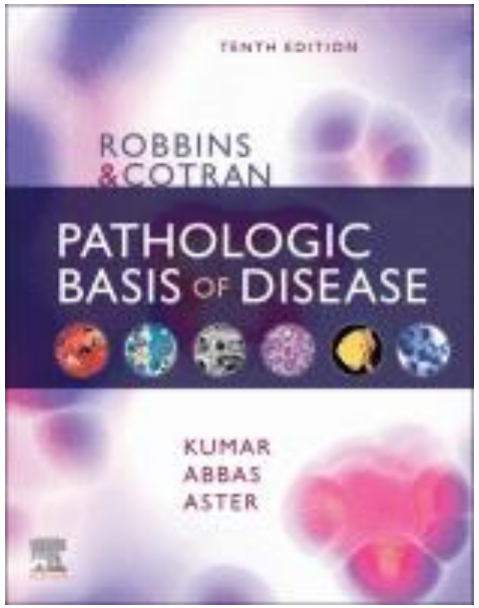
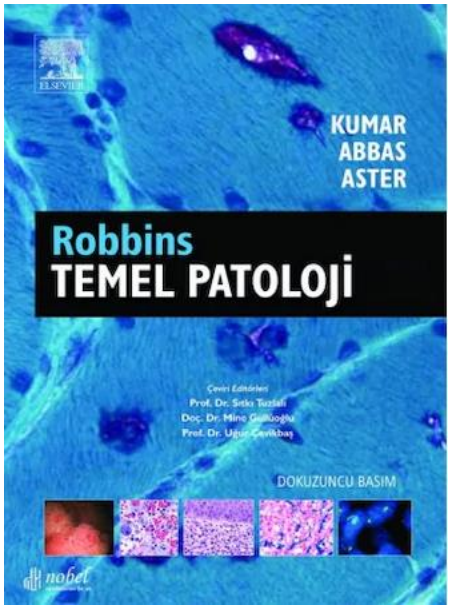
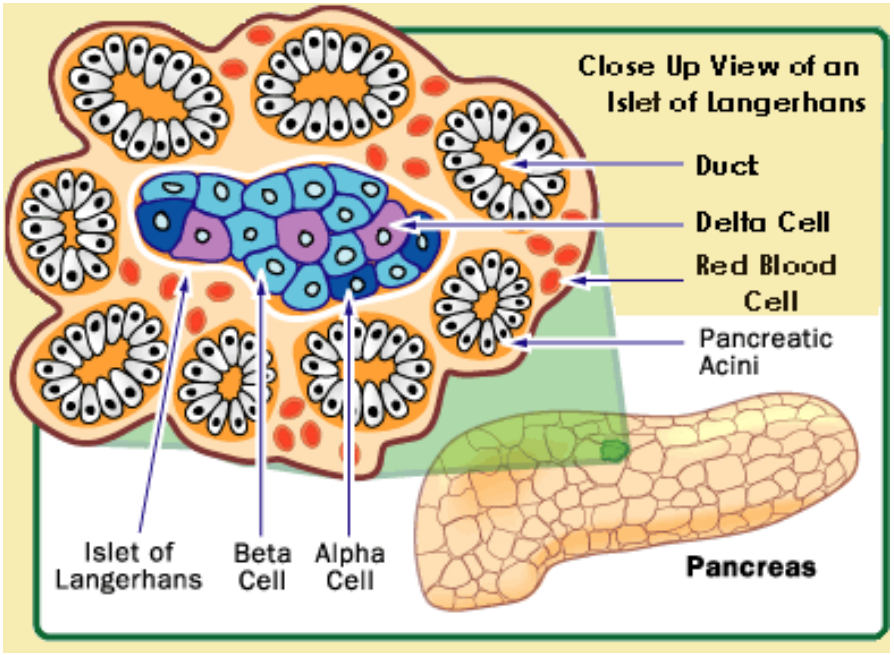
ENDOKRİN PANKREAS TÜMÖR DIŞI PATOLOJİLERİ: DİABETES MELLİTUS

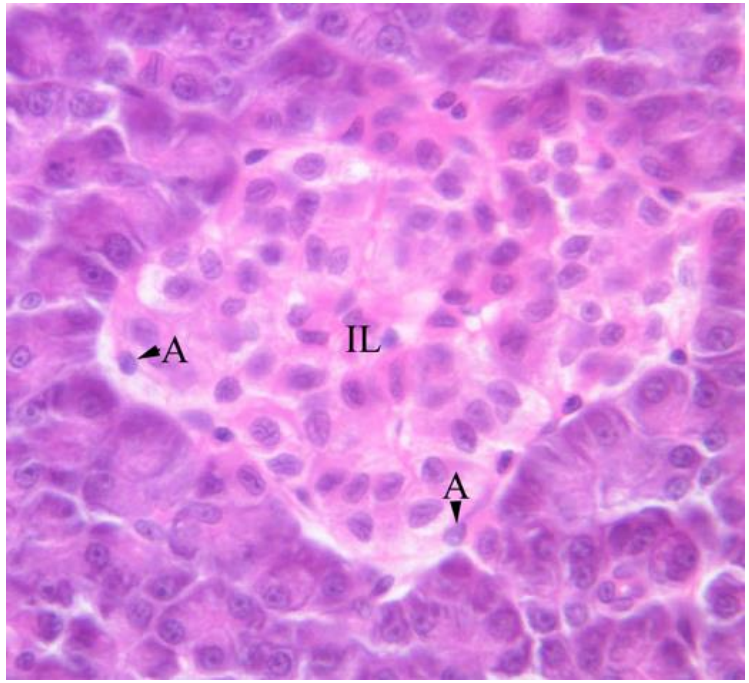
Dr. Öğr. Üyesi Ayça Kırmızı
Patoloji Anabilim Dalı

