

# DIABETES MELLITUS

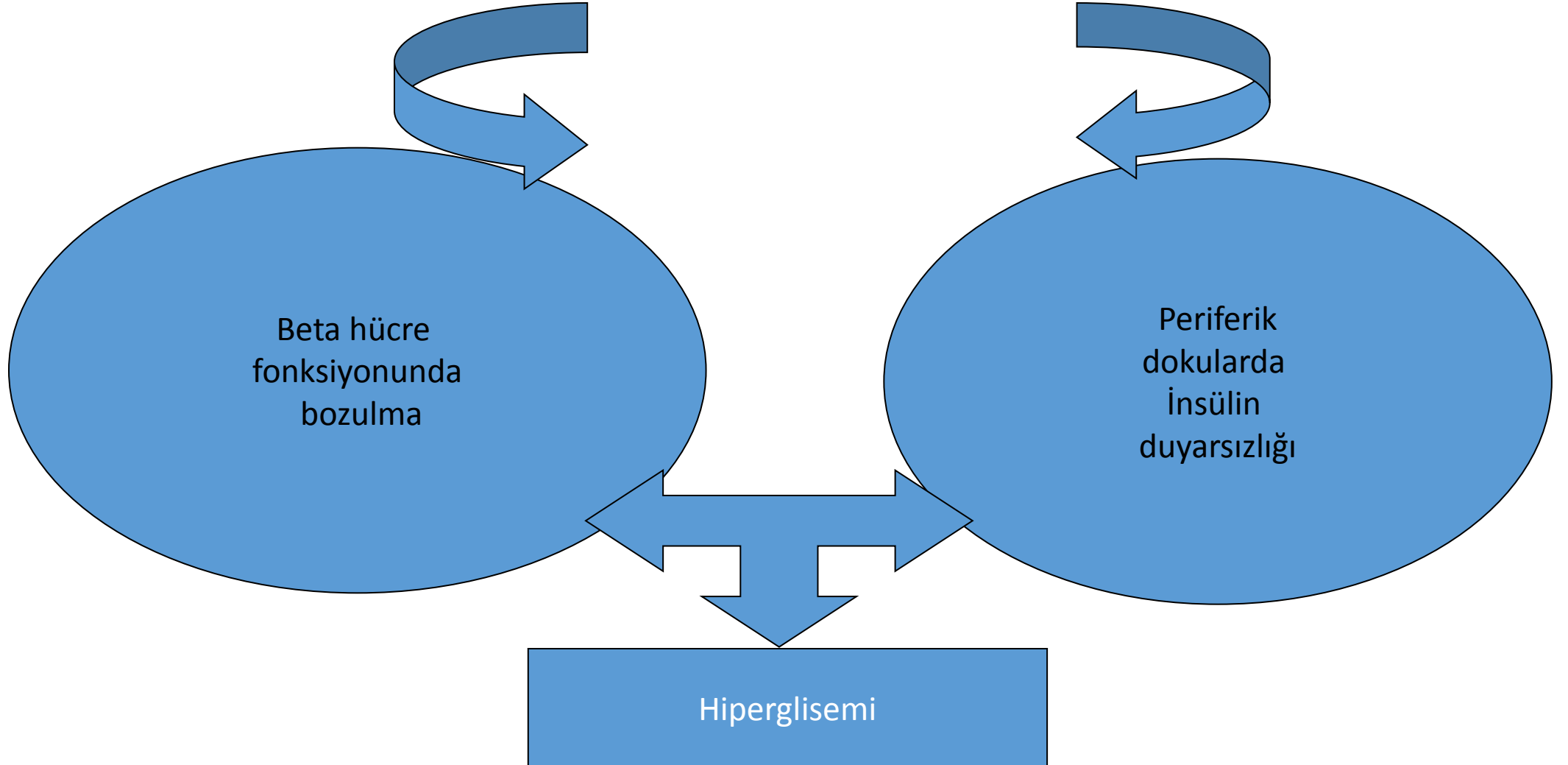
Öğr.Gör. Mahmut Çeri

# Tanım:

- Dm, pankreasın insülin salgısının tamamen veya kısmen yetersizliği veya eksikliği sonucunda meydana gelen hyperglycemia ile karakterize karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasının bozulduğu bir hastalıktır. Pankreas'ın Langerhans adacıklarındaki
  - $\beta$  hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun *kısmen ya da tamamen salgılanamaması* sonucu CHO, protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluklarla ortaya çıkan metabolik ve endokrin bir hastalıktır.
- Köken olarak endokrin hastalığı olduğu halde esas bulguları itibariyle metabolik hastalık görünümündedir. Kronik seyirli ve progresif özelliktedir.

# Tip II Diyabet Patogenezi

**Başlıca iki defekt vardır**



# SINIFLANMASI;

- Tarihsel gelişimi içinde geleneksel olarak başlama yaşı dikkate alınarak;klinik sınıflama
  - JUVENİL TİP=gençlerde
  - ADULT TİP=yetişkinlerde
- 1979'da terapötik sınıflama;
  - İnsüline bağımlı DM(IDDM), Tip1
  - İnsüline bağımlı olmayan DM, Tip2

# WHO SINIFLAMASI;

## A.KLİNİK SINIFLAR

### 1-Diabetes Mellitus

- IDDM

- NIDDM

  - \*Non-obez

  - \*Obez

- Malnütrisyonla ilişkili DM(MRDM)

- Bazı koşullu ve sendromlarla görülen

  - \*pankreatik hastalık

  - \*hormonal etyolojili hastalıklar

  - \*ilaçlar ve kimyasal maddeler

  - \*İnsülin ve reseptör reseptör hataları

  - \*Diğerleri

## 2-Bozulmuş Glikoz Toleransı(IGT)

- \*Non-obez

- \*Obez

- \*Bazı koşul ve sendromlarla beraberlik

## 3-Gestasyonel DM

### B-İstatistiksel Risk Sınıfları

1-Önceki Glikoz Tolerans Bozukluğu

2-Glikoz Tolerans Bozukluğu Potansiyeli

# 1997 ADA sınıflaması;

1-Tip1 Diabetes Mellitus: (beta hücre yıkımı,insülin yetersizliği)

a.İmmün nedenli

b.İdyopatik

2-Tip2 Diabetes Mellitus: (İnsülin rezistansı, progresif insülin salınım defekti)

\*periferik insülin direnci ön planda





\*insülin sekresyonu yetmezliği ön planda

### 3-Diğer Spesifik Tipleri:

- Beta hücre fonksiyonundaki genetik defektler
- İnsülin fonksiyonundaki genetik defektler
- Egzokrin pankreas hastalıkları
- Endokrinopatiler
- İlaç ve kimyasallar
- Enfeksiyonlar
- Genetik sendromlar

### 4-Gestasyonel DM:



Types \ Stages	Normoglycemia	Hyperglycemia			
	Normal glucose regulation	Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose	Diabetes Mellitus		
			Not insulin requiring	Insulin requiring for control	Insulin requiring for survival
Type 1*					
Type 2					
Other Specific Types**					
Gestational Diabetes **					

Tip 2 DM ile ilgili subgruplar  
Sendrom X: İnsülin rezistansı  
Metabolik Sendrom

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young  
Gençlerde görülen erişkin tipi DM

LADA : Latent Autoimmun Diabetes Adults Tip1 ½ DM

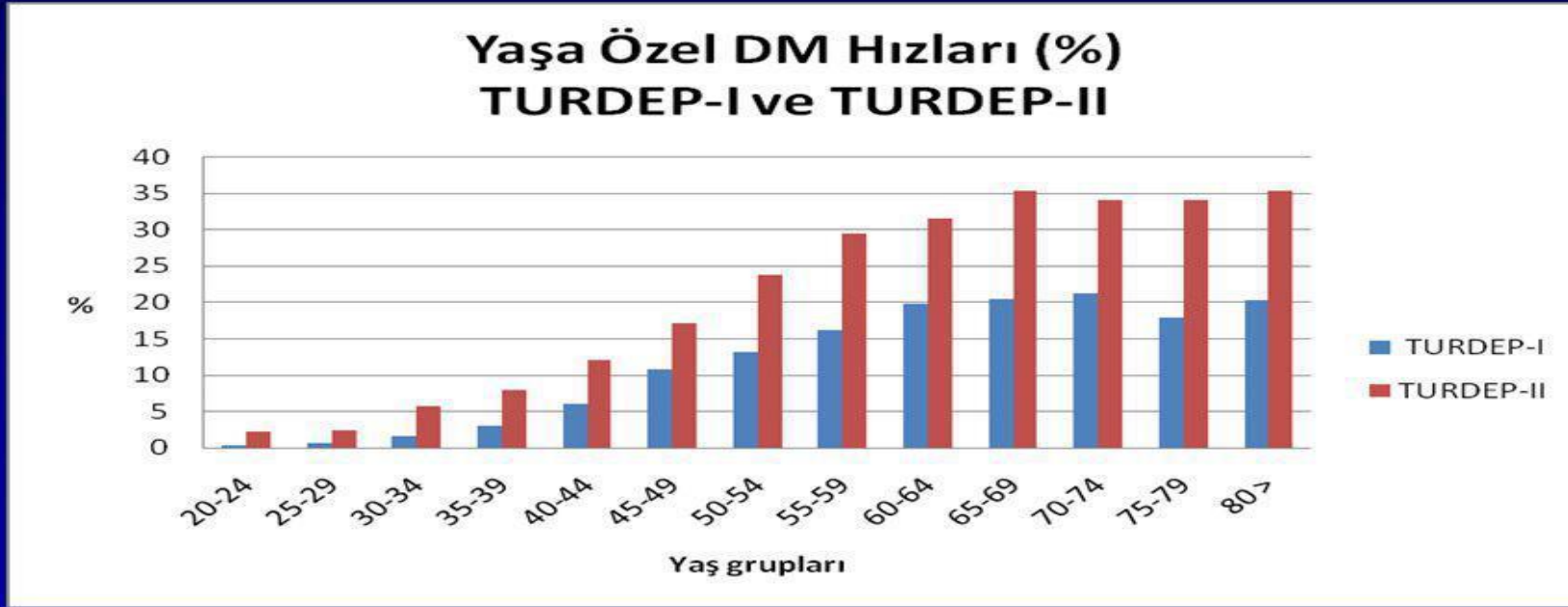
## Sendrom X;

İnsülin rezistansı hiperinsülenemi,glukoz intöleransı ve DM,dislipidemi(yüksek VLDL,düşük HDL),hipertansiyon,aterosklerozis,android tipte obezite,hirşutismus,polikistik over sendromu,yağlı karaciğer,safra taşı,hiperürisemi olabilmektedir.

- MODY: Geç çocukluk ve erken delikanlılık çağında görülür. Otozomal dominant geçer. Glukoz ile uyarılan insülin sekresyonu yetersizdir.
- LADA: İleri yaşlarda otoimmün özellikte gelişen ve insüline bağımlı olan diyabet formu.

# %90 Artış!!

## TURDEP-I(1997) v.s.TURDEP-II(2010) Diyabet prevalansındaki değişim



$A1 \geq \%6.1$  NGSP

VEYA

Açlık plazma glukozu(AKŞ)  $\geq 216$  mg/dl

VEYA

2 Saat plazma glukoz  $\geq 200$  mg/dl(OGTT sırasında)

VEYA

Gün içi herhangi bir zamanda glukoz  $\geq 200$ mg/dl

## *Glikoz Tolerans Bozukluğu*

- AKŞ 100-125 mg/dl olması durumunda **bozulmuş açlık glukozu** (BAG=IFG)
- OGTT'de 2. saat kan şekeri değeri 140-199 mg/dl arasında ise **bozulmuş glukoz toleransı** (BGT=IFG) olarak kabul edilmektedir.

Daha önce '*Sınırdaki Diyabet*' ya da '*Latent Diyabet*' denilen BAG ve BGT artık '**Prediyabet**' olarak kabul edilmektedir.

Plasma glukozuna göre;

Bozulmuş açlık glukozu (IFG):

APG 100-125mg/dl (5.6-6.9 mmol)

Bozulmuş Glikoz Toleransı(IGT):

2 saatlik PG 140-199mg/dl(7.8-11.0mmol/l)



**Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri\***

	<b>Aşkar DM</b>	<b>İzole IFG**</b>	<b>İzole IGT</b>	<b>IFG + IGT</b>	<b>DM riski yüksek</b>
APG (≥ 8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dL	100-125 mg/dL	< 100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2. st. PG (75 g glukoz ile)	≥ 200 mg/dL	< 140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dL				
+ Diyabet semptomları		-	-	-	-
A1C***	≥ %6.5 (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

\* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemiyle mg/dL olarak ölçülür.

