



Balıkesir Üniversitesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.  
Pediatrik Endokrinoloji BD.



# Diabetes mellitus

Doç. Dr. Ali ATAŞ

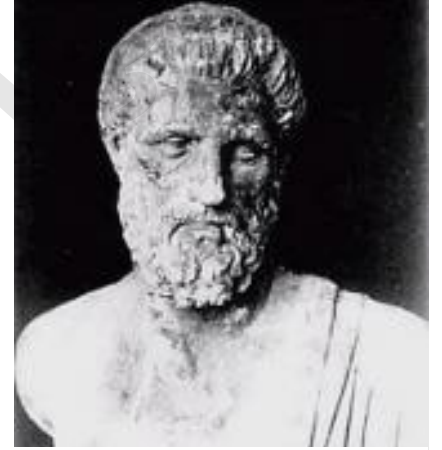
# Tarihçe

- Diyabetes mellitus (DM) hakkındaki bilgiler M.Ö. 1500 yıllarına kadar uzanmaktadır.
- Bu dönemdeki Mısır papirüslerinde aşırı idrar yapmakla ilgili hastalıktan bahsedilmektedir.



# Tarihçe

- Hastalığa ilk kez **Diyabet** (“**daibetes**=sifon, süzme, süzülme) adını **M.S 130-200** yıllarında yaşayan Kapadokya’lı **Aretaeus** vermiştir.
- **Thomas Willis** 1670 yılında, diyabetiklerin idrarın tatlı bir tadı olması nedeniyle hastalığa “**Diabetes mellitus**” (**mellitus**=bal) adını vermiştir.



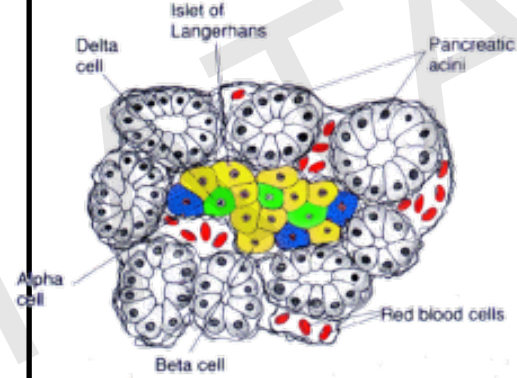
Kapadokyalı Aretaeus



Thomas Willis

# Tarihçe

- 1869 yılında **Paul Langerhans**, pankreastaki adacıkları tanımlamıştır.
- 1893 yılında **Edouard Laguesse**, Langerhans tarafından tanımlanan adacıkların endokrin fonksiyonu olabileceğini düşünmüş ve bu adacıkları Langerhans adacıkları olarak adlandırmıştır.



Paul Langerhans



Edouard Laguesse

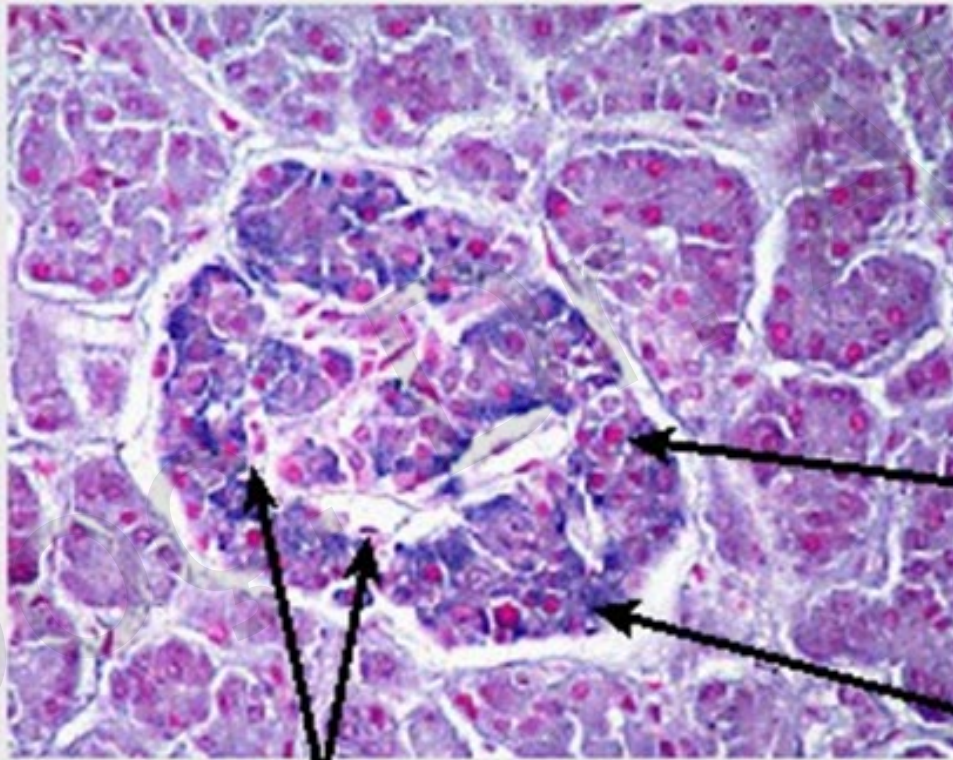
# Tarihçe

- **Bantig ve Best** 1921 yılında pankreas ekstresinin köpeklerdeki yüksek glukoz düzeyini düşürdüğünü göstermiştir.
  - **1922 yılında ilk kez bir çocuğa pankreas ekstresinin enjekte edilmesinin yüksek kan glukoz düzeyi düşürdüğü, glukozüri ve ketonemiye engellediği gösterilmiştir.**
- 
- İnsülinin (Latince insula "adacık") moleküler yapısı 1950'li yıllarda aydınlatılmıştır.
  - 1980 yılında tarafından insülin geni (11p15) tespit edilmiştir.



# Pankreas Adacık Hücreleri

## Pancreatic Islets



Islets are distinguished from the surrounding exocrine tissue by a continuous connective tissue capsule and extensive vascularity.

Glucagon-secreting alpha cells stain red while the insulin-secreting beta cells stain blue

Capillaries

# Pankreas Adacık Hücreleri



**Görüntüleme immün boya yöntemiyle yapılmıştır.**

**Kırmızı** = glucagon antibody,

**Mavi**= insulin antibody

# Pankreas Adacık Hücreleri

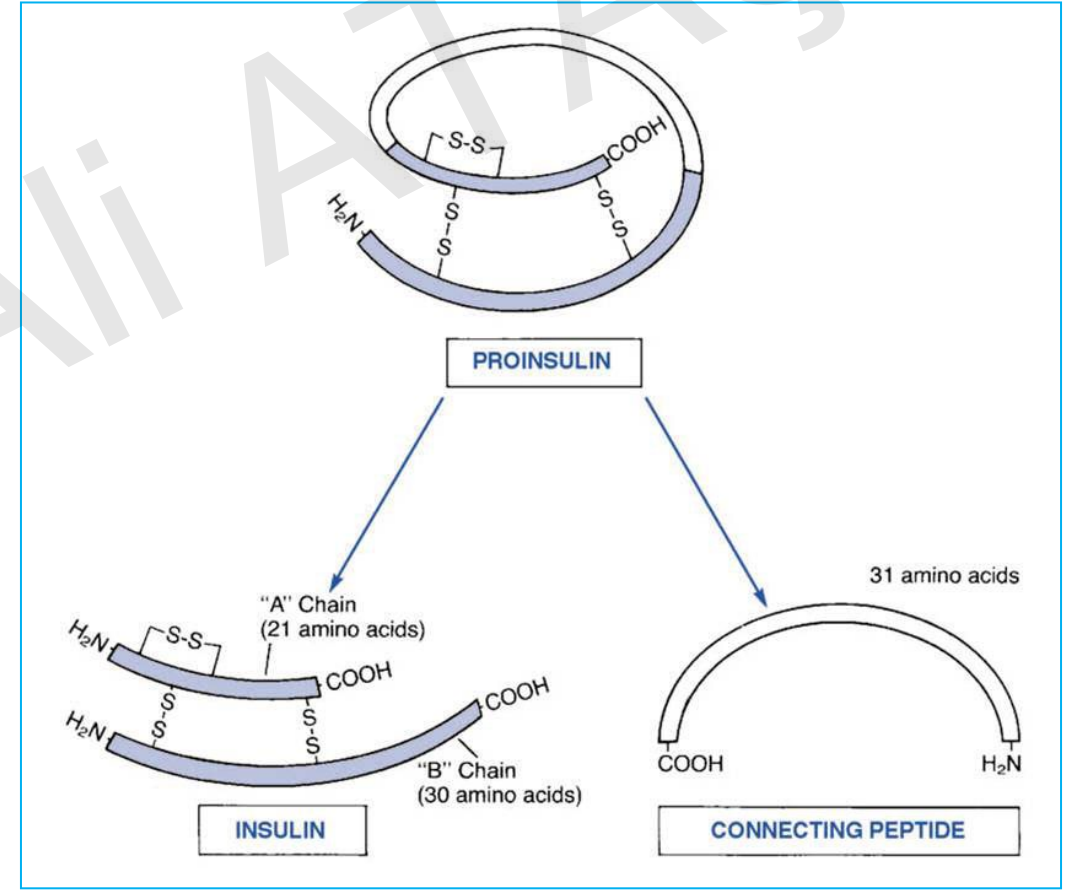


- **Alpha hücreleri** **glucagon** üretir. (Adacık hücrelerinin %20'i)
- **Beta hücreleri** **insulin** ve **amylin** üretir ( $\approx$ %70)
- PP hücreleri (**gamma hücreleri** veya F hücreleri) **pancreatic polypeptide** üretir (<%5)
- **Delta hücreleri** **somatostatin** üretir (<%10)
- **Epsilon hücreleri** **ghrelin** üretir (<%1)