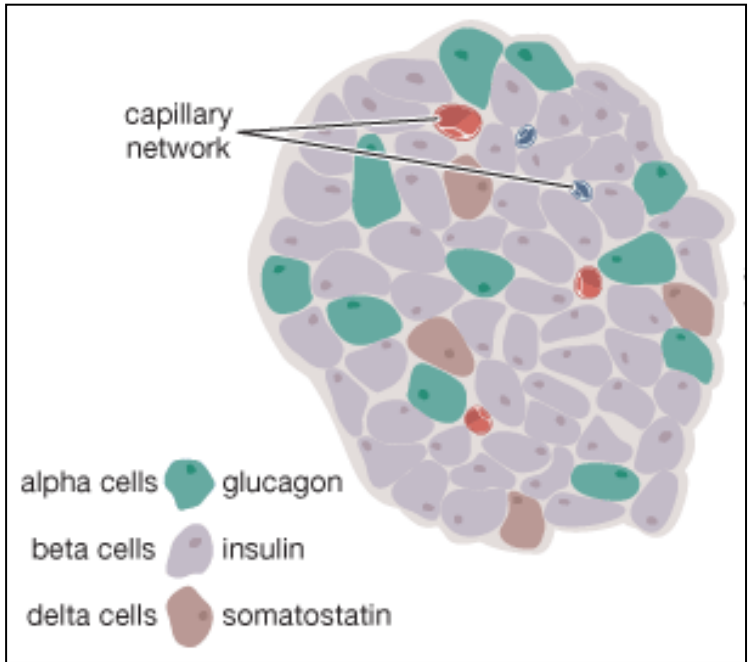
- KAYNAKLAR

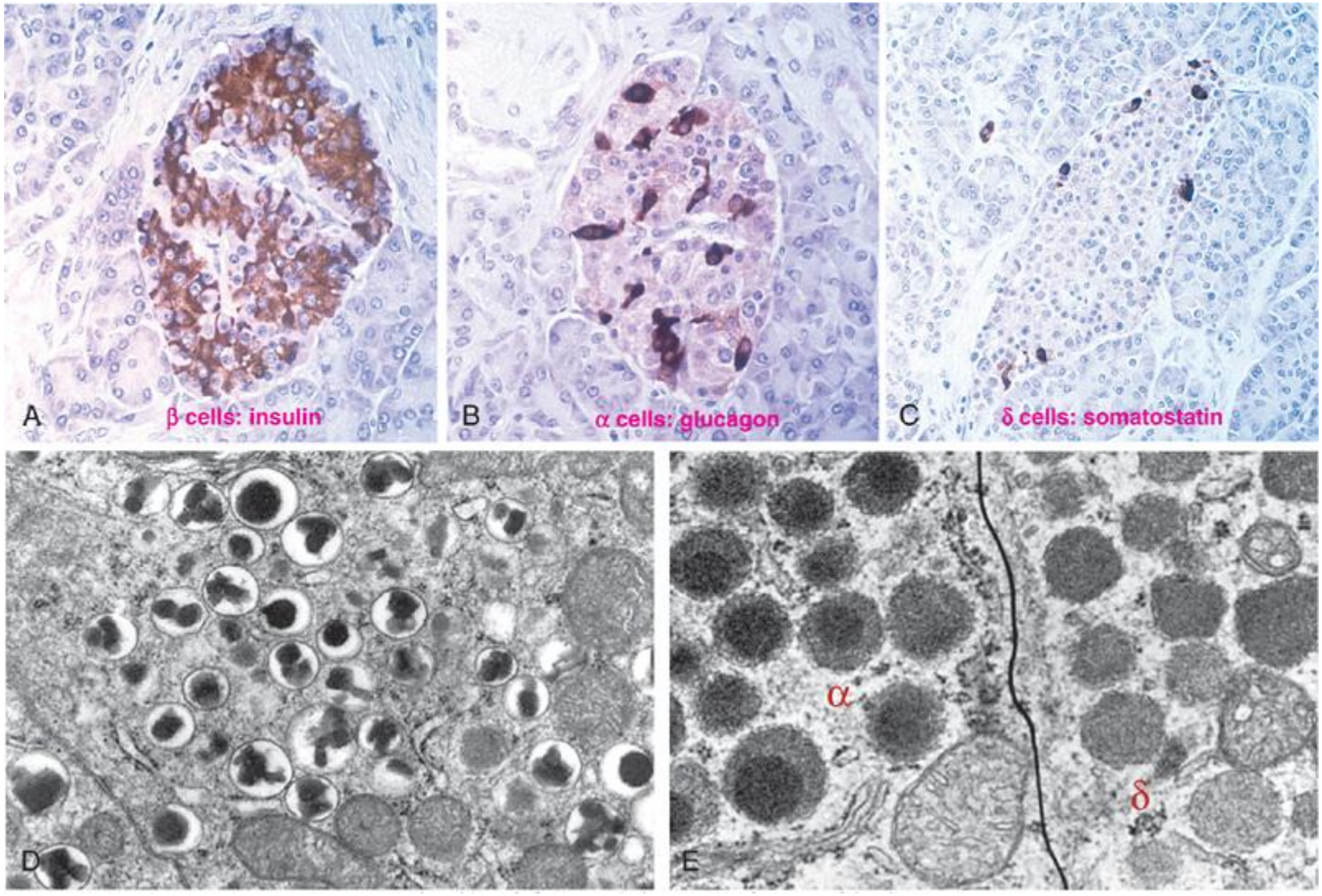

TENTH EDITION
ROBBINS
&COTRAN
PATHOLOGIC
BASIS OF DISEASE
KUMAR
ABBAS
ASTER


KUMAR
ABBAS
ASTER
Robbins
TEMEL PATOLOJİ
DOKUZUNCU BASIM
nobel


Close Up View of an Islet of Langerhans
Duct
Delta Cell
Red Blood Cell
Pancreatic Acini
Islet of Langerhans
Beta Cell
Alpha Cell
Pancreas


A
IL
A


capillary network
alpha cells
glucagon
beta cells
insulin
delta cells
somatostatin

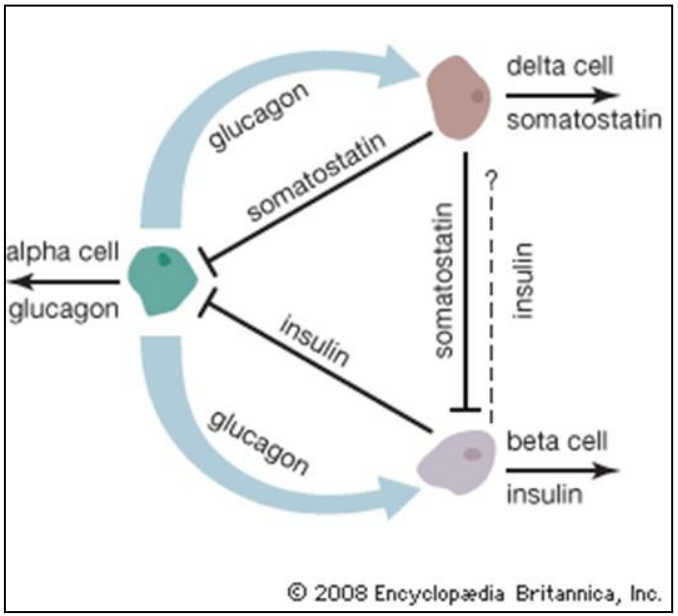

A
β cells: insulin
B
α cells: glucagon
C
δ cells: somatostatin
D
α
δ
E

β hücreleri; dokularda glikoz kullanımını düzenleyen ve kan şekeri seviyelerini düşüren insülin üretir

α hücreleri; karaciğerde glikojenolizi uyaran ve böylece kan şekerini artıran glukagon salgılar.

Delta hücreleri; hem insülin hem de glukagon salınımını baskılayan somatostatin salgılar.

Pankreas polipeptid hücreleri (F hücreleri); mide ve bağırsak enzimlerinin salgılanmasının uyarılması ve bağırsak hareketliliğinin engellenmesi gibi çeşitli mide-bağırsak etkileri vardır. Bu hücreler sadece adacıklarda bulunmaz, aynı zamanda ekzokrin pankreas boyunca da dağılmıştır.



D1 hücreler; glikojenoliz ve hiperglisemiyi indükleyen bir hormon olan vazoaktif bağırsak polipeptidini (VIP) ve gastrointestinal sıvı sekresyonunu uyarır ve sekretuar ishale neden olur

Enterokromaffin hücreler; serotonin sentezler ve karsinoid sendromuna neden olan pankreas tümörlerinin kaynağıdır.

DİYABETES MELLİTUS

Ortak bulgusu hiperglisemi ile karakterli bir grup metabolik hastalık

Hiperglisemi sebebi insülin salınımı veya/ve işlevi bozukluğudur.

Kronik hiperglisemi ile çoklu organ hasarları ve işlev bozuklukları ortaya çıkmaktadır.

TANI

- Rastgele ölçülen kan şekeri 200mg/dl den yüksek
- Açlık kan şekeri 126 mg/dl den fazla
- Anormal şeker yükleme testi sonuçları: standart karbonhidrat yüklemesini (75gr) takiben iki saat sonra 200 mg/dl den fazla kan şekeri olması.
- Glikolize Hemoglobin düzeyinin %6,5 dan yüksek olması

Sınıflama

- **Tip 1 Diyabet**: Pankreatik Beta hücre yıkımı ve **mutlak insülin eksikliği**. Tüm olguların %5-10 nu. 20 yaş altı kişilerin en sık sebebi
- **Tip 2 Diyabet**: Periferde insülin etkisine karşı direnç ve beta hücrelerinin kompansatuar insülin salgılama yetersizliğiyle oluşan **"bağıl insülin yetmezliği"**. Olguların %90-95. Erişkinlerde sık ancak obezite ile birlikte gençlerde artış

TABLE

Table 24.6

Classification of Diabetes

Modified from American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* 37(Suppl 1):S81–S90, 2014.

Type 1 Diabetes (β-Cell Destruction, Usually Leading to Absolute Insulin Deficiency)
Immune-mediated
Idiopathic (autoantibody-negative)

Type 2 Diabetes (Combination of Insulin Resistance and β-Cell Dysfunction)

TABLE

Table 24.6

Classification of Diabetes

Modified from American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* 37(Suppl 1):S81–S90, 2014.

Genetic Defects of β-Cell Function
Maturity-onset diabetes of the young (MODY) caused by mutations in: Hepatocyte nuclear factor 4α *(HNF4A)* (MODY1)
Glucokinase *(GCK)* (MODY2)
Hepatocyte nuclear factor 1α *(HNF1A)*, (MODY3)
Pancreatic and duodenal homeobox 1 *(PDX1)* (MODY4)
Hepatocyte nuclear factor 1β *(HNF1B)* (MODY5)
Neurogenic differentiation factor 1 *(NEUROD1)* (MODY6)
Neonatal diabetes (activating mutations in *KCNJ11* and *ABCC8*, encoding Kir6.2 and SUR1, respectively)
Maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) due to mitochondrial DNA mutations (m.3243A→G)
Defects in proinsulin conversion
Insulin gene mutations

Genetic Defects in Insulin Action
Type A insulin resistance
Lipoatrophic diabetes

Table 24.6

Classification of Diabetes

Modified from American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* 37(Suppl 1):S81–S90, 2014.

Exocrine Pancreatic Defects ("Pancreatogenic" or Type 3C Diabetes)
Chronic pancreatitis
Pancreatectomy/trauma
Pancreatic cancer
Cystic fibrosis
Hemochromatosis
Fibrocalculous pancreatopathy

Endocrinopathies
Acromegaly
Cushing syndrome
Hyperthyroidism
Pheochromocytoma
Glucagonoma

Table 24.6

Classification of Diabetes

Modified from American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* 37(Suppl 1):S81–S90, 2014.

Infections
Cytomegalovirus
Coxsackie B virus
Congenital rubella

Drugs
Glucocorticoids
Thyroid hormone
Interferon-α
Protease inhibitors
β-adrenergic agonists
Thiazides
Nicotinic acid
Phenytoin (Dilantin)
Vacor

Genetic Syndromes Associated With Diabetes
Down syndrome
Klinefelter syndrome
Turner syndrome
Prader-Willi syndrome