\*\* 2006 yılı DSÖ/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dL ve IFG: 110-125 mg/dL olarak korunması benimsenmiştir.

\*\*\* Standardize yöntemlerle ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2. st PG: İkinci saat tokluk plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A<sub>1c</sub>, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (Impaired Fasting Glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance), DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

- Oral Glikoz Tolerans Testi(OGTT): Tanı için en duyarlı testtir.APG değeri en az 2 kez 140 mg/dl'nin üzerinde ise tanı için OGTT gerekmez.

OGTT'den önce en az 3 gün CHO kısıtlaması olmaksızın (en az 150 g/gün) beslenmesi gereklidir.Test sırasında kahve ve sigara içilmemeli,glikoz toleransını bozabilecek ilaçlar( oral hipoglisemikler,dilantin,beta blokerler,thiazid grubu diüretikler,nikotinik asit türevleri) kullanılıyorsa en az bir hafta önceden kesilmiş olması gerekir.İnfeksiyon,akut ağır stressler,travma,büyük cerrahi girişimler;akut kardiyovasküler veya serebrovasküler olaylar olmamalıdır.

# 24-28. HAFTALARDA

PLAZMA GLİKOZU

Açlık

1.Saat

50 g GLİKOZ

—

$\geq 140$  mg/dl

# Gestasyonel DM Tanı:

75g Glukoz ile;

Açlık

92mg/dl

1.St

180mg/dl

2.St

155mg/dl

# Tip 1 ve Tip 2 DM Farkları

TİP-1	TİP-2
Ani başlar	Yavaş ve sinsi başlar
Ağır Semptomlar <ul style="list-style-type: none"><li>Ağır dehidratasyon ve koma</li><li>Hızlı kilo kaybı</li></ul>	Bazen semptomları olmayabilir.
Genellikle zayıftırlar	Sıklıkla kilo kaybı olmaz, genellikle obez
Ketoza eğilimli	Ketoasidoz olmayabilir
C-Peptid azalmıştır	C-Peptid ölçülebilir
Otoimmünite markerleri saptanabilir(Adacık hücre antikor, Anti-İnsülin antikor, Anti GAD vs)	Otoimmünite belirteçleri olmaz

PATOFİZYOLOJİSİ

# İnsülin:

Pankreasın Langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda bir hormondur. Besin enerji iç dengesini düzenleyen en önemli hormondur.

51 amino asitli, A ve B zinciriyle bunları birleştiren C-peptit bölümünden oluşmuş küçük bir proteindir.

Genel olarak tüm insülin salgılatan uyaranlar,C-peptid oluşumu için uyaranlardır.

C-peptid,insülin sekresyon hızının ve sentezinin değerlendirilmesinde yararlıdır.

Dolaşımdaki C-peptid; hipoglisemilerin ayırıcı tanısı,DM'un tiplendirilmesi geride kalan beta hücrelerinin fonksiyonel yeteneğinin değerlendirilmesinde kullanılır.



# İnsülin Sekresyonunun Düzenlenmesi

Sağlıklı bireylerde, normal koşullarda beta hücrelerinden insülin salgılatan en önemli uyaran plasma glikoz konsantrasyonudur.

Plasma glikozunun 10mg/dl'lik değişikliği insülin sekresyonunun artması için yeterlidir.

Glikoz dışında keton cisimleri, aa'ler serbest yağ asitleri direkt olarak insülin salınımına uyarıcı etki yapar.

- Parasempatik sinirler(uyarıcı),
- Sempatik sinirler(beta adrenerjik olanlar uyarıcı,alfa adrenerjik olanlar engelleyici)
- Gastrointestinal hormonlar(uyarıcı),  
somatostatin(engelleyici) etkileriyle insülin sekresyonunun düzenlenmesinde etkin rol oynar.

# İnsülin Sekresyonunun Uyarılması

- Glikoz;glikoz veya CHO'dan zengin bir yemekten sonra kan glukoz düzeyi yükselir ve insülin salınımını uyarılır.
- Amino asitler; protein yenmesi,plasma aa düzeyinde geçici bir yükselmeye sonuçlanır ve insülin salgılanmasına neden olur.Özellikle yüksek plazma arginin düzeyi,insülin salgılanması için güçlü bir uyarıcıdır.

Gastrointestinal hormonlar;intestinal bir peptid olan secretin diğ er gastrointestinal hormonlar gibi insülin sekresyonunu uyarır.Bu hormonlar yiyeceklerin alınmasından sonra salınırlar.Kan glikozunda gerçek bir yükselme olmadan önce,portal vendeki insülin düzeylerinde erken bir yükselmeye neden olur.

Glukagon; glikoz,insülin salgılanmasını uyarır ve glukagon salınmasını azaltır.Tip1 DM'ta beta hücre harabiyeti sonucu insülinin glukagon üzerindeki inhibitör etkisi ortadan kalkar.

# İNSÜLİN SALGILANMASININ İNHİBİSYONU

- Epinefrin, stress, travma ve ağır egzersiz sonucu adrenal medulladan salgılanır. Epinefrin, KC'den glikoz, yağ dokusundan yağların hızlı mobilizasyonuna neden olur. Glikozla uyarılan insülin salınımı yolunu engeller.

# İNSÜLİNİN ETKİ MEKANİZMASI

Hedef hücrelere giderek etkisini gösterir.Etkisini gösterebilmesi için hedef hücre membranında kendisine özgü reseptöre tutunması gerekir.

- İnsülin reseptörü; alfa ve beta subunitlerinden oluşan bir glikoprotein kompleksidir.Alfa subuniti,insülin bağlanma bölgesini içerir,
- Sinyal iletimi;
- İnsülinin membran etkileri;bir çok dokuda (iskeler kası ve adipozitler gibi) insülin varlığında glikoz taşınımı artmaktadır.

# Glikozun Hücrelere Taşınması:

Glikoz hücre içine direkt olarak giremez. 2 transport mekanizmasından biri ile taşınır.

❖ Kolaylaştırılmış transport: Hücre membranında en az 5 tane bulunan ve GLUT-1 – GLUT-5 olarak tanımlanan bir grup glukoz taşıyıcısı aracılığı ile dir.

GLUT-4 yağ dokusu ve iskelet kasında yaygındır.

GLUT-1 eritrositte fazla, yağ dokusunda azdır.

GLUT-4'ün sayısı ve aktivitesi insülin tarafından artırılır.

❖ Kotransport: Glikozun konsantrasyonu farkına karşı hücre dışındaki düşük glikoz konsantrasyonuna taşınmasını sağlayan , enerji gerektiren bir işlemdir. Taşıyıcı aracılığı ile olan ve glukozun hareketi Na 'un konsantrasyon farkına bağlı olan bir işlemdir. Bu tip taşınma barsak epitel hücrelerinde, böbrek tubuluslarında gerçekleşir.



İnsülin,glikoz taşıyıcılarının hücre içi vezikül havuzundan hücre yüzeyine hareketini sağlar.Bazı dokular glikoz transportu için insülininden bağımsız sistemlere sahiptir.

	AKTİF TRANSPORT	KOLAYLAŞTIRILMIŞ TRANSPORT
İNSÜLİNE DUYARLI		Dokuların çoğu (İskelet kası,yağ dokusu)
İNSÜLİNE DUYARSIZ	Barsak epiteli Böbrek tübülleri	Eritrosit Lökosit Göz Lensi Kornea Karaciğer Beyin

Reseptör düzenlenmesi;insüline bağlandıktan sonra hormon reseptör kompleksi hücre içine alınır.Hücre içinde insülin yıkılır.Reseptörlerde yıkılabilir,ancak çoğu hücre yüzeyine geri döner.Yüksek insülin düzeyleri reseptör yıkımını artırır.Böylece reseptör sayısı azalır.

**(DOWN REGULATION)**

# İNSÜLİNİN METABOLİK ETKİLERİ

1) Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri;

İnsülinin glikoz metabolizması üzerine etkileri en belirgin üç dokuda gözlenir. Karaciğer, kas ve yağ dokusu.

KC'de; glikoneogenesis ve glikojen yıkımını inhibe ederek, glikoz üretimini azaltır.

Kas ve KC'de ; glikojen sentezini artırır.

Kas ve yağ dokusunda; hücre membranlarındaki glukoz taşıyıcılarını artırarak glikoz alımını artırır.

## 2.Lipit Metabolizması Üzerine Etkileri;

- Triasilgliserol yıkımında azalma;yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki serbest yağ sayısını azaltır.
- Triasilgliserol sentezinde artma;glikozun yağ hücreleri içine girişini ve metabolizmasını artırır.Lipoprotein lipaz aktivitesini artırır.

### 3. Protein Sentezi Üzerine Etkileri;

Amino asitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır.

# HEDEF HÜCRELERE ETKİSİ

## Yağ Hücresi:

- Glikozun yağ hücresi içine girişini sağlar.
- Glikolizisi artırır.
- Lipolizisi önler.
- Lipoprotein lipazın aktivitesini artırır.(dolaşımdaki lipoproteinleri parçalayan enzim)

## Kas Hücresi:

- Glikozun kas hücresi içine girişini sağlar.
- Amino asitlerin kas hücresi içine girişini artırır,  
protein sentezini uyarır
  - Glikojen sentetazı uyarır.
- Glikojen fosforilazın aktivitesini inhibe eder.



# Karaciğer Hücresi:

- Glikozun KC hücresi içine girişini kolaylaştırır.
- Pirüvat kinaz, fosfofruktokinaz , glikokinaz aktivitelerini artırır.
- Glikoneogenetik enzim aktivitelerini azaltır
- Protein sentezini, TG ve VLDL yapımını artırır.
- Glikojenolizis ,ketogenezis , glikoneogenezisi azaltır.

# İnsülinin Fonksiyonel Yetersizliğinin Sonuçları :

- Hücreye giremeyen glikoz kanda artar.(HİPERGLİSEMİ)
- Hücreye giremeyen amino asit kanda artar.  
( HİPERAMİNOASİDEMİ)
- Lipolizis önlenemez ve kanda yağlar artar.  
( HİPERLİPİDEMİ )
- Karaciğere kapasitesinin üzerinde keton cisimleri gelir.  
(KETONEMİ)

# TİP 1 DİYABET ETYOPATOGENEZİ :

Pankreas hücrelerinin zedelenmesi ya da total kaybına bağlı olarak gelişen mutlak insülin eksikliği ile ortaya çıkan ve insüline bağımlı olarak seyreden Tip 1 DM etyopatogenezenin sorumlusu pek çok faktör tanımlanmıştır.

Adacık doku kaybına bağlı etiyopatogenik nedenler içinde en önemlisi otoimmün saldırı nedeniyle ortaya çıkan beta hücre hasarıdır. İnsüline bağımlı diyabetin yaklaşık % 90'ından sorumlu olan bu gruptur.

# TİP 2 DİYABET ETYOPATOGENEZİ :

Tip 2 diyabette başlıca 2 defekt vardır.

Bunlar ;

- Beta hücre fonksiyonunda bozulma
- Periferik dokularda insülin duyarsızlığı

Tip 2 diyabet patogeneğinde ;

temel rolü oynayarak hiperglisemiği oluşturmaktadır.

# Tip 2 Diyabette İnsülin Sekresyonundaki Değişimler ve İnsülin Eksikliği :

1. İnsülin sekresyonundaki değişimler ;

**a) Açlık Hiperinsülinemisi** : Açlık hiperglisemisi , Tip 2 diyabetlilerde gün boyu insülin sekresyonunu uyarmaktadır.

**b) 1. faz insülin sekresyonu** : Erken insülin yanıtının kaybolması Tip 2 diyabetin gelişiminde önemli rol oynamaktadır.Bu yanıtın kaybolması , geç dönemdeki hiperglisemi ve hiperinsülinemiden sorumludur.

2.İnsülin Eksikliği ;

**a) beta hücre kitlesi:**

**b) düşük doğum ağırlığı:** Düşük doğum ağırlığı olanlarda ileri yaşlarda diyabet gelişme riskinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir.Gelişme geriliği ve malnütrisyonunda insülin sekresyonunun azaldığı ileri sürülmektedir.Bu azalma , beta hücre kitlesinin azalmasına bağlanmaktadır.

c) Glikoz Toksisitesi

d) Lipotoksisite



**3. İnsülin Direnci :** Glikoz intöleransına rağmen normal veya artmış insülin direncinin kanıtıdır. İnsülin direncinde , insülin hipersekresyonu ilk saptanan bozukluktur. Bunu kısa bir süre sonra insülinin periferik etkisinde azalma izlemektedir.

