



Ne Zaman Sekonder Diyabet Araştıralım?

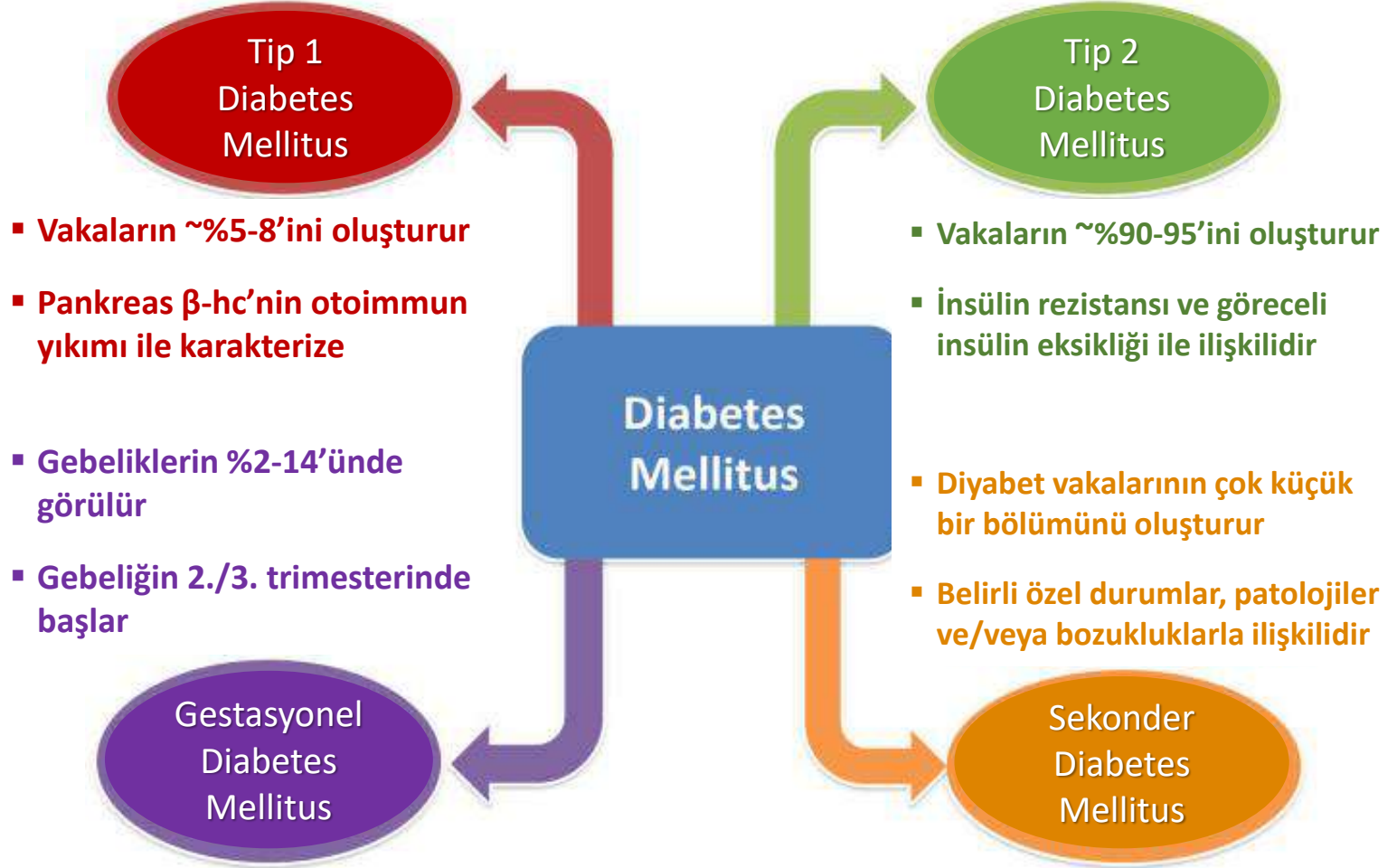
Prof. Dr. İlhan SATMAN

İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fak. İç Hast. AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. BD
TÜSEB, Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hast. Enst. (TÜHKE)

ENDOKURS 5 MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KURSU
10-14 Kasım 2021 Sueno deluxe Kongre Merkezi, Antalya

- Bu sunum ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması durumum bulunmamaktadır.