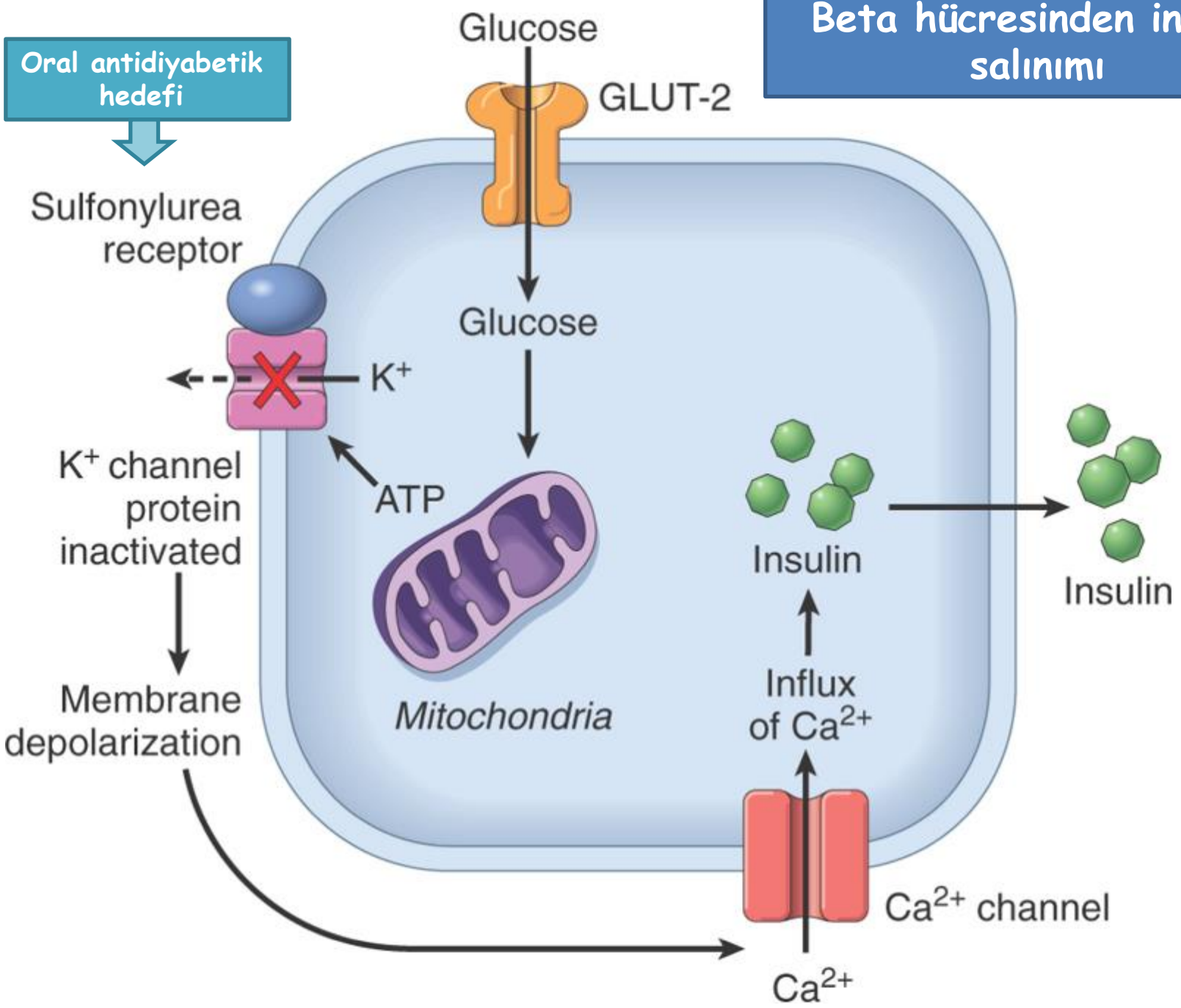
Gestational Diabetes Mellitus

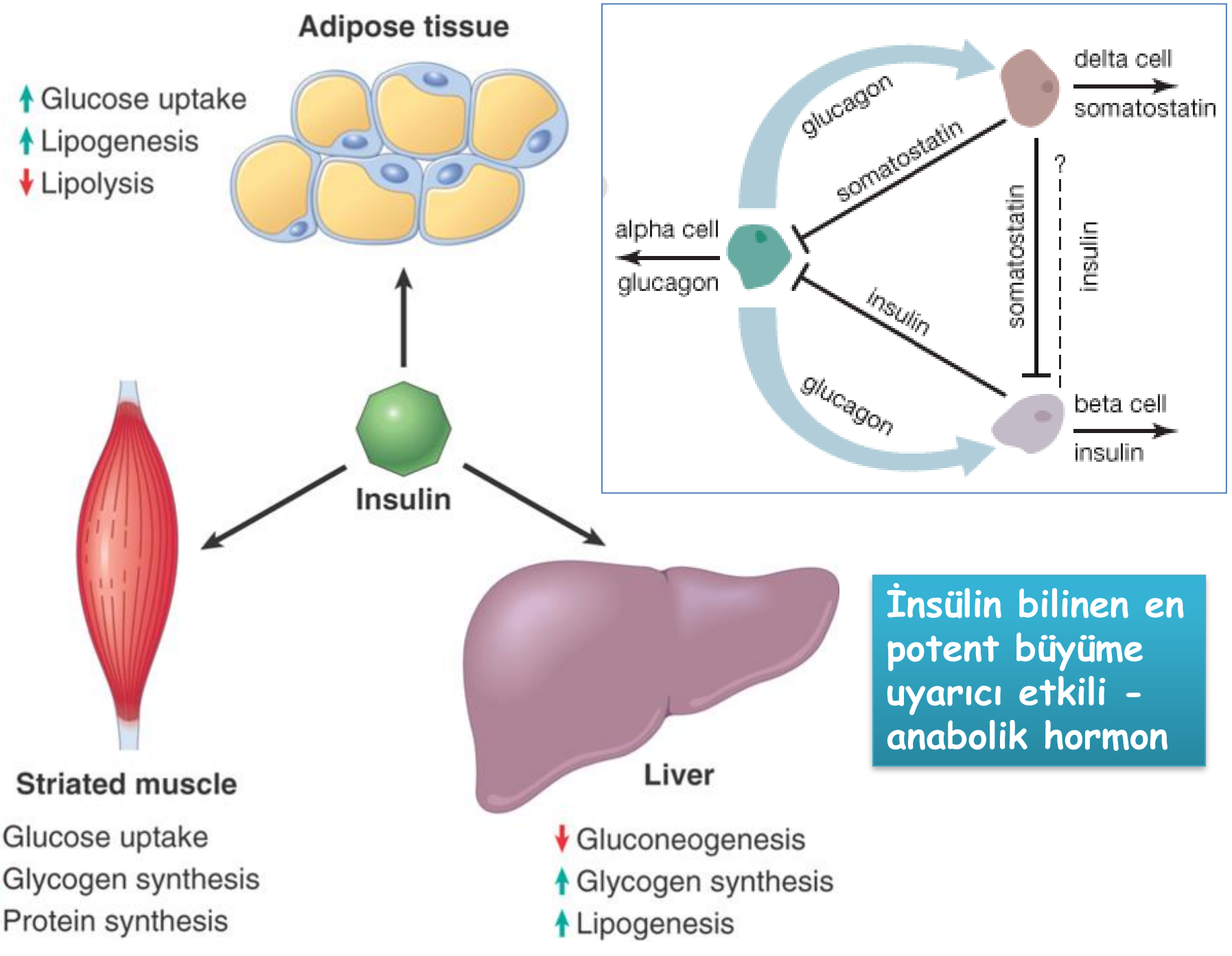
Table 24.7
Comparative Features of Type 1 and Type 2 Diabetes

Type 1 Diabetes	Type 2 Diabetes
Clinical	
Onset: usually childhood and adolescence	Onset: usually adult; increasing incidence in childhood and adolescence
Normal weight or weight loss preceding diagnosis	Vast majority are obese (80%)
Progressive decrease in insulin levels	Increased blood insulin (early); normal or moderate decrease in insulin (late)
Circulating islet autoantibodies (anti-insulin, anti-GAD, anti-ICA512)	No islet autoantibodies
Diabetic ketoacidosis in absence of insulin therapy	Nonketotic hyperosmolar coma more common
Genetics	
Major linkage to MHC class II genes; also linked to polymorphisms in *CTLA4* and *PTPN22*, and insulin gene VNTRs	No HLA linkage; linkage to candidate diabetogenic and obesity-related genes (e.g., *TCF7L2*, *PPARG*, *FTO*)
Pathogenesis	
Dysfunction in T-cell selection and regulation leading to breakdown in self-tolerance to islet autoantigens	Insulin resistance in peripheral tissues, failure of compensation by β cells
Pathology	
Insulitis (inflammatory infiltrate of T cells and macrophages) β-cell depletion, islet atrophy	No insulitis; amyloid deposition in islets Mild β-cell depletion

HLA, Human leukocyte antigen; *MHC*, major histocompatibility complex; *VNTRs*, variable number of tandem repeats.

