

BETA-HÜCREİ DİŞİ ENDOKRİN DİABET*

Selahattin Koloğlu**

Alim Uzunaliınoğlu***

Gürbüz Erdoğan***

Nuri Kamel****

Bu başlık altında Diabetes Mellitus (DM)'a sebep olan veya mevcut DM'u ağırlaştıran, daha geniş anlamı ile karbonhidrat (KH) intoleransı geliştiren pankreas beta hücreleri dışı endokrin bozuklukları ifade etmek istiyoruz.

Bilindiği gibi, endokrin glandlar, salgıları aracılığı ile çeşitli kademelerde etkili olarak, KH intoleransı husule getirmekte veya mevcut bir diabetik predispozisyonu latent yahut aşikar DM haline dönüştürmektedirler. İnsanda DM'un geniş ve klasik bir sınıflandırılmasını dikkate aldığımızda, genellikle hereditör bir zemin olmaksızın da bazı faktörlerin DM'u oluşturabileceğini görmekteyiz (Tablo : I).

Ancak, konuyu bu sınıflandırma içinde değerlendirmek kanımızca gerçeği ifade etmez. Çünkü genetik olarak DM eğilimi bulunan şahıslarda da hormonal ve metabolik etkili bazı cisimler KH intoleransının ve aşikar DM'un ortaya çıkmasında etken olabilmektedirler.

Bu genel düşünce açısından giderek pankreas beta hücreleri dışı hormonal faktörlerin KH toleransını ve aşikar DM'u ne tarz ve oranda etkilediklerini araştırmanın yararlı olacağı kanısına vardığımızdan bu çalışmayı yaptık.

MATERYEL VE METOD

A. Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Klinik ve polikliniğinde izlenen 39 Akromegali, 42 Cushing Sendromu, 115 Tirotoksikoz ve 2 Feokromositoma vak'ası olmak üzere toplam 198 Endokrin rahatsızlıkta glisemi seviyeleri ve KH toleransı incelenmiştir.

39 Akromegali vak'asının 13'ü kadın, 26'sı erkektir. Bu vak'aların yaş ortalamaları 43 olup yaşları 17 ile 63 arasında değişmektedir.

* Bu çalışmada 1978 diabet günlerinde tebliğ edilmiştir.

** A. Ü. Tıp Fak. Endok. ve Metab. Hast. Kürsüsü Başkanı

*** A. Ü. Tıp Fak. Endok. ve Metab. Hast. Kürsü Profesörü

**** A. Ü. Tıp Fak. Endok. ve Metab. Hast. Kürsüsü Uzman Asistanı

42 Cushing Sendromu vakasının 26'sı kadın, 16'sı erkektir; yaşlar 16 ile 47 arasında olup, yaş ortalaması 37'dir.

115 Tirotoksikoz vak'asının 73'ü kadın, 42'si erkektir. Bu vak'aların yaş ortalamaları 32 olup, yaşları 18-57 arasında değişmektedir.

2 Feokromositoma vakasının biri 23 yaşında kadın, diğeri ise 33 yaşında erkektir.

Somatotropin (STH), Prolaktin, Adrenokortikotropin (ACTH), Glukortikoidler, mineralokortikoidler, katekolaminler, glukagon, vazopressin, estrogen ve tiroid hormonlarını belirgin diyabetojenik hormonal faktörler olarak sıralamak mümkün olmuştur.

Tablo 1 : Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması (30)*

I. HEREDİTER	B. Pankreas dışı endokrin gland bozuklukları :
A. Juvenil tip	1. Hipofiz
B. Adult tip	a. Akromegali
C. Mason sendromu	b. Cushing hastalığı
D. Diğer genetik miks sendromlar	
II. NONHEREDİTER	2. Sürrenal
A. Pankreas adacık dokusunun harabiyeti veya çıkarılması :	a. Cushing Sendromu
1. Pankreasın çıkarılması	b. Feokromositoma
2. Pankreasta yaygın tümör	3. Tiroid
3. Pankreatit	a. Hipertiroidizm.
4. Hemokromatoz	

* Joslin'den değiştirilerek.

Bu araştırmada, bütün bu hormonlar dikkate alınmakla beraber, STH, ACTH, glukokortikoidler ve tiroid hormonlarının aşırı salgısı ile beraber bulunan patolojik koşullardaki KH toleransı ayrıntıları ile incelenmiştir.

Somatotropin radioimmunoassay (RIA) ile tayin edilmiş olup, statik inceleme ile beraber insülin stimülasyon ve glukoz süpresyon testleri uygulanmıştır.

