

Diyabeti biliyoruz ve önemsiyoruz, peki ya komplikasyonları?

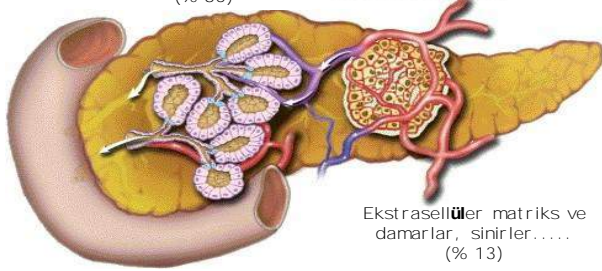


Prof Dr Kadir Demir
İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı

im), creas (et)]

Enzim pankreas
Asinus ve kanallar
(% 85)

in pankreas
Langerhans adaciğı
(% 2)



Ekstrasellüler matriks ve
damarlar, sinirler....
(% 13)

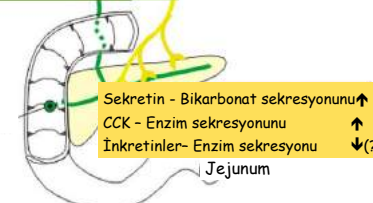
Ekzokrin salgı ve
NÖROHUMORAL kontrolü

Duodenumda;
asit varlığı - SEKRETİN
yağ varlığı - KOLESTİTOKİNİN

Vagal uyarı -
pankreas enzim salınımı ↑

Oddi
sfinkteri

Sekretin - Bikarbonat sekresyonunu ↑
CCK - Enzim sekresyonunu ↑
İncretinler- Enzim sekresyonu ↓(?)
Jejunum

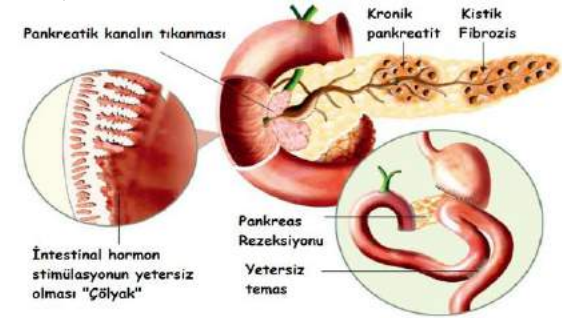


Portal sistem - 3
İnsulo-asiner portal sistem



Venöz akım, lobülün santralinden periferik ekzokrin pankreasa doğru

PEY' de tek neden Kronik Pankreatit DEĞİL



İntestinal hormon
stimülasyonun yetersiz
olması "Çölyak"

Pankreas
Rezeksiyonu

Yetersiz
temas



Precision medicine in dia
from the American Diab
Association for the Stud

Diabetolog
Wendy K. Chung^{1,2} · Ki
Christine G. Lee¹¹ · Mar
Allison T. McElvaine²⁰ · Fig. 4 Pre

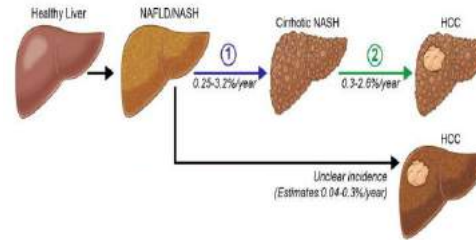
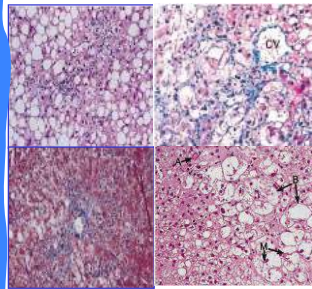
NAFLD & NASH TANIMLAR, EPİDEMİYOLOJİ, TANI

NAFLD Hastasında Hepatolog Gözüyle

2021'de Tip-2 DM Tedavisi



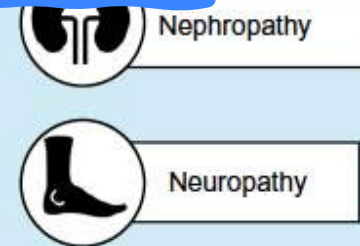
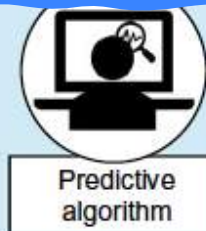
Prof. Dr. Kadir Demir
İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı



Tavuk mu yumurtadan çıkar
Yumurta mı tavuktan?



29.05.2021 -10:30-10:45



Cardiovascular disease

Retinopathy

Cardiovascular disease

Nephropathy

Neuropathy

Death

Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Wendy K. Chung^{1,2} · K.
Christine G. Lee¹¹ · Mar
Allison T. McElvaine²⁰

Diabetologia (2020) 63:1671–1693

Fig. 4 Precision prognostics



NAFLD & NASH TANIMLAR, EPİDEMİYOLOJİ, TANI

NAFLD Hastasında Hepatolog Gözüyle 2021'de Tip-2 DM Tedavisi

Prof. Dr. Kadir Demir
İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı



29.05.2021 - 10:30-10:45

Precision prognostics

Improve precision and accuracy with which a patient's disease-related outcomes are predicted using information about their unique biology, environment and/or context