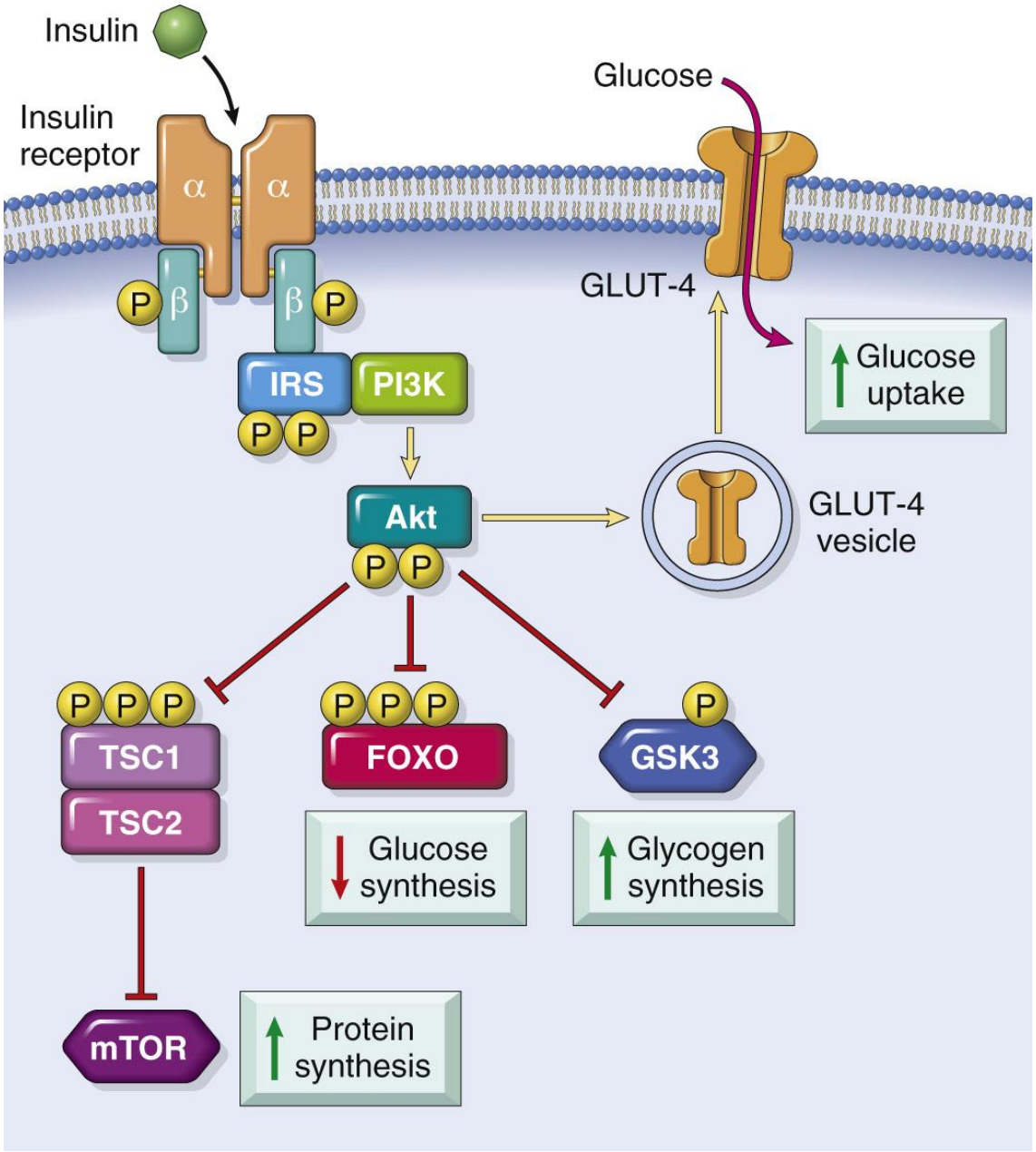
Beta hücresinden insülin salınımı





İnsülin bilinen en potent büyüme uyarıcı etkili - anabolik hormon

İnsülinin dokulara alınması



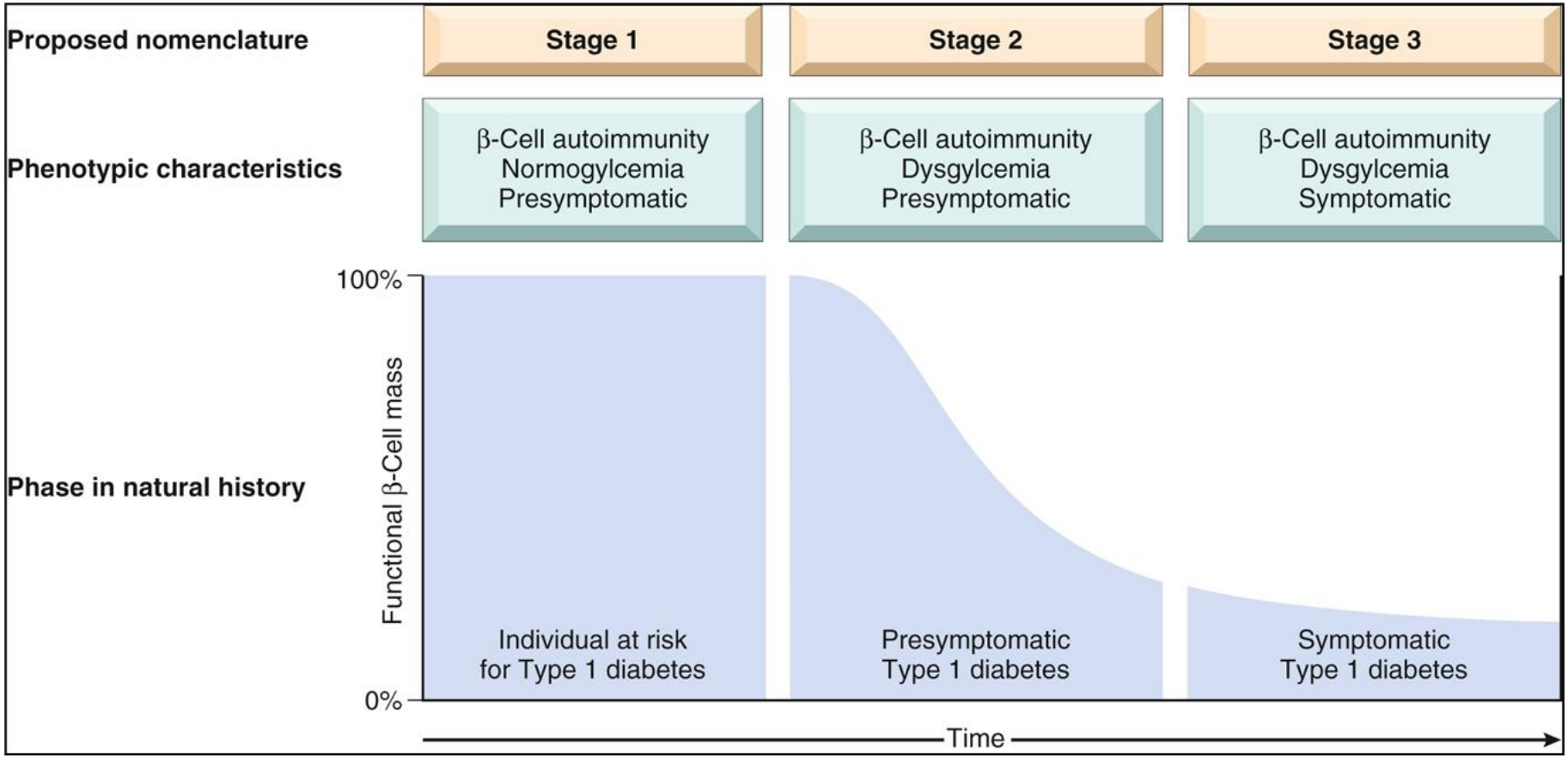
TİP I DİYABET(Jüvenil Diyabet)

GENETİK YATKINLIK
(6q21)
(HLA DR3, DR4, DQ8)

