

81. Abeeleh MA, Ismail ZB, Alzaben KR, Abu-Halaweh SA, Al-Essa MK, Abuabeeleh J, Alsmady MM: Induction of diabetes mellitus in rats using intraperitoneal streptozotocin: a comparison between 2 strains of rats. *European Journal of Scientific Research* 2009, 32(3):398.
82. Sokeng S, Rokeya B, Mostafa M, Nahar N, Mosihuzzaman M, Ali L, Kamtchouing P: Antihyperglycemic effect of *bridelia ndellensis* ethanol extract and fractions in streptozotocin induced diabetic rats. *African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicines* 2005, 2(2):94-102.
83. Degirmenci I, Kalender S, Ustuner MC, Basaran A: The effects of acarbose and *Rumex patientia* on liver ultrastructure in streptozotocin-induced diabetic (type II) rats. *Drugs under Experimental and Clinical Research* 2002, 28(6):229-234.
84. Shirwaikar A, Rajendran K, Dinesh Kumar C, Bodla R: Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of *Annona squamosa* in streptozotocin-nicotinamide type 2 diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 2004, 91(1):171-175.
85. Tahara A, Matsuyama-Yokono A, Nakano R, Someya Y, Shibasaki M: Effects of antidiabetic drugs on glucose tolerance in streptozotocin-nicotinamide-induced mildly diabetic and streptozotocin-induced severely diabetic mice. *Hormone and Metabolic Research* 2008, 40(12):880-886.
86. Masiello P, Broca C, Gross R, Roye M, Manteghetti M, Hillaire-Buys D, Novelli M, Ribes G: Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes* 1998, 47(2):224-229.