İnsüline karşı gelişen hedef doku direnci başlıca 4 faktöre bağlıdır ;

- ✓ insülinin baskılayamadığı artmış hepatik glukoz yapımı
- ✓ Glikozun KC hücresi tarafından kullanılmasındaki bozukluk
- ✓ Periferik dokuların glikozu kullanımlarındaki bozukluk
- ✓ Reseptör bozukluklar

- Artmış hepatik glikoz yapımı ;

Tip 2 diyabetiklerde , normal veya artmış hepatik glikoz yapımı görülmektedir. Tip 2 diyabette gözlenen açlık veya postprandiyal hiperglisemi hepatik glikoz yapımının rölatif olarak artmasının sonucudur.

- Karaciğerin glikoz tutumundaki bozukluk ;  
Normal kişilerde splank alan , emilen glikozun en çok tutulduğu alandır.  
Oral yolla emilen glikozun ;  
%60 'ı splaktik yatakta ( KC )  
% 25 'i insüline bağımlı olmadan beyinde,  
% 15 'i insüline bağımlı olarak periferde tutulur.

Tip 2 diyabetlerde splaknik alanda %100'den daha fazla glikoz kaçağı olur. Bu kaçak, postprandiyal kan şekeri yüksekliğinin % 75'inden sorumludur.

# Periferik dokularda Glikozun Tutulmasındaki Bozukluk

Tip 2 diyabetiklerde periferik insülin duyarsızlığı , yağ ve özellikle kas hücrelerinde glikoz tutulumunda bozukluk vardır.

# Reseptör Bozukluklar

İnsülinin hücre sel düzeydeki etkisi 2 basamakta olur.

Birinci basamakta ; insülin hücre membranındaki spesifik reseptöre bağlanır.

İkinci basamakta ; bir dizi intrasellüler olaylar aktive olur. Bunların arasında glikozun transportu ve intrasellüler enzimatik yolların aktivasyonu vardır. Bunlar postreseptör olaylardır.

Periferik İnsülin duyarsızlığı ;  
reseptör yada postreseptör düzeyindedir.

## Post reseptör defektler

- 1.İnsülin 2.habercisinin üretimindeki bozukluk
- 2.Hücrelere glikoz transportunda bozukluk
- 3.Transport sonrası glikoz kullanımında rol alan bazı önemli enzimlerde anormallik



1. Açlıkta plazma insülin düzeyleri artmış veya normaldir.
2. Glikoz yüklemesine karşı oluşan insülin yanıtı genelde azalmıştır.
3. İnsülin direnci ortak ve genel bir özelliktir.
4. İnsülin direnci hepatik veya periferik dokulardadır.
5. Reseptör ve post reseptör defektler insülin direncini doğurur.
6. Oral glikoz yüklemesinden sonra görülen hepatik glikoz tutulumu ve glikoz yapımı bozuktur.

# GENETİK FAKTÖRLER:

# RİSK FAKTÖRLERİ

- Ailede diyabet öyküsü, kalıtım
- 40 yaş üstü
- IGT
- Gebelik, sık doğumlar
- Hipertansiyon
- Fiziksel aktivite azlığı
- Düşük doğum ağırlığı
- Obezite (%85)
- Uzun süre ilaç kullanımı (kortikosteroid diüretik, doğum kontrol hapi)

# OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ:

Beden kitle indeksi 27 üzeri olanlarda Tip2 DM görülme riski yüksektir.

Vücut yağının normalden %20 artışı DM görülme riskini 2 kat arttırmaktadır.

Bel/kalça oranının artması ile DM riski artmaktadır. Şişman bireylerde insülin etkisi fizyolojik durumlardakine benzemez.

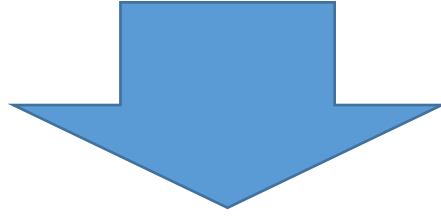
Obezitedeki İnsülin direnci ve hiperinsülineminin nedeni kısmen insülin reseptör sayısındaki azalmadır.

İnsülin yersizliği → Reseptör sayısındaki artış

Hiperinsülinemi → Reseptör sayısında azalma

Obez diyabetik bireylerde → insülin reseptör sayısı azalır.

# Lipolitik Yanıtın Artması



Plazma serbest yağ asitlerinin(SYA) artışı kasta glikoz oksidasyonunun bozulmasına lipit oksidasyonunun bozulmasına lipit oksidasyon hızının değişmesine yol açar.

# Klinik Bulgular:

- Hiperglisemi ile böbrek glikoz eşığının aşılması sonucu idrarla glikoz atılmaya başlar( GLİKOZÜRİ)
- İdrardaki su çıkışını artırır.(POLİÜRİ)
- Vücudun su kaybına karşı uyarılan susuzluk merkezi su içmeyi artırır.(AĞIZ KURULUĞU-POLİDİPSİ)
- Açlık hissinde artma , çok yeme(POLİFAJİ)
- Yorgunluk
- Cilt yaralarında geç iyileşme
- Sık enfeksiyon
- Bulanık görme
- El ve ayaklarda karıncalanma,uyuşma

# DİİYABET TAKİBİNDE KULLANILAN TESTLER

Glikozile Hemoglobin-Fruktozamin;

Glikoz,plasma glikoz düzeyi ile orantılı olarak Hb'nin beta zincirinin valin N-terminali ile birleşir.Eğer plasma glikozu kronik olarak yüksek ise glikozilasyon derecesi glikoz düzeyi hakkında bilgi verir.



A1C %	KAN GLK mg/dL	KONTROL DÜZEYİ	RİSK
≤ 6	135	Çok mükemmel	Çok düşük
7	170	Mükemmel	Düşük
8	205	İyi	İyi
9	240	Vasat	Orta
10	275	Kötü	Yüksek
11	310	Çok Kötü	Çok Yüksek
≥ 12	345	Aşırı derecede kötü	Aşırı Yüksek

- HbA1c

%4-6 NORMAL

%6.5 MAKROVASKÜLER KOMP.

%7.5 MİKROVASKÜLER KOMP.

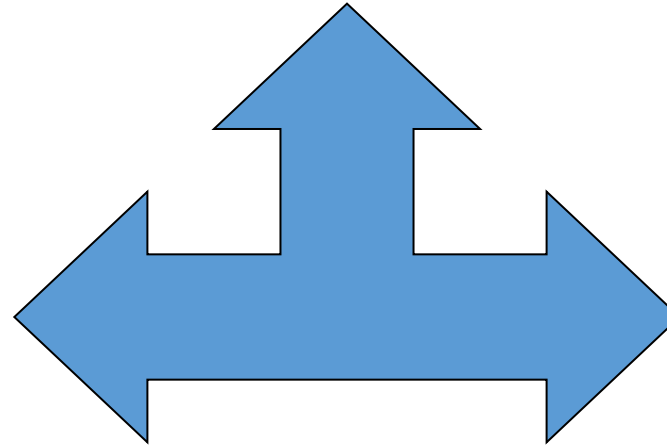
HbA1c → 2-3 aylık glisemi kontrolü

Fruktozamin → 3-4 haftalık glisemi kontrolü

# HbA1C

%4-6 normal

>% 6.5 makrovasküler komplikasyonlar



>% 7.5  
mikrovasküler  
komplikasyonlar

# DIABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI

## ➤ Akut Metabolik Komplikasyonlar:

Diabetik ketasidoz

Hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma

Laktik asidoz

Hipoglisemi

## ➤ Kronik Komplikasyonlar:

### Mikrovasküler Komp.

-Nöropati

-Nefropati

-Retinopati

### Makrovasküler Komp.

-ASKH

-MI

-Gangren

## ➤ DM'ye Eşlik Eden Komp.(enfeksiyonlar, deri komplikasyonları)

## Diyabet Takibinde Glisemik Hedefler

	İdeal	Hedef	Gebelikte
HbA1C (%)	< 6	< 6.5 <sup>1</sup>	< 6.5 (tercihen < 6)
APG ve öğün öncesi PG (mg/dl)	70 - 100	70 - 120	60-90
Öğün sonrası 1. st PG (mg/dl)	130		140 (tercihen < 120)
Öğün sonrası 2. st PG (mg/dl)	120	140	120

(1) Bilinen kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olanlarda hedef HbA1C < %7.5 değeri alınmalıdır.

# AKUT KOMPLİKASYONLAR

## İki önemli komplikasyon

- 1) Ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar non ketotik koma (HNKK)
- 2) Hipoglisemi koması

# DİABETİK KETOSİDOZ(DKA): (1)

- **Patogenezi:** KC'de glukoz üretimi artar

Periferde glukozun kullanılmaması



HİPERGLİSEMİ



HİPEROSMOLARİTE



GLUKOZÜRİ



OSMOTİK DİÜREZ VE SU-ELEKTROLİT KAYBI

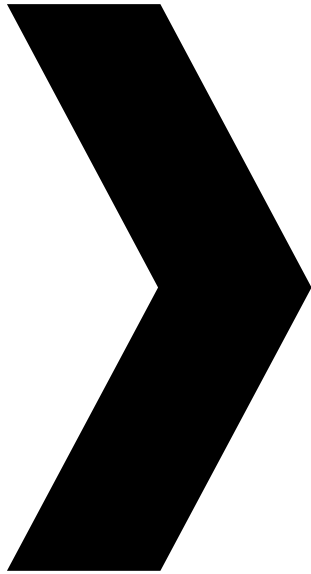
## DK(3)

- ✓ Keton üretimi aktive olur.
- ✓ Glukoz üretimi artar, keton cisimleri artar.
- ✓ Ketoasidoz KC tarafından üretilen ketoasitlerin artmasına bağlıdır.
- ✓ Ketoasidoz artışı bikarbonat ve diğer tamponların kaybına ve asidoza yol açar.



# DKA NEDENLERİ

- Enfeksiyon(%30-40)
- İnsülin tedavisinin kesilmesi(%20-25)
- Diyetle uymamak
- Yeni tanı DM (%20-25)
- Cerrahi anestezi
- Pankreatit
- Myokard enfarktüsü
- Serebrovasküler hast.
- İlaçlar
- Hamilelik
- Emisyonlu stres
- İdiopatik



( %10-15)


# DKA: LABORATUVAR BULGULARI

- Hiperglisemi:450-540 mg/dl
- Ketonemi
- Aseton artışı
- Laktat genellikle normalin üst sınırında
- Hiperlipidemi
- Asidoz
- Elektrolit inbalansı
- Osmoloritede artış

# DKA: KLİNİK BELİRTİLERİ

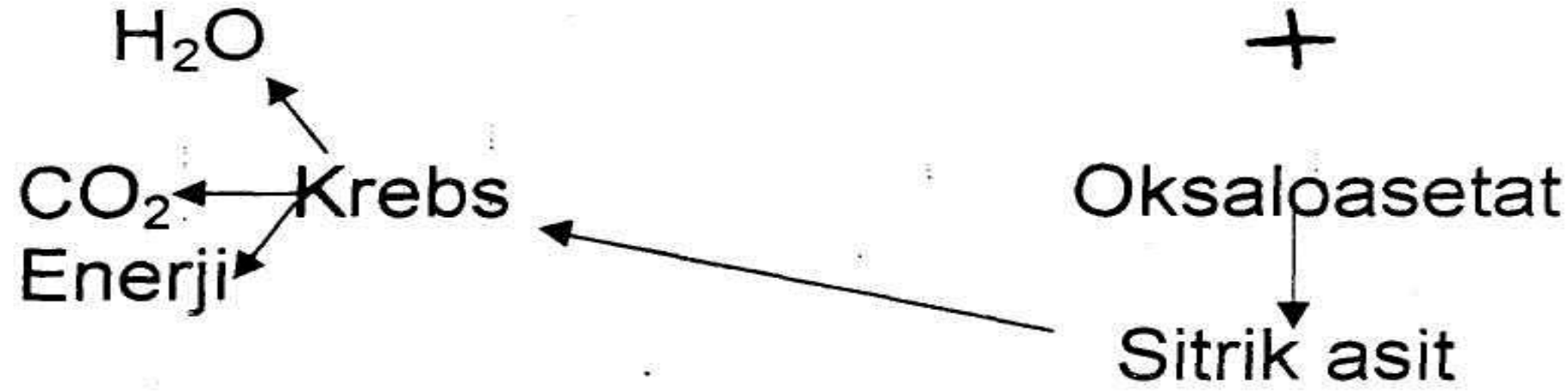
- Poliüri, polisiydi
- Polifajiye rağmen kilo kaybı
- Halsizlik, yorgunluk
- Abdominal ağrı, distansiyon, kusma
- Mental durum değişiklikleri
- Dispne, hiperventilasyon
- Dehidratasyon
- Enfeksiyona rağmen yeterli ateş yükselmemesi
- Deri turgor ve göz basıncında azalma
- Mukoz membranların kuruluğu
- Hipotansiyon, taşikardi, takipne

# DKA: TEDAVİ

- Sıvı elektrolit tedavisi
- İnsülin(IV)
- İnsülin(sc)  Beslenme Tedavisi

Normalde karaciğerde trigliserid ve yağ asitleri

2 C'lu bileşiklere parçalanır { CHO ve  
protein ara  
ürünü



Diyabetiklerde oksaloasetat yapımı yetersiz  
Aktif asetat birikir

Asetoasetik asit → Aseton → β-hidroksi bütirik asit

Keton cisimleri

## Hiperglisemi Koması:

- Aşırı beslenme, fiziksel aktivitenin azalması, diyetle uymama, ilacın yetersiz alınması, stres, travma, enfeksiyon, gebelik, ameliyatlardan sonucunda oluşabilir.
- İnsülin yapılır.
- Şuur kapalıysa, IV beslenir.