Cushing Sendromunda plazma kortizolü RIA, 17 hidroksikortikosteroidler Gibson ve Norumbersky'nin, 17 ketosteroidler Norymbesky'nin tarif ettiği yöntem ile, ACTH ve idrarda serbest kortizol RIA yöntemiyle saptanmış, 1,2 ve 8 mg. dexamethason süpresyon testleri ile ACTH stimülasyon testleri, gerekli görülen vak'alara Metyrapon testi uygulanmıştır.

Glisemi seviyeleri, Folin-Wu, Somogy-Nelson ve O-Toluidin yöntemleri ile tayin edilmiş, oral glukoz tolerans testi (OGTT) Amerikan Diyabet Derneğinin

tavsiyesine uyularak, standart Oral Glukoz tolerans testi (SGOT) şeklinde yapılmış ve aynı derneğin kriterleri ile değerlendirilmiştir.

Cushing Sendromu vak'alarında DM ve patolojik glukoz toleransı etiyolojik faktörlere göre değerlendirilmiştir. Tirotoksikozda, toksisitenin diffüz, ya da nodüler oluşu dikkate alınıp, DM ve patolojik glukoz toleransı yönünden incelenmiştir.

B U L G U L A R

İzlediğimiz endokrin hastalıklarda aşikar DM ve oral glukoz yükleme ile saptanan değerler Tablo : 2'de gösterilmiştir.

Görüldüğü gibi incelediğimiz 39 Akromegali vak'asından 15'inde aşikar DM (% 38) ve 21'inde KH intoleransı (% 54) mevcuttur.

İnclediğimiz 42 Cushing Sendromu vak'asının 13'ünde aşikar DM (% 31) ve 24'ünde KH intoleransı (% 57) mevcuttur.

Glukokortikoid etkinin geliştirdiği Cushing Sendromunda glisemi seviyeleri ve glukoz toleransı sonuçları, etiyolojik faktörle ilgili olarak, Tablo : 3'te takdim edilmiştir.

Tablo II : İzlediğimiz endokrin hastalıklarda aşikar DM ve KH intoleransı

Tanı	Ortalama Yaş	Cins		Hasta Sayısı	Aşikar DM		Diabetik Şeker yükleme	
		K	E		Sayı	Oran%	Sayı	Oran%
Akromegali	43	13	26	39	15	39	21	54
Cushing Sendromu	37	26	16	42	13	31	24	57
Tirotoksikoz	32	73	42	115	2	1.8	15	14
Feokromositoma		1	1	2	—	—	—	—
Toplam		113	85	198	30	15	60	30

Tablo III : Cushing Sendromu vak'alarında etiyolojik faktörlerle ilişkili olarak saptanan aşikar DM ve KH intoleransı.

Etiyolojik Tanı	Vak'a Sayısı	Aşikar DM		Diabetik Şeker Yükleme	
		Sayı	Oran%	Sayı	Oran%
Bilateral sürrenal hiperplazisi	23	7	30	13	56
Sürrenal korteks adenomu	6	2	30	3	50
Sürrenal korteks kanseri	2	2	—	1	—
Ektopik ACTH sendromu	1	1	—	1	—
Yatrojenik Cushing sendromu	10	2	20	5	50

115 Tirotoksikoz vak'amızdan 2'sinde aşikar DM (% 1,8), 15 vak'ada ise KH intoleransı (% 14) saptanmıştır (Tablo IV). Toksisitenin diffüz veya nodüler oluşuna göre glisemi seviyeleri ve KH toleransı Tablo : 4'de takdim edilmiştir.

Tablo IV : Tirotoksikoz vak'alarımızda aşikar DM ve KH intoleransı

Tanı	Vak'a Sayısı	Aşikar DM Sayı	Oran%	Diabet Şeker Yükleme	
				Sayı	Oran%
Toksik, diffüz guvatr	92	2	2,2	11	12
Toksik, nodüler guvatr	23	0	0,0	4	17

İzlediğimiz iki feokromositoma vak'asında glisemi seviyesi normal bulunmuş, KH intoleransı saptanmamıştır (Tablo : 1).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çeşitli hormonların glisemi seviyesi üzerindeki etkileri birçok araştırmanın konusunu teşkil etmiştir. Bir kısım hormonların glisemiye yükselttikleri, aşikar DM'ün ortaya çıkmasında ve KH intoleransının gelişmesinde etken oldukları bildirilmiş ve bunlara diabetojenik hormonal faktörler denilmiştir. STH, prolaktin, ACTH, glukokortikoidler, mineralokortikoidler, katekolaminler, glukagon, vazopressin, estrogen ve tiroid hormonları, bilinen pankreas beta hücresi dışı diabetojenik hormonal faktörlerden en önemlileridir. Son yıllarda somatostatin'in DM üzerindeki etkisi de tartışılmaktadır (16). Bu incelememizde, bunlar arasından bir grubun, aşırı salgılandıkları patolojik koşullardaki diabetojen etkilerini araştırdık.

