

DİYABETTE YENİ YAKLAŞIMLAR

Yrd.Doç.Dr. Mustafa ALTINIŞIK
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi Biyokimya AD
AYDIN 2003

Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes mellitus (DM), karbonhidrat metabolizmasının, hiperglisemi ve glukozüri ile karakterize, lipid ve protein metabolizması bozukluklarını da içeren bir bozukluğudur.

Diabetes Mellitus Neden Önemlidir?

- Koroner kalp hastalığının erken başlaması için önemli bir risk faktörü
- Uzun dönemde retinopati, nefropati ve periferik nöropati gibi komplikasyonları ortaya çıkar
- Morbidite ve mortalitesi yüksek

Diabetes Mellitus Belirtileri

- Poliüri
- Polidipsi
- Polifaji
- Kilo kaybı
- Görmede bulanıklık
- Hiperglisemi kontrol altına alınmadığında ketoasidozis ve koma

Diabetes Mellitus Tipleri

- Tip 1 diyabet (T1DM)
 - a) Otoimmün (T1ADM)
 - b) İdiopatik (T1BDM)
- Tip 2 diyabet (T2DM)
- Diyabetin diğer spesifik tipleri (sekonder diyabet)
- Gestasyonel diyabet (GDM)

Tip 1 Diyabet (T1DM)

- İnsüline bağımlı DM veya juvenil başlangıçlı DM olarak bilinir
- Pankreasın β -hücrelerinin otoimmün yıkılımı sonucunda T1ADM, idiopatik (olasılıkla viral) yıkılımı sonucunda T1BDM ortaya çıkar
- Pankreasta insülin sentezi ve sekresyonu olmamaktadır

Tip 2 Diyabet (T2DM)

- İnsüline bağımlı olmayan DM veya erişkin başlangıçlı DM olarak bilinir
- İnsüline direnç, yetersiz insülin sekresyonu veya bu ikisinin birlikte olması sonucunda ortaya çıkar
- Diyabetin en sık görülen formudur.

Diyabetin Diğer Tipleri (Sekonder Diyabet)

- Nadir görülür
- β -hücrelerinin fonksiyonunda genetik defekt, insülinin etkilerinde genetik defekt, ekzokrin pankreas hastalığı, endokrinopatiler, ilaç veya kimyasal etkisi, enfeksiyonlar gibi nedenlerle ortaya çıkar

Gestasyonel Diyabet (GDM)

- Gebelikte başlayan veya ilk kez gebelik sırasında tanı alan diyabet tipidir
- Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü, obezite, ileri anne yaşı, glukozüri ve önceki gebelikte makrozomi (>4 kg bebek), polihidroamnios veya ölü doğum bulunması durumlarında ortaya çıkma riski yüksektir

Diyabet İçin Laboratuvar Analizleri

- Tanı, tarama, izleme, prognozu belirleme amacıyla yapılır
- Önerilen analizler:
 - ♥ Glukoz
 - ♥ Keton cisimleri
 - ♥ Glikozile hemoglobin
 - ♥ Genetik markerler
 - ♥ Otoimmün markerler
 - ♥ Mikroalbümin
 - ♥ Potansiyel önemli çeşitli analitler

Diyabet İçin Glukoz Analizi 1

- Kanın, gece alığında (en az 8 saat) sonra alınması ve hücresel elemanların 60 dakika içinde ayrılması gerekir.
- Analizin plazmada yapılması tavsiye edilmektedir.
- Referans değeri:
Çocuklarda: 60-100 mg/dL (3,3-5,6 mmol/L)
Erişkinde: 74-106 mg/dL (4,1-5,9 mmol/L)

Diyabet İçin Glukoz Analizi 2

- Analizin, diyabet tanısı ve yüksek risk gruplarında tarama için, güvenilir laboratuvarlarda yapılması gerekir.
- Diyabetin izlenmesi için, portabl l cihazlarıyla muayenehanede ve hastanın kendisi tarafından lm yapılabilir.