# HİPERGLİSEMİK HİPEROSMOLAR NANKETOTİK KOMA: HHNK

- DM un ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, plasma hiperosmolaritesi, dehidratasyon ve mental değişikliklerle karakterize, mortalite oranı yüksek bir komplikasyon
- Bu hastalarda azda olsa insülin salınımı var,
- Yavaş gelişen hiperglisemi ciddi *dehidratasyona* yol açar.
- Hiperosmolarite ( $>320$  mOsm/kg)
- Hiperglisemi (AKŞ $>600$  mg/dl olabilir)
- *Asidoz ve Ketozis yoktur* veya çok hafiftir,
- pH $<7.3$
- Tip 2 DM da daha sık
- Orta yaş üzerinde sıklık artar

# HHNK: PATOGENEZ

- Glukoz yapımı ile idrarla atılması arasında dengesizlik vardır
- Portal vende glukogan/insülin artar, kc de glukoneogenez ve glikojenoliz artar ve HİPERGLİSEMİ meydana gelir.
- Hipergliseminden sorumlu hormon GLUKAGON dur.



- HHNK; yaşlılarda daha kolay gelişir.
- Nedeni; böbrek fonksiyonları yaşa bağlı azalır.

Hafif dehidratasyonla böbrek perfüzyonu azalır.



Ağır hiperglisemi

# HHNK: NEDENLERİ

- ✓ Diyet ihmali
- ✓ Bilinçsiz ilaç kullanımı(steroid, diüretik)
- ✓ Enfeksiyonlar
- ✓ Yanıklar

# BULGULAR

- Poliüri,polidipsi,halsizlik
- İleri derecede dehidratasyona bağlı bulgular
  - Cilt ve muköz membran kuruluğu
  - Deri turgorunda azalma
- Göz kürelerinin çökük ve yumuşak olması
  - Ortastatik hipotansiyon
    - Taşikardi
- Şok , hipotermi ,hızlı solunum ( hiperventilasyon olmadan)

# HHNK : LABORATUVAR BULGULARI

- Çok belirgin hiperglisemi (500-1000mg/dl)
- Asetonüri ( eser yada -)
- Osmolaritede artış
- İleri derecede dehidratasyon varsa hipernatremi
- Hafif vakalarda dilüsyonel hiponatremi
- Serum K düzeyi düşük veya N olabilir.
- BUN ve Crea yüksektir.

# HHNK : TEDAVİ

- Sıvı tedavisi
- İnsülin tedavisi

# HIPOGLİSEMİ KOMASI

- Kan glukozunun 70 mg/ dl nin altına düşmesi
- Fonksiyonel tanımlama ; epinefrin artışına ait semptomlar olsun veya olmasın nörolojik disfonksiyonun saptandığı kan glukoz düzeyi

## Hipoglisemi Koması:

- Yemek yeme zamanı ve öğün içeriği değişirse, fiziksel aktivite artarsa, fazla ilaç alınırsa ortaya çıkar.
- Hafif hipoglisemi  $< 70$  mg/dl
- Orta derece hipoglisemi 50 - 70 mg/dl
- Ciddi hipoglisemi  $< 50$  mg/dl

# HİPOGLİSEMİK KOMA NEDENLERİ:

- İnsülin ve oral antidiabetikler : Doz hataları , emilimde günlük oynamalar , insülin antikorları , enjeksiyon yerinde uygunsuz rotasyon , böbrek yetersizliği
- Beslenme : Öğün atlama,ihtiyacın altında yeme
- Egzersiz:
- Diğer : Hipoendokrinopatiler ( Addison , hipotroidi ,hipofizer yetmezlik ) , alkol , ilaçlar ( nonselektif beta bloker ....)



- ✓ HAFİF HİPOGLİSEMİ : taşikardi, tremor ,çarpıntı  
konsantrasyon güçlüğü , baş dönmesi , açlık hissi  
,bulanık görme( adrenerjik ) terleme ( kolinergik)
- ✓ ORTA DERECEDE HİPOGLİSEMİ :Nörolojik ve motor  
fonksiyon bozuklukları ile konfüzyon hali
- ✓ CİDDİ HİPOGLİSEMİ : Koma tablosu

# HİPOGLİSEMİ : TEDAVİ

- Amaç : Hipoglisemik atağın durdurulması , semptomların düzeltilmesi , bilincin yerine getirilmesi , tekrarının önlenmesidir.
- Hafif - orta derecede hipoglisemi : Oral yolla 15-20 g CHO
- 2-3 adet kesme şeker, 125 ml meyve suyu, kuru üzüm , glukoz tablet
- Ciddi hipoglisemi : Parenteral glukoz ve glukagon

## Hafif Hipoglisemi

- 15 g CHO (meyve suyu, şeker ya da glukoz tableti)
- 15 dakika beklenir, eğer APG < 70 mg/dl ya da semptomlar devam ediyor ise tedaviye devam edilir.
- Kan glukozu  $\geq 70$  mg/dl ve belirtiler azaldı ise ara veya ana öğün zamanına  $\geq 30$  dakikadan fazla bir süre varsa CHO ve protein içeren öğün önerilir.

## Orta derece Hipoglisemi

30 g hızlı etkili karbonhidrat, (meyve suyu, şeker) verilir.

## Ciddi Hipoglisemi

- Deri altı/ kas içine 1 mg Glukagon yapılır,
- İV 50 ml  $\rightarrow$  %20 dekstroz / 100 ml  $\rightarrow$  %5-10 dekstroz  
Saatte 100 ml olarak  
stabilleşinceye kadar devam edilir.

# HİPOGLİSEMİDEN KORUNMA :

- ilaç veya insülin doz ve zamanlarına dikkat
- ilaç/ öğün ilişkisine dikkat
- Egzersiz-ilaç - beslenme ilişkisi : Yapılan egzersize göre diyetle gerekli değişikliklerin yapılması
- Glisemi takibi : Evde kendi kendine takip ve eğitim

# DIABETES MELLİTUS'UN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Diabetik hastalarda, doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerdir.

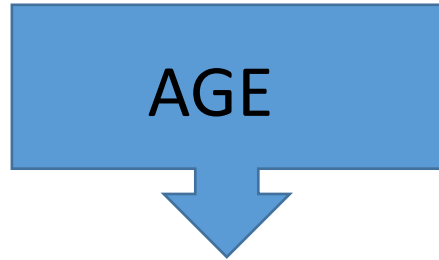
- MİKROANJİOPATİ-Mikrovasküler hastalıklar  
Retinopati, Nöropatik, Nefropati
- MAKROANJİYOPATİ- Makrovasküler komkp.  
Arterioskleroz ve sekelleri (CVO, MI, gangren)

*Hiperglisemi, kronik komplikasyonların  
oluşumda temel faktör.*

# Oluşum Mekanizması:

- **Proteinlerin Non-enzimatik Glikozilasyonu:**
- Proteinler; yüksek glukoz düzeylerine uzun süre maruz kalırlarsa, glukoz nonenzimatik olarak protein molekülüne bağlanır. Böylece proteinlerin fonksiyonları değişir.

Glikozillenmiş son ürünlerin artışı (AGEs) önemli rol oynar.



Arter duvarındaki kalınlaşmadan sorumlu



Eritrosit hücre membranı, Hb, Alb., LDL, VLDL  
yarılanma ömürleri yavaş proteinlerdir.  
Diabetiklerde aşırı derecede GLİKOZİLE olur.


Lens, glomerül basal membran, aorta, koroner arter, femoral sinir proteinleri de sıklıkla glikolize olurlar.



Fonksiyon bozukluğu komplikasyon

# Oksidatif Stress:

DM'da;

FREE RADİKAL<sup>↑</sup>  OKSİDATİF  
STRES<sup>↑</sup>

Free radikallerin ortamdan temizlenmesi ↓

Free radikaller; anormal koagölasyon, hücre lizisi gibi Endorel Hücre disfonksiyonuna sebep olurlar.

Amodori ürünleri  Reaktif oksijen türlerini oluşturur.

Reaktif oksijen türleri ve makroanjiyopati arasında ilişki vardır.

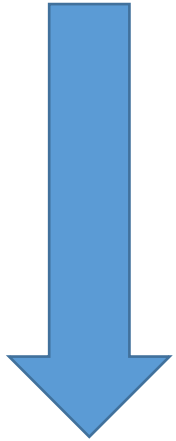
Diabetiklerde nonenzimatik glikozilasyon ve oksidasyon yolu ile Cu-Zn SOD inaktif hale gelir.

Diabetik dokularda antioksidan içeriklerinin ( E vit. Askorbat) azaldığı saptanmıştır.

Hiperglisemik durumda, free radikallerle birlikte superoksit anyon ve  $H_2O_2$  yıkımının azalması da endotel hücre hasarına neden olmaktadır.

# POLYOL YOLU:

GLUKOZ



SORBITOL

Aldoz redüktaz

(retina,böbrek,lens,schwann hücr. aorta)

HİPERGLİSEMİ



SORBİTOL<sup>↑</sup>



Katarakt

Retinopati

Nöropati



Protein kinaz C; glikoz fosforilasyonunun anahtar enzimlerinden biridir.

Yüksek glikoz konsantrasyonunda;

Retina endotel hücrelerinde ↑

Renal glomerulusta ↑

Protein kinaz C aktivitesi →

doku proliferasyonu ve angiogeneze yol açar.

**Enfeksiyonlar:** Sık görülür ve tedaviyi etkiler. Kontrol altına alınamayan DM'da immün sistem baskılanmıştır.

Sık görülen enfeksiyonlar;

ÜSE, deride özellikle ayaklarda yaralar, ÜSYE,

# NEFROPATİ:

- İntrarenal ve ekstrarenal arterlerin arteriosklerozu ve glomerüler kapiller yumağındaki mikroanjiyopatik değişiklikler sonucu ortaya çıkar.
- Tip 1 diabetiklerin %30-40'ında, Tip2 diabetiklerin %5-10'unda son dönem böbrek yetmezliği gelişir.

# Fizyopatolojik olarak 5 evreden geçer.

1. Glomerüler hiperfiltrasyon
2. Normoalbuminüri
3. Yerleşmekte olan albuminüri
4. Açık nefropati
5. Son dönem böbrek yetmezliği

Erken belirtisi MİKROALBÜMİNÜRİ 'dir.  
(> 30 mg / gün veya 20 mcg/ dk)

Nefropati başlangıcı kabul edilir.

İyi glisemik kontrol nefropati gelişim riskini azaltır.

Tip1 diabetiklerde nefropati nefropati HT yol açmaktadır.

Tip2 diabetiklerde HT nefropati ile ilişkili olabilir.

# RETİNOPATİ

Tip1 ve 2 DM un spesifik vasküler komplikasyonudur.

Retina kapillerlerinin dolaşan kandaki yüksek glikoz düzeylerine uzun süre maruz kalması sonucunda oluşan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerdir.