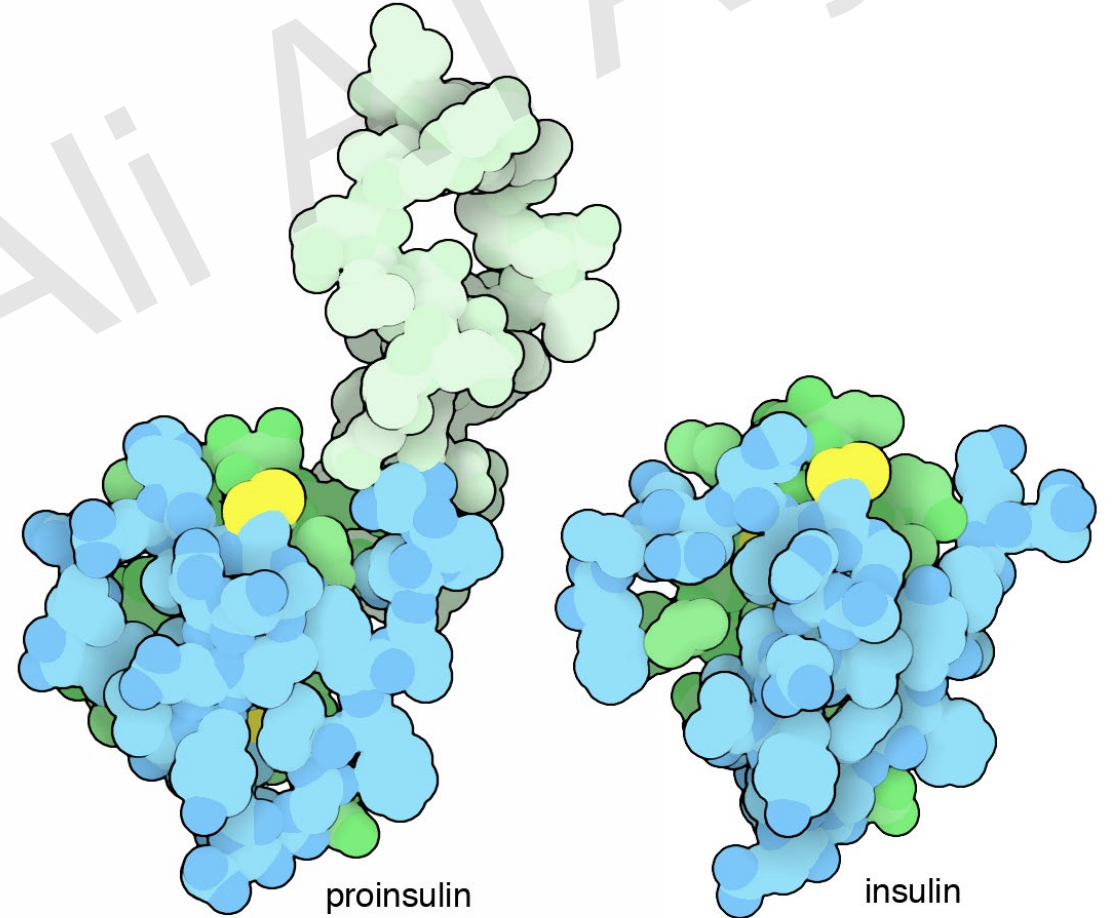
# İNSÜLİNİN YAPISI

- İnsülin yapılırken *pre-pro-insülin* olarak yapılır (Granüllü endoplazmik retikulumda).
- Bu endoplazmik retikulumda parçalanarak 9.000 molekül ağırlığında, 86 aminoasitten meydana gelen *pro-insülin* oluşur.
- Proinsülin'den de *insülin* ve *C-peptit* (connecting peptide) oluşur.



# İNSÜLİN

- Plazmadaki yarı ömrü 6 dakikadır.
- Özellikle **karaciğerde** olmak üzere **böbrek, kas** ve diğer organlardaki ***insülinaz*** enzimi ile yıkıma uğratılır.



# İnsülin Etkileri

- İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarındaki  $\beta$  hücrelerince salgılanan, peptid yapıda **glukoregülatör** bir hormondur.

- **İnsülin:**
- Hepatik glukojenolizi, hepatik ve renal glukoneojenezi baskılar,
- Lipolizi baskılar.
- Kas ve yağ dokusunun glukoz alımını uyarır.

## İnsülin eksikliğinde:

- ✓ Glukojenoliz artar,
- ✓ Glukoneojenez artar
- ✓ Lipoliz oluşur.
- ✓ Dokuların glukoz uptake'i azalır.

### Glukoneojenez substratları:

- Laktat, pirüvat
- Gliserol
- Glukogenik aminoasitler

Erişkinde 1 ünite insülin kan şekerini ortalama **30-40** mg düşürür.

# Diyabet Nedir?

- DM, çeşitli etiyolojik nedenlerle insülinin yetersiz salınması ve/veya yetersiz etkisi sonucu (rezistans) ortaya çıkan, **kronik hiperglisemi** ile karakterize, **karbonhidrat**, **yağ** ve **protein** metabolizması bozukluğudur.

- Diyabet, etiopatojenez açısından oldukça heterojendir.
- DM tek bir hastalık tablosu olmayıp etiyoloji, patojenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur.

# Diabetes mellitus: Tanı

## Disglisemi

### Bozulmuş açlık glukozu:

- Açlık (en az 8 saat) plazma glukozu **100-125 mg/dl**

### Bozulmuş glukoz toransı:

- Oral glukoz tolerans testi sonrası 2. saat plazma glukozu **≥140 mg/dl** fakat **<200 mg/dL** ise
- **Prediabet:**  
HbA1c **%5.7-6.4**

## Diabetes mellitus

Açlık (en az 8 saat) plazma glukozu **≥126 mg/dl**

Oral glukoz tolerans testi sonrası 2. saat plazma glukozu **≥200 mg/dl**

HbA1c **≥6.5**

Rastgele alınan kanda plazma glukoz değeri **≥200 mg/dl** 'nin üzerinde ve **semptom** varsa

**Semptom:** Poliüri, polidipsi, kilokaybı ile glukozuri, ketonüri

# Diabetes mellitus: Sınıflandırma

- 1. Tip 1 diyabet** (pankreas  $\beta$  hücre hasarına bağlı oluşan insülin eksikliği sorumludur)
  - Tip 1a: Otoimmün
  - Tip 1b: Non-otoimmün
- 2. Tip 2 diyabet** (değişken derecede insülin rezistansı , rölatif insülin eksikliği vardır)
- 3. Spesifik tipler**
- 4. Gestasyonel diyabet**

*Not: Tip 1 DM dediğimizde ifade ettiğimiz genellikle otoimmün kaynaklı tip 1a diyabettir.*

# Diğer spesifik tipler

## Pankreas $\beta$ hücre fonksiyonlarının genetik bozuklukları (monogenetik diyabetler)

- Neonatal diyabet
- MODY
- Mitokondriyal DNA mutasyonlarına bağlı olan diyabetler
- **Wolfram (DIDMOD) Sendromu\***
- Thiamine cevaplı megaloblastik anemi ve diyabet.

## İnsülin etkisinde genetik defektler

- Tip A insülin rezistansı
- Donohue sendromu
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Lipoatrofik diyabet sendromları

## Diğer genetik sendromlarla birlikte olan diyabetler

- Down, Turner, Klinefelter, Prader Willi, Brdet-Biedl, Alström, Werner

## Diğer otoimmün sendromlarla birlikte olan diyabetler

- **IPEX\***
- **Otoimmün poliendokrinopati sendromları\***
- Stiff person sendromu
- Anti-insülin reseptör antikoru olan

\*: *monoetik defekt +tip 1 diyabet(otoimmün) birlikteliği vardır.*

## İlaç veya kimyasallara bağlı oluşan diyabet

- Doku red önleyici ilaçlar: Siklosporin, sirolimus
- Glukokortikoidler
- L-asparginaz
- Beta adrenerjik blokörler
- Vacor
- Fenitoin
- Alfa-interferon
- Diazoksid
- Nikotik asit
- Pentamidin

## Ekzokrin pankreas hastalıkları

- Kistik fibrozis
- Travma/Pankreatektomi
- Pankreatitis
- Hemokromatozis
- Fibrokalkuloz pankreopati

## Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Hemolitik üremik sendrom

## Endokrinopatilerle birlikte olan diyabetler

- Cushing
- Akromegali
- Feokromositoma
- Glucagonoma
- Somatostatinoma
- Aldosteronoma

Diyabet başlayan hasta?

Tanı?





# TİP 1 DİABETES MELLİTUS

- Çocuk ve adolesan döneminde **en sık görülen endokrin-metabolik** hastalıktır.
- **Eski isimlendirmeler:** *insülin bağıli diyabet, juvenil diyabet*
- Yaşamı tehdit eden akut komplikasyonlardan ve ketozisten korunmak için dışarıdan **insülin desteğine ihtiyaç duyulan** insülin yokluğu veya ciddi azlığı ile karakterize olan diyabet tipidir.

# TİP 1 DİABETES MELLİTUS: İNSİDANS

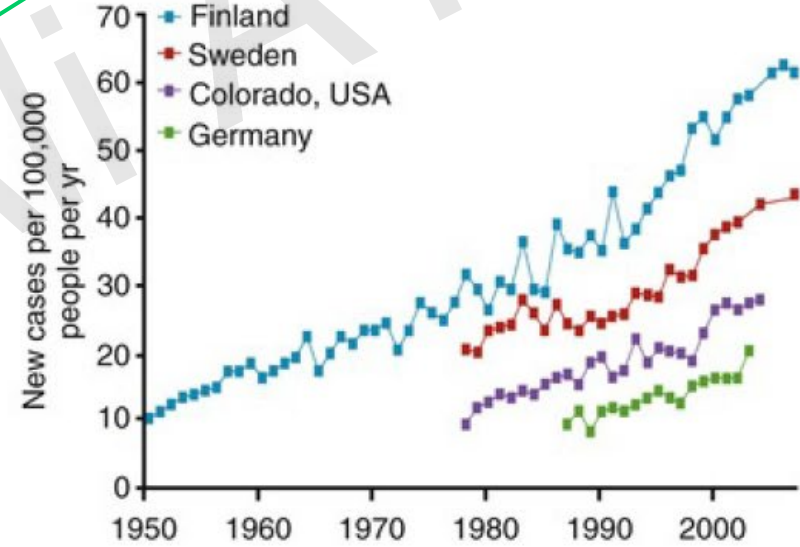
Finlandiya: 40/100.000

Pakistan, Karaçi: 0,7/100.000



A

Türkiye: 11/100.000



B

# TIP 1 DİABETES MELLİTUS : Epidemiyoloji

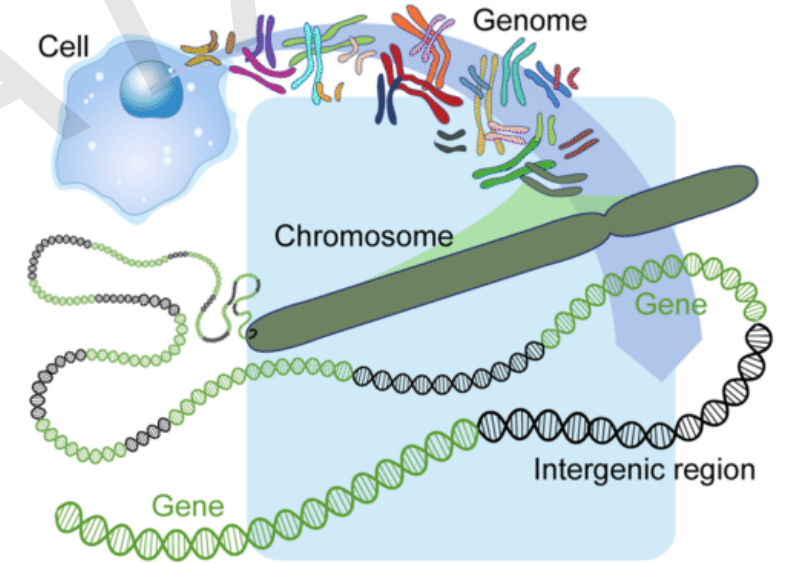
- Tip I diabetin sıklığı için değişik çalışmalarda değişik rakamlar verilmiştir.
- Dünya'da en düşük insidan **0.7**/100.000 (Karachi/Pakistan);
- En yüksek insidans **40**/100.000 ile Finlandiya'dır.
- Ülkemizdeki insidansı ise **10.8**/100.000'dir.
- Görülme oranı gittikçe artmaktadır.