- Cerebrovascular disease
- Retinopathy
- Cardiovascular disease
- Nephropathy
- Neuropathy



Diyabetik Ekzokrin Pankreatopati DEP

ADA - Sınıflama

Journal of **JGH** Gastroenterology and Hepatology

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)

II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)



doi:10.1111/jgh.14451

REVIEW ARTICLE

Diabetes of the exocrine pancreas

Katie Wynne,^{*,†}  Benedict Devereaux^{‡,§} and Anne Dornhorst^{¶,***}

*Department of Diabetes and Endocrinology, John Hunter Hospital, [†]University of Newcastle, Newcastle, New South Wales, [‡]Royal Brisbane and Women's Hospital, and [§]University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia; and [¶]Imperial College Healthcare NHS Trust, Hammersmith Hospital, and ^{***}Imperial College London, London, UK

Key words

adenocarcinoma, cystic fibrosis, diabetes mellitus, hemachromatosis, pancreatitis.

Accepted for publication 19 August 2018.

Yeni tanı konulan erişkin diyabetlerin % 1.8 Tip 3c

Abstract

Diabetes of the exocrine pancreas (DEP) is a form of diabetes that occurs due to pancreatic disease. It is far more common than has been previously considered, with a recent study showing 1.8% of adults with new-onset diabetes should have been classified as DEP. The majority is misdiagnosed as type 2 diabetes mellitus (T2DM).

- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

- Prader-Willi sendromu
 - Turner sendromu
 - Wolfram (DIDMOAD) sendromu
 - Diğerleri
- #### H. İnfeksiyonlar
- Konjenital rubella
 - Sitomegalovirus
 - Koksaki B
 - Diğerleri (adenovirus, kabakutak)

Siroz

Prematüre osteoporoz

early onset osteoporosis

irritable bowel syndrome

İrritabl bağırsak sendromu

Kilo kaybı

weight loss

vitamin deficiencies

A / Hipo vitaminoz

KABIZLIK

constipation

abdominal pain

Karın ağrısı

Şişkinlik

bloating

gas

Gaz

Yorgunluk

fatigue

weakness

Halsizlik

Açıklanamayan anemi

unexplained anemia

diarrhea

Diyare

THE FACE OF CELIAC DISEASE

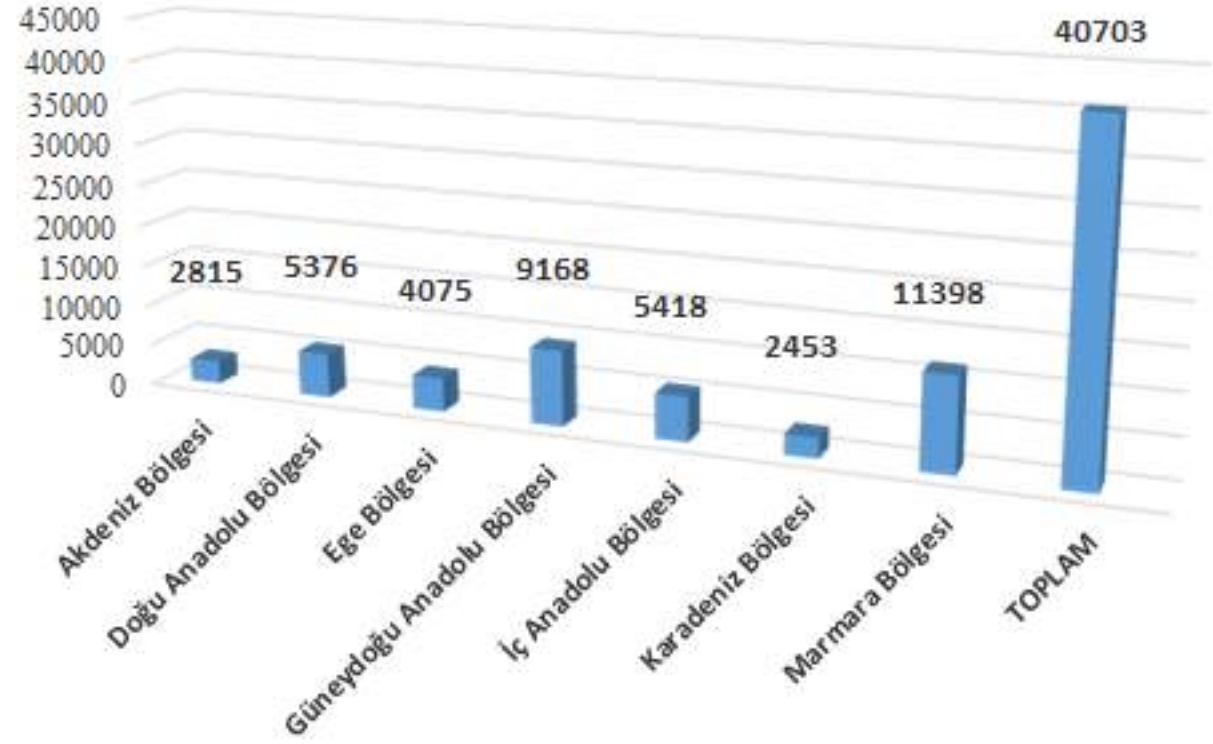
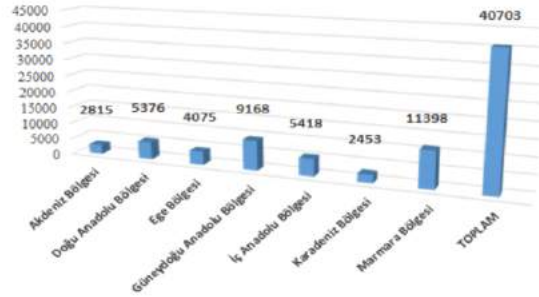
Prevalans % 1