Temel değişiklikler; kapillerdeki oklüzyon ve damar geçirgenliği

Evreleri; nonproliferatif, preproliferatif ,proliferatif  
retinopati

Prevelansı diabet süresi ile ilişkilidir.

15 yıllık Tip 1 diabette % 98

İnsülin kullanan 30 yaş üzerinde % 82

Tip 2 Diabetiklerde % 58



## **Retinopatinin ilerlemesini etkileyen faktörler;**

- diyabet süresi
- kronolojik yaş
- diyabet tipi
- kötü metabolik kontrol
- hipertansiyon
- nefropati
- hiperlipidemi
- gebelik
- puberte

Oksidatif stres artarsa retinopati gelişir

Hiperglisemi de retinopati için risk faktörüdür.

Proteinüri; retinopati ile ilişkilidir

# NÖROPATİ:

Periferik , somatik yada otonomik sinir liflerinde oluşan hasar ile karakterizedir.

3 temel formda bulunur .

- Mononöropati
- Simetrik periferik nöropati
- Otonom nöropati

### Risk Faktörleri :

- DM süresi artışı nöropati sıklığını arttırır
- glisemik kontrol
- beslenme: tiamin pridoksin ve B12 vitamini yetersizliğinin periferel nöropati ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Bazı diabetik hastalarda pridoksin düzeyi ↓

Sinir metilkobalamin düzeyi ↓

### Malnutrisyon

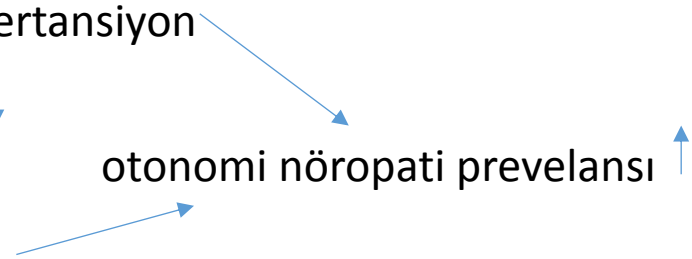
- Alkol ve sigara
- Hipertansiyon

HDL ↓

LDL ↑

BKİ ↑

otonomi nöropati prevelansı ↑



Diyabetik nöropatilere bağlı olarak;

- \*ayak ülserleri

- \*artropati

- \*GİS motor bozuklukları (otonom nöropatiye bağlı)

- \*esofageal enteropati

- \*gastroparezi

- \*safra kesesi atonisi

- \*konstipasyon , diyare

**Gastroparezi** : Gastrik düz kasın hipomolitisine bağlı bir komplikasyondur.

Erken doyma,

Yemek sırasında yada hemen sonrasında üst abdominal dolgunluk,

Anoreksia , kilo kaybı,

Bulantı , kusma

**Konstipasyon** : Diabetik hastalarda en sık rastlanan gastrointestinal bulgudur. Prevelansı nöropatinin ciddiyetine göre artmaktadır.

**Safra kesesi** : Özellikle NIDDM'li hastalarda safra taşı oluşum riski yüksektir. Şişmanlık ve lipit metabolizmasında bozukluk söz konusudur. Otonom nöropatiye bağlı safra kesesi boşalmasında gecikme görülür.

# ARTERİOSKLEROZ:

Diabetiklerde daha fazla ve erken yaşta görülür.  
Kardiyovasküler sistemin tutulumu ;

- koroner arterioskleroz
- periferik arter hast. ve gangren
- beyin infarkı ile arterioskleroz
- renal arterioskleroz
- myokard yetmezliği
- intraserebral hemoraji
- arteriosklerotik aortik anevrizma



# Diabetik Makroanjiopati ve Kardiyovasküler Hastalıklarda Patojenik Faktörler:

## A. Yaşantı ve Alışkanlıklar ;

### 1.Diyet:

- ↑ enerji alımı - obezite
- ↑ yağ tüketimi -↑doymuş yağ
- ↑ tuz tüketimi

### 2. Sigara ,aşırı alkol alımı

### 3. ↓ Fiziksel aktivite, egzersiz

### 4. Psikososyal durum; stres , asabi mizaç vb.

## B. Genetik Faktörler :

1. Ailesel ; HT ,Hiperlipidemi

Hipo/ hipertroizdizm

2.Etnik özellikler

3.Diabetik aterosklerotik özelliklerin genetik iletişimi

## C. Diabetik Faktörler:

1. Kontrol düzeyi ( glisemi , lipidemi )
2. Hiperinsülinemi
3. Menapoz
4. Diabetik anjiopati
5. Diabetik nefropati (hiperlipidemi, HT )
6. Damarlarda immün kompleks hasarları

➤ Hipertrigliseridemi; ile ilgili aterojenik değişiklikler

- küçük , dense LDL ↑
- potprandial lipemi
- pıhtılaşma sisteminde değişiklikler
- insülin rezistansı
- ↓HDL kolesterolü

HDL kolesterolü ve hipertrigliseridemi önemli risk faktörüdür.

DIABET



LİPOPROTEİN LİPAZ AKT. AZALIR



SERUM TG ARTAR

Oksidatif Stress artar  Okside LDL artar

# HİPERTANSİYON VE DİYABET

HT diyabetiklerde , diyabetik olmayanlardan 2 kat daha fazla görülür.

Tip 1 DM'da ; HT nefropati ile ilişkili

Tip 2 DM'da ; genetik özellikler öncelikli rol oynar.

HT mikrovasküler komplikasyonlar ↑

Kan basıncının ↓ KAH morbidite ve mortalitesini ↓

İnsülin ve kan basıncı;

İnsülin konsantrasyonu ve kan basıncı arasında korelasyon vardır.

Hiperinsülinemi kan basıncında artışa neden olur.

# DIYABETİK AYAK

Diyabetik ayak lezyonları ; mortalite ve morbiditeyi arttıran komplikasyonlarından biridir.

Neden olan etmenler :

## 1. İskemi

a.Ateroskleroz

b.Kapiller anomaliler

c.Küçük damarlarda dolaşım bozukluğu



## 2. Nöropati

a.Duyusal nöropati - anestezi

b.Motor nöropati - basınç artması

c.Otonom nöropati - anoröal dolaşım, terleme azalma

## 3. İmmün sistem bozukluğu

4.Yetersiz hijyenik önlemler,ayak bakımı

5.Anormal lökosit fonksiyonunun varlığı

6.Görmede azalma,yaşlanma

# DİYABETİN KONTROLÜNÜ SAĞLAYAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

- ilaç / insülin
- Tıbbi beslenme tedavisi
- Eğitim
- Egzersiz

# İlaç Tedavisi:

## Oral antidiyabetikler

***a)Biguanid grubu ilaçlar (Metformin);*** dokuların glikoz kullanımını stimüle ederler. KC'de glikoz yapımını azaltır.

***b)Sülfonilüre grubu ilaçlar;*** endojen insülin salınımı bir miktar varsa ***insülin sekresyonunu arttırıp, insülin direncini*** azaltırlar.

**c) Alfa-glukozidaz inhibitörleri (akarboz):** Karbohidratların monosakkaritlere parçalanması aşamasında enzim inhibitörü olarak fonksiyon görür,

**d) Non-sülfonilüre sekretogoglar (Glinidler):** repaglinid ve nateglinid,

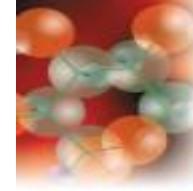
**e) Tiyazolidinler:** yağ ve kas hücrelerinde insülin direncini azaltırlar.

# Nateglinidler

- Fenilalanin türevidir,
- Erken veya ilk faz insülin salgısı arttırır,
- Yemekten önce alındığında, postprandial dönemde (ilk 15 dakikada) önemli miktarda insülin salgısını artırır,

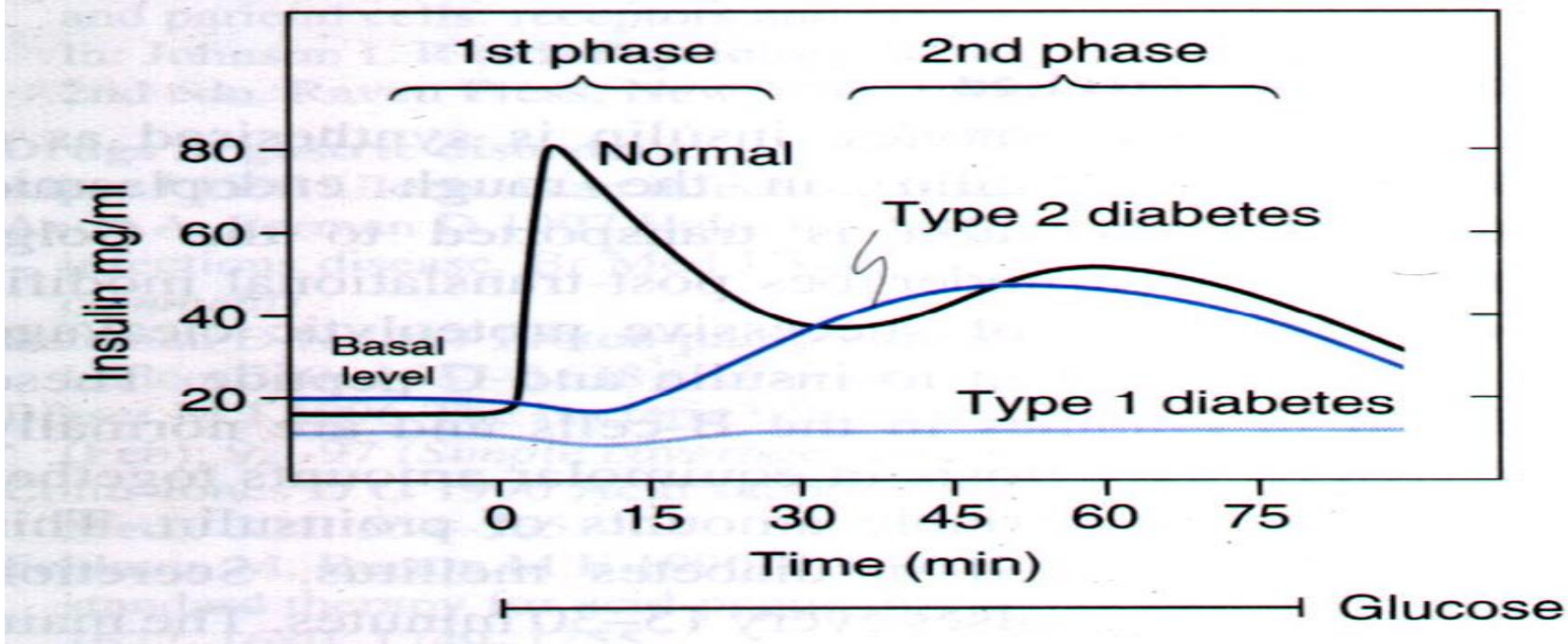
- *Genellikle* hastalara ara öğün tüketmesi tavsiye edilmez,
- Bu grup ilaçlar 3 ana öğünde yemekten önce veya yemekle birlikte alınır.

# İnsülin:



- İlk kez 1921 yılında Kanada-Toronto'da Banting ve Best tarafından köpek pankreasından elde edilmiştir ve 1922 yılında 14 yaşındaki diyabetik bir çocuğa uygulanmıştır. Önceleri sığır ve domuz pankreasından elde edilen insülinler kullanılırken, 1980'de insan insülini ticari olarak üretilmiştir.



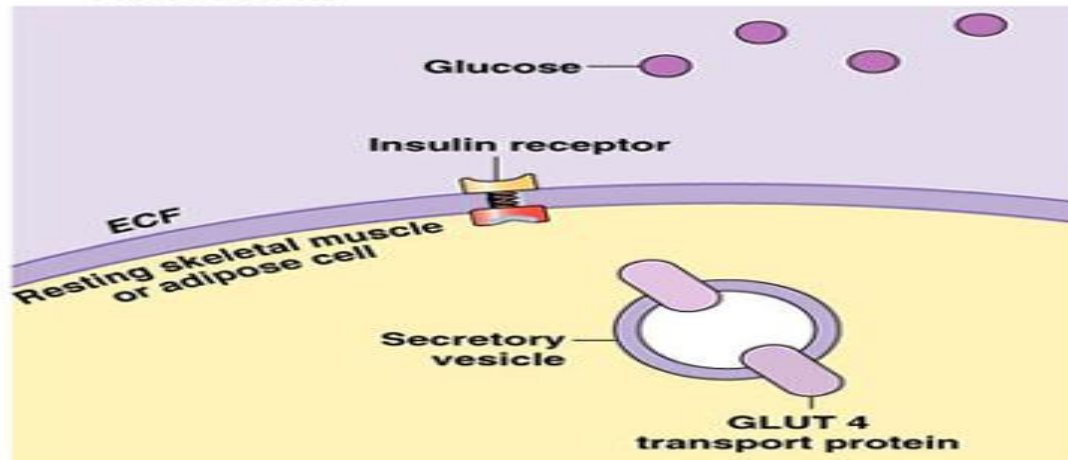


- Yemekten sonra kan şekeri yükseldiğinde birkaç dakika içinde beta hücreleri uyarılır, insülin salgılanır.
- İnsülin açlıkta 5-10  $\mu\text{U}/\text{ml}$ , yemek sonrası 60-90  $\mu\text{U}/\text{ml}$ , salgılanır.