Çalışmamızda, Akromegalik 43 vak'ada aşikar DM ve KH intoleransı araştırılmıştır. Tablo : 2'de görüldüğü gibi % 38 vak'ada aşikar DM, % 54 vak'ada KH intoleransı saptanmıştır. Tablo : 5'te takdim edilen literatür verilerine göre akromegalide, % 6 ile % 38 arasında değişen aşikar DM sıklığı bildirilmektedir. KH intoleransı ise aynı literatürde % 50 olarak bildirilmiştir. Bu değerler çalışmamızda saptadığımız rakamlara uymaktadır.

Normal insana STH verildiğinde glukoz toleransının bozulduğu, DM teşekkül ettiği bildirilmiş ve bu tür DM'e «idiophyphyseal diabetes» denilmiştir (26). Akromegalide görülen DM'ün patojenezi üzerinde çok sayıda inceleme yapılmıştır. Bu maksatla yapılan çalışmalardan en dikkati çeken Sönksen'in yaptığı araştırmadır (36). Bu araştırmacı, 16 akromegali vak'asının 8'inde glukoz intoleransı, bunlardan ikisinde ise aşikar DM saptamıştır. Araştırmacının glukoz intoleransı sap-

tayamadığı 8 vak'adan bir kısmında açlık insulinemisi normalin üstünde bulunmuş, fakat hepsinde İ.V. glukoz insülin cevabı yüksek bulunmuştur. Bunlarda insülin 15. dakikada en yüksek seviyeye erişmiştir. 2 aşikar DM vakasında İ.V. glukoz cevap alınamamıştır. Glukoz intoleransı bulunan vakaların 4'ünde İ.V. glukoz maksimum cevap 60. dakikada alınmıştır. Bu bulgular akromegalide DM'un gelişmesinde üç safhanın bulunduğunu göstermektedir :

Tablo V : Akromegalide DM Sıklığı (30)

Araştırmacı	Akromegalik Hast.		Diabetes Mellitus	
	Sayı	Sayı	Oran%	
Hersemann	97	12	12	
Borchardt	156	60	38	
Coggeshall	153	29	19	
Wilder	211	13	6	
Mc Cullagh	76	21	36	
Hamwi	30	4	13	
Gordon	100	18	18	
Sönksen	16	2	13	
Toplam	839	159	19	

1 — Hiperinsulinizm safhası : Normal veya hudutta bir glukoz toleransı vardır. İnsülin piki erken ve normalden yüksektir.

2 — Glukoz toleransı normal limitler içinde veya bozulmuş olup insülin piki gecikmiştir.

3 — En son safhada aşikar DM teessüs etmiş olup, açlıkta pankreatik cevap maksimal seviyeye erişmiştir. Bu safhada glukoz insülin cevabı yoktur.

Sönksen, normoglisemik akromegaliklerde insülin sekresyon dinamiğinin akromegali tedavisi ile normale döndüğünü saptamıştır. Davidof, akromegaliklerde, organ büyümeleri ile DM arasında ilişkiyi araştırmıştır (12). Gordon bu araştırmayı otopsi bulgularına dayamaya çalışmış, fakat belirgin bir sonuç alamamıştır (18). Fraser, nondiabetik akromegaliklerin ekzojen insüline cevabının normalden az olduğunu göstermiştir (14). Golbraith ön kol perfüzyon tekniği ile, kasda insülin rezistansı bulunduğunu bildirmiştir (17). Ayrıca, yüksek insülin seviyesine rağmen hipogliseminin görülmemesi, yüksek insülin rezistans indeksine atfedilmiştir (17). Aynı durum, hamilelik ve obezite gibi, fizyolojik sayılabilecek olaylarda da saptanmıştır. Bu koşul, akromegaliklerin dokularında insülin bağlanmasının azalması ve plazmada antagonistik faktörlerin oluşması ile izah edilmek istenmiştir (41).

Hipersomatotropinizmde ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğu ve aşikar DM'un patogeneğinde, diabetik predispozisyonun bulunması gerektiğine inanan müellifler vardır. Bu müellifler, diabetik akromegaliklerin yakınlarında daha sık pozitif DM anamnezi saptamışlardır (28).