Çölyak ve Görülme Sıklığı

Çölyak Hastalığı Görülme Sıklığı Ve İllere Dağılımı

Çölyak hastalığı (ya da Gluten Enteropatisi), bağırsaktaki sindirimi sağlayan villus [tüysü oluşumlar] denilen yapıların bozu besinin emilmesini engelleyen ve ince bağırsakta hasarlar oluşturan bir alerjik sindirim sistemi hastalığıdır. Bu hasara buğday bulunan gluten isimli bir protein neden olmaktadır.

Çölyak hastalığı genetik bir hastalıktır. Çölyak hastalığı yaşam boyu süren gıda alerjisidir. Günümüzde insanoğlunun en sık rastladığı hastalıkların tek tedavisi ömür boyu buğday, arpa, çavdar, yulaf tahılları ve bunlardan üretilen besinlerde bulunan gluten içeren tahıllarıdır. Ülkemizde Çölyak hastalığı görülme sıklığı yüzde 1 ile binde 3 arasında değişmekte olup Türkiye'de 250 bin ile 750 bin arasında tanı konulduğu dikkate alındığında 25 bin ile 75 bin arasında tanı almış hasta beklenmektedir. Toplumda tanı konmamış hastalar buğday tahılının görünmeyen kısmıdır. Bakanlığımızın Sağlık Bilgi Sistemlerinden elde edilen verilere göre Türkiye'de tanı konan çölyak hastalığı sayılarının birleştirmekle birlikte 2019 yılı Mayıs ayı itibari ile ülkemizdeki Çölyak hasta sayısı 68123'dür.



Ülkemizde Çölyak hastalığı **görülme sıklığı yüzde 1 ile binde 3 arasında değişmekte olup Türkiye'de 250 bin ile 750 bin arasında çölyak hastası tahmin edilmekte iken ancak yüzde 10'nuna tanı konulduğu** dikkate alındığında 25 bin ile 75 bin arasında tanı almış hasta beklenmektedir. Toplumda tanı almamış hastalar buğday tahılının görünmeyen kısmıdır. Bakanlığımızın Sağlık Bilgi Sistemlerinden elde edilen verilere göre Türkiye'de tanı konan çölyak hastalığı sayılarının bölgelere göre dağılımı 2017 yılı için aşağıda verilmekle birlikte 2019 yılı Mayıs ayı itibari ile ülkemizdeki Çölyak hasta sayısı 68123'dür.

	Prevalence, %
General Population	
Algeria	5.6
Argentina	0.6
Australia	0.4
Brazil	0.5
Burkina Fasu	0
Egypt	0.5
Finland	1.0-2.4
Germany	0.2
India	0.3-1.0
Iran	0.5-1.0
Ireland	0.8
Italy	0.9-1.0
Libya	0.8
The Netherlands	0.5
New Zealand	1.2
Portugal	0.7
Russia	0.2
Spain	0.3-1.4
Sweden	0.5-2.9
Tunisia	0.6
Turkey	0.6-1.0
United Kingdom	0.9-1.5
United States	0.3-0.9
Mean (weighted)	1.0

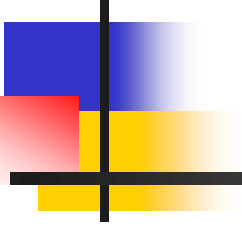
At-Risk Groups	
Type 1 diabetes	3-12
Autoimmune thyroid disease	3
Autoimmune liver disease	13.5
Down syndrome	5.5
Turner syndrome	6.5
Williams syndrome	9.5
IgA deficiency	3
IgA nephropathy	4

Leonard MM et al. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity A Review
 JAMA. 2017;318(7):647-656.

PANKREASIN BİLİNEN YÜZÜ

(Endokrin Pankreas Yetersizliği)

DIYABET





PEY neden tanımıyoruz?

- Klinik yüzlerine aşına değiliz!..... DÜŞÜNMÜYORUZ
- Nedenlerini bilmiyoruz!.....
- Tanı koydurucu testlere ulaşmak zor.....