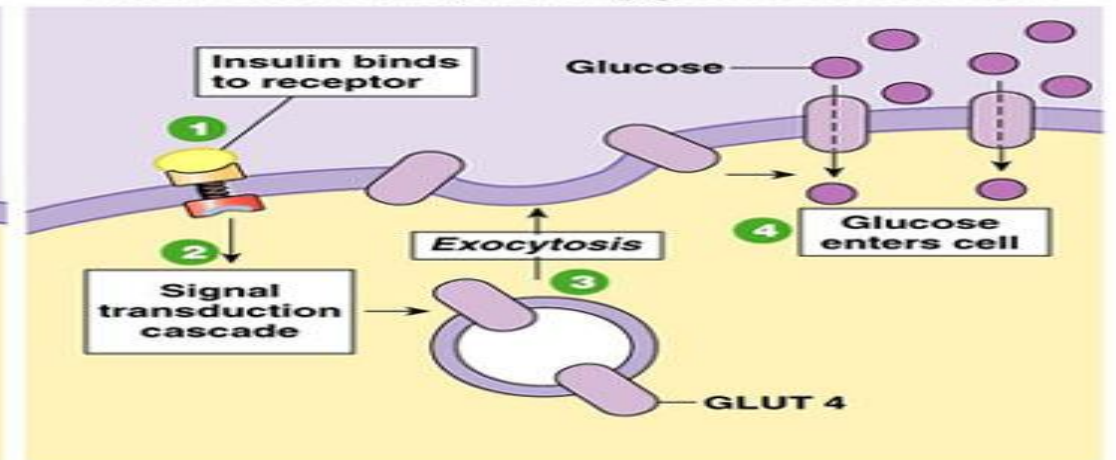


- İnsülin hücre membranında bulunan reseptörlere bağlanır.
- Hücre vezikülünden glikoz taşıyıcıları (GLUT) uyarır, glikozun hücre içine geçişini sağlar.
- Hücre içinde insülin yıkılır, reseptörlerin çoğu yıkılmadan hücre yüzeyine geri döner.
- Yüksek insülin konsantrasyonu (obezite, Tip 2 DM) reseptör yıkımını artırır → *insülin direnci*

**(a) In the absence of insulin, glucose cannot enter the cell.**



**(b) Insulin signals the cell to insert GLUT 4 transporters into the membrane, allowing glucose to enter cell.**



# İnsülinin etkileri

	<b>Uyarılır</b>	<b>Baskılanır</b>
Karaciğer	Glikojen sentezi Trigliserid sentezi	Glikojenoliz, Glikoneogenez, Ketojenenez,
İskelet kası	Glukoz kullanımı, Protein sentezi, Glikojen sentezi	Protein yıkımı, Glikojenoliz,
Yağ dokusu	Glukoz kullanımı, Trigliserit depolama	Lipoliz,
	<b><i>Anabolik süreçleri hızlandırır</i></b>	<b><i>Katabolik süreçleri baskılar</i></b>

- Günümüzde hayvanlardan (sığır, domuz) elde edilen insülinler kullanılmamaktadır.
- Rekombinant (biyosentetik) yolla üretilen insan insülinleri kullanılmaktadır.
- Bu insülinler; otoantikör oluşma ve allerjik etkilerinin daha az oluşu nedeniyle tercih edilmektedir.

İNSÜLİN	ETKİ BAŞLAMASI	PİK ETKİSİ	ETKİ SÜRESİ
Hızlı etkili Analoglar	<15dk 10-20dk	1-2saat 1-3saat	3-4saat 3-5saat
Kısa etkili Regüller	15-30dk	1-3saat	5-7saat
Orta etkili NPH	1-4saat	4-10saat	10-18saat
Uzun etkili Analog	1-2saat	Pik yok	20-24saat
Bifazik Analog Karışımlar Lispro+NPL Aspart+NPL Regüller+NPH	15dk 10-20dk 15-30dk	2st 1-4st 4-10st	24st 24st 10-18st

# İNSÜLİN TEDAVİSİ UYGULAMASI VE SEÇİMİ

1. Tip 1 DM
2. Oral hipoglisemiklere yanıtı olmayan erişkin diyabetikler ( tip 2 DM )
3. Diyabet yaşı 10 yılı aşmış Tip 2 diyabetikler
4. Hangi tip diyabetik olursa olsun ;
  - Akut metaboliklik komplikasyonu olanlar ( ketoasidotik koma , hiperosmolar nonketotik koma , laktik asidotik koma, diyabetik üremik koma vb.)
  - Akut stress , travma , cerrahi girişimler

5. Gebe diyabetikler

- gestasyonel diyabet
- diyabetik gebe

6. Komplikasyonlu diyabetikler

( retinopati,nöropati,diyabetik ayak , enfeksiyon vb.)

7.Pankreatektomi geçiren tüm diyabetikler

8.Birlikte kullanılan ilaçlar nedeni ile endojen insülin etkisi bozulmuş olan diyabetik hastalar

# İNSÜLİN TEDAVİSİ VE HEDEFLERİ

**TABLO 4.1 | Glisemik kontrol hedefleri**

	İdeal	Hedef	Gebelikte
<b>A1C</b>	<b>&lt;%6</b>	<b>≤ %6.5<sup>(*)</sup></b>	<b>≤ %6.5</b> <b>(tercihen &lt;%6)</b>
<b>AKG ve öğün öncesi KG</b>	<b>70-100 mg/dl</b>	<b>70-120 mg/dl<sup>(*)</sup></b>	<b>60-90 mg/dl</b>
<b>Öğün sonrası 1. saat KG</b>	<b>&lt;130 mg/dl</b>	<b>-</b>	<b>&lt;140 mg/dl<sup>(**)</sup></b> <b>(tercihen &lt;120 mg/dl)</b>
<b>Öğün sonrası 2. saat KG</b>	<b>&lt;120 mg/dl</b>	<b>&lt;140 mg/dl<sup>(*)</sup></b>	<b>&lt;120 mg/dl</b>

(\*) ADA'ya göre A1C <%7, öğün öncesi ve açlık KG 70-130 mg/dl ve öğün sonrası pik (öğün sonrası 90-120 dakika) KG <180 mg/dl olmalı ve öğün öncesi KG hedefleri sağlandığı halde A1C hedefine ulaşamazsa öğün sonrası (tokluk) KG ölçülmelidir.

(\*\*) Gebelerde öğün sonrası 1. saat KG hedef alınmalıdır.

ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care. Diabetes Care 2008;31(Suppl. 1):S12-54  
Nathan DM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus statement from the ADA and EASD. Diabetes Care 2006;29:1963-72

AACE/ACE. Endocrine Practice. 2002;8(Suppl. 1):40-82  
IDF Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2005



Kolesterol düzeyi : < 200 mg/dL

Trigliserid düzeyi : < 150 mg/dL

Kan basıncı : 135 / 85 mmHg

İdrarda protein olmaması :

mikroalbümin < 30 mg/ gün

# İNSÜLİN TİPİ SEÇİMİNİN İLKELERİ

- İlke olarak tüm uygulamalarda human insülin ilk tercihtir.
- Gebe diyabetikler , çocuk diyabetikler , koma tedavisi , allerji öyküsü olanlarda mutlaka human insülinler kullanılmalıdır.
- Kısa etkili olanlar: Günlük insülin dozunun hesaplanması , acil komplikasyonlar ve cerrahi sırasında , sürekli subkutan insülin enjeksiyonu (SSII) , multiple doz enjeksiyon yönteminde , tokluk hiperglisemilerinde

# Hızlı etkili insülinlerin profili

- Yemekten hemen önce enjekte edilmelidir.
- Yemeğin gecikmesi hipoglisemiye yol açar.
- Yemekten hemen sonra kullanılabilir.
- Hipoglisemi riski düşüktür.
- İkinci doz için en az 2 saat geçmelidir.

# Kısa etkili ( regüler) insülin

## Etkisi

- 30 dk başlar
- 2-3. st doruğa çıkar
- 3-6 saat sürer ( doza bağlı)

# Orta etkili insülinlerin profili

## Etkisi

- 2-4 st başlar
- 4-10 st doruğa çıkar
- 12-18 sürer ( doza bağlı)

# Uzun etkili insülin

Lantus

Etkisi

- 2-4 st başlar
- Doruk yapmaz
- 20-24 st sürer ( doza bağlı)

Levemir

Etkisi

- 2-4 st başlar
- Doruk yapmaz
- 12-24 st sürer

Uzun etkili insülinler diğer insülinlerle  
karıştırılmamalıdır!!!!

Bazal insülin gereksinimini karşılamak için kullanılır.

- Orta etkili olanlar: Oral hipoglisemik ilaç alanlarda sabah hiperglisemisi kontrol edilemeyenlere, yaşlı , iletişimi güç Tip2 diyabetiklerde bazal insülin düzeyi sağlamak üzere
- Karışım insülinler: Erişkin diyabetikler , komplikasyonlu diyabetikler , labil diyabetiklerde bazı öğünler için kullanılır.



# İNSÜLİN TEDAVİSİ YÖNTEMLERİ:

- İnsülin tedavisinin etkin metabolik kontrolü sağlayabilen yöntemi, endojen insülinin fizyolojik salınımını en iyi taklit edebilen yöntemidir.
- DCCT çalışmasının 1993 yılında yayınlanan sonuçları konvansiyonel yöntemlere göre, intensive insülin uygulamasının diyabetik komplikasyonları önleme

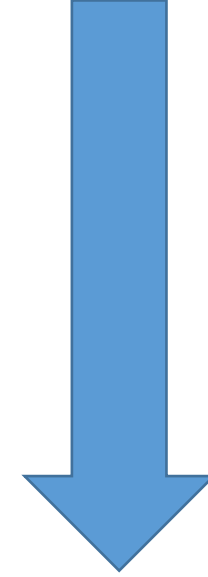
Retinopatide %76

Laser fotokoagülasyonda %47

Nöropatide %60

Mikroalbüminüride %54

Makrovasküler hastalıklarda % 41



Retinopatide 2. yılın sonunda gerileme ve tedavi etmede başarısını ortaya koymuştur.

## İnsülin uygulamasında kullanılan yöntemler

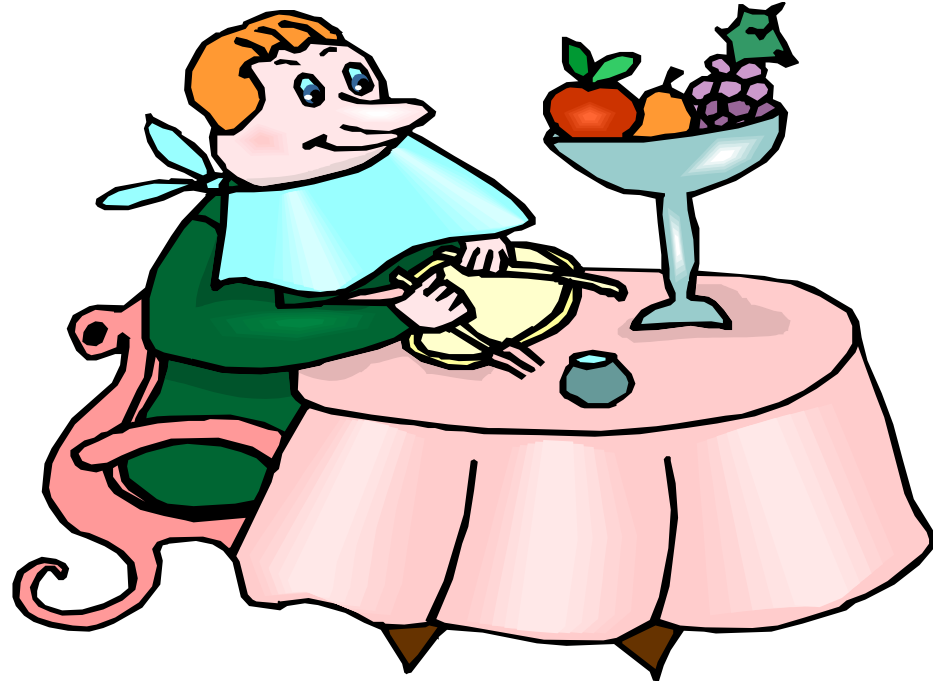
- Klasik tedavi yöntemi
- Yoğun insülin tedavisi yöntemi
- Diğerleri

# İNSÜLİN TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ:

- 1.Hipoglisemi
- 2.Kilo artışı: İnsülin lipogenezi artırır.Hipoglisemi diyet kaçamağı
- 3.İnsülin ödemi ; Oldukça seyrek görülür.Tedavi başlamgıcında ve ilk 24 saatte gelişir.