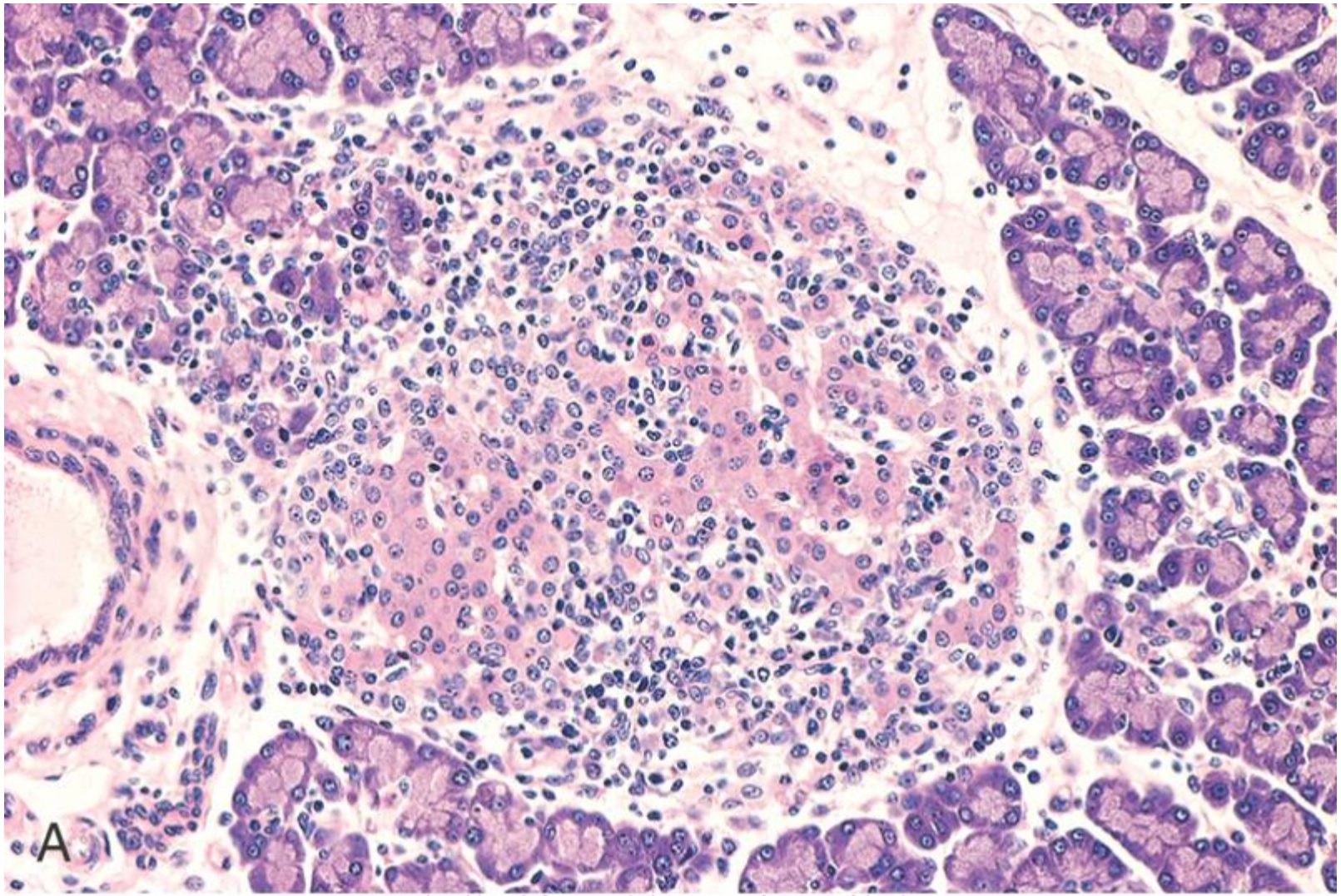
+

ÇEVRESEL FAKTÖRLER
Viral enfeksiyonlar kabakulak, kızamık, coxackie B, CMV

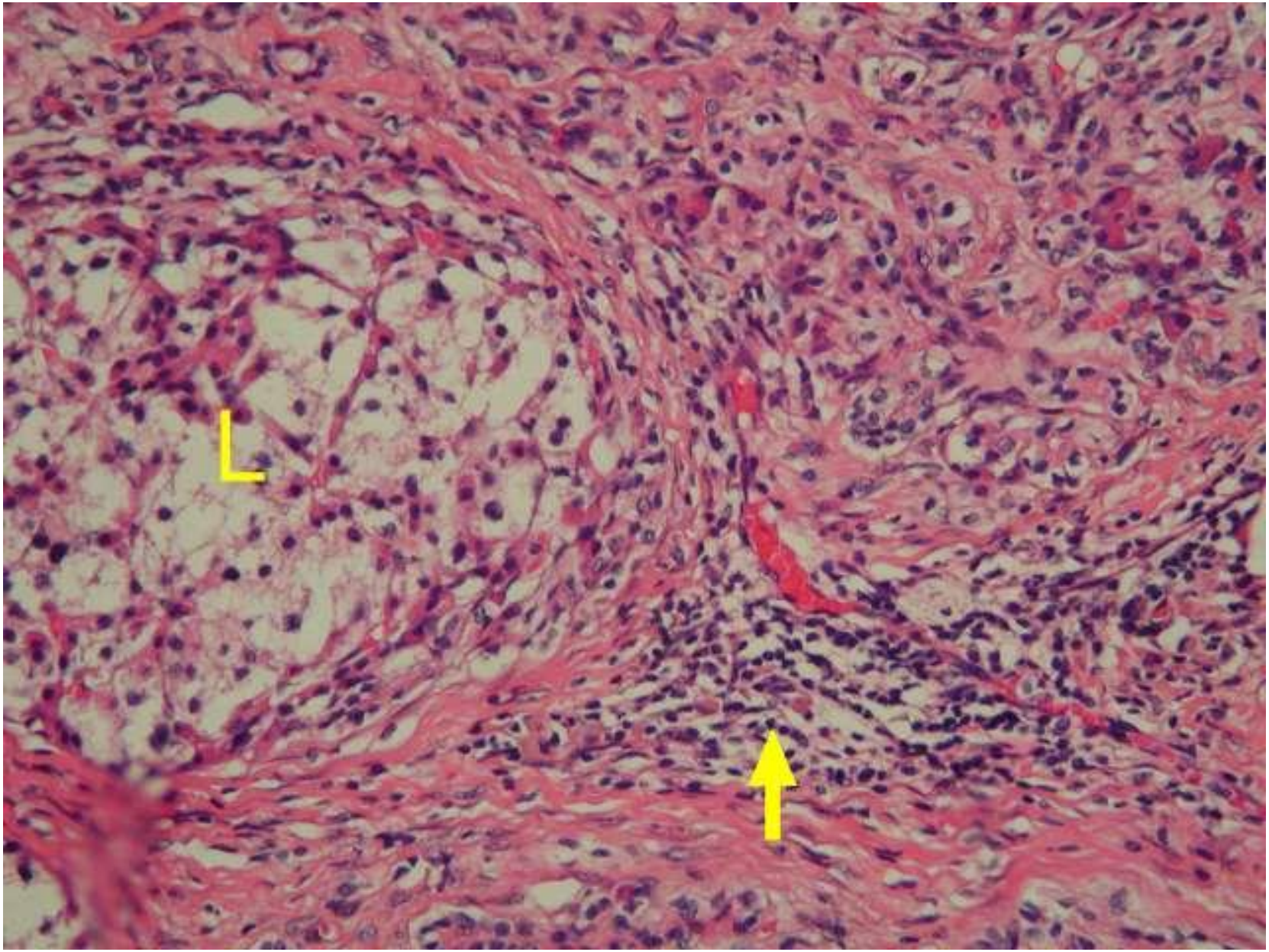
T hücrelerinde Self tolerans bozukluğu



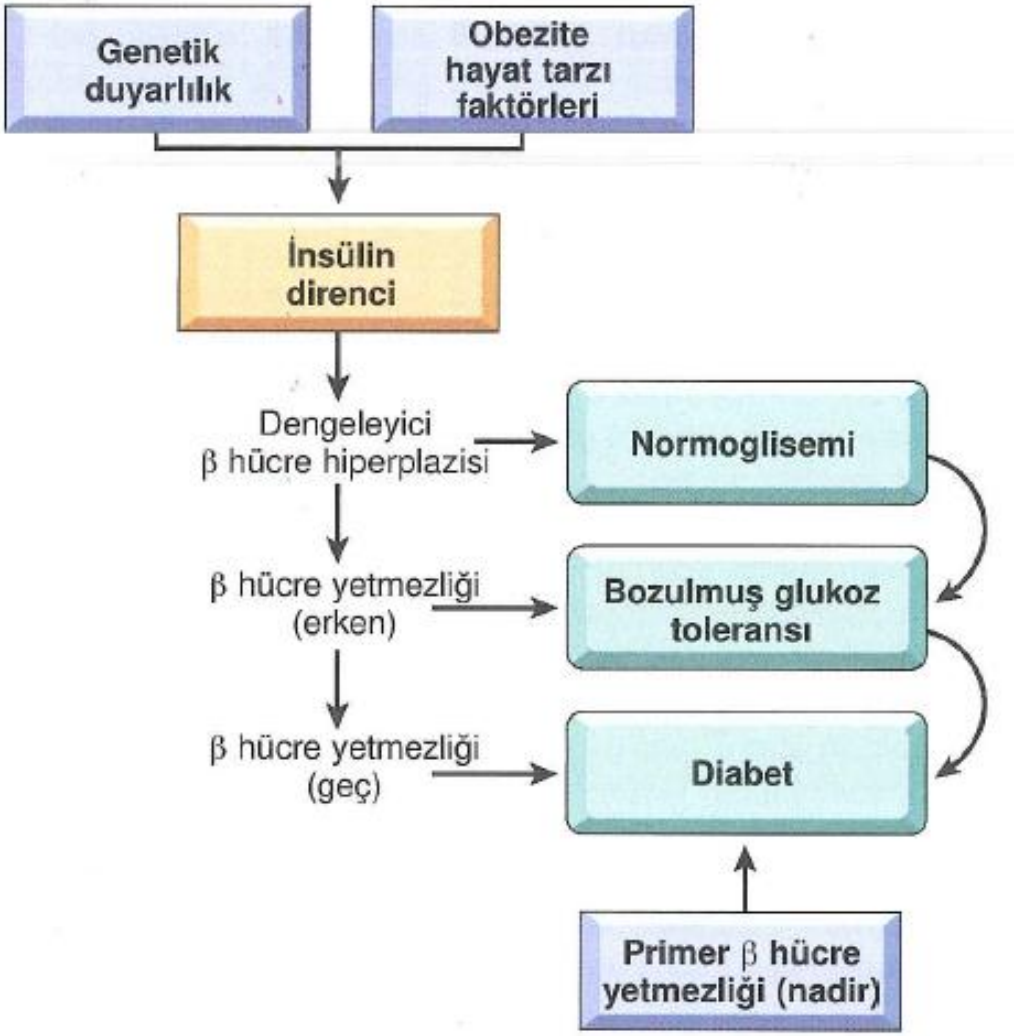
TİP I DİYABET



TİP I DİYABET



TİP II DİYABET



TİP II DİYABET

Genetik yatkınlık	Çevresel faktörler
1- İnsülin direnci	Şişmanlık (%80 Obez)
2- Beta hücre disfonksiyonu	

1- İnsülin direnci:

* Beslenme sonrası glukozun kas hücresine girmesi azalır, glikojen sentezi azalır. - Yüksek postprandial glikoz düzeyi

•Yağ dokusunda lipoprotein lipaz enzimi inhibisyon defekti: Adipositlerde aşırı trigliserit parçalanması ve yüksek seviyelerde dolaşan serbest yağ asitlerine (FFA'lar) yol açar ----insülin direncinde artış

• Karaciğerde endojen glikoz üretimini (glukoneogenez) inhibe edememe, bu da yüksek açlık kan şekeri seviyelerine katkıda bulunur

Obezite ve insülin direnci

-Fazla serbest yağ asitleri: Obez kişilerde hücre içinde fazla miktarda yağ asidi bulunması insülin direncine neden olmakta (lipotoksisite)

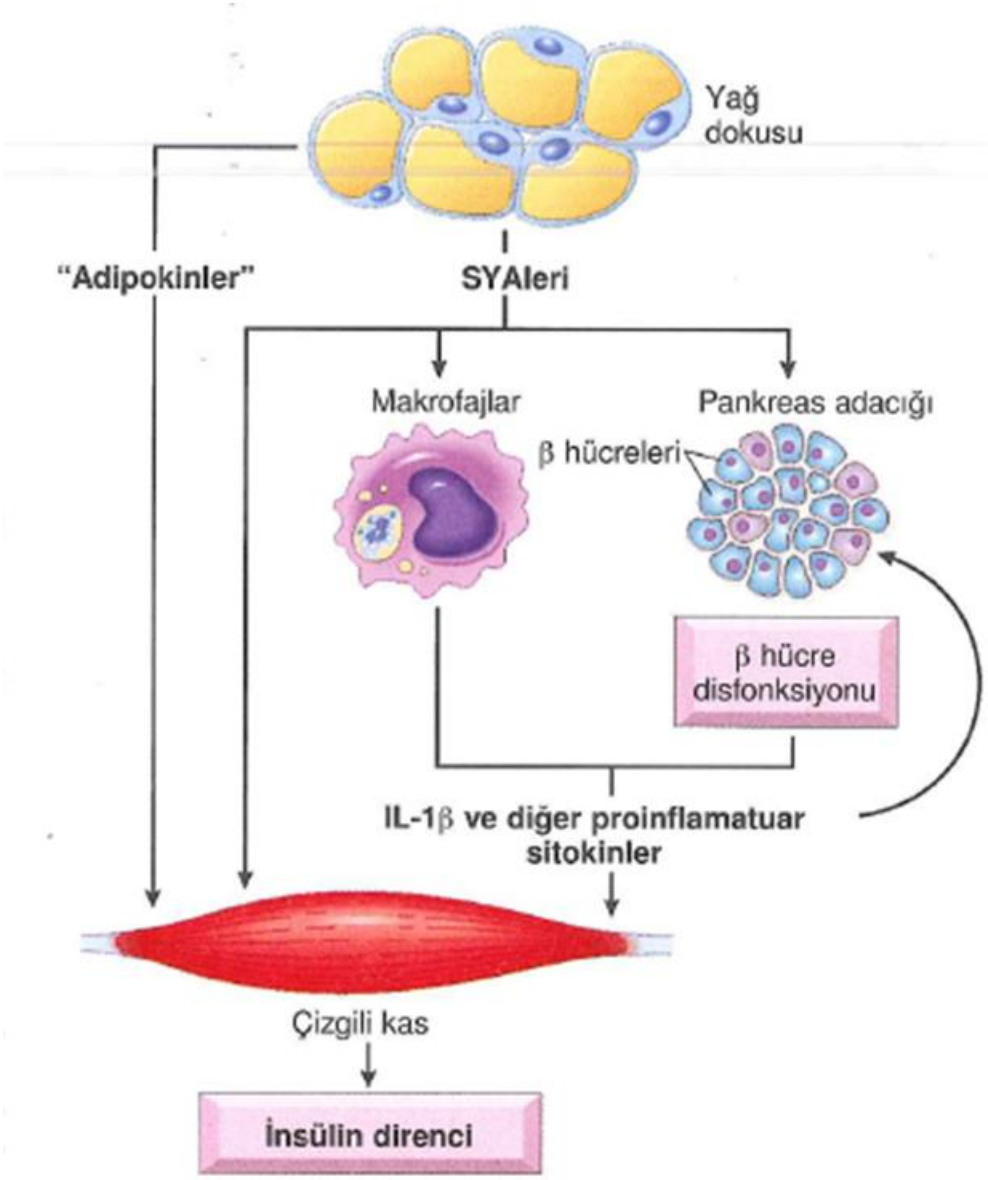
-Adipokinler (sitokinler): Yağ asidi oksidasyonu hızlanması, obezitede azalır
prohiperglisemik (resistin , retinol bağlayan protein)
Antihiperglisemik (leptin, adiponektin) Adiponektin düzeyleri obezitede azalmıştır