Diyabet İçin Glukoz Analizi 3

 Diyabette tanı kriterleri: Semptomların varlığında

♣ Önceki yemeğin zamanına bakılmaksızın plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) olması

♣ Açlık plazma glukozunun (FPG) ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) olması

♣ Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2.saatteki plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) olması

Diyabet İçin Glukoz Analizi 4

■ Tip 2 diyabet için FPG lm ile tarama, American Diabetes Association (ADA) tarafından, ≥ 45 yaşındaki asemptomatik kişıilerde önerilmektedir.

Sonuçlar < 110 mg/dL (6,1 mmol/L) ise, test 3 yılda bir tekrarlanmalıdır.

Diyabet İçin Glukoz Analizi 5

 Portabl l cihazlarıyla hastanın kendisi tarafından kan glukozu analizi yapılarak diyabetin izlenmesi, insülin tedavisi uygulanan tip 1 diyabetli hastalarda tavsiye edilmektedir.

Böyle hastalarda kan glukozu lm günde en az üç kere yapılmalıdır.

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 1

- OGTT, tip 1 ve tip 2 diyabet tanısı için ADA tarafından artık önerilmiyor; WHO tarafından sınırlı kullanılması (FPG konsantrasyonu 110-126 mg/dL olduğunda) öneriliyor.
- ADA ve WHO, gestasyonel diyabetin (GDM) tanısı için OGTT'ni önermektedirler.

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2

- 3 gün boyunca kısıtlama olmadan diyet uygulamasından ve 8-14 saatlik gece açlığından sonra FPG ölçülür.
- 75 g (çocuklarda 1,75 g/kg vücut ağırlığı-75 g) glukoz, 250-300 mL suda olarak 5 dakika içinde yüklenir.
- Glukoz yüklemeden 2 saat sonra alınan kan örneğinde glukoz ölçülür.

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 3

WHO criteria for interpreting 2-h OGTT.^a

Plasma glucose concentration, mmol/L (mg/dL)

	0 h	2 h
IFG	≥ 6.1 (110) <7.0 (126)	<7.8 (140)
IGT	<7.0 (126)	≥ 7.8 to <11.1 (140–200)
Diabetes	≥ 7.0 (126)	≥ 11.1 (200)

^a Any single abnormal value should be repeated on a separate day.

GDM Tanısı İçin OGTT 1

- 25 yaşından küçük, gebelikten önceki vücut ağırlığı normal olan, birinci derece akrabalarında diyabet olmayan, anormal glukoz tolerans öyküsü olmayan, kötü gebelik öyküsü olmayan gebeler GDM riski düşük kabul edilir ve bunlara test yapılmaz.
- Belirli obez, önceki gebeliklerinde GDM kuşkusu olan, glukozürisi olan, diyabetik aile öyküsü kesin olan gebeler GDM riski yüksek kabul edilir ve bunlara test hemen yapılır.
- GDM riski orta derecede olan diğer gebelere gebeliğin 24-28. haftaları arasında test yapılır.

GDM Tanısı İçin OGTT 2

- Tek basamakta tanı için 100 g veya 75 g glukoz ile OGTT yapılır.
- İki basamakta tanı için önce 50 g oral glukoz yüklemesi (açlık şart değil) yapılır ve 1 saat sonra glukoz ölçümü yapılır. 50 g glukoz yüklemeden 1 saat sonra ölçülen plazma glukoz konsantrasyonu $\geq 7,8$ mmol/L (140 mg/dL) ise 100 g veya 75 g glukoz ile OGTT yapılır.

GDM Tanısı İçin OGTT 3

Criteria for interpreting 100-g OGTT.^a

Plasma glucose concentration

	mmol/L	mg/dL
Fasting	5.3	95
1 h	10.0	180
2 h	8.6	155
3 h	7.8	140

^a The test should be done in the morning after an overnight fast of between 8 and 14 h and after a unrestricted diet (≥ 150 g carbohydrate per day) and unlimited physical activity. The subject should be seated and should not smoke throughout the test.