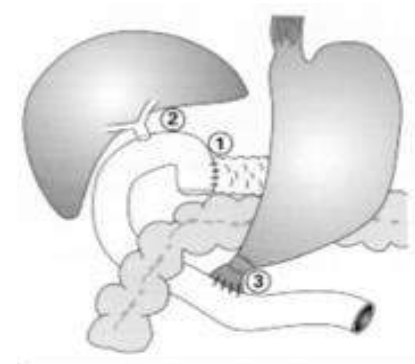
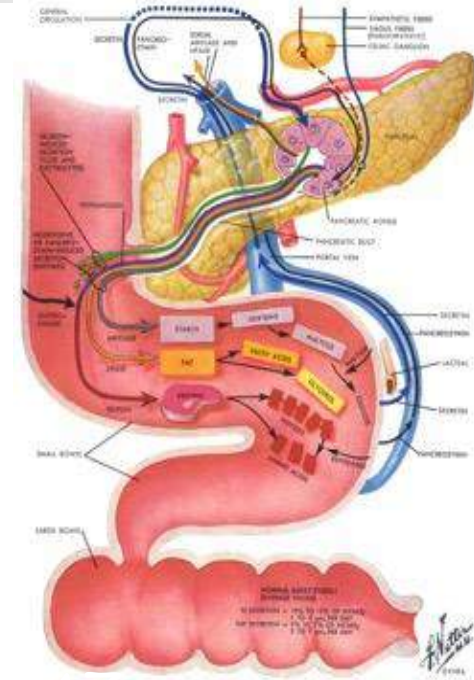
Çölyak hastalığı gibi ATLIYORUZ!!!

Pankreas Enzim Yetersizliği (PEY)

Primer

ENZİM YAPILAMAZ

Pankreas fonksiyonel parenkimde
- Harabiyet



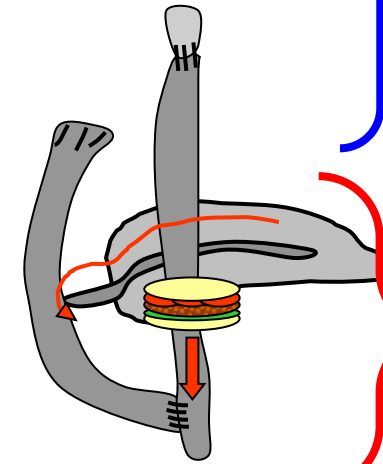
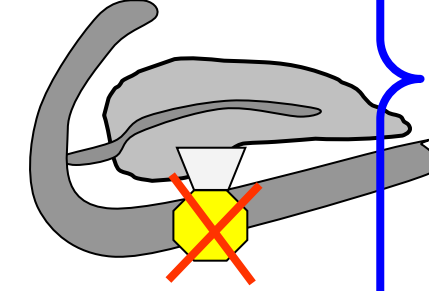
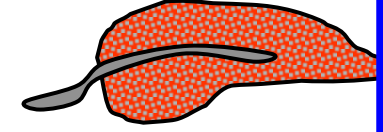
Pankreas Enzim Yetersizliği