# TİP 1 DİABETES MELLİTUS : Epidemiyoloji

- Hastalığın ortaya çıkışı iki dönemde pik yapar:
  - 4-6 yaşlarında
  - 10-14 yaşlarında (Pubertal dönemde)
- Erkek ve kız çocuklarda hemen hemen eşit olduğu rapor edilmiştir.
- Sosyoekonomik durumla korelasyon göstermez.
- Mevsimlerle siklik varyasyon gösterir. **Sonbahar** ve **kış aylarında** daha çok ortaya çıkar

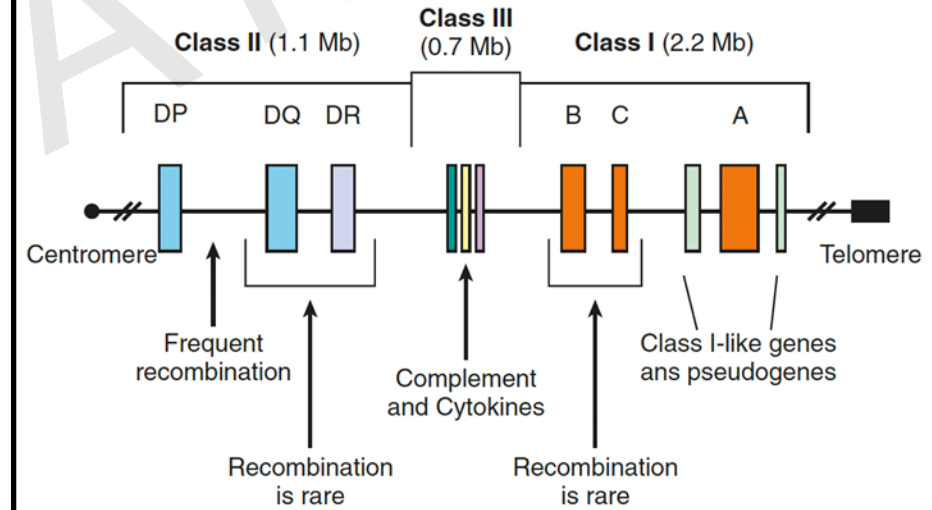
# TİP 1 DİABETES MELLİTUS: Genetik

- Kardeşlerde ortaya çıkma prevalansı **%8**
- Anne diyabetse çocuğun DM olma riski **%3-4**
- Baba diyabetse çocuğun DM olma riski **%5-6**
- Monozgotik ikizlerde konkordans oran:
  - 10 yaşına kadar **%30**
  - 60 yaşına kadar **%65**
- Dizigotik ikizlerde konkordans oranı **%6-10**
- Çocuk diyabetse ebeveynlerinde diyabet riski **%3**
- **Ancak vakaların %85'i ailede diyabet olmaksızın tanı alan vakardan oluşur.**



# TIP 1 DİABETES MELLİTUS: GENETİK

- Genetik yatkınlığı olan bireylerde pankreas  $\beta$  hücrelerinin yıkımı sonucunda oluşan **otoimmün bir hastalıktır.**
- Hastalığın etiolojisinde **genetik yatkınlık, otoimmünite ve çevresel faktörler** rol oynamaktadır.
- Bu tip diyabetin ailesel özelliği bilinmekte ancak kalıtım şekli Mendelian özellikler taşımamaktadır.
- Tip 1 DM'e genetik yatkınlık oluşumundan çok sayıda gen sorumlu olabilir.
- Bunlar içinde 6p21 nolu kromozom üzerindeki **major histocompatibility complex (MHC) class II** genleri ile tip 1 DM birlikteliği en güçlü olandır.



**Figure 583-2** The human leukocyte antigen (HLA) complex (6p21.31). Graphic representation of the HLA complex, showing the relative locations the 3 classes of HLA genes. (Courtesy of Dr. George Eisenbarth.)

# TİP 1 DİABETES MELLİTUS: GENETİK

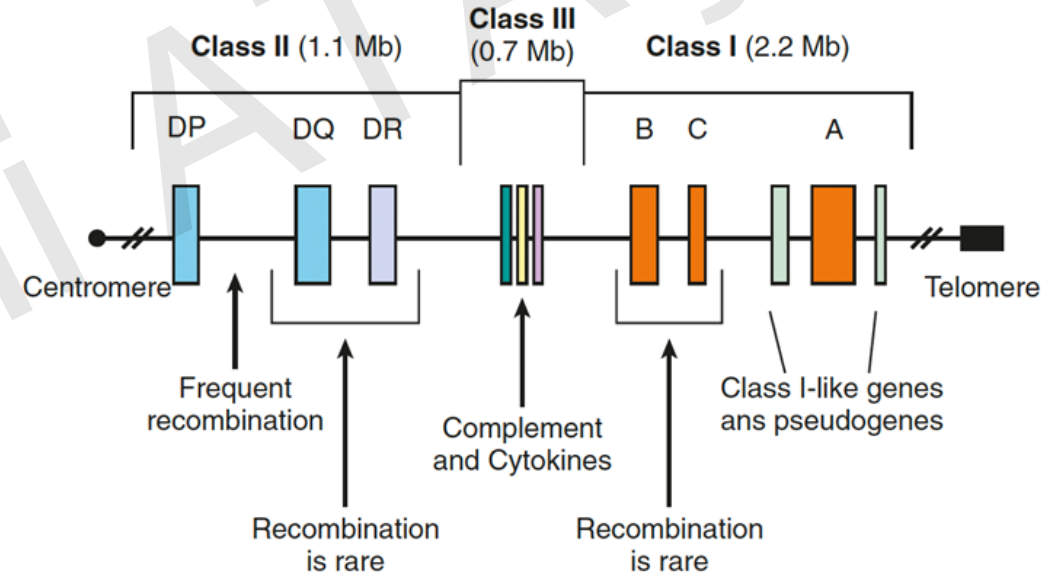
- **Riski artıran haplotipler:**

- **HLA DR3/DR4-DQ2/DQ8**

- *Diyabetlinin kardeşi eğer aynı yüksek riskli HLA haplotipini paylaşıyorsa otoimmünite gelişme riski %50'dir. İki haplotipini paylaşıyorsa bu oran %80'dir.*

- **Bazı haplotipler ise koruyucudur:**

- **HLA-DR2**



**Figure 583-2** The human leukocyte antigen (HLA) complex (6p21.31). Graphic representation of the HLA complex, showing the relative locations the 3 classes of HLA genes. (Courtesy of Dr. George Eisenbarth.)

*HLA-DQB1\*0302 diyabet riski yüksek (57. pozisyonda aspartik asit yok)*

*HLA-DQB1\*0301 diyabetten koruyucu (57. pozisyonunda aspartik asit var)*

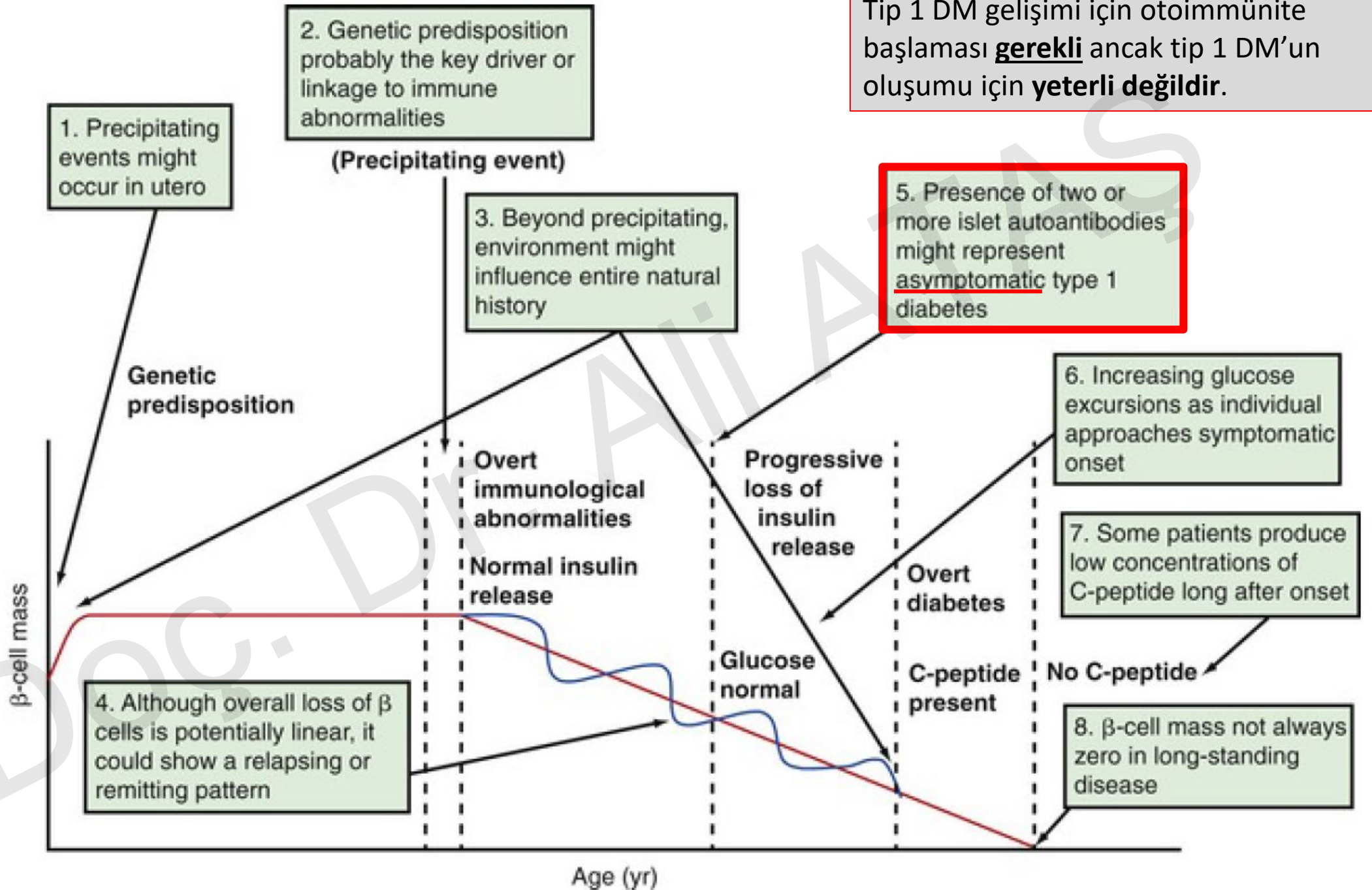
# TİP 1 DİABETES MELLİTUS: ÇEVRESEL FAKTÖRLER

- Monozogotik ikizlerde konkordans oran  $\cong$  %50 => Dolayısıyla %50 çevresel faktör...
- **Viral enfeksiyonlar:**
  - **Konjenital rubella sendromu**---> %70 beta hücre otoimmünitesi, %40 DM görülür.
  - Enteroviruslar ?, Mumps virüs ?
- **Hijyen hipotezi ?**
  - Çocuklukta enfeksiyon ajanlarına maruz kalmama otoimmün hastalıkları artırır. Dolayısı ile tip 1 DM'ü artırabilir.
- **Gastrointestinal mikrobiom?**
- **Diyet:**
  - **Anne sütünün koruyucu rolü var.**
  - İnek sütü/glütene erken maruziyetin artırıcı rolü?
  - D vit, Omega-3, Askorbik asit, Çinko vitamin E'nin koruyucu rolü ? Antibiyotik kullanımı?
- **Stres**in tip 1 DM prevalansını artırdığı gösterilmiştir.