# DİYET TEDAVİSİ

***DİYET DM TEDAVİSİNİN TEMEL TAŞIDIR***

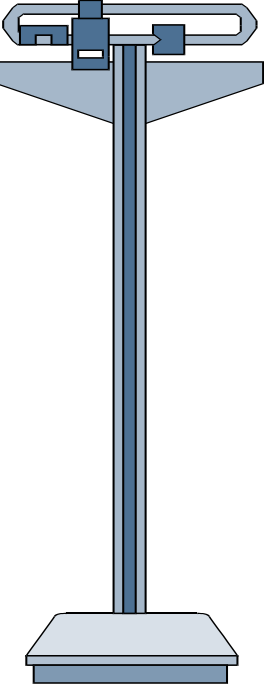


# Diyet;

Hastanın cinsiyetine, yaşına, sosyoekonomik durumuna, BKİ'ne, diyabet tipine, insülin zamanına, çalışma şartlarına, aktivitesine, beslenme alışkanlıklarına, kan şekeri profiline, kan lipitlerine, diğer hastalıkların varlığına göre düzenlenmelidir.

# *Diyabet Diyetinin İçeriği*

- **Enerji:** Hastanın vücut ağırlığına göre verilir. Hasta şışmansa zayıflatılır. Ortalama olarak haftada 1 kg zayıflama önerilmektedir. Düşük enerjili diyetle hem insülin gereksinimi azalır, hem de kan glikoz ve lipit düzeyleri normal sınırlara iner.



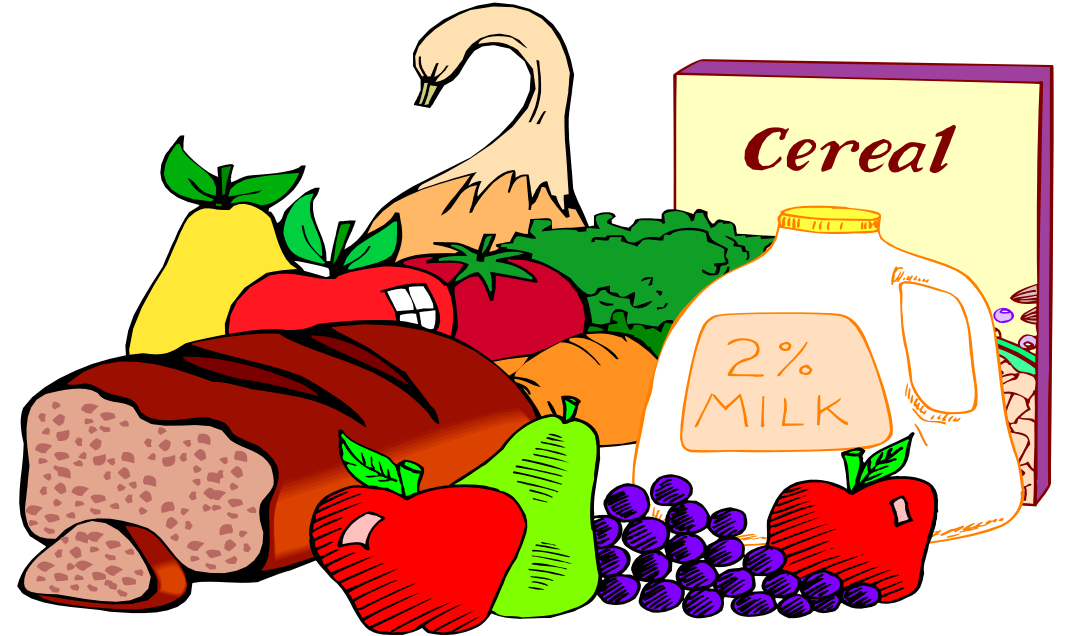
Bireyin günlük enerji gereksinimi vücut ağırlığı ve aktivitesine göre düzenlenir;

Obez bireylerde diyetle uyumun artırılması ve hızlı ağırlık kaybından korunması için orta düzeyde enerji kısıtlaması (alınan enerjiden 250-500 kkal/gün azaltılarak) zayıflama sağlanır.



# Karbonhidratlar:

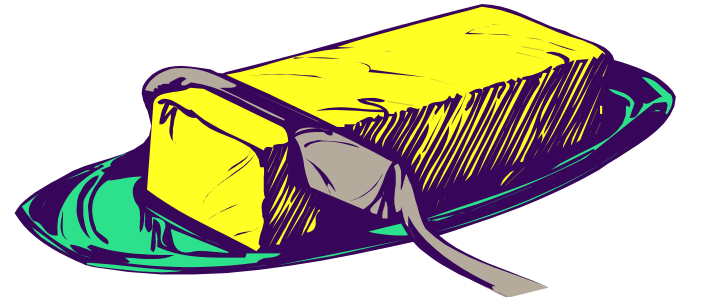
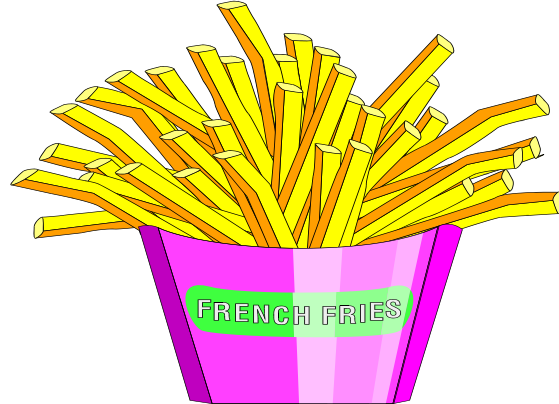
- Enerjinin %45-60'ı CHO'lardan (en az 130 g/gün) sağlanmalıdır.
- Mümkün olduğu kadar rafine edilmemiş CHO'lar, rafine CHO'ların yerini almalıdır.



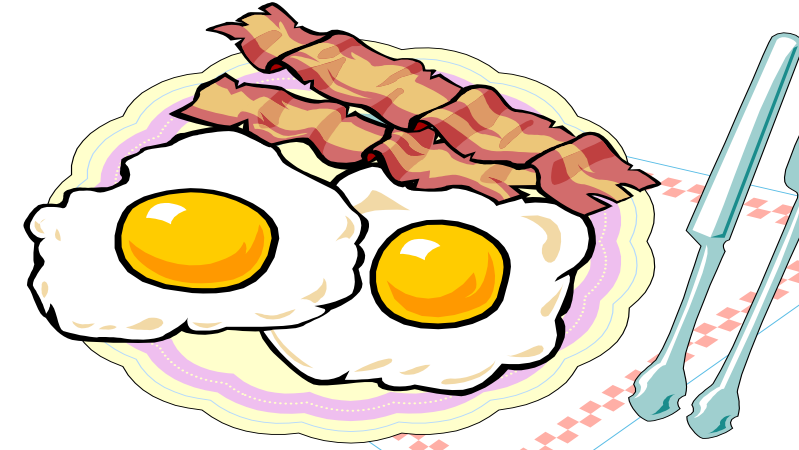
- Metabolik kontrol ve ideal vücut ağırlığı devam ettirildiği sürece orta derecede şükroz 25 g/gün kadar alınabilir (total enerjinin %10).
- CHO içeriğini ve türünü saptarken; hastanın plazma kolesterol ve Tg düzeyi, beslenme alışkanlıkları göz önünde bulundurulur.
- Fruktoz alımının total enerjinin %15-20'sini geçmemesi gerekir  
➔ T. Kolesterol ve LDL kolesterol düzeyini yükseltir.

# Yağ:

- Kontrolsüz diyabetiklerde plazma lipid düzeyleri yüksektir ve bu durum KKH insidansını arttırmaktadır. Total yağ, doymuş yağ ve kolesterol alımı diyabetik hastalarda kısıtlanmalıdır.
- Total yağ günlük enerjinin %25-30'u olacak şekilde ayarlanır.



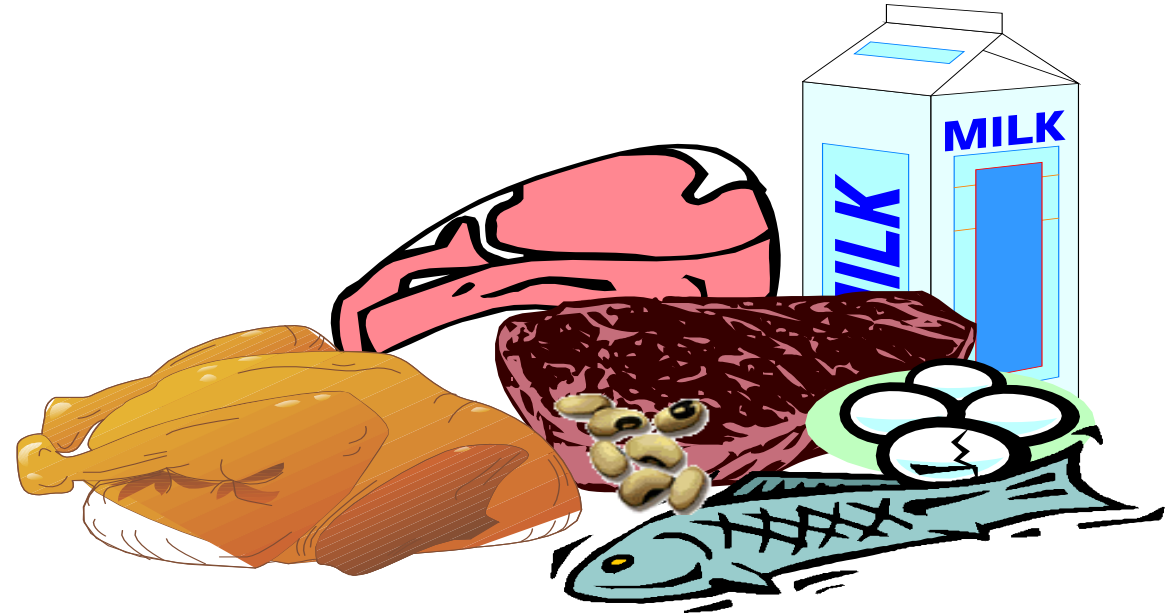
- Yağ türü de önemlidir. Buna göre toplam yağ %30 ise P/M/S %10, %10, %10 veya P/M/S= 1/1/1 olmalıdır.
- 6 gram/günden fazla verilen n-3 YA insülin işlevini bozabilir.
- Günlük kolesterol alımı 300 mg'ı geçmemelidir.



# Protein:

- %10-20'si proteinden gelmelidir. Diyabetik nefropati gelişen hastalarda protein alımının azaltılması (0.6-0.8 g/kg) KBY gelişimini yavaşlatır.
- Nefropati gelişmemiş hastalar için sağlıklı bireylerde olduğu gibi 0.8-1.0 g/kg'dır.
- İyi kaliteli proteinler seçilmeli,

N dengesi devam ettirilmelidir



- Total enerjinin %20'den fazlası proteinden gelirse nefropati gelişme riski artar.
- Fazla protein alımı hiperfiltrasyona yol açar
- Protein kısıtlaması glukagon ve prostoglandin düzeylerini düşürür.
- Arginin, lizin, lösin, fenilalanin insülin salınımını arttırırlar.

## Posa:

Posa, glikoz emilimini yavaşlatır, postprandial glikozun ani yükselmesini önler, mide boşalma süresini uzatır, guar gam ve pektin gibi çözünür posa kaynakları GIS hormonlarını etkileyerek kan şekerini düşürür.

- Diyabetik hastalara 20-35 g/gün posa önerilir.
- Posa kaynağı olarak her gün sebze-meyve, yulaf, buğday kepeği veya kepeği ayrılmamış tahıl ürünleri, kurubaklagiller önerilir.