- İnflamasyon:Makrofaj ve B hücrelerde fazla miktardaki FFA'lar IL-1β salınıma neden olur ve IL-1β'nın aktive ettiği proinflamatuar sitokin salınımı artışı ile hücre stresi artar ve insülin direnci olur.

-Peroksizomal proliferator aktive reseptor gamma (PPAR g) aktivasyonu ile antihiperglisemik adipokinler artar.

-Karaciğer yağlanması: (FFA)

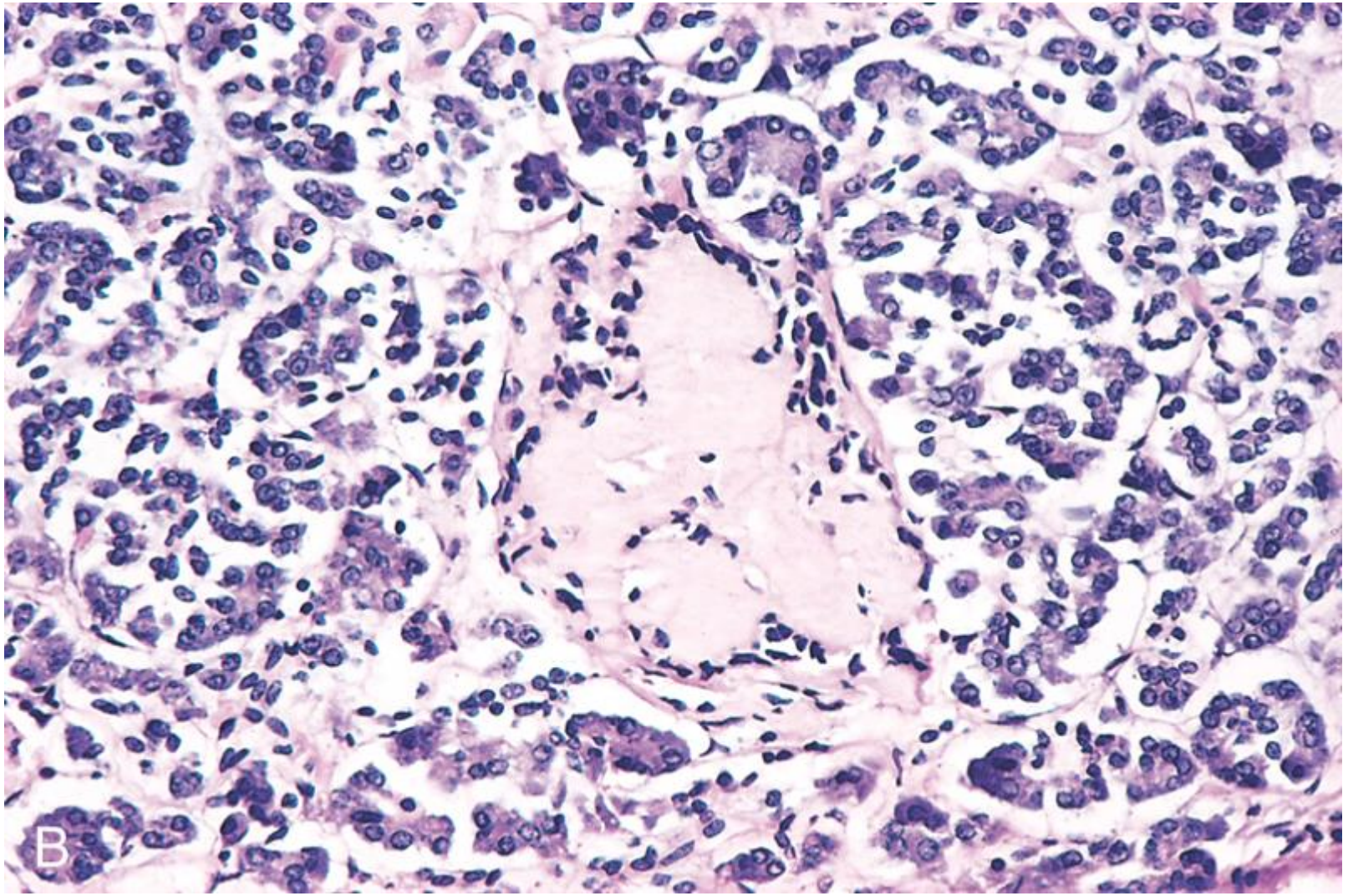
Obezite ve insülin direnci



2- Beta Hücre fonksiyon kaybı :