Diabetes Mellitus Tipleri



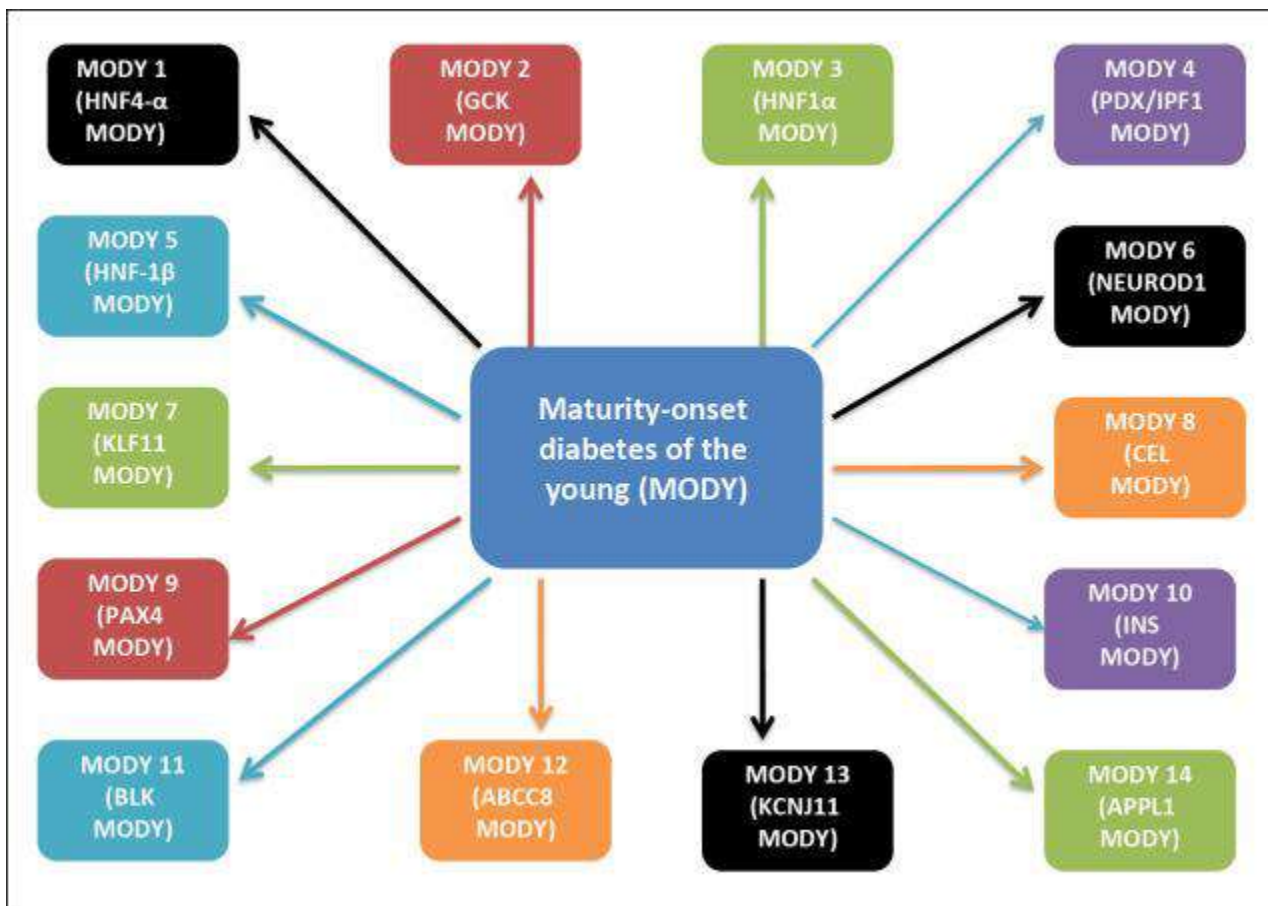
Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

- A. β -hc Fonksiyonunun Genetik Defektleri
- B. İnsülin Etkisinin Genetik Defektleri
- C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları
- D. Endokrinopatiler
- E. İlaçlar ve Kimyasallar ile İndüklenen Diyabet
- F. Enfeksiyonlar
- G. İmmun-Aracılı Nadir Diyabet Formları
- H. Diyabetle İlişkili Diğer Genetik Sendromlar

Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

A. β -hc Fonksiyonunun Genetik Defektleri	B. İnsülin Etkisinin Genetik Defektleri
1. Krom 12, HNF-1- α (MODY3)	1. Tip A insülin rezistansı
2. Krom 7, GCK (MODY2)	2. Leprechaunism
3. Krom 20, HNF-4- α (MODY1)	3. Rabson-Mendenhall Sendromu
4. Krom 13, HNF-1- β (MODY5)	4. Lipoatrofik diyabet
6. Krom 2, NeuroD1 (MODY6)	5. Diğer nedenler
7. Diğer MODY tipleri	
8. Mitokondriyal DNA	
9. Diğer genetik defektler	

MODY Tipleri



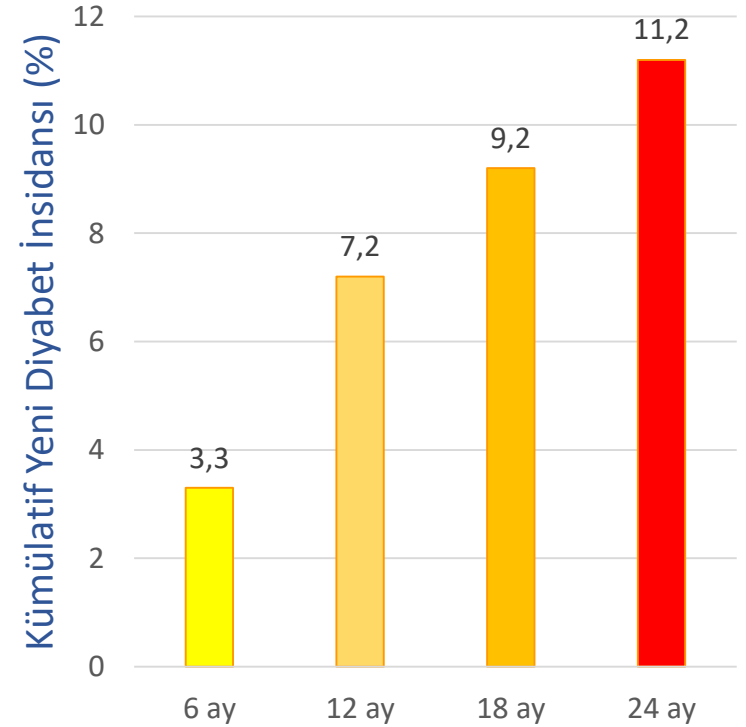
Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları	D. Endokrinopatiler
1. Pankreatit	1. Akromegali
2. Travma/pankreatektomi	2. Cushing Sendromu
3. Pankreas neoplazileri	3. Glukagonoma
4. Kistik fibrozis	4. Feokromositoma
6. Hemokromatozis	5. Hipertiroidi
7. Fibrokalkülöz pankreatopati	6. Somatostatinoma
8. Diğer pankreas hastalıkları	7. Aldosteronoma
	8. Diğer endokrinopatiler