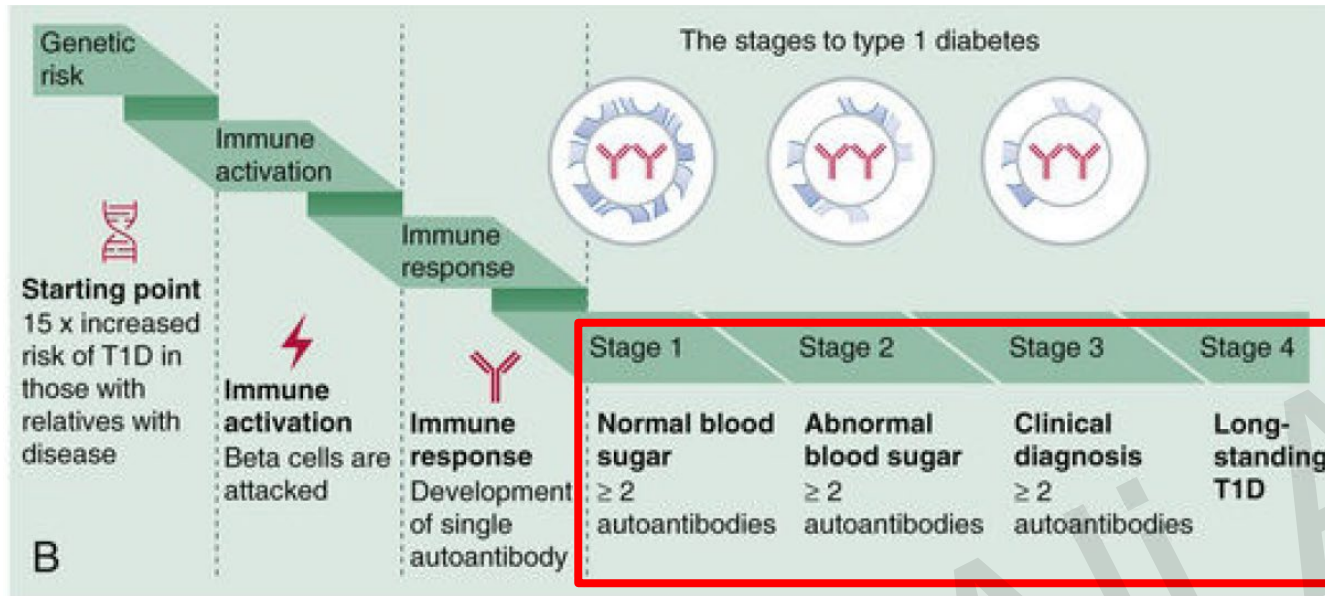
# TIP 1 DIABETES MELLITUS:

## PATOGENEZ

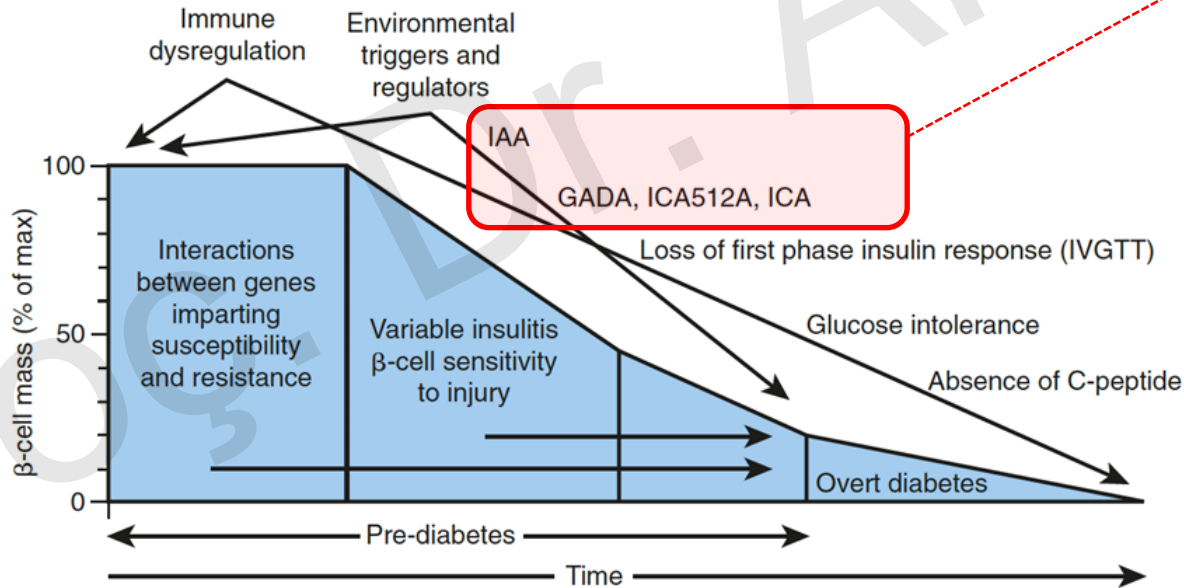


# TIP 1 DIABETES MELLITUS:

## PATOGENEZ



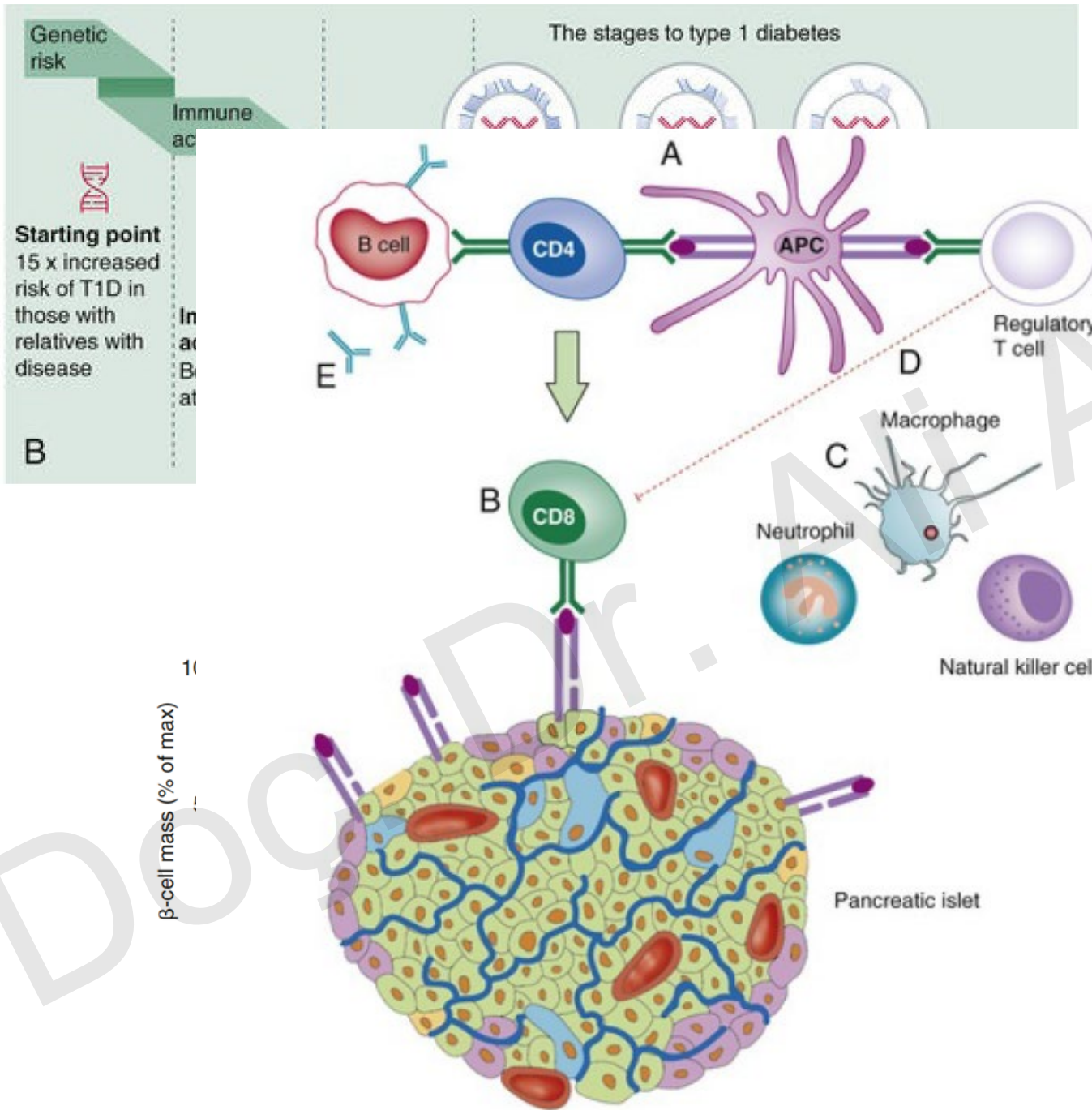
Otoantikörler beta hücre hasarı sonucu gelişir ancak esas hasar T-Hücre aracılığı ile gerçekleşir



**Figure 583-3** Proposed model of the pathogenesis and natural history of type 1 diabetes mellitus. IAA, insulin autoantibodies; GADA, glutamic acid decarboxylase antibody; ICA, islet cell antibody; IVGTT, intravenous glucose tolerance test. (Adapted from Atkinson MA, Eisenbarth GS: Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment, *Lancet* 358:221–229, 2001.)

# TIP 1 DIABETES MELLITUS:

## PATOGENEZ



# İNSULİTİS

İnsulin salınan beta hücre hasarı sonucu gelişir ancak esas hasar T-Hücre aracılığı ile gerçekleşir

**Figure 583-3** Proposed model of the pathogenesis and natural history of type 1 diabetes mellitus. IAA, insulin autoantibodies; GADA, glutamic acid decarboxylase antibody; ICA, islet cell antibody; IVGTT, intravenous glucose tolerance test. (Adapted from Atkinson MA, Eisenbarth GS: Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment, *N Engl J Med* 358:221–229, 2001.)