Luft, akromegalik hastalarda aşikar DM'un bulunmadığı veya glukoz toleransının bozuk olmadığı safhada, glukoz infüzyonuna aşırı insülin cevabı alınmayan vak'aların, latent veya prediabetik olabileceğini bildirmiştir (11,28). DM ve STH ilişkisi daha değişik bir yöntemle de incelenmiş ve DM vakalarında STH değerleri araştırılmıştır (4). Juvenil DM'de ise STH seviyelerinin kontrollere nazaran, daha yüksek olduğu saptanmıştır (43). Bir başka çalışmada ise, yeni tanınan 5 DM vak'asında büyüme hormonu seviyesinin, normallere nazaran yüksek olduğu görülmüştür (26). Juvenil diabetiklerde, ekzersizin büyüme hormonu salınımını arttırdığı, fakat alfa adrenerjik blokaj ve diabetin çok dikkatli kontrolü ile artışı düzeltildiği görülmüştür (43,26,20,21). Bu sonuncu bulgu, büyüme hormonu yüksekliğini, DM için primer sebep olmaktan çok, bir sonuç olarak değerlendirmenin doğru olacağını gösterir. Müellifler DM'de STH'un klirensinin, azalması sonucu yükseldiğini ifade etmişlerdir (6). Buna rağmen, genellikle artış hipersekresyona atfedilmektedir. Çünkü, diabetiklerde normallerdekinden daha yüksek sekretuar STH pikleri vardır. Bu bulgu, STH fazlalığının diabetik sendromu ağırlaştırdığını veya belirmesinde katkıda bulunduğunu gösterir. Halbuki, hipersomatotropinizmin geliştirdiği akromegalide, % 50 civarında glukoz intoleransı saptanmakta, ortalama olarak bunun yarısı kadar vak'ada ise, aşikar DM bulunmaktadır. Gerek aşikar DM, gerekse glukoz tolerans bozukluğu dikkate alınırsa, bunun zemininde mutlaka bir diabetik predispozisyon olasılığının kesinlikle kabul edilemeyeceğini aksi halde, toplumda % 50'lik bir diabet eğiliminin kabul edilmesinin zorunlu olduğunu ifade etmek gerekir.

Arzedilen bu bilgiler, STH'nın, glisemiye artırdığı lehinde kesin delillerdir. Bu etkinin, beta hücrelerinin tükenmesine yol açmak, hepatik glukogenezini artırmak, dokulara insülin fiksasyonunu azaltmak, glukagon salınmasını stimule etmek ve bazı dokuların insüline cevabını azaltmak suretiyle olduğu bildirilmektedir.

Hiperprolaktineminin de KH-intoleransına sebep olduğu saptanmıştır (41).

Adrenokortikotropin, direkt olarak lipolize yol açmak suretiyle etkin olması ihtimaline rağmen, asıl etkisini surrenal korteksi aracılığı ile gösterir. Glukokortikoid etkinin geliştirdiği Cushing sendromunda, aşikar DM ve glukoz intoleransı, değişik araştırmacıların verileri dikkate alınarak, Tablo : 6'da arzedilmiştir. Görüldüğü gibi literatür verileri Cushing sendromunda ortalama % 24 aşikar DM ve % 76 glukoz intoleransı bulunduğunu göstermektedir. Araştırmamızda bu oranlar aşikar DM için % 31, glukoz intoleransı için % 57 olarak saptanmıştır. Bu değerler literatür verilerine uymaktadır.

Tablo VI : Cushing Sendromu araştırmacıları tarafından saptanan aşikar DM ve glukoz intoleransı sıklığı (30)

Araştırmacı	Vak'a Sayısı	Aşikar DM Sayı	Aşikar DM Oran%	Diabetik Şeker Yükleme Sayı	Diabetik Şeker Yükleme Oran%
Lukens	55	19	37	27	49
Plotz	33	5	15	31	94
Cope	35	4	11	29	83
Sprague	67	22	33	57	85
Skillern	34	7	21	21	62
Soffer	50	10	20	42	84
Toplam	274	67	24	207	76

Tablo : 3'de veriler, Cushing Sendromunda etiyolojik faktörler dikkate alınarak takdim edilmiştir. ACTH'a bağımlı veya bağımsız olmak açısından aşikar DM ve glukoz intoleransında bir farklılık gözlenmemiştir. 10 vak'adan oluşan ve DM anamnezi vermeyen yatrogenik Cushing Sendromu vak'alarının % 50'sinde glukoz intoleransı gözlenmiştir. % 20 vak'ada da aşikar DM saptanmıştır. Kortikosteroid tedavi kesildiğinde tüm vak'alarda glisemi normale avdet etmiştir. 10 vak'adan oluşan bu grubun rakamları literatür verilerine nazaran hayli yüksektir. Gerçekten, tıbbî literatürde yatrogenik Cushing Sendromundaki aşikar DM sıklığı % 1-2 olarak bildirilmektedir (30).

Stres, hipoglisemi ve ketoasidoz hariç, DM'da adrenal kortikal fonksiyonlar normal olduğu halde, hiperkortisizm hallerinde, DM'un sık olduğu kesinlikle bilinmektedir. Ayrıca etiyolojik faktör ortadan kaldırılarak glukokortikoid seviyelerinin normale dönüştürülmesinden sonra, Cushing Sendromundaki aşikar DM genellikle kaybolmaktadır. Normal glukokortikoid seviyesine rağmen DM sürüyorsa, ancak o zaman diabetin yapısal olarak varlığından bahsedilebilir (5).