- Posa kolonda kısa zincirli yağ asitlerinin sentezi arttırır,
- Propiyonat glikojenik bir yağ asitidir.

# Vitaminler:



- Yeterli olmalıdır. Ancak poliüri varsa, suda eriyen vitaminlerde idrarla aşırı kayıp olabilir, o zaman verilir.
- Yapılan çalışmılarda lipit peroksidasyonunu önlemek için E ve C vitaminlerinin artırılmasının diyabetik komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir.
- Alfa lipoik asitin 600mg/gün kullanılması hiperglisemiye azaltır.

Mine



- Na: Diyetle tuz alımı sınırlandırılır. Ortalama 3-6 g/gün tuz alımı önerilmektedir.
- Na monosakkaritlerin aktif transportunda gereklidir, Na kısıtlandığında glikoz ve galaktoz transportu engellenir.

Zn:

a) İnsülinin yapısında bulunur. Diyabetiklerin kan Zn düzeyleri düşüktür.

b) Glikoz transportunda antioksidant olarak da görev yapar. Bu nedenle diyetteki miktarı arttırılır.

- **Cr:** Periferal hücrelerde insülin duyarlılığını artırır. Diyete eklendiğinde glikoz toleransının düzeldiği gözlenmiştir.
- **Mg:** İnsülinin biyosentezinde rol oynar. Diyabetiklerde hipomagnezemi görülür ve bu durum kalp-damar hastalıkları ve retinopati için risktir. Bu nedenle günlük Mg alımı 300-350 mg civarında olmalı.

- **Cu:** Komplikasyon gelişmiş diyabetiklerin kan Cu düzeyi yüksek, kas düzeyleri düşüktür.
- **Se:** Pankreasın ekzokrin fonksiyonu için gereklidir. Serbest radikal oluşumunu engellediği için KKH'a karşı koruyucudur.

- **Ca:** İntrasellüler Ca düzeyi artmıştır ve bu durum glikolizi ve glikojen yapımını engeller.
- Ayrıca damar çeperlerinde birikerek, aterom plaklarına neden olur.
- Yeterli düzeyde verilmelidir.

# Öğün Sayısı:

- 6 öğün olmalıdır. Böylece insülin az da olsa salgılanıyorsa, az az sık sık yemek bunu olumlu etkiler.
- İnsülin alan bireylere ara öğünlerde daha geç emilerek, kan şekerinin yavaş yükselmesine neden olduğu için proteinli bir besin verilmelidir.



# DİYABET DİYETİNDE BESİN SEÇİMİ




- Her yiyecek kan şekerini ve insülin cevabını farklı etkiler. Bu farklar Gİ'le açıklanabilir.

$$Gİ = \frac{\text{Test edilen yiyeceğin kan glikoz düzeyi}}{\text{Referans yiyeceğin kan glikoz düzeyi}} \times 100$$

- Beyaz ekmek standart alınarak yapılan çalışmalarda 50 g CHO içeren besinler sınıflandırılmış ve ortalama Gi'leri bulunmuştur.

# Gİ'yi etkileyen etmenler:

a) **Besinin CHO, protein ve yağ içeriği:** CHO kaynağı aynı miktarda alınsa bile, kan glikozunu aynı düzeyde etkilemez. Besindeki protein ve yağ miktarı da mide boşalımını geciktirerek insülin yanıtını artırır.

- Nişastadan zengin besinlerin GI yüksektir (amilopektin GI ). (amilopektin GI  Amiloz GI ).
- Protein-nişasta etkileşmesi de önemlidir. Nişasta granüllerinin çevresi proteinle kaplıdır.
- Protein ağı ince barsak lümeninde nişastanın emilimini yavaşlatır. Bu tip etkileşim tahıl ve kurubaklagillerde ortaya çıkar.

b) Diyet posası: Çözünür posanın GI etkisi daha  (kurubaklagil)

c) Besin ögesi olmayan maddeler: Fitatlar, pektin, tanin, saponin ve enzim inhibitörleri nişastanın sindirimini ve glikoz cevabını etkiler. GI düşürürler. Bu maddeler kurubaklagillerde fazladır.

d) **Besinlerin sindirim ve emilimi:** Genelde yavaş sindirilen ve emilen besin öğelerinin GI'leri düşüktür.

Örneğin kurubaklagillerdeki nişasta mısır nişastasından daha az oranda sindirilir.

e) Yiyeceğin yapısı ve yiyeceklere uygulanan işlemler: Pişirme sonucu GI değişir. Meyve yerine meyve suyu verildiğinde kan glikozu daha fazla yükselir. Tahıllar un şeklinde tüketildiğinde glikoz yanıtı yüksektir.

Çünkü sindirilme oranı artmıştır. Pirinç çorbası pirinç pilavından daha yüksek kan glikoz cevabı oluşturur,

f) **Yavaş yemek yeme:** Sindirim ve emilim daha yavaş olacağından Gİ düşebilir.



# Glisemik Yük

- Karbonhidratların sağladığı kaynağın ve yenilen miktarının kan şekerine etkisini gösteren bir değerdir.

$$GY = \frac{\text{Glisemik İndeks} \times 1 \text{ porsiyondaki CHO Miktarı}}{100}$$

# Glisemik İndeks ve Glisemik Yük Aralıkları

	Glisemik İndeks	Glisemik Yük
Düşük	0-55	0-10
Orta	56-69	11-19
Yüksek	>70	>20

# YAPAY TATLANDIRICILAR

- Çeşitli araştırmalar, hastaların önemli bir kısmının diyetlerinde tatlı arzu ettiğini, alternatif tatlandırıcılar kullandığını ve tatlandırıcıların onların diyetine uymakta yardımcı olduğunu düşündüklerini göstermiştir.



- Tatlandırıcı kullanımı diyabet tedavisinde kabul edilebilir. Ancak her birinin avantaj ve dezavantajı bilinmeli ve bunlar dikkate alınarak kullanılmalıdır.

## *Enerji içeren tatlandırıcılar*

- Fruktoz
- Sükroz
- Sorbitol
- Mannitol
- Ksilitol



## *Enerji içermeyen tatlandırıcılar*

- Sakkarin
- Siklamat
- Aspartam
- Asesülfam K

# İdeal tatlandırıcı,

- Şekerin duyusal özelliklerini içeren,
- Kullandıktan sonra ağızda acı tat bırakmayan,
- Hafif bir tada sahip olmalıdır.
- Toksik, teratojenik, kanserojenik olmamalı,
- Sağlık açısından da güvenilir olmalıdır.
- Diyabetik yiyeceklerin hastaya iyi anlatılması ve ayarlanarak kullanılması gerekir.

## DM Beslenme Tedavisinin Tarihsel Süreci

M.Ö 1500	Ebers Papirusları	Yüksek CHO'lı
M.S 1. yy	Areteus	Yüksek CHO'lı
1675	Willis	Yüksek CHO'lı
1797	Rollo	Düşük CHO'lı
1860	Pile	Yüksek pro., düşük CHO'lı
1870	Bouchardat	Yüksek yağlı
1870	Naunyn	Düşük CHO, düşük yağlı
1912	Allen	Düşük CHO, düşük yağlı

1921	Banting ve Best	İnsülinin keşfi
1923	Geyelin	Yüksek CHO'lı
1926	Adlersberg, Porges	Yüksek CHO'lı
1927	Sweeney	Yüksek CHO'lı
1928	Joslin	Düşük yağlı
1940-60	Kempner	Yüksek CHO'lı
1940-70	ADA	Düşük CHO,
1971-86	ADA	Yüksek CHO'lı
1986-94	ADA	<%60 CHO, <%30 yağ
1995-97	ADA	Bireyselleştirilmiş öneriler



# AMERİKAN DİYABET DERNEĞİNİN DİYABETTE BESLENME TEDAVİSİ ÖNERİLERİ (2002)

## **KARBONHİDRAT:**

- Yemek ve ara öğünlerdeki toplam CHO miktarı CHO kaynağından veya tipinden daha önemlidir.
- Genel olarak posa tüketimi önemli ancak uzun dönemdeki etkileri bilinmiyor.

- Sükroz ve sükroz içeren besinler hiperglisemiye artırdığı için kısıtlanmalıdır. Ancak diğer CHO kaynaklarıyla yer değiştirebilir.

- Fruktoz, niřasta ve sükroz ile yer deęiřtirdięinde postprandiyal glisemiyi dūřurur. Ancak yūksek miktarda kullanıldıęı zaman plazma lipitleri ūzerine ters etki yapar.



- Şeker alkolü olan sorbitol, mannitol, ksilitol ile tatlandırılmış besinlerin kullanımı güvenilirdir.
- Meyve, sebze ve diğer besinlerdeki fruktozu diyabetik bireylerde kısıtlamaya gerek yoktur.

- FDA'da belirtilen güvenilir alım düzeylerinde tüketilen enerji içermeyen tatlandırıcıların uzun dönemde glisemik kontrol veya kilo kaybına yardımcı olup olmayacağı bilinmemektedir.

# PROTEİN:

- DM bireyler için günlük toplam enerjinin %15-20'si proteinden gelmelidir. Daha fazlası güvenilir olmaz.
- Böbrek fonksiyonları bozulmuşsa bu oran düşürülebilir (0,8 g/kg/gün).

- Diyet proteini CHO emilimini yavaşlatmaz. Protein + CHO birlikte alınması tek başına CHO alımına göre kan şekerini daha fazla yükseltmez.

- Düşük CHO yüksek protein içeren diyetlerin kısa dönemde oluşturdukları kilo kaybı ve düzelen glisemi, uzun dönemde LDL kolesterol üzerinde olumsuz etki yapabilir.



# YAĞ:

- LDL kolesterolü 100 mg/dl'nin üzerinde olan bireylerde DYA %7,
- Normal bireylerde %10,
- ÇDYA oranı %10,

- Kolesterol alımı 300 mg/gün'den az olmalı, LDL kolesterolü 100 mg/dl'nin üzerinde olan bireylerde 200 mg/gün'den az olmalı,
- MUFA CHO ile birlikte enerji alımının %60-70'ini sağlamalıdır.



- Her hafta 2 kez veya daha fazla balık tüketimi önemlidir.
- Yağı azaltılmış diyetler kilo kaybı sağlayabilir,
- Modifiye edilmiş yağların güvenilir dozlarda alımı FDA tarafından onaylanmıştır.

# MİKROBESİN ÖGELERİ

- Kontrol altına alınmış DM bireylerde RDA önerileri içerisinde alınıyorsa ek vermeye gerek yok,
- Yaşlılara, gebe-emziklilere, vegan vejetaryenlere ve düşük kalorili diyetler alanlara multivitamin eklemesi yapılabilir.

- Gestasyonel diyabette folik asit ve Ca, yaşlılara Ca ek verilmeli,
- Antioksidant vitaminlerin uzun dönem kullanılmaları önerilmemektedir.
- Herblerin faydası gösterilememiştir.

- Ağırılık kaybettirici ilaçlar BKİ 27'nin üzerinde ise kullanılabilir,
- Hipertansiyon varsa Na 2400 mg'dan az, tuz 6 g'dan az olmalıdır,

- Hipoglisemi koması için 15-20 g glikoz vermek etkili bir tedavi olabilir.
- Egzersiz, davranış değişikliği tedavisi ve diyet tedavisi bu hastalarda önemlidir.

# FONKSİYONEL REAKTİF HİPOGLİSEMİ

- Karbonhidratlardan zengin besinler alındığında insülin salınımı artar, kan şekeri yemekten 2-4 saat sonra düşer.
- Hipoglisemi koması gelişebilir (Kan Şekeri < 60mg/dl).
- Bu duruma hiperinsülinizm denir. Gençlerde daha sık görülür. Mide ameliyatlarından sonra da görülebilir.



# Belirtileri:

- Halsizlik
- Açlık
- Sinirlilik
- Solunum sayısında artma
- Titreme
- Şuur kaybı

# Diyet tedavisi:

- Vücut ağırlığı normal sınırlarda olacak şekilde diyetin enerjisi düzenlenir,
- Karbonhidrat miktarı azaltılır (75-100g/gün). Böylece insülin salgısı azalır. Karbonhidratlar polisakkaritlerden sağlanır.

- Protein miktarı arttırılır (100-150g/gün). Proteinin %50'si enerji için kullanılır.
- Yağ miktarı, diyetin karbonhidrat ve protein miktarına göre ayarlanır.
- Öğün sayısı 5-6 olur.