# Pankreas $\beta$ hücreleri immün yıkımının belirleyicileri (Ortaya çıkış sıralarına göre)

1  
2  
3  
4  
5

<b>IAA</b> ( <i>insulin autoantibody</i> ):	<b>İnsülin otoantikoru</b>
<b>GADA</b> ( <i>Glutamic acid decarboxylase autoantibody</i> ):	<b>Glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru</b>
<b>ICA</b> ( <i>Islet cell cytoplasm autoantibody</i> ):	<b>Adacık hücre sitoplazma otoantikoru</b>
<b>IA-2A</b> ( <i>Islet antigen -2 autoantibody</i> ):	<b>Adacık antijen-2 otoantikoru</b>
<b>ZnT8A</b> ( <i>Zinc transporter 8 autoantibody</i> ):	<b>Çinko transporter-8 otoantikoru</b>

Bu hastalar **Hashimoto tiroiditi (%20)**, **çölyak hastalığı (%7-15)**, **adrenal yetmezlik**, **mide parietal hücrelerine karşı ve intirinsik faktöre karşı antikor gelişimi** gibi diğer otoimmün hastalıklara da yatkındır.

**IA-2A** (*Islet antigen -2 autoantibody*) eski isimlendirmeleri:

- Tyrosine phosphatase-related islet antigen 2
- Insulinoma-associated protein 2,
- Islet Cell Antibody512 (ICA512)

# Antikor pozitifliđi ile diyabet riski arasındaki iliřki:

## Tip 1 Diyabetlinin birinci derece yakınlarında:

- Bir antikor pozitifliđinin pozitif prediktif değeri (PPV): %2-6
- İki antikor pozitifliđinin PPV: %21-40
- İki den fazla antikor pozitifliđinin PPV: %59-80

5 yıldan daha fazla  
bir süre  
izlendiklerinde

*Antikor titresi ile klinik progresyon arasında da pozitif korelasyon vardır.*

# TİP 1 DİABETES MELLİTUS: KLİNİK SEYİR

- Otoimmünitenin başlaması
- Beta hücrelerinin progresif kaybı
- Klinik olarak hastalığın başlaması
- Geçici remisyon (Balayı dönemi, Honeymoon Period)
- Hastalığın tam olarak oluşması
- Komplikasyonların oluşması

# TIP 1 DİABETES MELLİTUS: KLİNİK

- Pankreasın insülin salgısındaki eksikliğe bağlı olarak gelişen metabolik değişiklikler klinik bulgulardan sorumludur.
- Sonuçta hiperglisemi ve buna bağlı **poliüri**, **polidipsi**, **polifajiye** rağmen **kilo kaybı**, halsizlik gibi bulgular görülür.
- Tuvalet eğitimi almış bir çocukta enürezisin başlaması diyabetin bir bulgusu olabilir.
- Kız çocuklarında vulvovajinal kandidiyazis görülebilir.
- Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük olabilir.

Aylar değil  
**haftalar**  
içinde  
bu  
süreç  
oluşur.

*Stres oluşturan  
faktörler  
(hastalık, travma  
gibi.) bu süreci  
hızlandırır.*

Karın ağrısı, bulantı, kusma, dehidratasyon, ağızda keton kokusu ve kusma solunumu, letarji ve nihayetinde koma oluşur.

# TIP 1 DIABETES MELLİTUS : TEDAVİ

- **Diyabet tedavisi bir ekip işidir:**
  - Pediatrik endokrinolog veya konusunda uzman bir pediatrist,
  - Diyabet hemşiresi,
  - Diyetisyen ve
  - Psikolog oluşturur.
- Diyabetli çocuk ve ailesi yanında, çocuğun öğretmeni ve yakını da eğitilmelidir.
- Hasta ve ailenin eğitimi yaşam boyu devam eden bir süreçtir.

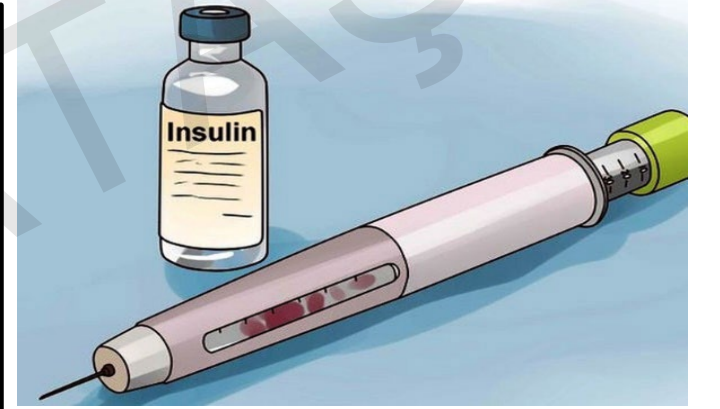


# TİP 1 DİABETES MELLİTUS : TEDAVİDE AMAÇ

Kan glukoz ve HbA1c düzeylerini hipoglisemi oluşturmadan normale yakın tutarak, ketoasidozdan koruyarak, diyabetle ilgili komplikasyonlar oluşmadan büyüme ve gelişimin, yaşam stili üzerinde minimal etki ile devam ettirilmesidir.

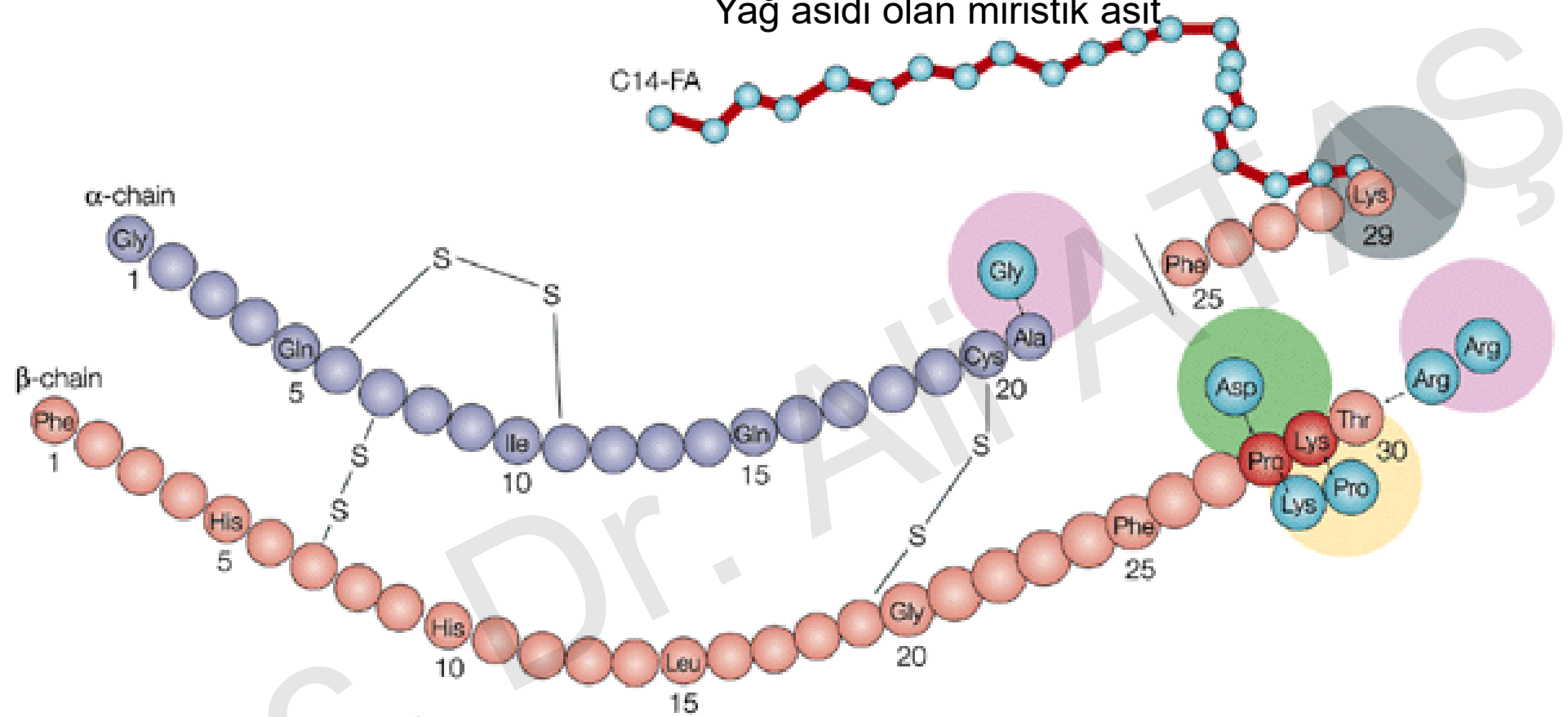
# TIP 1 DİABETES MELLİTUS : TEDAVİ




- **İnsülin** tedavisi tedavinin temel ögesidir.
- Kullanılan ***insülin dozu*** ve kullanılacak ***insülin türü*** hastaya göre ayarlanır.
- İlk insülin dozu **yaş, pubertal durum, ketoasidoz varlığı** gibi faktörlere bağlı olarak ampirik olarak başlanır (0.4-1.2 U/kg/gün) daha sonra kan glukoz düzeyine göre ayarlanır.
- Çocuk ve çocuğun bakımını üstlenenlerin eğitimi ve yaşam rutinlerini yeniden düzenlenmesi gerekir.