Cushing Sendromunda görülen ve «Steroid Diabetes» denilen bu özel DM türü insülin yetersizliği sebebi ile değil, glukokortikoid fazlalığı ile oluşmaktadır (28). Glukokortikoidler, glukoneogenezi uyarak G-6-P aktivitesini ve karaciğerin glukoz debisini artırarak hiperglisemiye sebep olurlar (41). Kortizolün, kasda, epinefrinin geliştirdiği glukogenolizi engellediği bilinmektedir. Pankreatektomi ile husule getirilen DM, adrenalectomi ile düzeltilmiştir. Diabetik olmayanlarda ise, adrenalectomi hipoglisemiye sebep olmuştur (41).

Görülyüorki, glukokortikoidler çeşitli yönlerden etkili olmak suretiyle büyük oranda KH intoleransına (% 49 ile % 94, ortalama % 76) yol açmakta, ortalama % 24 vak'ada ise aşikar DM'ün görülmesine sebep olmaktadır.

Bu vakalar arasında diabete genetik olarak predispoze vakalar şüphesiz vardır. Fakat genel popülasyonda ortalama % 76'lık bir diabetik predispozisyonu kabullenmek mümkün değildir.

Mineralokortikoidlerin de KH toleransı üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Conn ve arkadaşları 39 vak'adan 21'inde (% 54) glukoz intoleransı saptamışlardır (7). Bu etkinin, mineralokortikoidlerin sebep olduğu potasyum deplesyonu ile husule geldiği bildirilmiştir. Nitekim potasyum eksikliğinin, beta hücresinin glukozu cevabını etkilediği ve bu defektin potasyum vermekle düzeldiğini gene Conn bildirmiştir(8).

Feokromositoma vakalarında da KH intoleransı saptanmıştır. Evans'ın 13 vak'alık serisinde 8 vak'ada (% 61) aşikar DM görülmüştür (13). Joslin klinikte 1954 - 1969 yılları arasında saptanan 5 feokromositoma vakasının tümünde aşikar DM gözlenmiştir. Bu vakalardan üçünde ailevi DM anemnezi alınmış, tedaviden sonra, 1 vak'a hariç, vakaların tümünde DM süratle kaybolmuştur (30).

Kliniğimizde incelenen iki feokromositoma vakasında aşikar DM görülmemiş, oral glukoz tolerans testi ile intolerans saptanmamıştır.

Feokromositomada görülen KH intoleransı, aşırı katekolaminin yol açtığı glukogenolize bağlamıştır (9). Bleicher ve arkadaşları ise katekolaminlerin insülin sekresyonunu engellediğini ve ayrıca insüline resistansın bu konuda etkin olduğunu bildirmişlerdir (28). Glukoneogenezin artması da bir etken olabilir (41).

Glukagon'un DM etiopatogenezi üzerindeki tartışmalar devam etmektedir. Nitekim DM'u hiperglukagoneminin oluşturduğu bile iddia edilmiştir. Fakat DM'de görülebilen hiperglukagoneminin DM etiopatogenezi üzerinde primer rolü olduğu halen kabul edilmemektedir (34). Ancak tıbbî literatürde pankreas alfa hücresi adenomu sebebiyle gelişen hiperglukagonemi vakası bildirilmiştir (32). Bu vakada, aşikar DM, tümörün çıkarılmasıyla kaybolmuştur.

Son yıllarda somatostatin azlığının DM etiopatogenezindeki rolü üzerinde durulmuştur (16). Fakat aşırı somatostatin salgılayan pankreas D hücresi malign tümöründe aşikar DM'ün mevcudiyeti saptanmıştır (15,29). Bu vakalardan birinde tümörün çıkarılması ile aşikar DM kaybolmuştur (15).

Ekzojen vazopressinin, STH ve ACTH salınmasını stimüle ederek KH intoleransına sebep olduğu bildirilmiştir. Bu konu henüz incelemelerimiz tamamlanmadığından, bu makaleye dahil edilmemiştir.

Estrogenler ve bazı plasental hormonların diabetojen etkileri ancak kısmen araştırılmıştır. Özellikle gebelikte ve oral kontraseptif alanlarda bu incelemeler sürdürülmektedir.

Tiroid hormonlarının KH toleransı üzerindeki etkileri oldukça büyük serilerde araştırılmıştır. Bu çalışmalarda elde edilen rakamlar popülasyondaki DM insidansı ile birlikte Tablo: 7'de takdim edilmiştir.