75 g glukoz yüklemede 3.saat ölçümü yapılmaz.

Ölçülen glukoz konsantrasyonlarından iki veya daha fazlasının kriterlerle buluşması veya aşması durumunda GDM tanısı konur

Diyabette İdrar Glukozu

- İdrarda semikantitatif glukoz testinin diyabetli hastaların izlenmesinde rutin olarak yapılması tavsiye edilmemektedir. Çünkü idrar glukoz konsantrasyonu, plazma glukoz konsantrasyonunu doğru olarak yansıtmaz.
- İdrar glukozunun izlenmesi, kan glukozunu portabl ölçü cihazlarıyla kendi kendine izleyemeyen diyabetlilerde düşünülür.

Diyabette Keton Cisimleri

- Kanda ve idrarda keton cisimleri (asetoasetat, aseton ve β -hidroksibütirik asit), diyabetli hastalarda diyabetik ketoasidozun tanısı ve gidişinin izlenmesi için tayin edilir.
- Diyabetlilerde akut hastalık, stres, inatçı hiperglisemi [plazma glukozu >16,7 mmol/L (300 mg/dL)], gebelik, diyabetik ketoasidoz semptomları varlığında idrarda keton cismi tayini yapılmalıdır.

Diyabette Glikozile Hemoglobin (GHb, HbA_{1c})

- GHb, bütün diabetes mellituslu hastalarda, glisemik kontrolün derecesini belirlemek için en azından iki yılda bir rutin olarak ölçülmelidir.
- ADA önerilerine göre tedavide hedef, GHb konsantrasyonunun %7'nin altında tutulması ve GHb değeri >%8 ise tedavi protokolünü yeniden değerlendirmektir.
- ADA, tarama veya tanı için GHb tayinini önermemektedir.

Diyabette Genetik Markerler 1

- Tip 1 diyabetin tanı ve izlenmesi için genetik markerlerin rutin ölçülmesinin değeri yok.
T1ADM riskini göstermek için 6.kromozomdaki HLA ve 11. kromozomdaki INS genleri ile 2.kromozomdaki CTLA-4 geni tiplerini yararlı olabilir.
- Tip 2 diyabetli hastalarda rutin genetik testlerin değeri yok.
- Maturity onset diabetes of youth (MODY) hastalar ve akrabalarında mutasyonun ortaya çıkarılması teknik olarak mümkün fakat zor ve pahalıdır.