Çeşitli Pankreas Hastalıklarında Diyabet Sıklığı

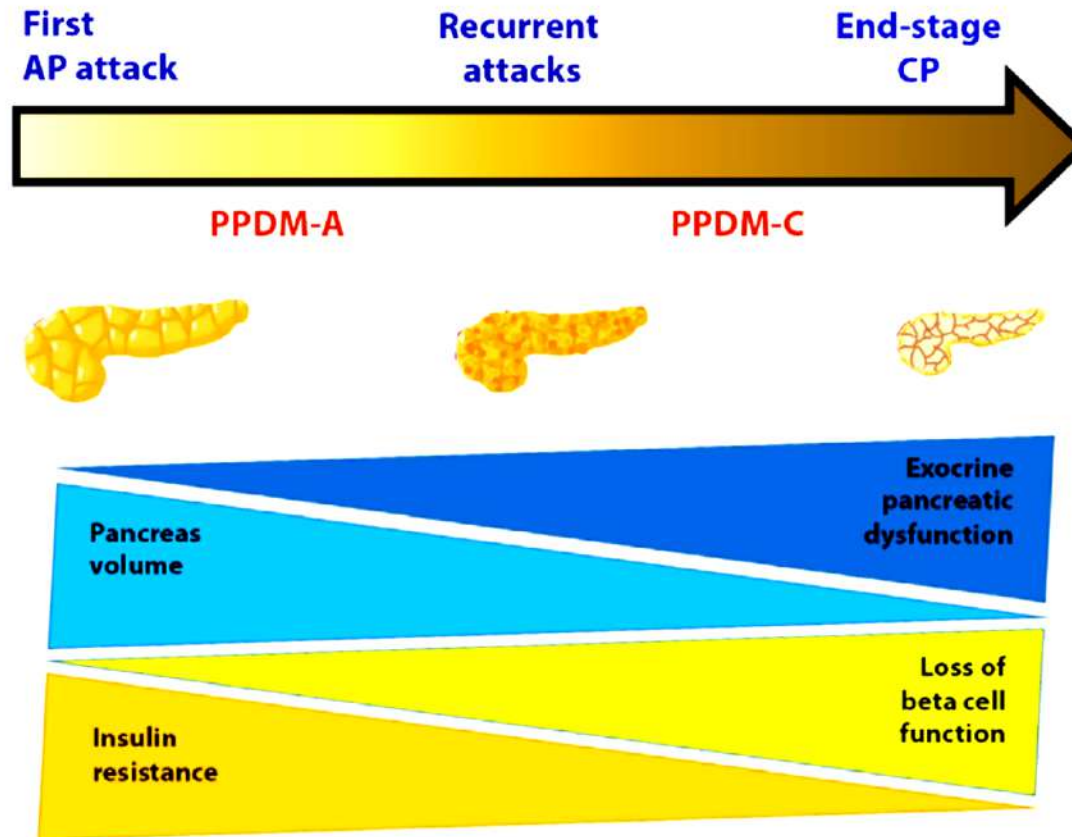
Hastalık	Oran (%)
■ Total pankreatektomi	100
■ Parsiyel pankreatektomi	
• Distal pankreatektomi	20-40
• %40-80 rezeksiyon	40
• %80-90 rezeksiyon	>60
■ Pankreatit	
• Akut	2-18
• Kronik kalsifiye	60-70
• Kronik non-kalsifiye	15-30
■ Hemokromatozis	
• Primer	75
• Sekonder	16
■ Karsinom	40-50
■ Kistik fibroz	10

Akut Pankreatit Sonrası Yeni Diyabet



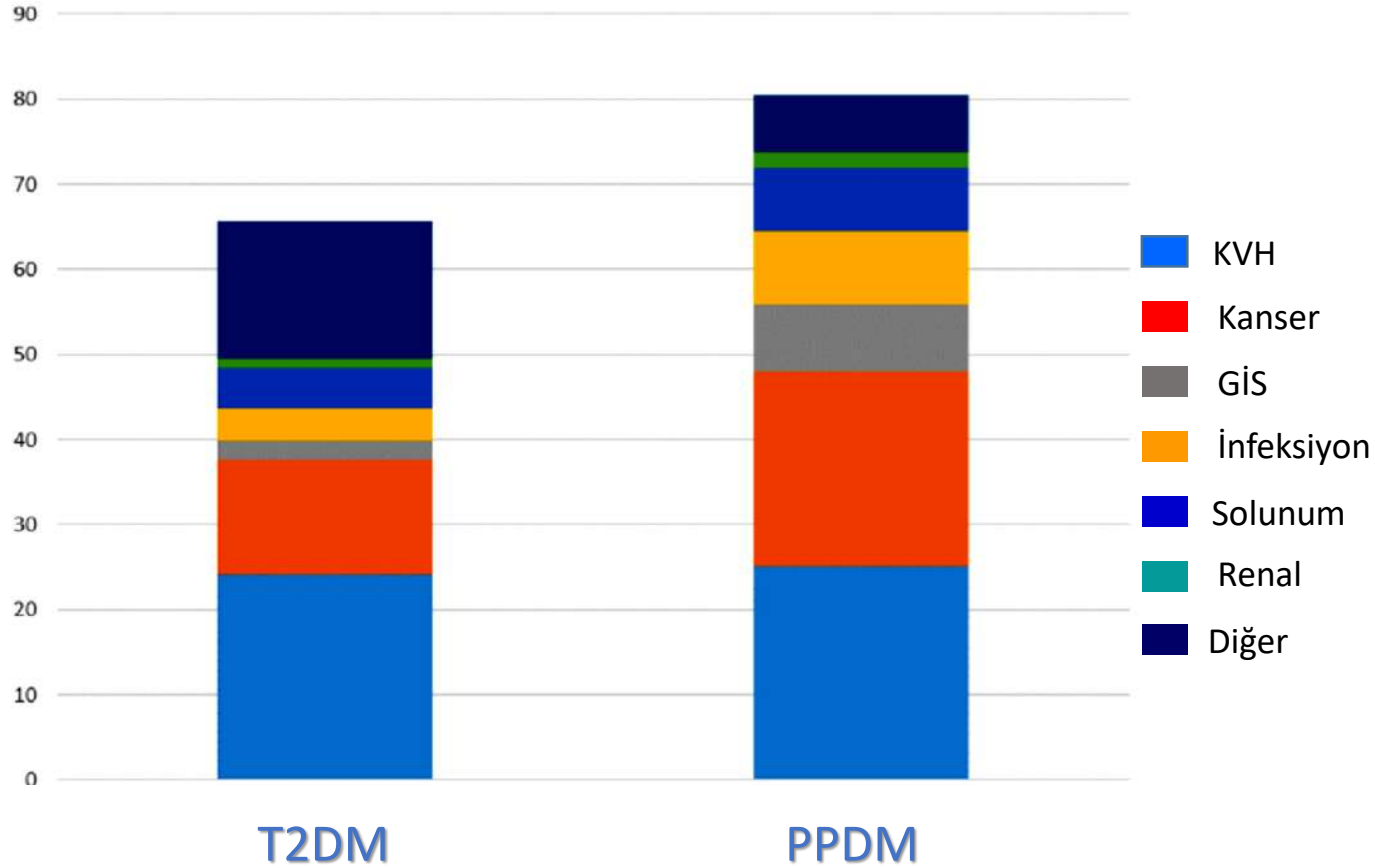
Del Prato & Tiengo. Pancreatic diabetes. Diabetes Rev 1993;1:260; Bharmal, et al. 22.