Tablo VII : Genel popülasyonda ve değişik tirotoksikoz türlerinde DM sıklığı (X)

Kaynak	Toplam DM sıklığı	Tirotoksikozda DM sıklığı		Ortalama%
	Oran%	TDG%	TNG%	
N.H.S. Genel tarama	1,7	—	—	—
Türkiye'de DM taraması	1,38	—	—	—
Mayo klinik	1,7	1,7	5,6	3,5
Lahey klinik	—	2,5	4,3	3,2
John	—	—	—	2,0

(X) Joslin'in ve Türk Diabet Cemiyetinin verilerinden yararlanılarak hazırlanmıştır.

Tablo : 8'de tirotoksikoz vakalarımızın aşikar DM ve glukoz intoleransı sıklığı takdim edilmiştir. Buna göre toplam tirotoksikoz vakalarında aşikar DM sıklığı % 1,8, glukoz intoleransı ise % 14 olarak saptanmıştır.

Tablo VIII : Tirotoksikoz vakalarında aşikar DM ve glukoz intoleransı sıklığı

Tanı	Vak'a Sayısı	Aşikar DM		Diabetik Şeker Yükleme	
		Sayı	Oran%	Sayı	Oran%
Toksik Difüz Guvatr	92	2	2,2	11	12
Toksik Nodüler Guvatr	23	—	—	4	17
Toplam	115	2	1,8	15	14

Tirotoksikozun KH intoleransı yarattığı ve DM'ü ağırlaştırdığı bilinmektedir. Bu esnada ortaya çıkan DM'a «thyrodiabetes» denilmiştir. Thyrodiabetes'in oluşmasında çeşitli faktörlerden bahsedilmiştir. Bunların en önemlilerini şöyle sıralayabiliriz :

- 1 — Heksozların intestinal absorpsiyonunun artması,
- 2 — Glukoz oksidasyon ve utilizasyon süratinin artması,
- 3 — İnsülin sensitivitesindeki değişiklik,
- 4 — Kalıcı pankreas harabiyeti,
- 5 — İnsülin degradasyonunun artması,
- 6 — Karaciğer harabiyeti ve glukojen kaybı,
- 7 — Yağ asitlerinde artma,
- 8 — Genetik beraberlik.

Bu faktörlerin araştırma konusu yapıldığı incelemelerden kısaca bahsetmeyi uygun buluyoruz :

Tiroid hormonlarının glukozun intestinal absorpsiyonunu artırdığı ve bu sebeple oral glukoz toleransının tirotoksikozda, diabetik bir eğri teşkil ettiği bildirilmiştir. İ.V. yüklemde bu durum saptanmamıştır (1,3). Tiroksin verildiğinde vücudun toplam enerji gereksinmesinin arttığı gösterilmiş ve ayrıca tiroid hormonları ile glukoz utilizasyonu ve oksidasyonu arasındaki ilişkiler üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır (33). Hipertiroid şahıslarda, insülin dozuna değişik cevaplar alınmıştır (28). Holst hipertiroidizmde pankreas adacık harabiyetinden bahsetmiş (23), Houssay, «metathyroid diabetes» sözcükleri ile Holts'u teyid eder görünmüştür (24). Bazı eksperimental çalışmalar, tiroid hormonlarının insülin degradasyonunu da artırdığını telkin etmiştir (10). Weller hipertiroidi vakalarında hepatitten bahsetmiştir (45). Tiroksin verilen hayvanların postmortem histolojik incelemelerinde, açlıkta görülene benzer değişiklik saptanarak, bulgu hepatic glikojenin azalması ile izah edilmiştir (31). Hipertiroidide, özellikle açlıkta, esterifiye olmayan yağ asidi (NEFA) seviyelerindeki yükselmenin, insülin rezistansına sebep olduğu bildirilmiştir (19). Ancak, hipertiroidide, bozulmuş olan glukoz toleransının guanetidin ile normale döndüğü saptandığına göre, glukoz intoleransının NEFA'dan ziyade, artmış olan sempatik tonüse bağlanması daha uygundur (42). Nihayet, Althausen DM ve hipertiroidi arasında bir genetik beraberlikten bahsetmiştir (2). Perlman hipertiroid şahısların yakınlarında % 36'ya varan bir DM prevalansı saptamıştır (35). Daha sonraki yıllarda, genetik beraberlik ve otoimmünite üzerinde çalışmalar başlamış ve sürdürülmektedir.

Muhakkakki, bu faktörlerin birkaçının veya hepsinin hipertiroidizmdeki DM ve KH intoleransı gelişmesinde rolü vardır. Önceden belirtildiği gibi tirotoksikozda DM insidansı % 2-3,3 arasında değişmektedir. Çalışmamızda bu rakam % 1,8 bulunmuştur. Bu rakamlar genel popülasyondaki DM insidansından farklı olmakla beraber, belirgin bir sıklığı ifade etmekten uzaktır. Fakat daha önemli olan, glukoz intoleransıdır. Bizim vaka gurubumuzda bu değer % 14 civarında bulunmuştur. Tıbbî literatürde ise % 57'ye varan rakamlar rapor edilmiştir (27). Görülüyorki, tirotoksikozda tiroid hormonlarının etkisiyle belirgin olarak saptanan bir KH intoleransı vardır. Genetik zeminin, bu olayların gelişmesinde önemli bir rol oynayacağı inkar edilemez. Ancak, vak'aların tamamında diabetik bir predispozisyonun kalıtsal olarak intikal ettiğini söylemek mümkün değildir.