I-Fonksiyonel parenkim kaybı

Kronik pankreatit

Kistik fibroz

Pankreatik rezeksiyon



Primer

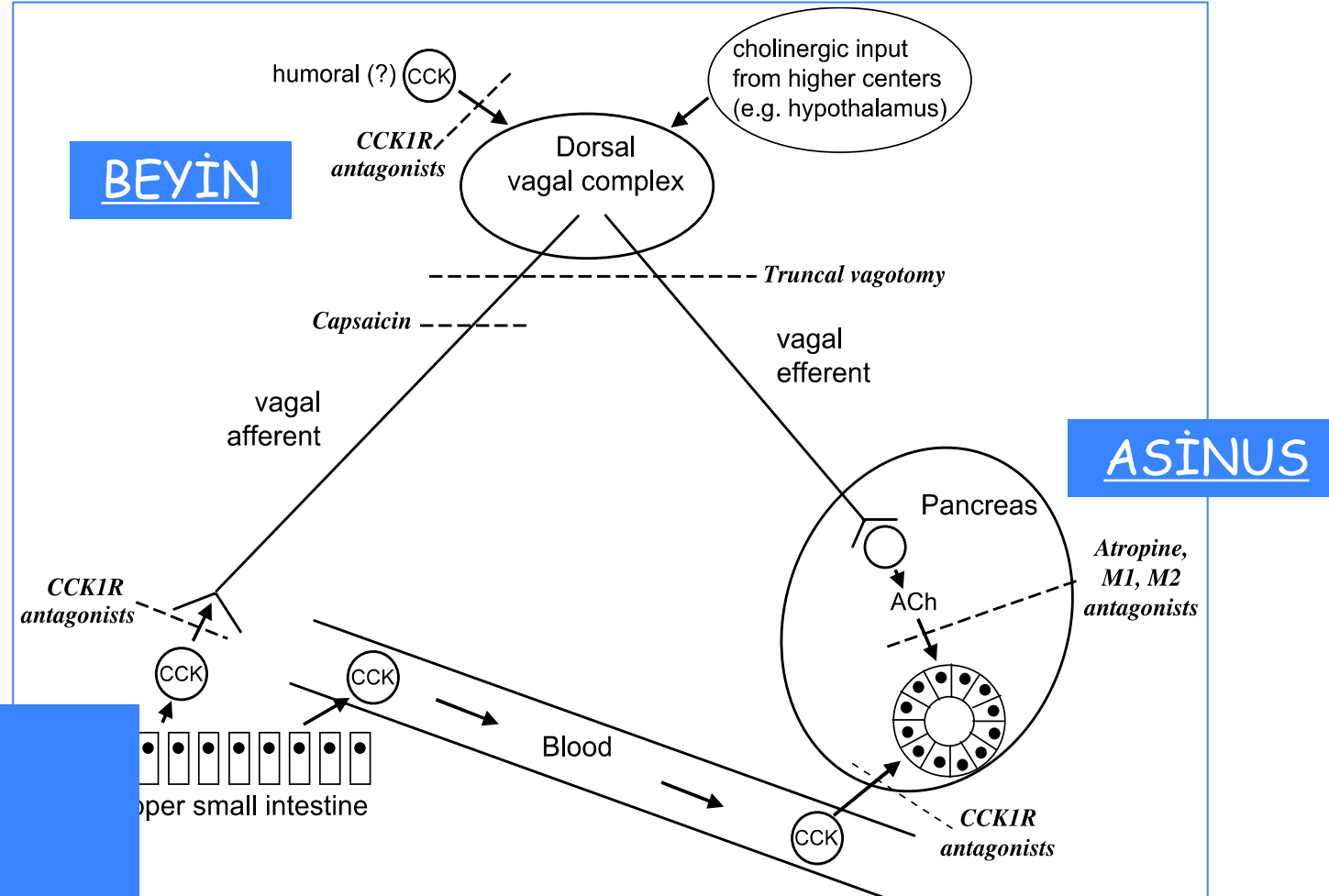
Sekonder

Review

Secretion from acinar cells of the exocrine pancreas: Role of enteropancreatic reflexes and cholecystikinin

Manfred V. Singer*, Elke Niebergall-Roth

Department of Medicine II (Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases), University Hospital of Heidelberg at Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, D-68167 Mannheim, Germany



BAĞIRSAK
Sekretin
Kolesistokinin
Bağırsak peptidleri

Enteroendokrin sistem ve Ekzokrin Pankreas

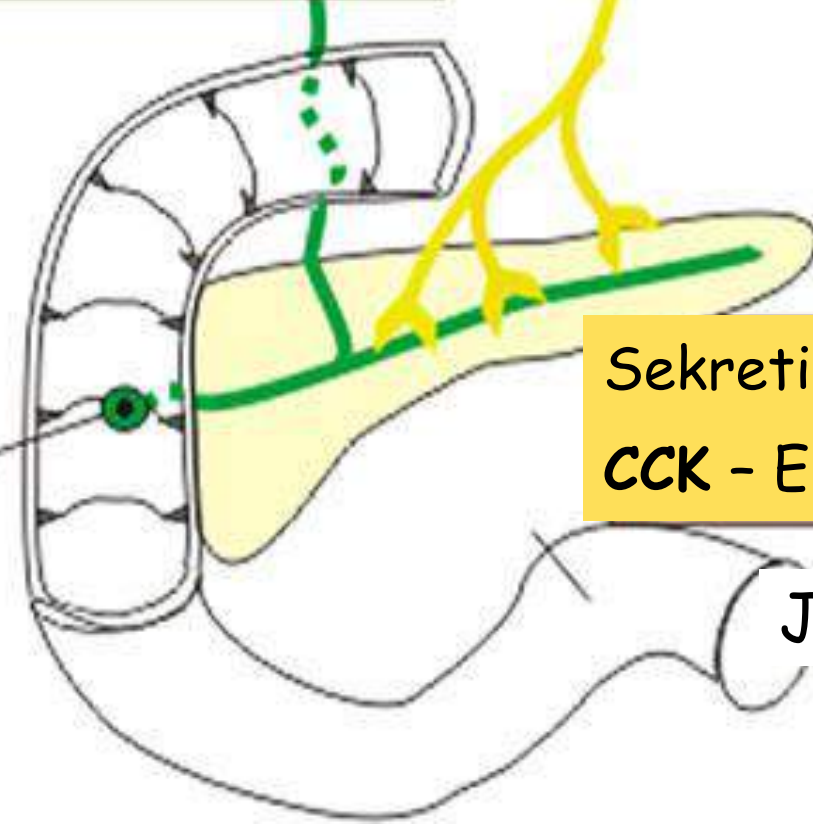
Duodenumda;
asit varlığı-**SEKRETİN**
yağ varlığı-**KOLESİSTOKİNİN**

Vagal uyarı -
pankreas enzim salınımını ↑

Oddi sfinkteri

Sekretin - Bikarbonat sekresyonunu ↑
CCK - Enzim sekresyonunu ↑

Jejunum



Gluten enteropatisinde PEY

- Tanı sonrası ilk 30 günde pankreas enzim replasman tedavisi kontrolden fazla kilo artışı

Carroccio A et al. Dig Dis Sci 1995; 40: 2555-2560

- Tedavi seyrinde (villus atrofisi kaybolunca) PEY kaybolur

Walkowiak J, Herzig KH. Eur J Clin Invest 2001; 31: 425-430

- Atrofik proksimal ince barsak mukozasından uyarıcı (öz. CCK) hormonların salınımı ↓

Maton PN et al. Gastroenterology 1985;88:391-6.

Koop I et al. Z Gastroenterol 1987;25:124-9.

- Pankreasın enzim salınımı;

- Ekzojen CCKe yanıt sağlıklı ile aynı

- Oral aminoasit verilmesi ile endojen uyarı normalin yarısından az

DiMagno EP et al. Gastroenterology 1972;63:25-32.

Schappi MG et al. Arch Dis Child 2002;86:50-3.

Carroccio A et al. Gut 1991;32:796-9.