Post-pankreatit Diyabet Sürecinde Ana Patofizyolojik Değişiklikler



AP: Akut pankreatit, CP: Kronik pankreatit, PPDM-A: Post-akut pankreatit DM
PPDM-C: Post-kronik pankreatit DM

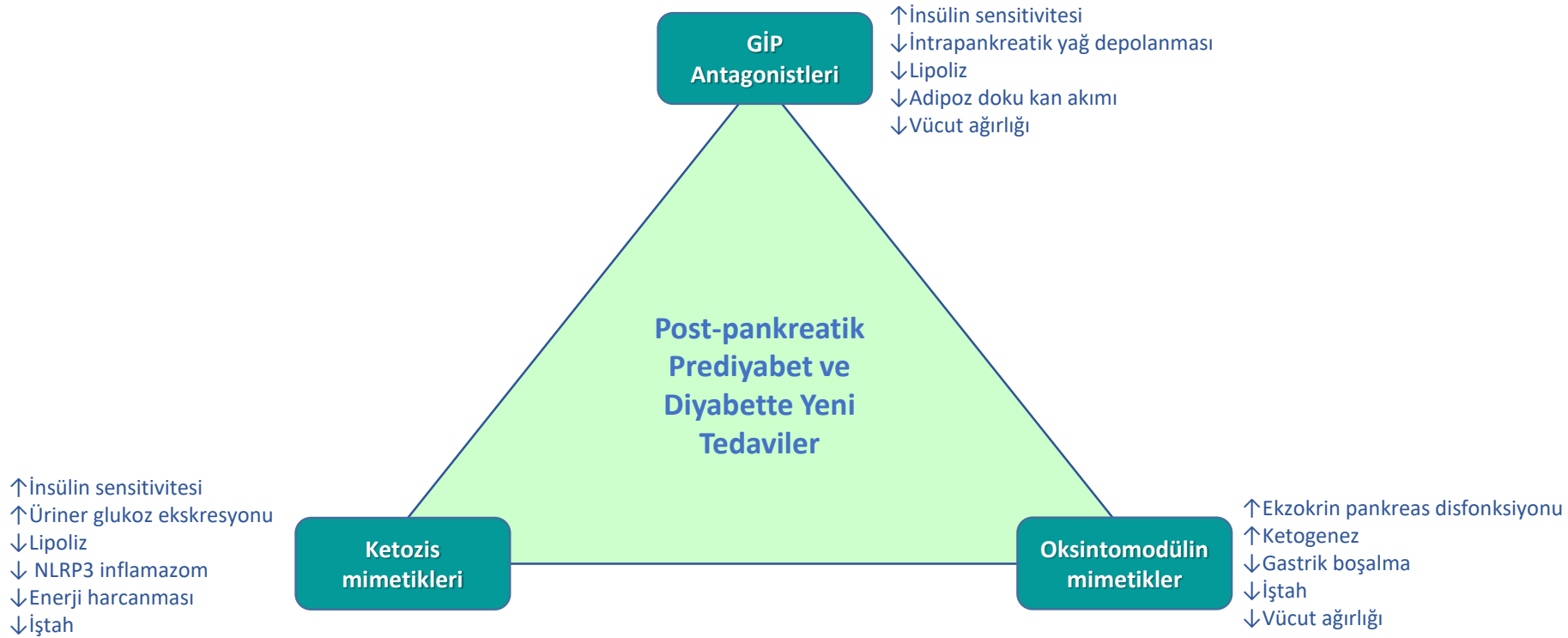
Tip 2 Diabet (T2DM) ve Pankreatit Sonrası Diyabette (PPDM) Nedene Özel Mortalite Oranları



Cho et al. 65.