Diyabette Genetik Markerler 2

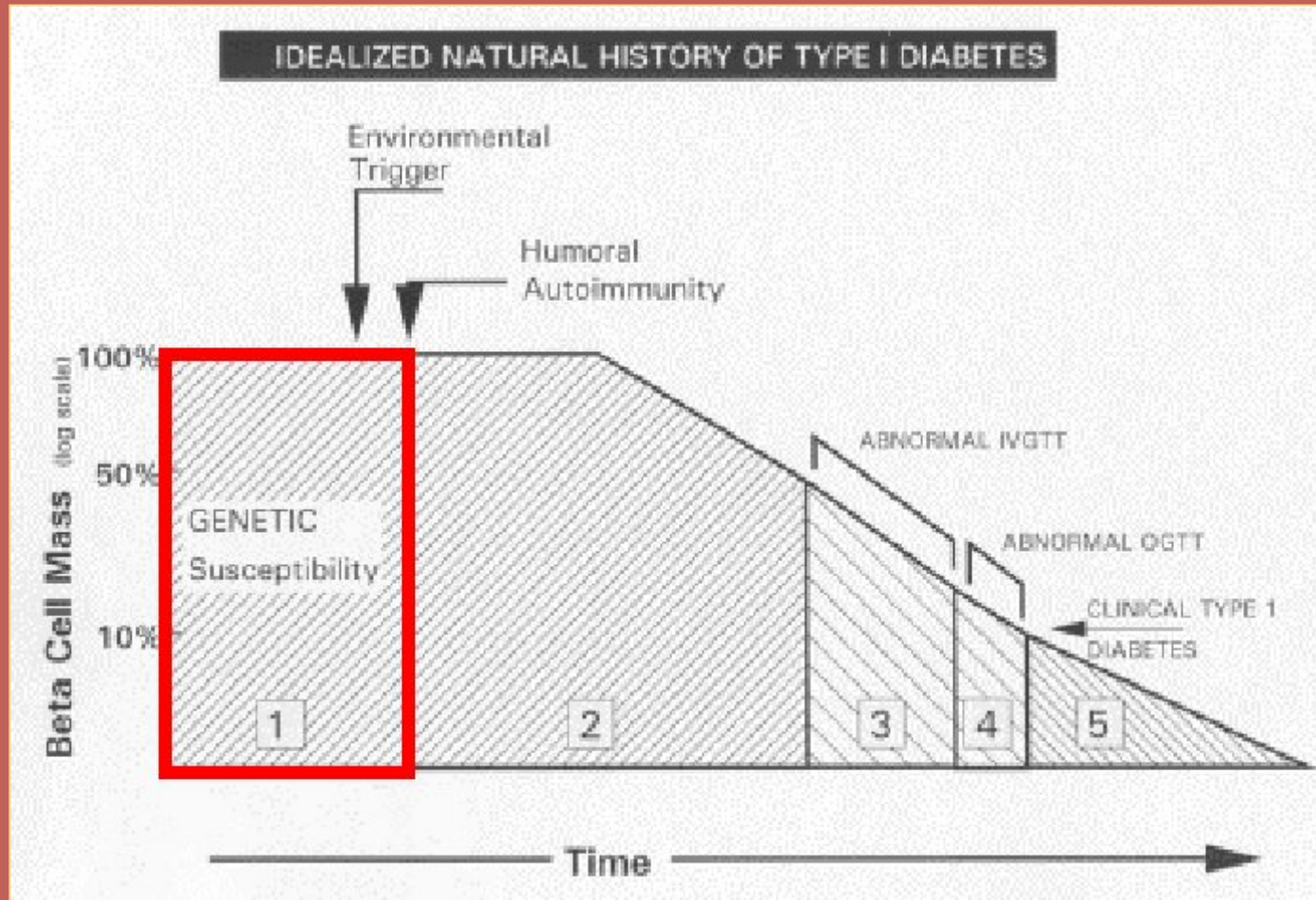
- Diyabet için genetik tarama, prognoz ve genetik danışma için yararlı olabilmekle birlikte genotip, fenotiple korele olmayabilir.
- Mutasyonların ortaya çıkarılması, periferik kan lökositlerinden ekstrakte edilen genomik DNA'da yapılır.
Kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınır ve DNA 3 gün içinde ayrılır.

Diyabette Otoimmün Markerler 1

- Adacık hücre sitoplazmik otoantikorları (ICAs)
- İnsülin otoantikorları (IAAs)
- Glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları (GADA)
- İnsülinoma ilişkili otoantikorlar [IA-2A ve IA-2(beta)A]

T1ADM'lu hastaların %85-90'ında açlık hiperglisemisinin başlamasından önce saptanmaktadır.

Diyabette Otoimmün Markerler 2



Beta hücrelerinin yıkılımı beş evreye ayrılabilir

Diyabette Otoimmün Markerler 3

- ICAs, genel popülasyondaki sıklığı en düşük olduğundan en spesifik çalışmadır, ancak çalışılması komplekstir ve pahalıdır.
- IAAs, sıklığı erişkinde düşük olduğundan tarama testi olarak kullanılabilir. IAA, ICA, GADA veya IA-2A'a ek olarak kullanılır.
- GADA ve IA-2A, otomatize de edilebildiğinden en iyi tarama testleridirler. Ancak rutin tarama testleri olarak önerilmemektedirler.