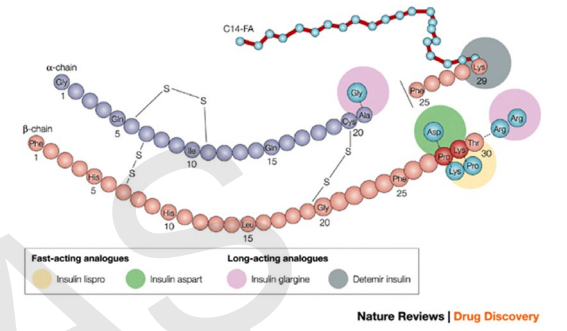
Yağ asidi olan miristik asit

C14-FA

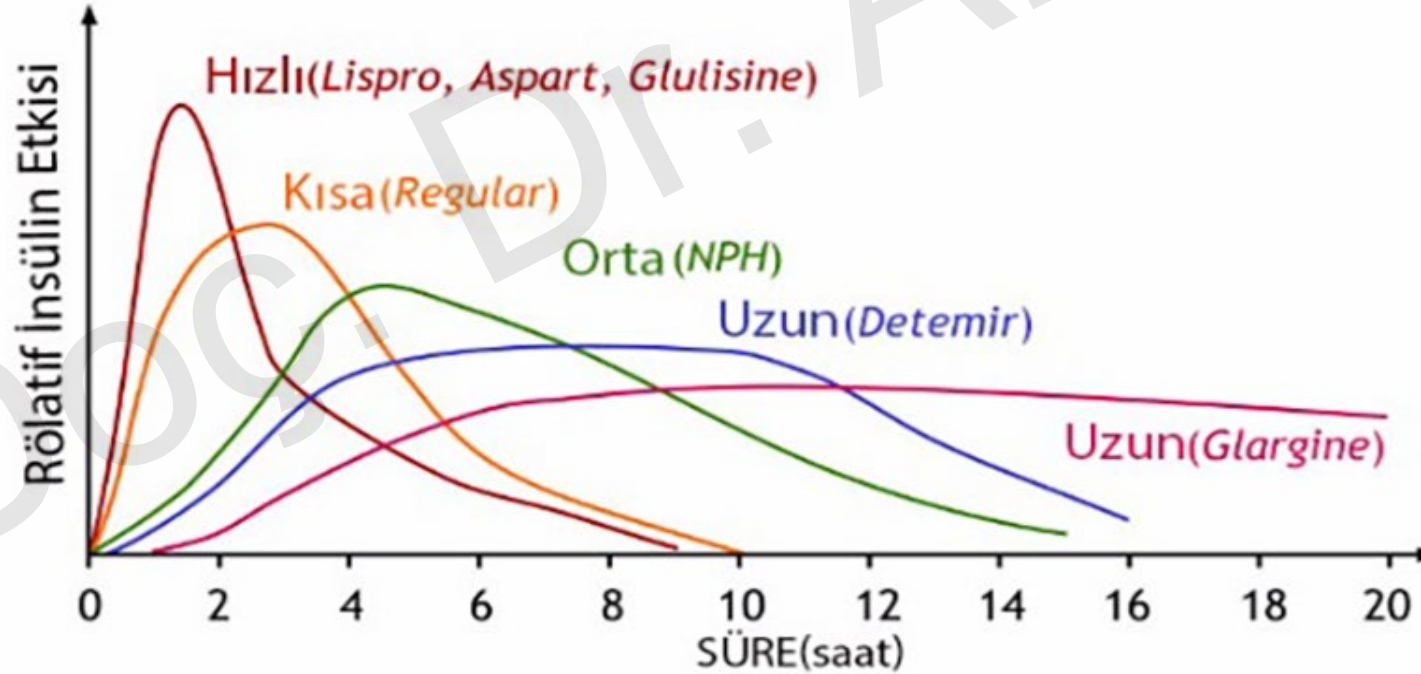


Fast-acting analogues		Long-acting analogues	
 Insulin lispro	 Insulin aspart	 Insulin glargine	 Detemir insulin

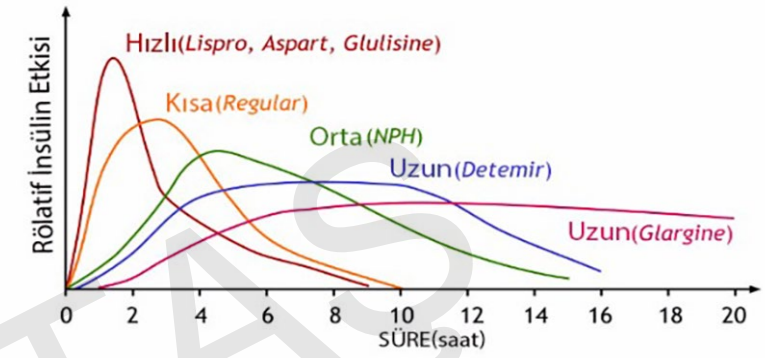
# İnsülin türleri ve etki süreleri



İnsülin Türü	Etki Başlangıcı	Pik Etki	Etki Süresi
Regüler insülin	30-60 dakika	2-3 saat	4-6 saat



# İnsülin türleri ve etki süreleri



## İnsülin Türü

## Etki Başlangıcı

## Pik Etki

## Etki Süresi

### Hızlı etkili analog insülinler

- Lispro insülin
- İnsülin aspart
- İnsülin glulisine

10-30 dakika

1-3 saat

3-5 saat

### Orta etkili insülinler

- NPH (Neutral Protamine Hagedron)

1-4 saat

2-8 saat

10-16 saat

### Uzun etkili analog insülinler

- İnsülin detemir
- İnsülin glargine

1-2 saat

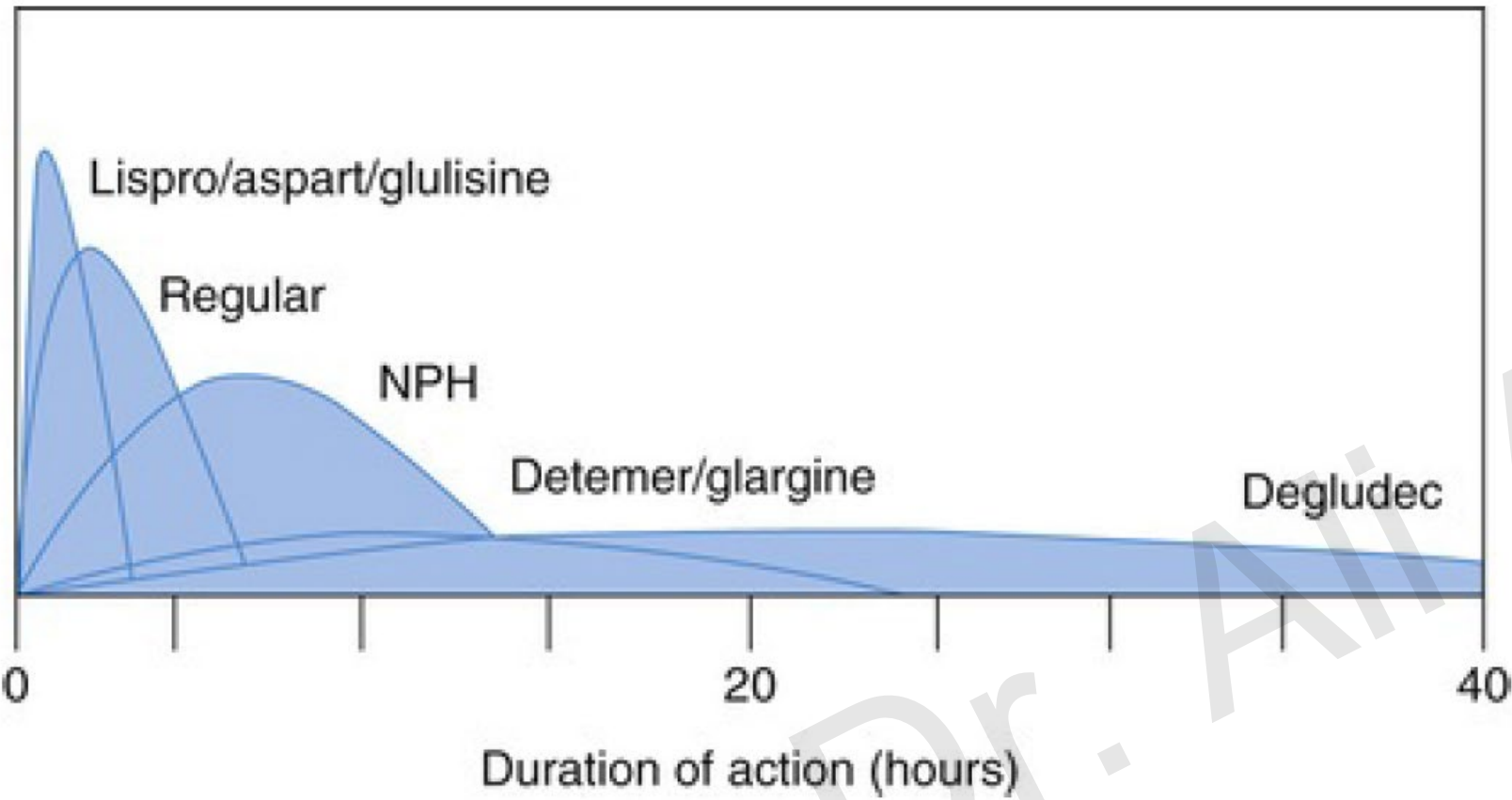
Pik yapmaz

~ 20 saat

### Ultra uzun etkili insülinler

- İnsülin degludec

~ 40 saat



### Yaklaşık insülin etki profilleri:

- Lispro/aspart/glulisine 4 hr;
- Regular, 7 hr;
- Neutral protamine hagedorn (NPH) 12 hr;
- Detemer/glargine 20-24 hr;
- Degludec 42 hr.

### Hızlı Etkili insülinler



### Uzun Etkili insülinler

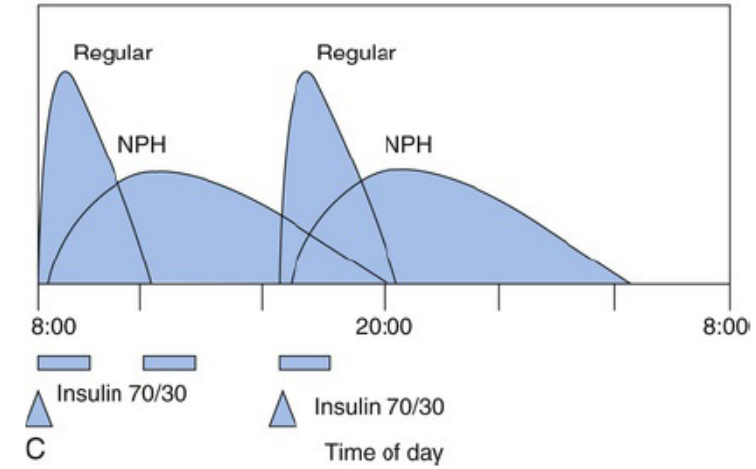
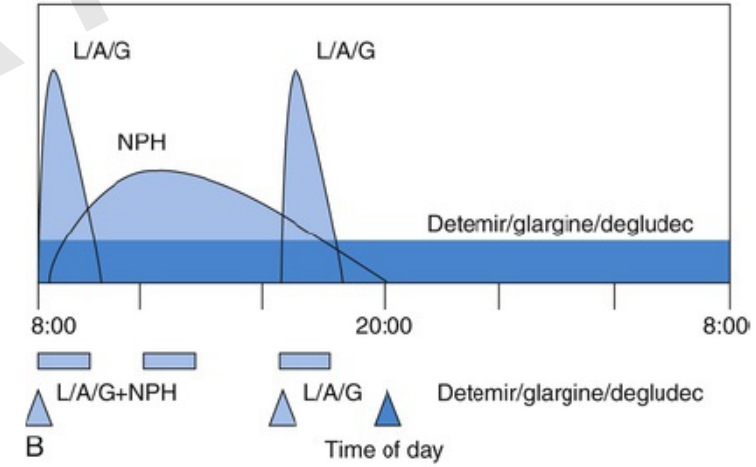
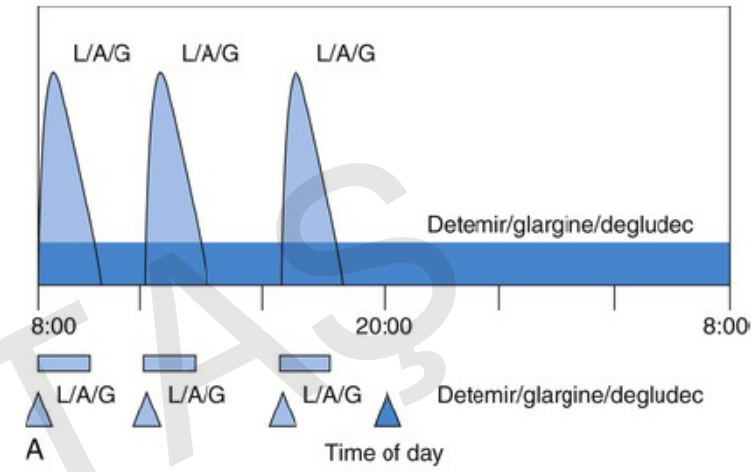


# TİP 1 DİABETES MELLİTUS : TEDAVİ

İnsülin uygulamaları hastaya, ailesine göre kişiselleştirilmelidir.