Petrov MS. Post-pancreatitis diabetes mellitus: investigational drugs in preclinical and clinical development and therapeutic implications. Expert Opin Investig Drugs. 2021;30(7):737-47.

Post-pankreatik Prediyabet ve Diyabette Yeni Tedaviler ve Anti-hiperglisemik Putatif Etki Mekanizmaları



NLRP3: nod-like reseptör ailesi protein 3, GİP: Glukoz-bağımlı insülinotropik peptid.

Petrov MS. Post-pancreatitis diabetes mellitus: investigational drugs in preclinical and clinical development and therapeutic implications. Expert Opin Investig Drugs. 2021;30(7):737-47.

Ekzokrin Pankreas Sorunlarına Bağlı Diyabette 2021 Yılı Sınıflaması

Genel Olarak Dahil Edilen Durumlar	Özel Durumlar	Genel Olarak Dışlanan Durumlar
Post-pankreatit DM (akut ve kronik pankreatit sonrası)	Pankreatit öncesinde DM	Stres hiperglisemisi
Pankreas kanseri ile ilişkili diyabet	Preseptomatik duktal adenokarsinomda yeni DM	Pankreatit atağı sonrası fark edilen otoimmün DM
Kistik fibroz ile ilişkili diyabet		Pankreatit atağı sonrası gebelikte fark edilen DM
		Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY)
		İlaçlarla indüklenmiş diyabet
		Pankreas Op. sonrası diyabet
		Künt abdomen (pankreatik) travması sonrası diyabet
		Pankreas agenezisi/hipoplazisine bağlı diyabet
		Hereditör hemokromasitoza bağlı diyabet

Kronik Pankreatit

- Kronik pankreatit (infl. ve fibrozise bağlı beta hc yıkımı, kaybı)
 - Alfa hc, PP hc. de yıkılır, Hepatik insülin senst. azalır, HGP artar, malabsorpsiyon, inkretin sekr. azalır.
- Major kriterler
 - Ekzokrin yetm. (fekal elastaz-1)
 - Görüntüleme
 - Otoimmün antikorlar (-)
- Minör kriterler
 - ✓ PP sekr. (-)
 - ✓ Inkretin sekr. (GLP-1) bozulmuş
 - ✓ İnsülin rezistansı yok.
 - ✓ Beta hc fonk. bozulmuş
 - ✓ Yağda eriyen vit. (A,D,E,K) azalma

Kistik Fibroz

- Otozomal resesif hast,
- Klor transport kanalında defekt
- Diyabet çocuklarda nadir, adolesan %20, yetişkin %40-50
 - Ağır kistik fibroz, ileri yaş, kötü pulmoner fonks, undernutrition, kc. disfonk., pankreas yetm, ailede diyabet, kortikosteroid kullanımı
 - HbA1c önerilmez
 - Yıllık OGTT

Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları	D. Endokrinopatiler
1. Pankreatit	1. Akromegali
2. Travma/pankreatektomi	2. Cushing Sendromu
3. Pankreas neoplazileri	3. Glukagonoma
4. Kistik fibrozis	4. Feokromositoma
6. Hemokromatozis	5. Hipertiroidi
7. Fibrokalkülöz pankreatopati	6. Somatostatinoma
8. Diğer pankreas hastalıkları	7. Aldosteronoma
	8. Diğer endokrinopatiler



- **43 yaş, 57 kg, 1.66 m, BKİ: 20.7 kg/m²**
 - 5 yıldır insülin gerektiren, labil seyreden diyabet
 - Hipertansiyon atakları
 - Anksiyete bozukluğu ve depresyon
 - ICA ve anti-GAD negatif, C-peptid 1.21 ng/mL
 - FM: Hafif hirsutizm, galaktore
 - Sella MR: Hipofiz adenomu
 - Lab.: IGF1 yüksek; GH yüksek, OGTT'de baskılanamıyor.
 - Tanı: Akromegali
 - Adenom transsfenoidal yolla çıkarıldı.
- **Akromegali tanısında vakaların %20-28'inde DM**
 - ↑İnsülin rezistansı
 - ↓Kas glukoz uptake
 - ↑Hepatik glukoneogenez
 - GH'nun hc. sinyal mekanizmasını doğrudan blokajı
 - GH'nun indirekt olarak adipositler ve kaslarda lipolizi artırması
- **Bazı vakalarda tedaviye bağlı diyabet gelişebilir**
 - Pasireotid: İnsülin üretimini, GLP-1/GİP sekresyonu ve GH/IGF1 aksını inhibe eder.

Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

E. İlaçlar ve Kimyasallar ile İndüklenen Diyabet	F. Enfeksiyonlar
1. Vacor	1. Konjenital rubella
2. Pentamidin	2. Sitomegalovirus
3. Glukokortikoidler	3. COVID-19
4. Tiroid hormonu	4. Diğer enfeksiyonlar
6. Diazoksit	
7. Atipik antipsikotikler	
8. Difenilhidantoin	
9. Alfa-interferon	
10. İmmun checkpoint inhibitörleri	
11. Diğer ilaç ve kimyasallar	

Glukoz Toleransını Bozan veya Aşıkara Diyabete Neden Olan İlaçlar

Grup	İlaç	Mekanizma
Anti-infektifler		
Florokinolonlar	Gatiflokzasin, Moksiflokzasin	↓İnsülin sekresyonu
HIV Antiretroviraller	Proteaz inhibitörleri Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI)	↑Periferik insülin rezistansı
Diğer anti-infektifler	Pentamidin	Pankreas β -hc fonksiyonunu bozar. Başlangıçta hipoglisemik etki, sonra β -hc yıkımı
Antipsikotikler		
I. Kuşak	Klorpromazin, Perfenazin, Diğer Fenotiazinler	Mekanizma ? ↑İnsülin rezistansı ↓İnsülin sensitivitesi
II. Kuşak	Klozapin, İloperidon, Olanzapin, Palperidon, Ketiaapin, Risperidon	Mekanizma ? ↑İnsülin rezistansı ↓İnsülin sensitivitesi