- **Glukotoksisite**
- **Lipotoksisite**
- **Amiloid birikimi**

TİP II DİYABET



Amiloid

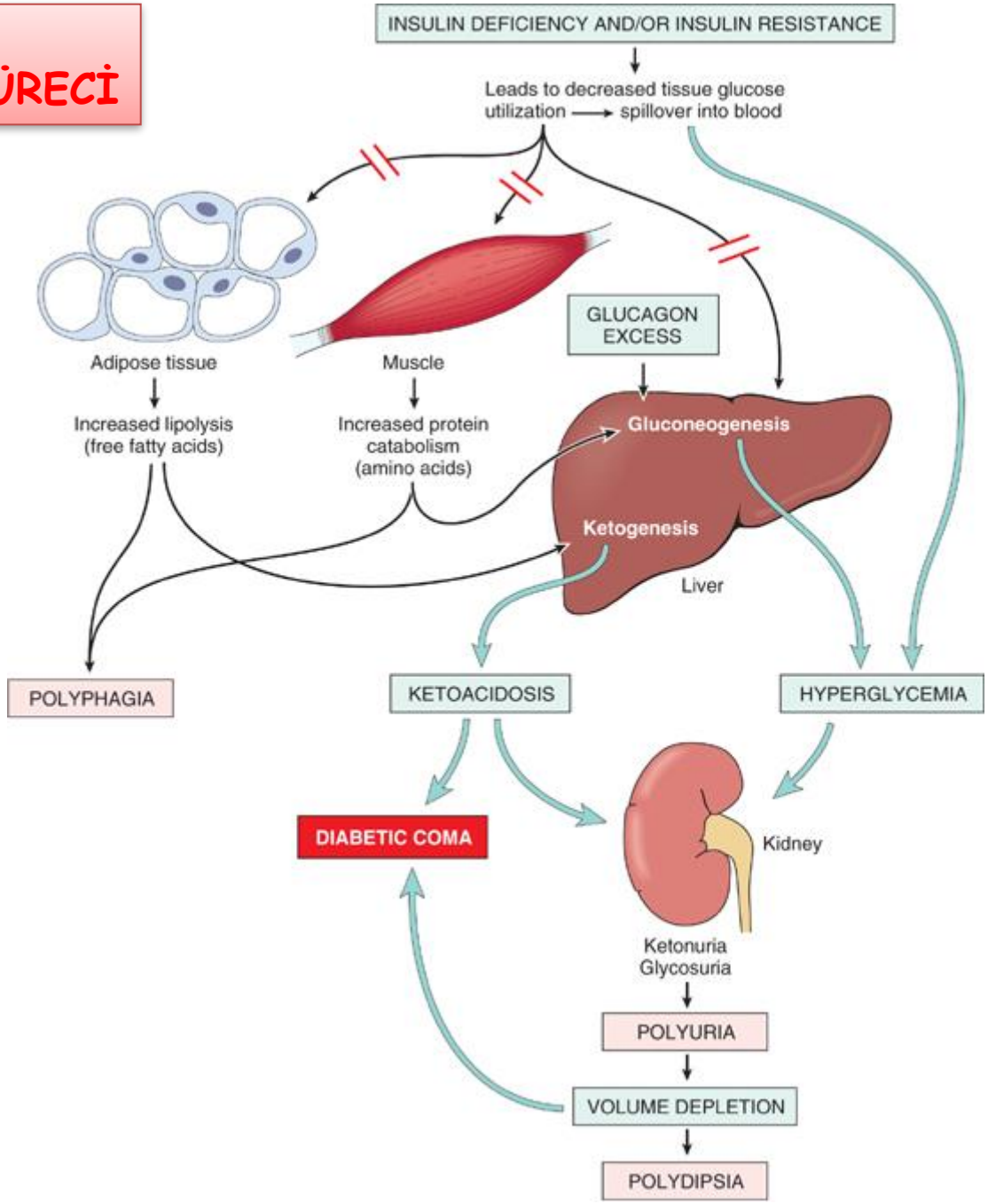
Klinik Tablo

- Poliüri
- Polidipsi
- Polifaji

- Diabetik ketoasidoz

En sık görülen akut metabolik Komplikasyonlar hipoglisemi ile olur

METABOLİK BOZUKLUK SÜRECİ

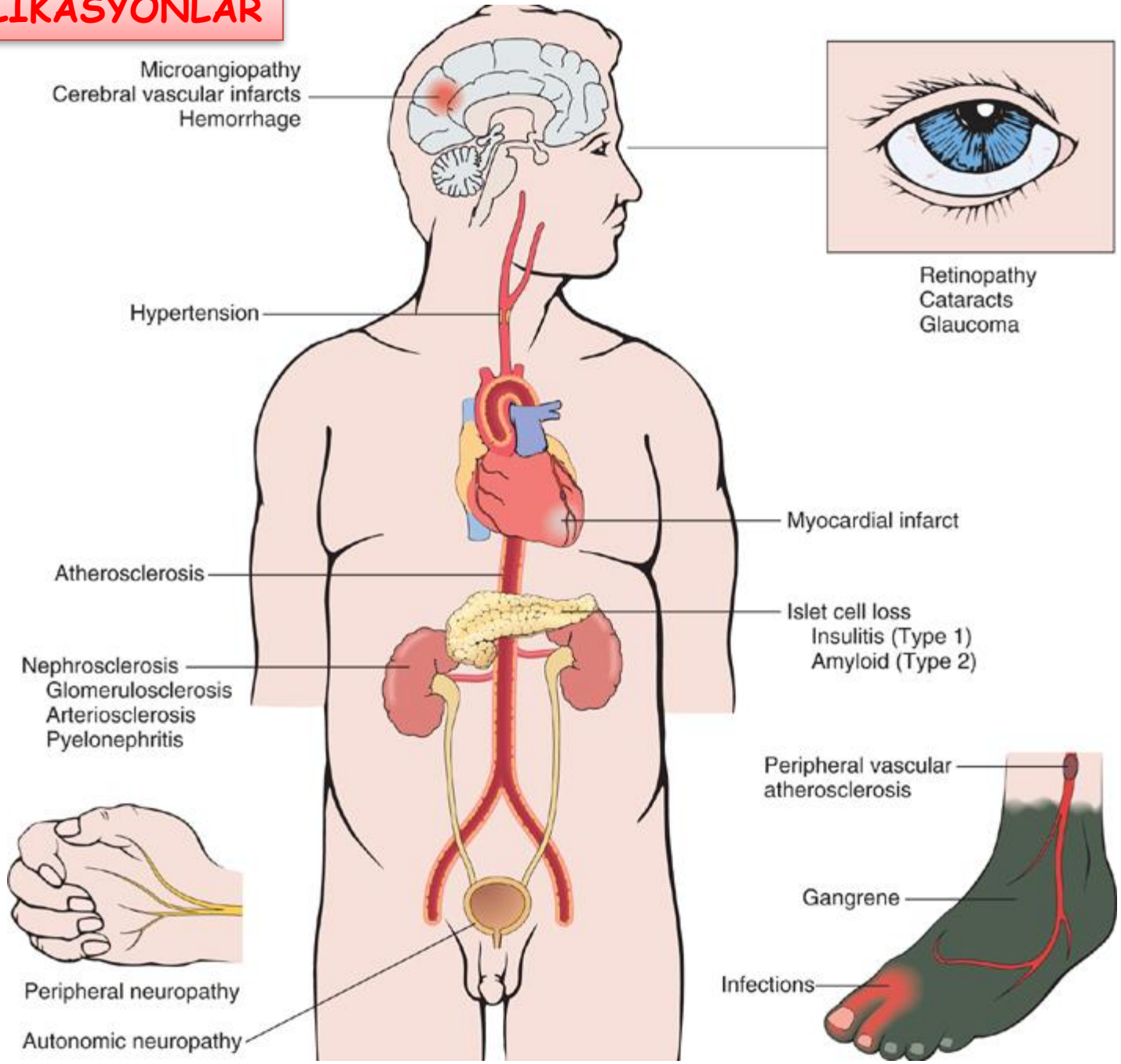


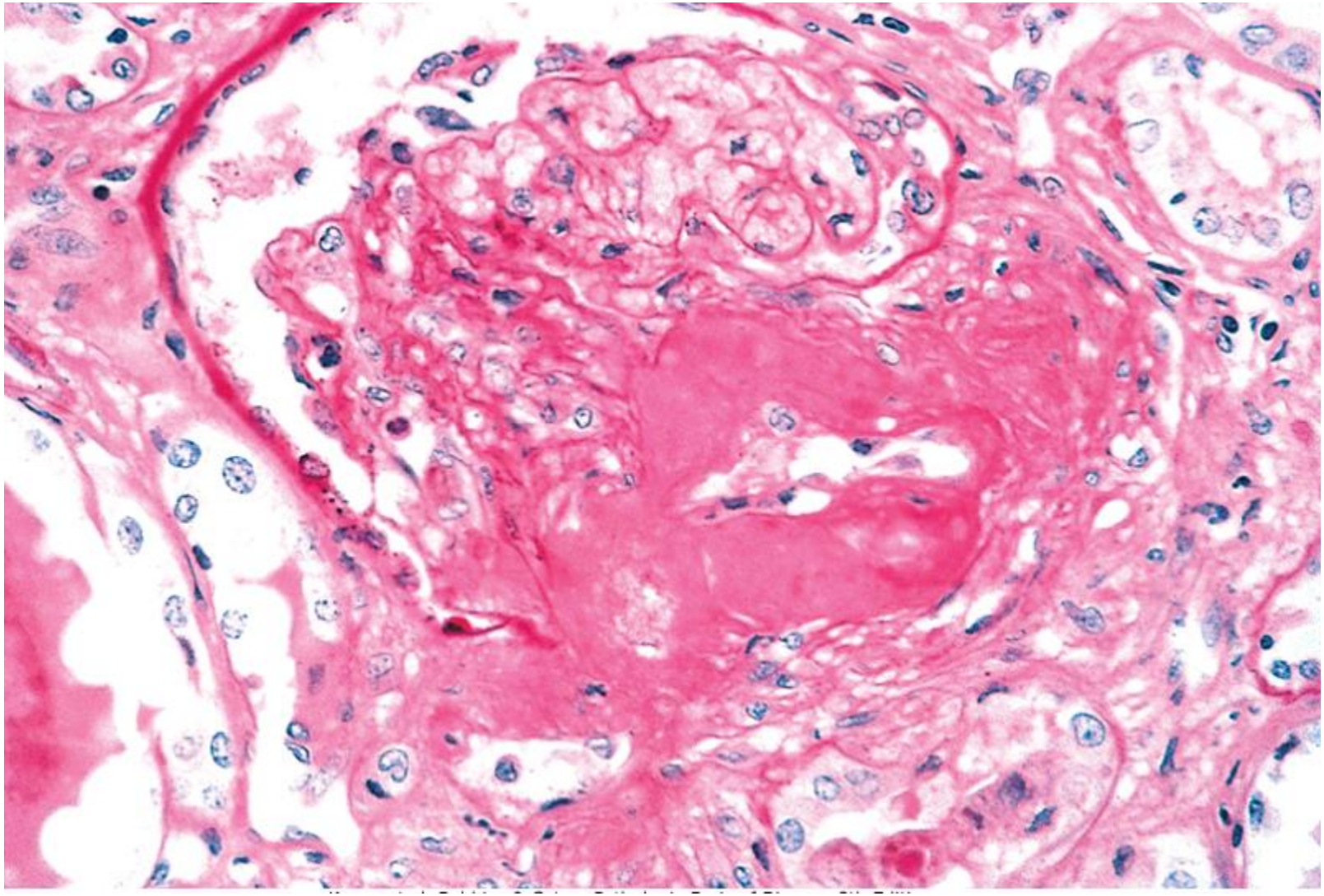
KRONİK KOMPLİKASYONLAR

Glukotoksisite
1- İlerlemiş glikozilasyon son ürünleri (AGEs)