Yaygın olan uygulama **multiple insülin enjeksiyonları** şeklindedir.

Pompa tedavisi (*devamlı subkutanöz insülin infüzyonu*) de uygulanabilir.



# BİLİNMESİ GEREKEN KAVRAMLAR

Yemekten sonraki ilk 4 saatlik dönem **postprandial** dönem,  
Yemekten sonraki 6 saate kadar olan dönem **postabsorbtif** dönem,  
Post prandial 10. saat **gerçek açlık** dönemidir.

**insülin duyarlılık faktörü**(Düzeltilme faktörü) =  $1500$  veya  $1800$  / Günlük toplam insülin dozu (TİD)  
(Regüler insülinde  $1500$ , analogda  $1800$  alınır.)

**1 ünite insülinin kan şekerini kaç mg/dl düşürdüğünü gösterir.**

**Karbohidrat oranı (Karb Faktör)**=  $450-500$ /TİD  
(Regüler insülinde  $450$ , analoglarda  $500$ )

**1 ünite insülinin kaç gram karbohidratı karşıladığını gösterir.**

1 dilim ekmek  $25$  gramdır ve  $15$  gram karbohidrat içerir.



# BİLİNMESİ GEREKEN KAVRAMLAR

## Günlük yiyeceğin

- %50-60'ı KH
- %15-20'si protein
- %30-35'i yağlardan karşılanmalıdır.
- **Glisemik indeks:** Tüketildikten sonraki 2. saatte kana geçen glukoz oranını ifade eder.
- Glukoz için bu değer 100 kabul edilir.
  - **GI  $\leq 55$ : Düşük glisemik indeks**
  - **GI 56-69: Orta glisemik indeks**
  - **$\geq 70$ : Yüksek glisemik indeks**

Sınıflandırma	Glisemik İndeks (GI)	Örnekler
Düşük Gi	$\leq 55$	Barbunya, nohut, kuru fasulye, mercimek, fındık, früktoz, elma, portakal (çoğu meyve ve sebze), makarna, kepekli ekmek
Orta Gi	56 - 69	Beyaz şeker, esmer pirinç, şeker kamışı, çavdar ekmeği, muz (ham), dondurma, fırında patates
Yüksek Gi	$\geq 70$	Patates, beyaz ekmek, beyaz pirinç, işlenmiş meyve suları, muz(olgun), karpuz, krakerler, mısır cipsi, mısır gevreği

# TİP 1 DİABETES MELLİTUS : TEDAVİ

Yaş (yıl)	Hedef Açlık Kan Glukoz Aralığı (mg/dL)	30-Günlük Ortalama Hedef Kan glukoz Aralığı (mg/dL)	Hedef HbA1c (%)
<5	100-200	180-250	<7.5
5-11	Uyku öncesi: 90-150 mg/dL	150-200	
12-15		120-180	
16-18		100-150	

Hb HbA1c'in yanlış olarak yüksek çıktığı durumlar:

- HbF düzeyini artıran durumlar (talasemiler gibi)  
nastallıklar
- ==> Eritrosit turnover'ının arttığı durumlar.

# Tip 2 Diabetes mellitus

Doç. Dr. Ali ATAŞ

# Tip 2 diyabet

- **Eski isimler:** *yetişkin başlangıçlı diyabet, insülin bağımlı olmayan diyabet*
- İnsülin rezistansı ve immün olmayan, progressif bir beta hücre yetmezliği (**artan ihtiyacı karşılayamama**) vardır.
- Oluşumunda genetiğin rolü önemlidir.
- Çocukluk döneminde tip 2 diyabet vakalarının %80'i yeni vakadır ve riskli gruplarda ortaya çıkar.
- Geçmiş yıllarda tip 2 DM bir çocukluk hastalığı olarak görülmezken, özellikle son 10 yıldır **obesite** ile orantılı olarak görülme oranı artmaktadır.

# Tip 2 diyabet



- Ortaya çıkışı tip 1 diyabete oranla daha sinsidir. Uzun süre asemptomatik seyretmesi nedeniyle genellikle geç tanı alırlar.
- *Genellikle aşırı kilo, yorgunluk gibi şikayetler ile başvurduklarında veya rastlantısal glikozüri tespiti ile tanı alırlar.*
- **Poliüri, polidipsi** gibi semptomlar her zaman ana klinik özellikler değildir.
- İnsülin rezistansının bir belirtisi olan **akantozis nigrikans** hastaların çoğunda görülür.
- Tip 2 DM'da genellikle **lipolizi** ve **ketogenezi** önleyecek kadar insülin olduğundan, hiperglisemiye rağmen **bu hastalarda genellikle ketoasidozis**(%5-10) gelişmez

# Tip 2 diyabet



**Obezite + aşağıdaki risk faktörlerden ikisi varsa tip 2 diyabet için taranmalıdır:**

1. Aile öyküsü
2. Annenin gestasyonel diyabet olması
3. Riskli etnik gruptan olması
4. İnsülin rezistansına ait klinik bulgular olması

Tarama için **açlık glukozu** veya **HbA1c** kullanılabilir.

Sınırdaki veya asemptomatik vaklar için **OGTT** yapılabilir (**1.75 gr/kg**, mak:75 gr)

# Tip 2 diyabet



- HbA1c
- Lipid profili
- Kan basıncı
- İdrar mikroalbumin/kreatinin
- Göz dibi incelemesi yapılmalıdır.

# Tip 2 diyabet



- Hiperglisemik nonketotik hiperosmolar koma daha sık görülür.
- Tedaviye rağmen ölüm oranı %12 dir.
  - Kan şekeri 600 mg/dl'nin üzerinde
  - Kan osmolalitesi 320 mOsm/kg'dan fazla
  - PH 7,3'den fazla
  - HCO<sub>3</sub> 15'den fazla ise bu tanı konur.



İlaçlar	Sınıf	Etki Mekanizması	Uygulama yolu	FDA'in onayladığı yaş
Pramlintide	Amylin analogue	Increases satiety, slows gastric emptying, and suppresses postprandial glucagon secretion, resulting in decreased postmeal glucose excursions	Subcutaneous injection	>18 yıl
Metformin	Biguanide	Improves hepatic insulin sensitivity. Increases GLP-1 and PYY	Oral	10-18 yıl
Colesevelam*	Bile acid sequestrant	Increases GLP-1 secretion and may increase peripheral insulin sensitivity	Oral	>10 yıl †
Alogliptin* / Linagliptin* / Saxagliptin* / Sitagliptin*	DPP-4 inhibitors	Inhibits DPP-4 from degrading GLP-1 and GIP	Oral	>18 yıl
Albiglutide / Dulaglutide / Exenatide* / Liraglutide*	Glucagonlike peptide agonists	Increase release of GLP-1, which stimulates release of insulin	Subcutaneous injection	>18 yıl
Afrezza	Rapid-acting insulin	Pulmonary absorption of regular human insulin into systemic circulation	Inhaled	>18 yıl
Degludec*	Long-acting insulin	Addition of hexadecanoic acid to lysine allows for multihexamer depot for slow insulin release	Subcutaneous injection	Awaiting new drug application to FDA
Detemir	Long-acting insulin	Addition of a fatty acid to lysine facilitates insulin binding to albumin resulting in slow insulin release	Subcutaneous injection	≥6 yıl
Glargine u300	Long-acting insulin	Substitution of glycine and addition of 2 arginines at the carboxy terminal causes crystallization at physiologic pH resulting in slow insulin release	Subcutaneous injection	>18 yıl for the u300(300 units/mL)form >5 yıl for the u100 (100units/mL)form
Peglispro*	Long-acting insulin	Reversal of lysine and proline at the carboxy terminal with the addition of PEG results in slow insulin release	Subcutaneous injection	Awaiting new drug application to FDA ≥3 yıl for the nonpegylated lispro
Nateglinide / Repaglinide	Meglitinides	Causes rapid secretion of insulin by acting on the ATP sensitive potassium channel of pancreatic beta cells	Oral	>18 yıl
Canagliflozin / Dapagliflozin / Empagliflozin*	Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors	Promotes renal excretion of glucose at the level of the proximal tubule causing an osmotic diuresis	Oral	>18 yıl

# Tip 2 diyabet: Tedavi

- Yaşam stili değişikliği ve metformin çocuklardaki tip 2 tedavisinin esasını oluşturur.
- Düşük kalorili, düşük yağ içeriği olan haftanın 5 günü 30-60 dakika egzersiz önerilir.
  - Haftada 150 dk (2,5 saat) egzersiz, %5-7 kilo kaybı ve düşük yağlı diyet tip 2 DM sıklığını %58 oranında azalttığı görülmüştür.

## Tip 2 diyabet: Tedavi

- **Bazen** hiperglisemileri kontrol altına almak amacıyla insülin tedavisi gerekli olabilir:
  - **HbA1c > %9** ise **tip 1 DM gibi** tedavide **insülin** kullanılmalıdır.

# Sülfanilüre grubu

- ✓ Pankreas  $\beta$  hücrelerinden **depo edilmiş insülin salınımını** arttırırlar. Bifazik insülin salınımının yalnızca birinci fazını etkilerler.
- ✓ Serum **glukagon düzeyini** ↓.
- ✓ Normal kişilerde de **hipoglisemi** yaparlar.
- ✓ Dokularda laktat kullanımını arttırırlar ve **laktat düzeyini** ↓
- ✓ **Antilipolitik** etkilidirler.