Antipsikotik İlaçlar ile Tedavide Vücut Ağırlığı ve HbA1c Değişimleri

Antipsikotik	HbA1c (%)	Ağırlık (kg)
Olanzapin	0.40 ± 0.07	4.2 ± 0.4
Ketiapin	0.04 ± 0.08	0.5 ± 0.4
Risperidon	0.07 ± 0.08	0.4 ± 0.4
Ziprasidon	0.11 ± 0.09	-0.7 ± 0.5
Perfenazin	0.09 ± 0.09	-0.9 ± 0.5

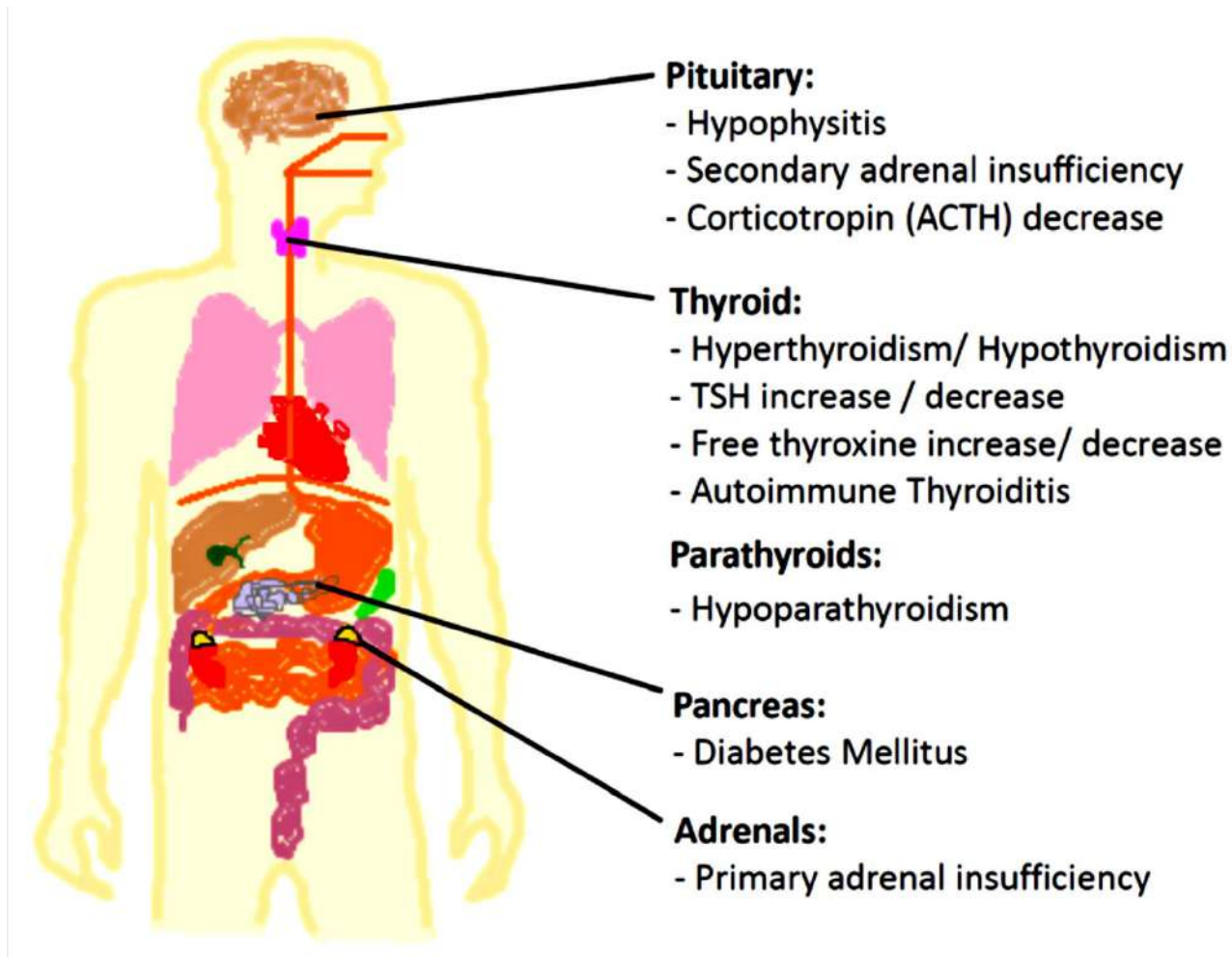
Glukoz Toleransını Bozan veya Aşık Diyabete Neden Olan İlaçlar

Grup	İlaç	Mekanizma
Kardiyovasküler		
Beta blokerler	Atenolol, Metoprolol, Propranolol	↓İnsülin sensitivitesi
Hipolipidemik ilaçlar	Niasin (Nikotinik asit), Statinler	XR Niasin: Hepatik glukoz metabolizmasını bozar. Statinler: Kanıtlar çelişkili, risk düşük
Tiazid diüretikler	Hidroklorotiazid, Klortalidon, Klorotiazid, İndapamid	↓Total vücut potasyumu (K desteği glukoz intoleransını azaltır), ↓İnsülin sekresyonu, ↑İnsülin rezistansı
Vazodilatörler	Diazoksit	↓İnsülin sekresyonu, ↓İnsülin sensitivitesi, ↑Hepatik glukoz üretimi
Vazopressörler	Epinefrin, Norepinefrin	Glikojenoliz aktivasyonu, ↑Hepatik glukoneogenez, Glukagon ve Kortizolü uyarır, İnsülin sekresyonunu inhibe eder.