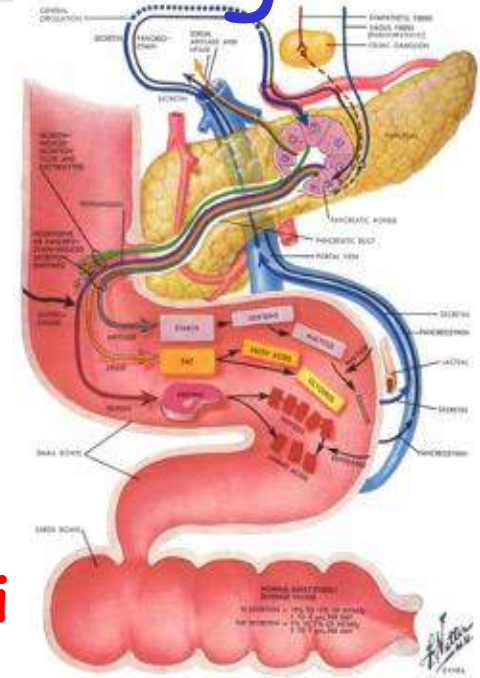
Gluten enteropatisi- Pankreas enzim yetersizliği

Primer

ENZİM YAPILAMAZ

Pankreas fonksiyonel parenkimde

- Harabiyet
- Denervasyon
- **Bağırsak peptidleri etkisi**



Pankreas enzim yetersizliği

I-Fonksiyonel parenkim kaybı

Kronik pankreatit

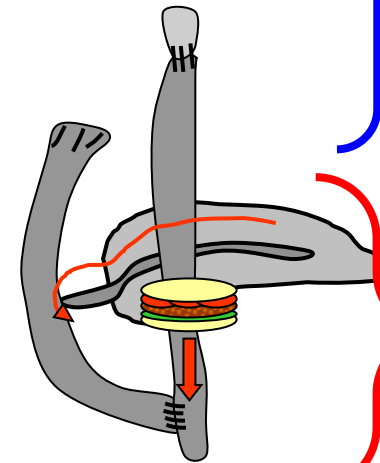
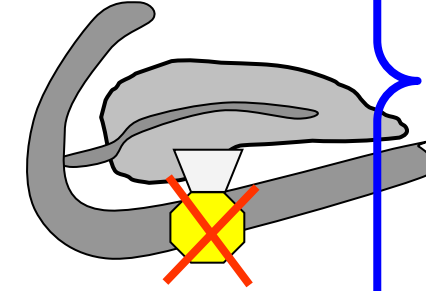
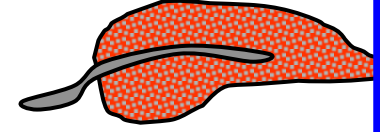
Kistik fibroz

Pankreatik rezeksiyon

II-Sağlam parenkime rağmen sekresyonda azalma

Endojen uyarı azalması (çölyak hastalığı,

III-Yemekten sonrası asenkroni



Primer

Sekonder

Ekzokrin salgı ve NÖROHUMÖRAL kontrolü

Duodenumda;
asit varlığı - SEKRETİN
yağ varlığı - KOLESİSTOKİNİN

Vagal uyarı -
pankreas enzim salınımını ↑

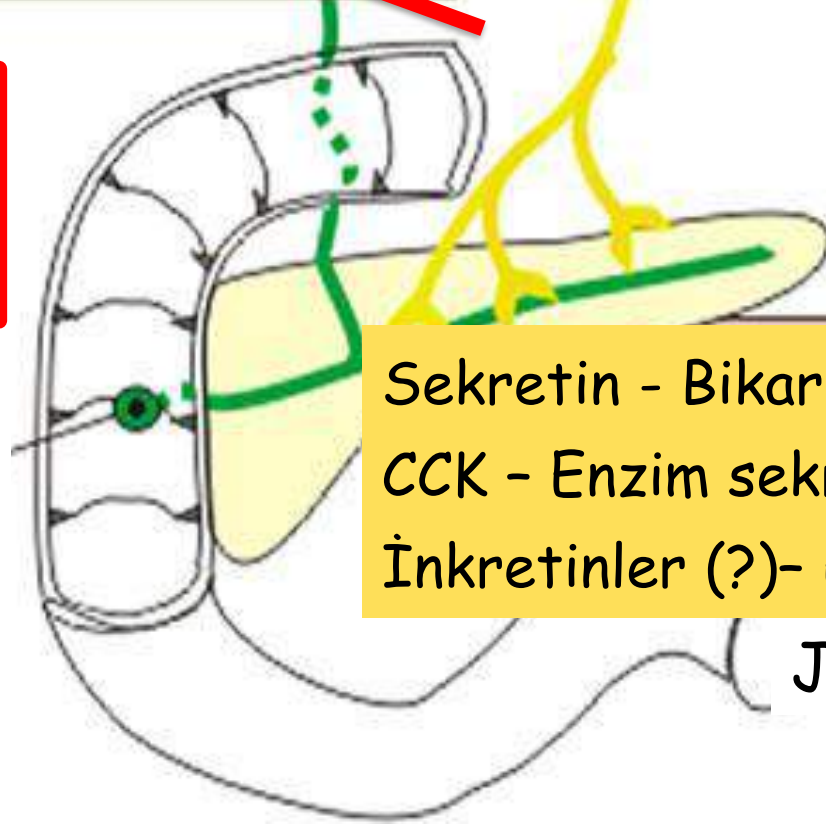
Mukoza hasta
Çölyak Hast.
.....