KH intoleransını dikkate alarak, DM'un safhalarını ön planda tuttuğumuzda, pankreas beta hücresi dışı bir çok hormonun bu metabolizmayı etkileyeceğini görüyoruz. Bütün sorun, bu metabolik bozukluğun oluşabilmesi veya aşık DM'un ortaya çıkması için, mutlaka, diabetik, genetik bir predispozisyona ihtiyaç olup olmadığının saptanmasıdır. Aşık DM için bu soruya müsbet cevap vermek belki düşünülebilir. Halbuki % 70'lere varan KH intoleransında, diabetik, genetik bir zeminin varlığını ifade etmek olasılığı yoktur.

ÖZET

Akromegali, Cushing Sendromu, tirotoksikoz ve feokromositoma vakaların - dan oluşan toplam 198 endokrin hastalıkta aşikar Diabetes Mellitus (DM) ve oral glukoz tolerans testi ile saptanan karbonhidrat intoleransı araştırılmıştır.

Akromegalide % 38 aşikar DM, % 54 karbonhidrat intoleransı, Cushing sendromunda % 31 aşikar DM, % 57 karbonhidrat intoleransı, tirotoksikozda ise % 1,8 DM, % 15 karbonhidrat intoleransı saptanmıştır.

SUMMARY**Extra-Beta Cell Endocrin Diabetes**

We investigated the incidence of patent diabetes mellitus and carbohydrate intolerance, by means of oral glucose tolerance test, in 198 endocrine disorders including patients with acromegaly, Cushing's syndrome, thyrotoxicosis and pheochromocytoma.

In patients with acromegaly we observed patent diabetes mellitus in 38 per cent and carbohydrate intolerance in 54 per cent of cases. In patients with Cushing's syndrome, patent diabetes mellitus was found in 31 per cent and carbohydrate intolerance in 57 per cent of cases. In thyrotoxic patients the incidence of patent diabetes mellitus was only 1,8 per cent and the incidence of carbohydrate intolerance was 15 per cent.

LİTERATÜR

1. Althausen, T. L., Stockholm, M. : Influence of thyroid gland on absorption in digestive tract. Amer. J. Physiol., 123 : 577-581, 1938
2. Althausen T. L. : The disturbance of carbohydrate metabolism in hyperthyroidism : Nature and management, J.A.M.A., 115 : 101-106, 1940
3. Amatuzio, D. S., ve ark : The effect of epinephrine, insulin and hyperthyroidism on the rapid intravenous glucose tolerance test. J. Clin. Invest., 33 : 97-103, 1954
4. Baker, L., ve ark : Metabolic homeostasis in juvenile Diabetes Mellitus, Role of growth hormone. Metabolism, 18 : 110-114, 1969
5. Bondy, P. K., Felig, P. : Duncan's Diseases of metabolism, W. B. Saunders Company. Philadelphia 1974

6. Boucher, B. J., Butterfield, W. J. H., Whichelaw, M. J. : The disappearance of labelled human growth hormone from the forearm circulation in normal and diabetic subjects. Clin. Sci., 37 : 721-726, 1969
7. Conn, J. W., Knopf, R. F., Nesbit, R. M. : Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. Amer. J. Surg. 107; 159-163, 1974
8. Conn, J. W. : Hypertension, the potassium ion and impaired Carbohydrate tolerance. New Eng. J. Med. 273, 1135-1141, 1965
9. Cori, G. F. : Mamalian carbohydrate Metabolism. Physiol. Rev., 11 : 143-146, 1931
10. Cohen, A. M. : Interrelation of insülin activity and thyroid function. Amer. J. Physiol., 188 : 287-290, 1957
11. Çerasi, E., Luft, R. : Insülin response to glucose loading in acromegaly. Lancet. 2 : 769-774, 1964
12. Davidof, L. M. : Studies in acromegaly. II-Historical note. III-The anamnesis and symptomatology in one hundred cases. Endocrinology. 10 : 435-439, 1926
13. Evans, J. M. : Difficulties in the diagnosis of pheochromocytoma. Med. Clin. N. Amer. 44 : 411-417, 1960
14. Fraser, R. ve ark. : The augmented insülin tolerance test for detecting insülin resistance. J. Endocr. 25 : 229-234, 1962
15. Ganda, O. ve ark : Somatostatinoma : A somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas. New. Eng. J. Med. 296 : 963-968, 1977
16. Gerich, J. E. Patton, G. S. : Somatostatin. The Medical Clinics of North America. 62 : 2, 384-388, 1978
17. Golbraith, H. J. B., Ginsburg, J., Paton, A. : Decreased response to intraarterial insülin in acromegaly. Diabetes. 9 : 459-463, 1960
18. Gordon, D. A., Hill, F. M., Erzin, C. : Acromegaly. A review of 100 cases. Canad. Med. Assoc. J., 87 : 1107-1111, 1962
19. Hales, C. N., Hyams, D. E. : Plasma concentrations of glucose, nonesterified fatty acid, and insülin during oral glucose-tolerance tests in thyrotoxicosis. Lancet, 2 : 69-74, 1964
20. Hansen, A. P. : The effect of adrenergic receptor blockade on the exercise Induced serum growth hormone rise in normals and juvenil diabetics. J. Clin. Endocr. 33 : 807-811, 1971
21. Hansen, A. P. : Normalisation of growth hormone hyperresponse to exercise in juvenile diabetics after «normalisation» of blood sugar. J. Clin. Invest. 50 : 1806-1809, 1971