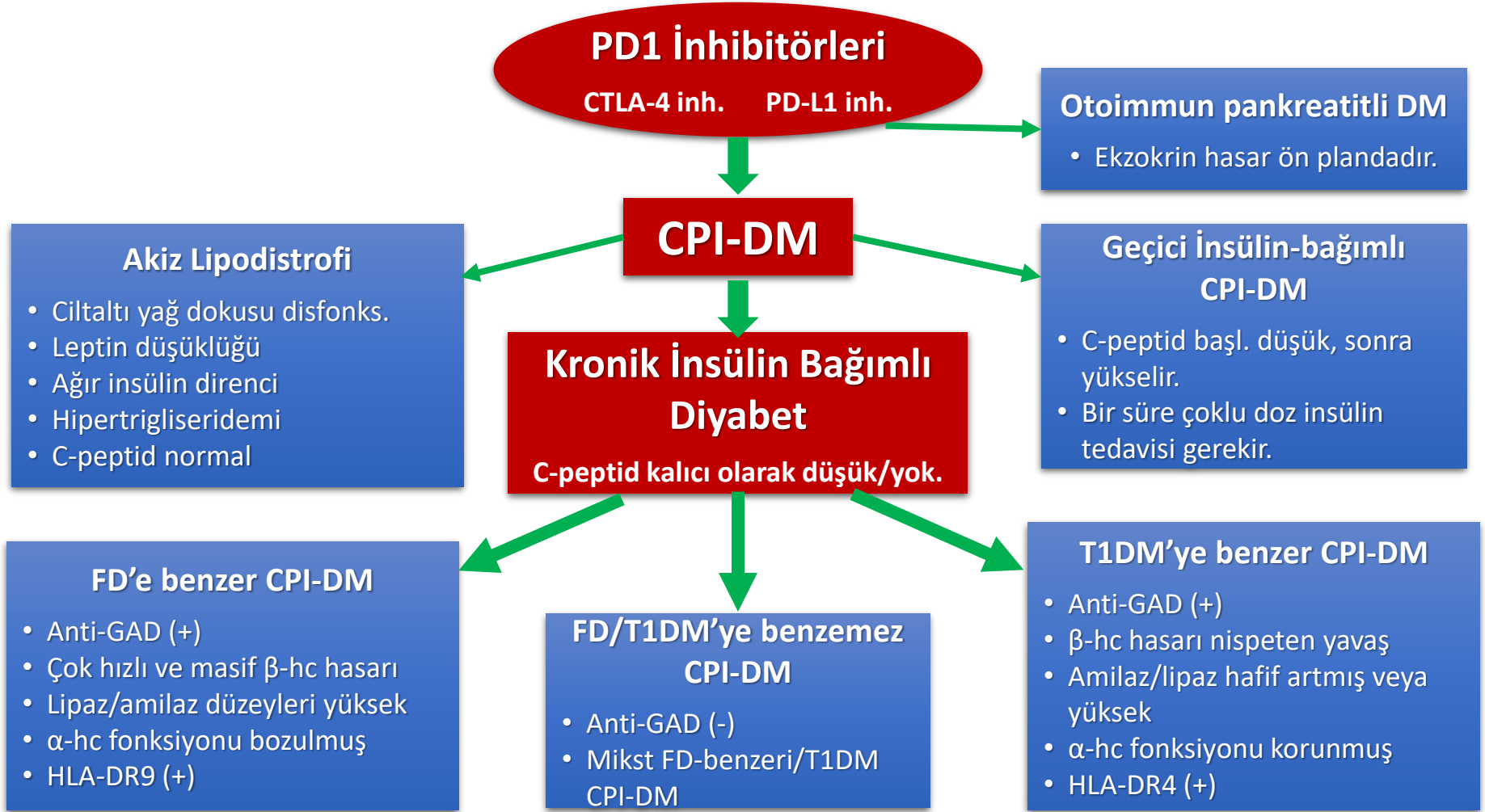
Glukoz Toleransını Bozan veya Aşık Diyabete Neden Olan İlaçlar

Grup	İlaç	Mekanizma
Gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonistleri	Metastatik prostat kanseri nedeniyle androjen deprivasyon tedavisi alan erkeklerde sınıf etkisi	
Sistemik glukokortikoidler	Sınıf etkisi	Mülfifaktöriyel; ↑Hepatik glukoz üretimi, ↑İnsülin rezistansı, ↑PPAR-γ ekspresyonu
Cinsiyet hormonları		
Oral kontraseptifler	Östrojen-progestin kombinasyonu, yalnızca progestin içeren preparatlar	Hepatik glukoz metabolizmasını bozar, ↑Periferik insülin rezistansı Düşük doz (≤35 mg etinil östradiol) içeren preparatların kadınlarda KH metabolizmasına etkileri zayıftır.
Progestin	Megestrol asetat	Gebelikte değerlendirilmeli
Büyüme hormonu	Somatotropin, Tesamorelin	↑Kontregülasyon yanıtları
İmmunosupresifler	Siklosporin, Sirolimus, Takrolimus	↓İnsülin sentezi ↓İnsülin serbestlenmesi

İmmün Check Point (ICP) İnhibitörlerinin Endokrin-İmmün İstenmeyen Etkileri



İmmun Checkpoint İnhibitörleri ile İndüklenen Diyabet Formaları



PD1: Programlanmış Hücre Ölümü 1, PD-L1 inh.: Programmed Hücre Ölümü Ligand 1 inhibitörleri, CTLA-4 inh.: Sitotoksik T Lenfosit Antijen 4 inhibitörleri, DM: Diabetes Mellitus, CPI-DM: Checkpoint inhibitörleri ile Tetiklenen Diabetes Mellitus, FD: Fulminan Diyabet, T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus, β -hc: Beta hücresi, α -hc: Alfa hücresi.