Vagotomi
Üst GIS cerrahi

Oddi sfinkteri

Sekretin - Bikarbonat sekresyonunu ↑
CCK - Enzim sekresyonunu ↑
İnkretinler (?) - Enzim sekresyonu ↓

Jejunum



Pankreas enzim yetersizliği

I-Fonksiyonel parenkim kaybı

Kronik pankreatit

Kistik fibroz

Pankreatik rezeksiyon

II-Sağlam parenkime rağmen sekresyonda azalma

Pankreas kanal tıkanıklığı

Endojen uyarı azalması (çölyak hastalığı,

Crohn hastalığı, **diabetes mellitus**)

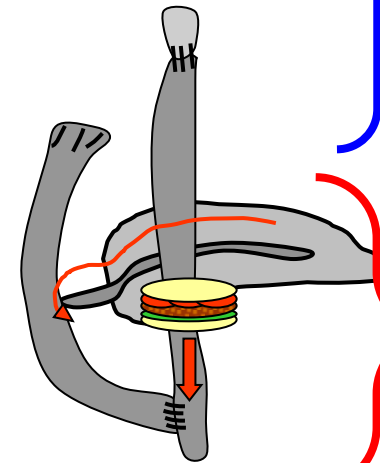
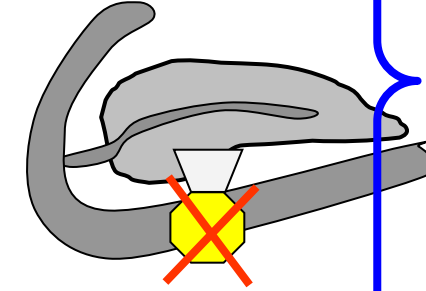
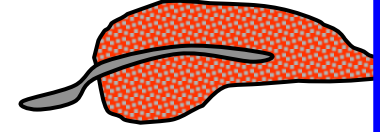
İntralüminal inaktivasyon (gastrinoma)