22. Hagen, J. H. : Effect of insülin on the metabolism of adipose tissue from hyperthyroid rats. *J. Biol. Chem.* 235 : 2600-2607, 1960
23. Halst, J. : Glycosuria and diabetes in exophthalmic goiter. *Acta Med. Scand.* 55 : 302-305, 1921
24. Houssay, B. A. : The thyroid and diabetes. *Vitamins Hormones*, 4 : 187-191, 1946
25. Ilkas, D., Luft, R. : Effects of Short term administration of large doses of human growth hormone on carbohydrate metabolism in adult, nondiabetic hypophysectomized women. Studies with c 14-labelled 2 glucose. *Acta Endocr.* 39 : 567-571, 1962
26. Johansen, K., Hansen, A. P. : High 24. hour level of serum growth hormone in juvenile diabetes. *Brit. Med. J.* 2 : 356-361, 1969
27. Kreines, K., Jelt, M., Knowles, H. C. : Observations in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and traits related to diabetes mellitus. *Diabetes*, 14 : 740-745, 1965
28. Labhart, A : *Clinical Endocrinology*. Springer-Verlag. P : 113 ve 349. Berlin 1974
29. Larsson, L. ve ark. : Pancreatic somatostatinoma. Clinical Features and physiologic implications. *Lancet*, 1 : 666-671, 1977
30. Marble, A. : *Joslin's Diabetes Mellitus*. Lea and Febiger. Philadelphia. 1971, p : 2-16 ve 666-785
31. Mc Iver, M. A, Vinter, E. A. : Deleterious effects of anoxia on the Liver of the hyperthyroid animal. *Arch. Surg.*, 46 : 1971-1976, 1943
32. Mc Gavran, M. H. ve ark : Glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas, *New Eng. J. Med.* 274 : 1508-1513, 1966
33. Mirsky, I. A., Broh-Kahn R. H. : Effect of experimental hyperthyroidism on carbohydrate metabolism. *Amer. J. Physiol*, 6 : 117-121, 1936
34. Pek, S. : Glucagon and Diabetes. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. 6 : 2, 333-336, 1977
35. Perlman, L. V. : Familial incidence of diabetes in hyperthyroidism. *Ann. Intern. Med.*, 55 : 796-801, 1961
36. Sönksen, P. H. ve ark : Changes of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and in response to treatment. *J. Clin. Endocr*, 27 : 1318-1422, 1967
37. Slaton, P. E., Bigliari, E. G. : Hypertension and hyperaldosteronism of renal and adrenal origin. *Amer. J. Med.* 38 : 324-329, 1965

38. Soffer, L. J., Iannaccone, A., Gbaril ve ark., Cushing's Syndrome : A study of fifty patients. Amer. J. Med. 30 : 129-134, 1961
39. Spergel, G., Elcicher, S. J., Ertel, N. H. : Carbohydrate and fat metabolism in patients with pheohromocytoma, New Eng. J. Med. 278 : 803-806, 1968
40. Weller, C. V. : Hepatic lesions associated with exophthalmic goiter. Amer. Physicians, 45 : 71-77, 1930
41. Williams, R. H., Porte, D. : Textbook of Endocrinology. W. B. Saunders Company Philadelphia. P : 551-580. London-Toronto, 1974
42. Woeber, K. A., Arky, R., Braverman, L. E. : Reversal by guanethidine of abnormal oral glucose tolerance in thyrotoxicosis. Lancet. 7 : 895-899, 1966
43. Yde, H. : The immunoreactive growth hormone in serum from patients with various types of diabetes mellitus. Acta. Endocr. 64 : 339-342, 1970