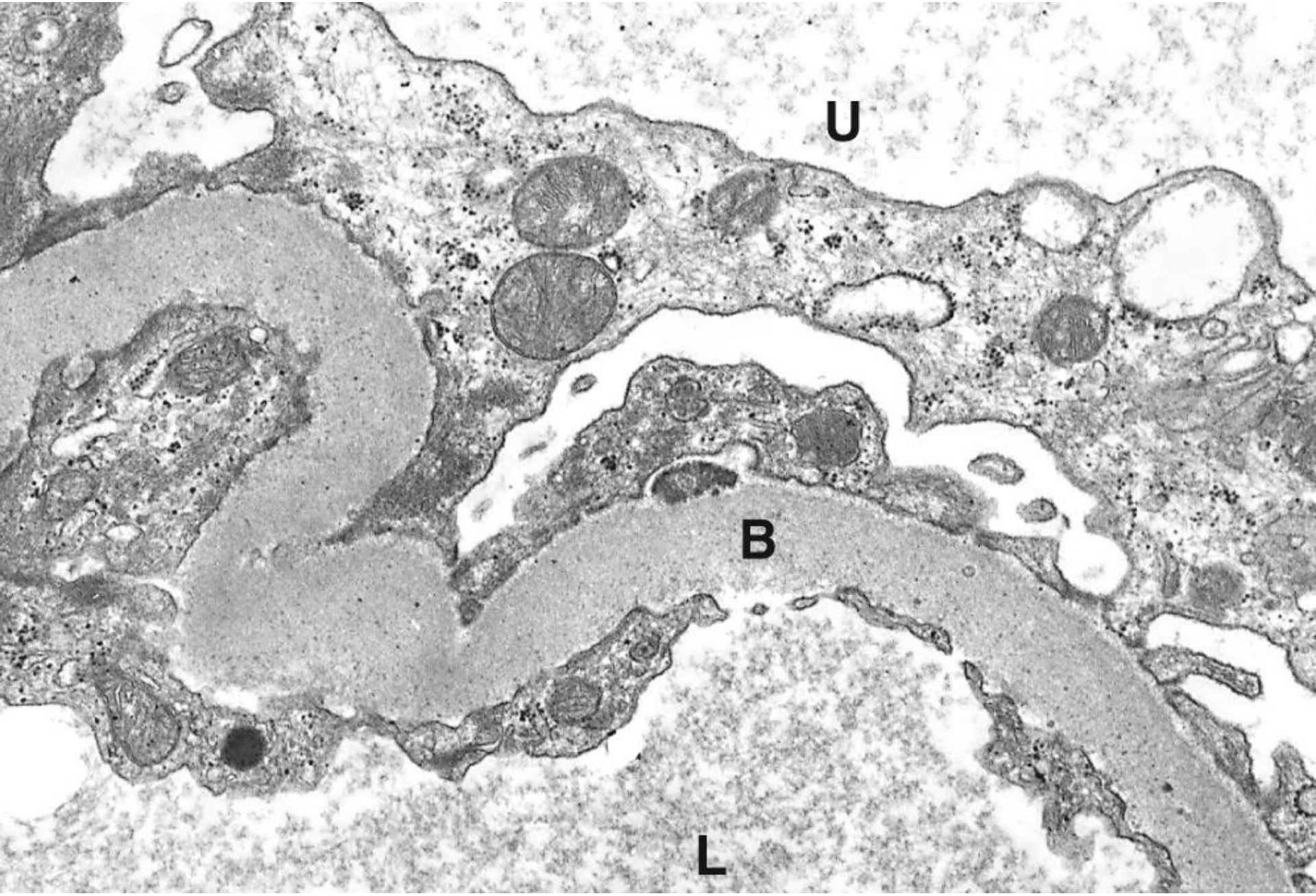
2- Protein kinaz C'nin aktivasyonu

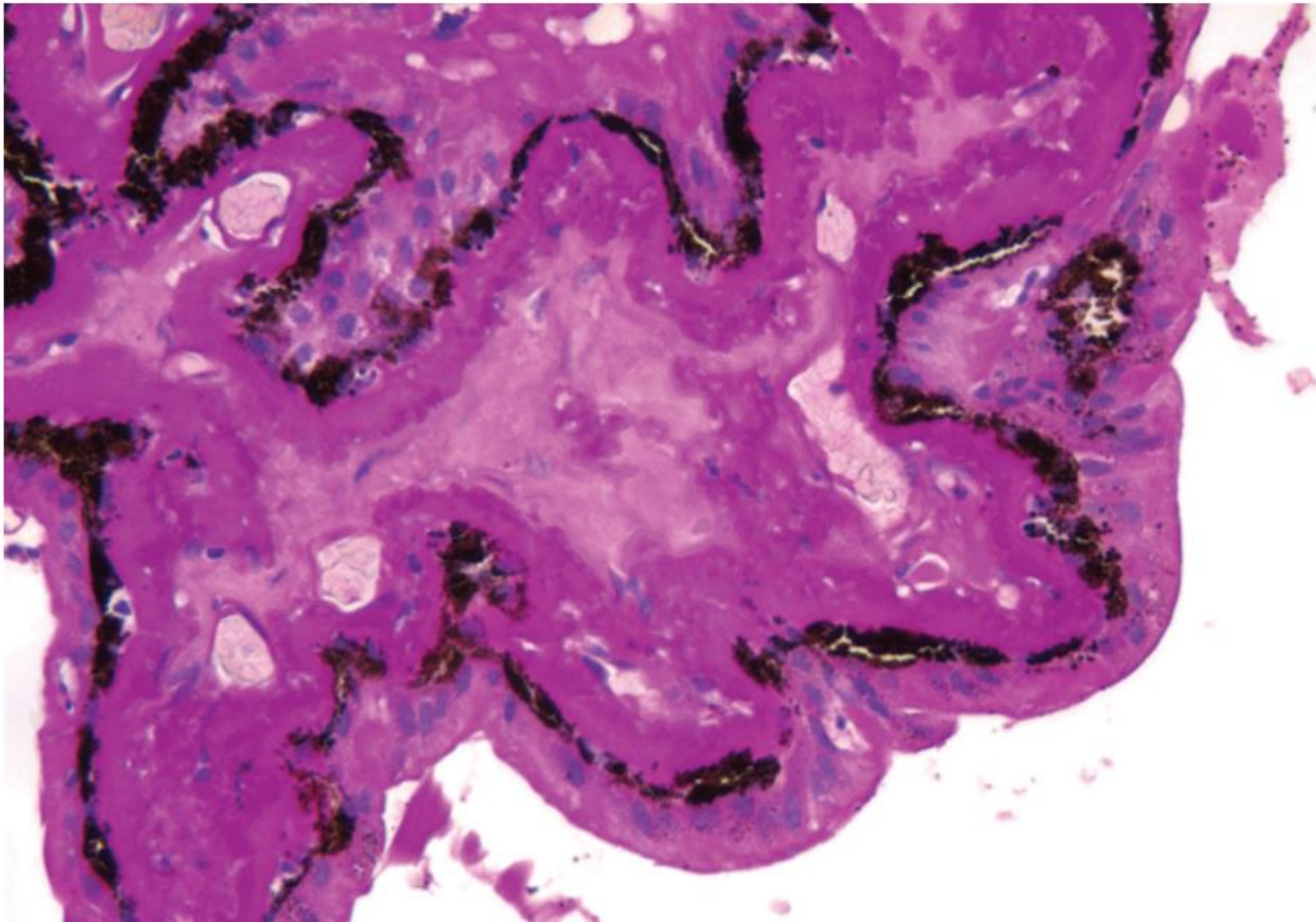
3- Poliol yolaklarında oksidatif strese neden olan bozukluklar



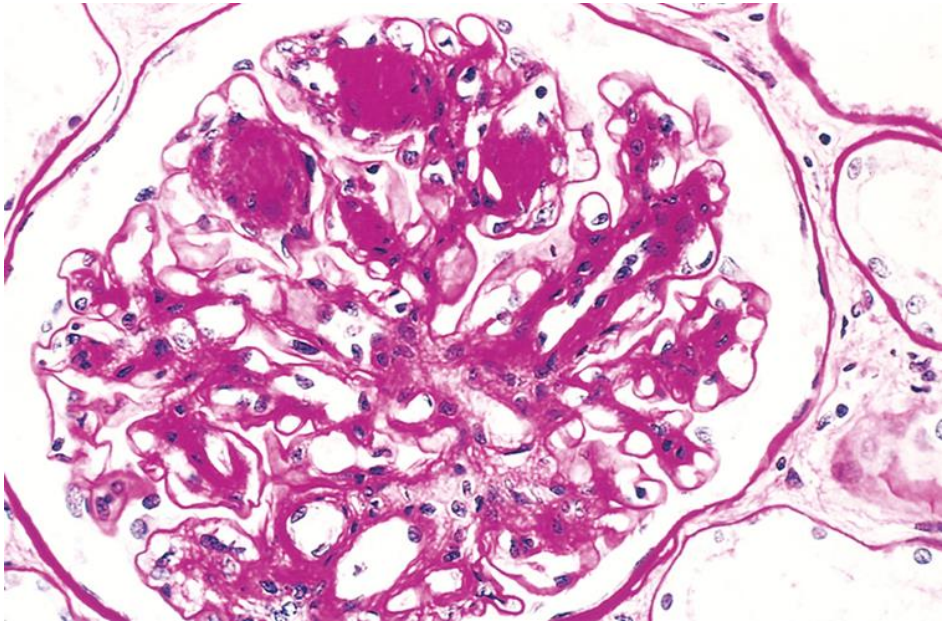


Hyalin arteriolosklerоz


U
B
L

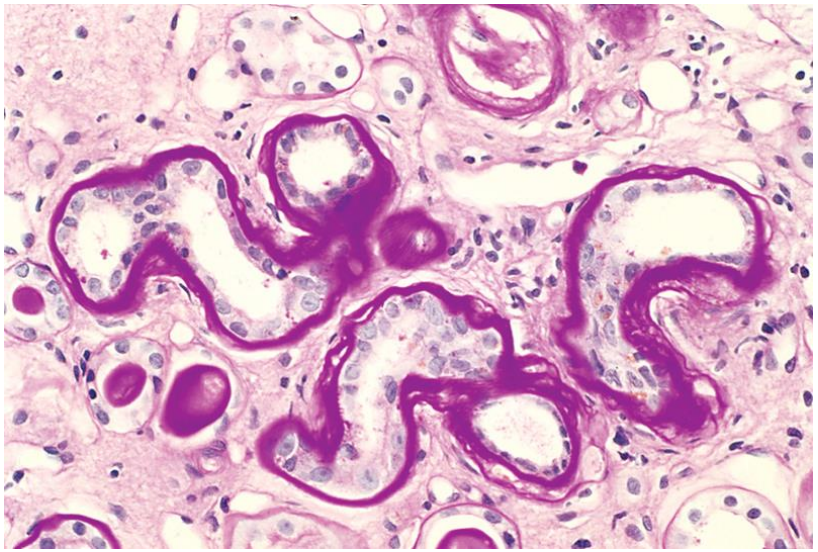


Renal glomeruloskleroz



Noduler glomeruloskleroz

(Kimmelstiel Wilson hastalığı)



BAŞARILAR DİLERİM