• *Gliburid (Glibenklamid), Glıklazid, Glipizid, Tolbutamid, Klorpropamid, Asetoheksamid,*

# Biguanid türevleri

- **Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir.** Başlıca üç mekanizmaları sürülmüştür :
  1. Periferik dokularda, **insülin etkinliğini postreseptör düzeyinde arttırmaları.** Anaerobik glikolizi hızlandırarak **glukoz utilizasyonunu arttırmaları,**
  2. İnce barsaklardan **glukoz absorpsiyonunu azaltırlar,**
  3. **Glukoneojenezi azaltarak** KC'den glukoz çıkışını azaltırlar.
- ✓ Sulfonilürelerden farklı olarak **hipoglisemi yapmazlar.**
- ✓ En ciddi yan etkileri **laktik asidoz** yapmalarındır.
- ✓ **B12 vitamin eksikliği** oluşturabilirler.
- ✓ **Ketonüri**'ye neden olabilirler.
- ✓ **Teratojeniktirler.**

BİGUANİD TÜREVLERİ	
METFORMİN İÇERENLER	
---	GLUCOPHAGE (Tablet)
---	GLUFORMİN Retard (Tablet)
---	GLUKOFEN (Film Tablet)
---	GLİFOR (Film Tablet)
---	MATOFİN (Film Tablet)
---	DİAFORMİN (Film Tablet)

Metformin, Fenformin, Buformin

# Pankreas $\beta$ hücre fonksiyonlarının genetik bozuklukları (monogenetik diyabetler)

- **Neonatal diyabet:** Neonatal diyabetlerin %50'si geçicidir. Ancak geçici diyabet olanların %50-60'ında daha sonra (~14 yaş) kalıcı diyabet gelişir.
  - **Geçici neonatal diyabet:**
    - ilk birinci haftada başlar birkaç hafta/ay devam eder.
    - Vakaların %70'de 6q24 lokusunda anormallikler tespit edilir. (PLAGL1/ZAC, HYMAI)
    - Orta/Uzun etkili insülinler 1-2 dozda kullanılır.
  - **Kalıcı neonatal diyabet**
    - %50 vakada KCNJ11, ABCC8 mutasyonu vardır.
    - Doğum kiloları genellikle düşüktür.
    - Sufanilüre grubu ilaçlara yanıt alınabilir (Glibenklamid 0.4-1 mg/kg/gün))
- **MODY (Maturity-Onset Diabetes of Youth)**
- **Wolfram (DIDMOAD) Sendromu**

## MODY (Maturity-onset diabetes of young)

- ✓ 25 yaşından önce başlar.
- ✓ Pankreas  $\beta$  hücre fonksiyonlarının monogenetik bozukluklara **bağlı insülin sekresyonu** defektifdir.
- **Otozomal dominant kalıtılır.** (*Tanı için en az 3 jenerasyonda diyabet olmalıdır*)
- MODY2, MODY3 VE MODY5 toplam MODY vakalarının ~ %90'ını oluşturur.

# MODY

(Maturity-onset diabetes of young)

	GENE MUTATED	FUNCTION	SPECIAL FEATURE
MODY1	<i>HNF4 α</i>	Transcription factor	Decreased levels of triglycerides, apolipoproteins AII and CIII (5–10% of MODY), neonatal hypoglycemia, very sensitive to sulfonylureas
MODY2	Glucokinase ( <i>GCK</i> )	Enzyme, glucose sensor	Hyperglycemia of early onset but mild and nonprogressive; common (15-30% MODY)
MODY3	<i>HNF1 α</i>	Transcription factor	Decreased renal absorption of glucose and consequent glycosuria; common (50-65% of cases of MODY); very sensitive to sulfonylureas
MODY4	<i>IPF-1</i>	Necessary for pancreatic development	Homozygous mutation causes pancreatic agenesis
MODY5	<i>HNF1β</i>	Transcription factor	Renal malformations; associated with uterine abnormalities, hypospadias, joint laxity, and learning difficulties, pancreatic atrophy, pancreatic exocrine insufficiency; 5–10% of MODY
MODY6	<i>NEUROD1</i>	Differentiation factor in the development of pancreatic islets	Extremely rare
MODY7	<i>KFL11</i>	Zinc finger transcription factor	Early-onset type II diabetes mellitus
MODY8	<i>CEL</i>	Bile salt–dependent lipase	Hyperglycemia; fecal elastase deficiency; exocrine pancreatic atrophy
MODY9	<i>PAX4</i>	Transcription factor	
MODY10	<i>INS</i>	Insulin gene	Usually associated with neonatal diabetes
MODY11	<i>BLK</i>	B-lymphocyte tyrosine kinase	Early-onset T1DM without autoantibodies



## MODY2

- ✓ MODY vakalarının %15-30'nu oluşturur. **İkinci en sık** görülen MODY tipidir.
- ✓ Glukokinaz geni defektiftir.
- ✓ Beta hücrelerinin glukoz düzeyini algılaması glukokinaz sayesinde olur. Dolayısı ile MODY2'de insülin salınma eşiği yükselmiştir.
- ✓ HbA1c seviyesi genellikle %7'den azdır. Bozulmuş açlık glukozu görülür.
- ✓ İlerleyici değildir.
- ✓ Genelde tedavi gerekmez.
- ✓ Bazı durumlarda düşük doz insülin gerekebilir.
- ✓ Sulfanilüre grubu ilaçlarla çoğu hasta tedavi edilebilir.

## MODY3

- ✓ MODY vakalarının %50-65'ni oluşturur.
- ✓ **En sık görülen** MODY tipidir.
- ✓ Hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  (HNF1 $\alpha$ ) transkripsiyon faktör geni defektiftir.
- ✓ Bozulmuş açlık glukozundan ciddi diyabete kadar klinik progresyon gösterebilir.
- ✓ Vasküler komplikasyonlar gelişebilir.
- ✓ **Sulfanilürelere çok hassastır.** Düşük dozda tedavi edilebilirler.

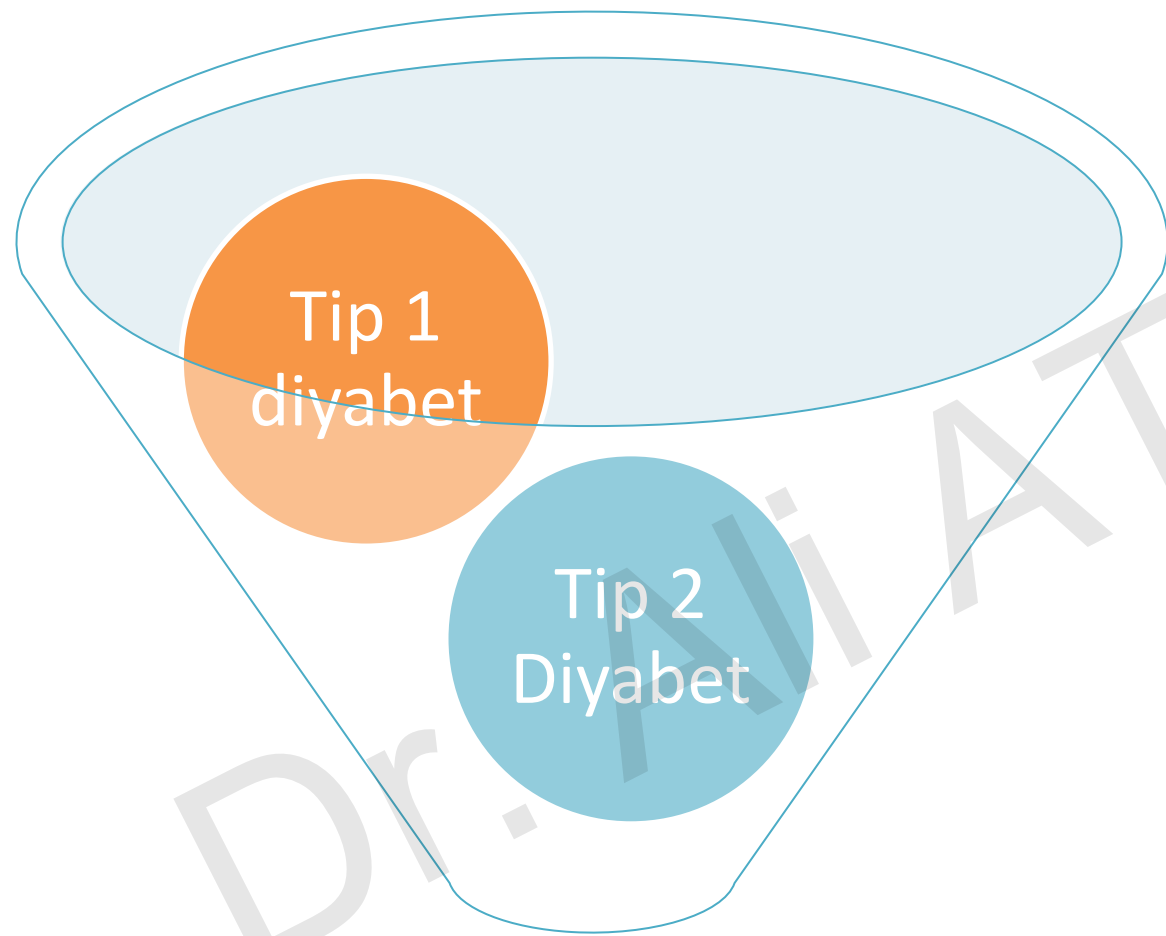
# Çocuklarda görülen diyabet tiplerinin özellikleri

	Tip 1 DM	Tip 2 DM	MODY
<b>Çocuk ve adolesan yaşta başlama</b>	Tümü	<b>Puberte öncesi nadir</b>	Tümü (<25 yaş)
<b>Kilo durumu</b>	Normal	<b>Nadiren normal kiloda</b> (Kilo fazla)	Normal
<b>Semptomatik (poliüri, polidipsi, kilokaybı)</b>	<b>Nerdeyse tümü</b>	2/3	<b>Sık</b>
<b>Tanı öncesi semptom süresi</b>	<b>&lt; 1 ay</b>	>sıklıkla 1 ay	Herhangi bir zaman
<b>Diyabetik ketoasidoz ile tanı alma</b>	<b>Sık</b>	Nadir (%6-11)	...
<b>Ailede 40 yaşından önce diyabet öyküsü</b>	Sık değil	Güçlü aile öyküsü	<b>Çok güçlü aile öyküsü</b> (klasik olarak 3 jenerasyon)
<b>Akantozis nigrikans</b>	Nadir	<b>Sık (%86)</b>	...
<b>Diyabetle ilgili antikor varlığı</b>	<b>Çoğunda pozitif</b>	Negatif (<%10)	Negatif (<%1)
<b>Genetik mutasyon</b>	Negatif	Negatif	<b>Nerdeyse tümü</b>
<b>Tanı andında komplikasyon</b>	Son derece nadir	<b>Sık</b>	Nadir

## **Diyabet ve Aşılama**

- 6 ayın üzerindeki tüm diyabetli çocuklara influenza aşısı tavsiye edilmektedir.
- Pnömonokok aşısı da tüm diyabetlilere önerilmektedir.

Diyabetli çocuklar özellikle adolesanlar yıllık olarak depresyon açısından taramalıdır.



**DOUBLE DİYABET**

DOÇ. Dr. NİHATİAŞ

Doç. Dr. Ali ATAŞ