İmmün Checkpoint İnhibitörlerine Bağlı Tip 1 Diabetes Mellitus'ta Tanı ve Tedavi Algoritması

DKA: Diyabetik ketoasidoz, SMBG: Evde glukoz takibi, CGM: Sürekli glukoz izlemi

1. Adım: Eğitim

- DKA & Hipergliseminin belirti ve bulgularının farkında olma



2. Adım: Tarama

- Tedaviye başlamadan önce kan glukoz ve HbA1c bakılması
- T1DM ile ilişkili otoantikorlar ve HLA tipleneşi yapılması



3. Adım: İzlem

- İnfüzyon öncesi kan glukoz ölçülmesi
- SMBG veya CGM uygulaması



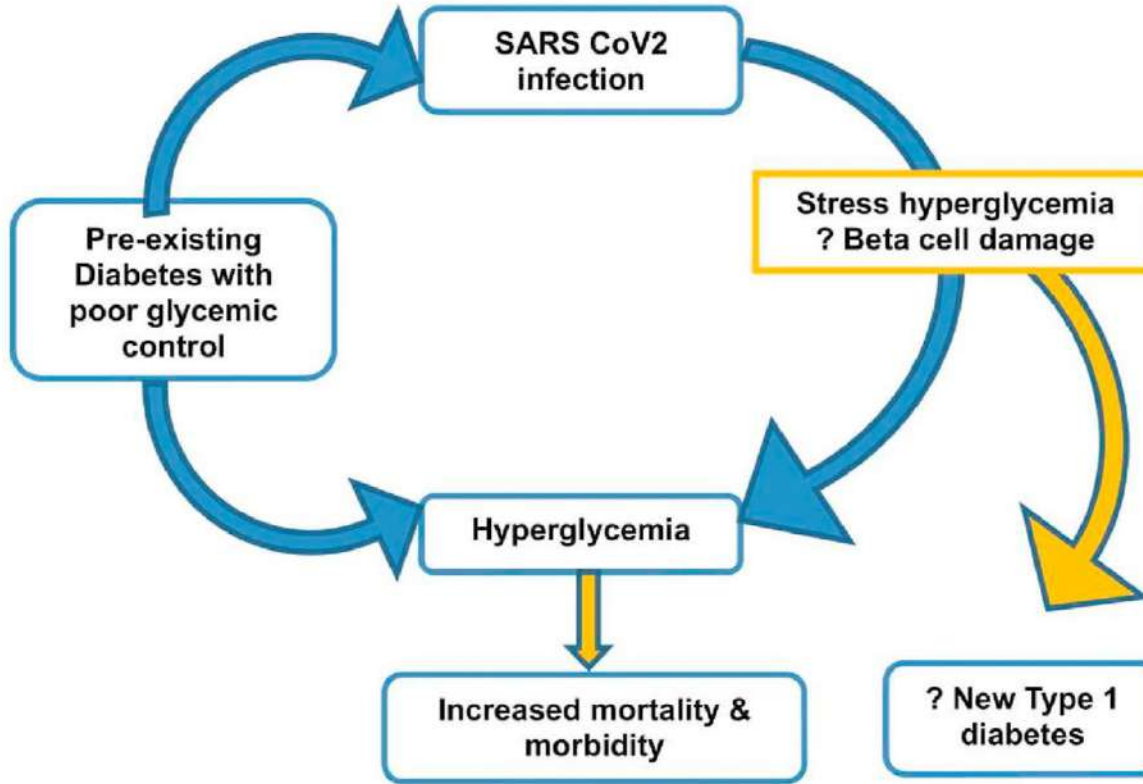
4. Adım: Doğru Tanı ve Tedavi

- T1DM ilişkili otoantikorlar ve C-peptid bakılması
- İnsülin tedavisine hızla başlanması
- Glukortikoid kullanılmaması

Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

E. İlaçlar ve Kimyasallar ile İndüklenen Diyabet	F. Enfeksiyonlar
1. Vacor	1. Konjenital rubella
2. Pentamidin	2. Sitomegalovirus
3. Glukokortikoidler	3. COVID-19
4. Tiroid hormonu	4. Diğer enfeksiyonlar
6. Diazoksit	
7. Atipik antipsikotikler	
8. Difenilhidantoin	
9. Alfa-interferon	
10. İmmun checkpoint inhibitörleri	
11. Diğer ilaç ve kimyasallar	

SARS CoV-2 ve Diyabet Arasında İki Yönlü Etkileşim



- Yeni başlayan diyabet vakalarının **%70'i DKA** ile ortaya çıkmış (%52'si ağır DKA)
- COVID-19 pandemisinde '**DKA + HHD**' vakaları tanımlanmıştır. Bu vakaların mortalitesi yüksek.
- Sıvı tedavisinde bir yandan akut böbrek yetersizliğini önlemek için yeterli hidrasyon verilirken, öte yandan ARDS komplikasyonundan korunmak için negatif sıvı dengesini sürdürmek gerekir.

Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

G. İmmun-Aracılı Nadir Diyabet Formları	H. Diyabetle İlişkili Diğer Genetik Sendromlar
1. Stiff-Person Sendromu	1. Down Sendromu
2. Anti-İnsülin Reseptör Antikorları	2. Klinefelter Sendromu
3. Otoim. Poliglandüler Sendromlar	3. Turner Sendromu
4. Diğer İmmun Diyabet Formları	4. Wolfram Sendromu
	5. Friederich Ataksi Sendromu
	6. Huntington Kore
	7. Alström Sendromu
	8. Diğer Genetik Hastalıklar