Diyabette Otoimmün Markerler 4

 **Beta hücre otoimmünitesi için**

Sensitivite sırası

ICA ~> GADA, IA-2A >> IAA

Spesifisite sırası

ICA > IAA, GADA, IA-2A

Pratiklik sırası

GADA, IA-2A >> ICA (IAA)

Diyabette Mikroalbuminüri 1

Definitions of microalbuminuria and clinical albuminuria.^a

	Albumin excretion		
	mg/24 h	µg/min	µg/mg of creatinine
Normal	<30	<20	<30
Microalbuminuria	30–300	20–200	30–300
Clinical albuminuria ^b	>300	>200	>300

^a From ADA

^b Also called "overt nephropathy".

ADA, diyabetli erişkinlerde periyodik olarak striple idrarda albümin aramayı önermektedir. Strip testi negatif ise mikroalbuminüri testi yapılır.

Diyabette Mikroalbüminüri 2

 Mikroalbüminürinin prognostik anlamı vardır:

Mikroalbüminürlü tip 1 diyabetli hastaların %80'inde üriner albümin atılımı her yıl %10-20 artar ve 10-15 yılda klinik proteinüri gelişir. Bunların da çoğu (>%80) terminal döneme gider.

Mikroalbüminürlü tip 2 diyabetli hastaların %20-40'ında nefropati gelişir. Bunların yalnızca ~%20'si terminal döneme gider.

Mikroalbüminürlü tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık riski de artmıştır.

Diyabette Mikroalbüminüri 3

- Yıllık mikroalbüminüri testleri için, 12 saatlik veya 24 saatlik idrar örneklerinde albümin konsantrasyonu tayini, spot idrar (tercihan sabah ilk idrarı) örneklerinde albümin/kreatinin oranı tayini yapılır. Tedaviye yanıtı izlemede 12 veya 24 saatlik idrar örneklerinde albümin konsantrasyonu tayini tercih edilir.
- İşlenmemiş idrarda albümin, 4-20°C'de en az 1 hafta stabildir, -20 veya -80°C'de saklanabilir.

Diyabette Potansiyel Önemi Olan Çeşitli Analitler 1

- İnsülin
- C-peptid
- Proinsülin

diyabette rutin testler olarak bir rolü olmayan analitlerdir. Araştırma amaçlı olarak ölçülürler. Nadir vakalarda oral ilaçlara dönmeden önce mutlak insülin gerektiren hastaları tanımak için ölçülür.

Diyabette Potansiyel Önemi Olan Çeşitli Analitler 2

 Amilin

 Leptin

de diyabette araştırma amaçlı olarak ölçülürler.

Amilin, bir pankreatik peptiddir. Besin alınmasına cevap olarak insülin ile birlikte salgılanır. Mide boşalmasını geciktirerek ve glukagon oluşmasını azaltarak glukoz metabolizmasının düzenlenmesine yardım eder.

Leptin, adipoz dokuda sentezlenen proteindir. Hipotalamus yoluyla iştah ve enerji alımının düzenlenmesinde rol oynar. Genetik olarak obez farelerde leptin eksikliği olduğu halde birçok obez insanda leptin konsantrasyonu artmıştır.

Diyabette Potansiyel Önemi Olan Çeşitli Analitler 3

 Diyabetli bütün erişkinlerde her yıl lipid profiline (plazma kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid konsantrasyonu) bakılmalıdır.

ADA'ya göre

$LDL \geq 3,35$ mmol/L (130 mg/dL)

$HDL \leq 0,90$ mmol/L (35 mg/dL) [erkek]

1,15 mmol/L (45 mg/dL) [kadın]

$TG \geq 4,5$ mmol/L (400 mg/dL) olan diyabetli hastalar koroner arter hastalığı (CAD) için yüksek risk grubunu oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, et al. *Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus*. Diabetes Care 2002; 25 (4): 750-786
- Rodriguez BL, Abbott RD, Fujimoto W, Waitzfelder B, et al. *The American Diabetes Association and World Health Organization classifications for diabetes: Their impact on diabetes prevalence and total and cardiovascular disease*. Diabetes Care 2002; 25 (6): 951-955