III-Yemekten sonrası asenkroni

Gastrik rezeksiyon

Kısa barsak sendromu

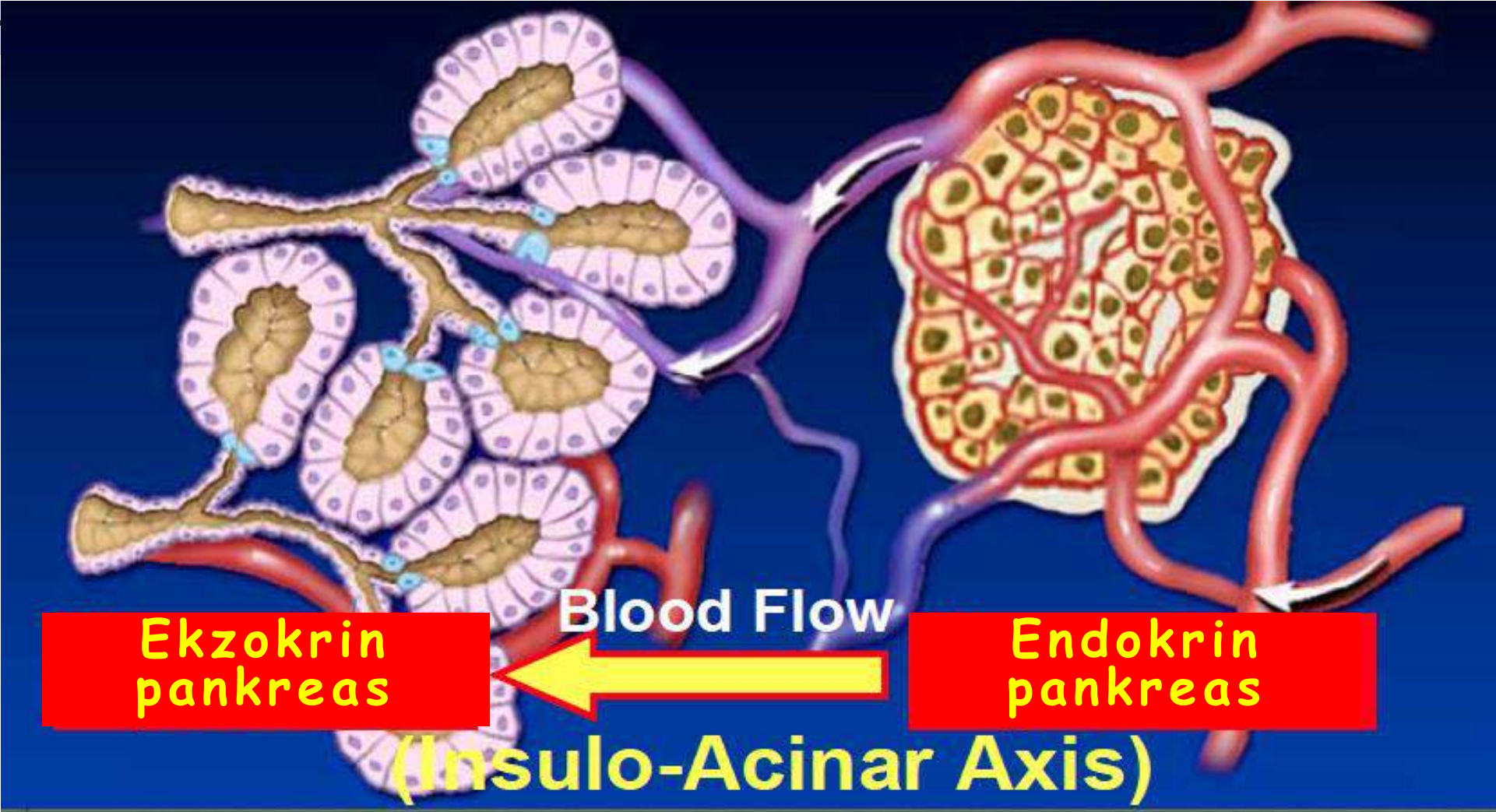
Crohn hastalığı, **diabetes mellitus**



Primer

Sekonder

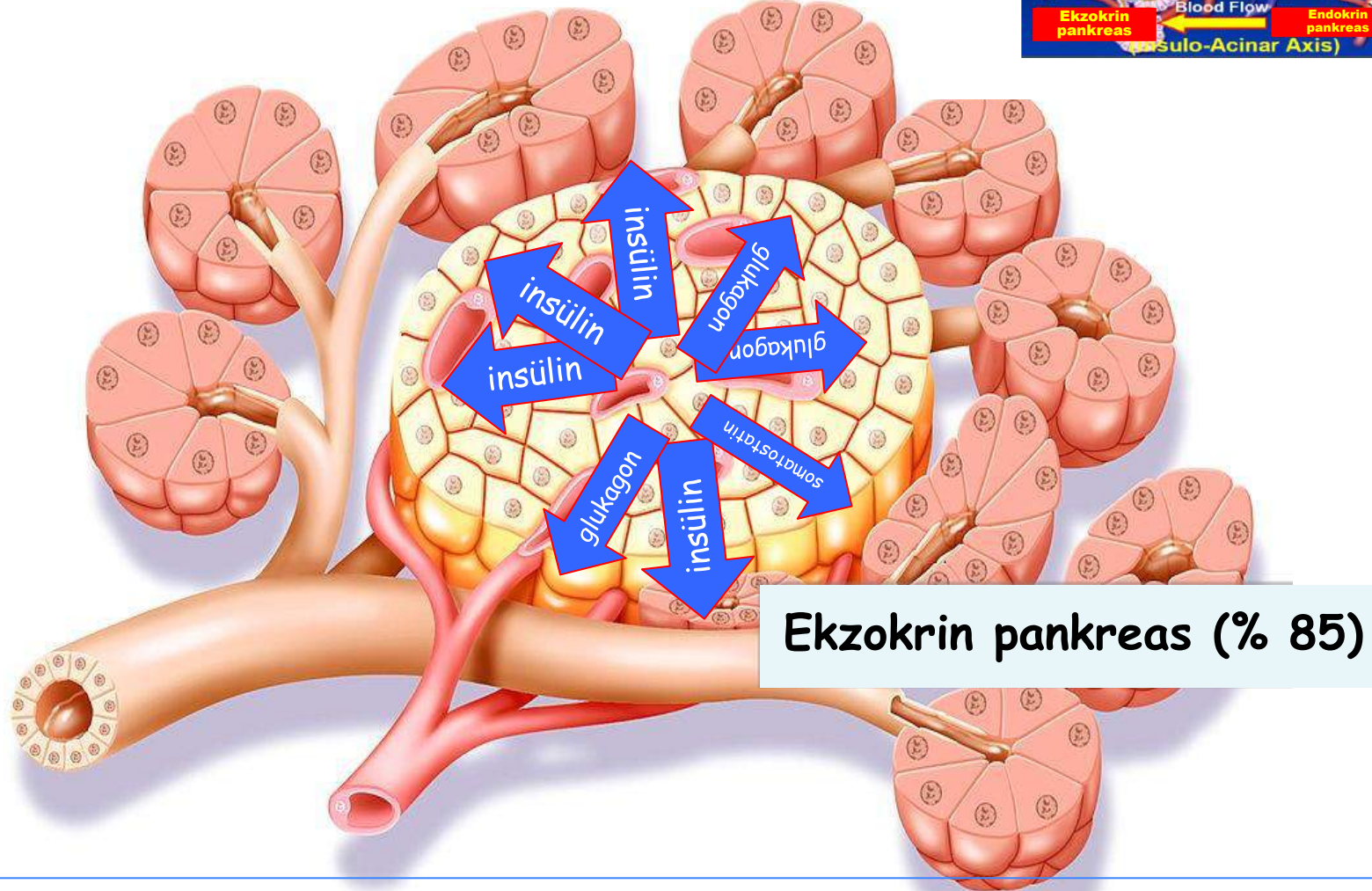
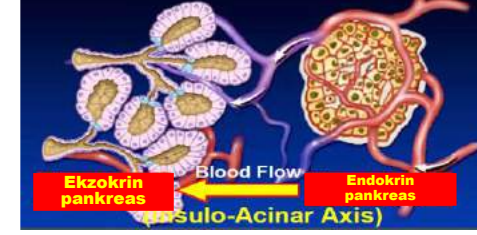
İnsulo-asiner portal sistem



Venöz akım, lobülün santralinden perifere ekzokrin pankreasa doğru

İnsulo-asiner portal sistem

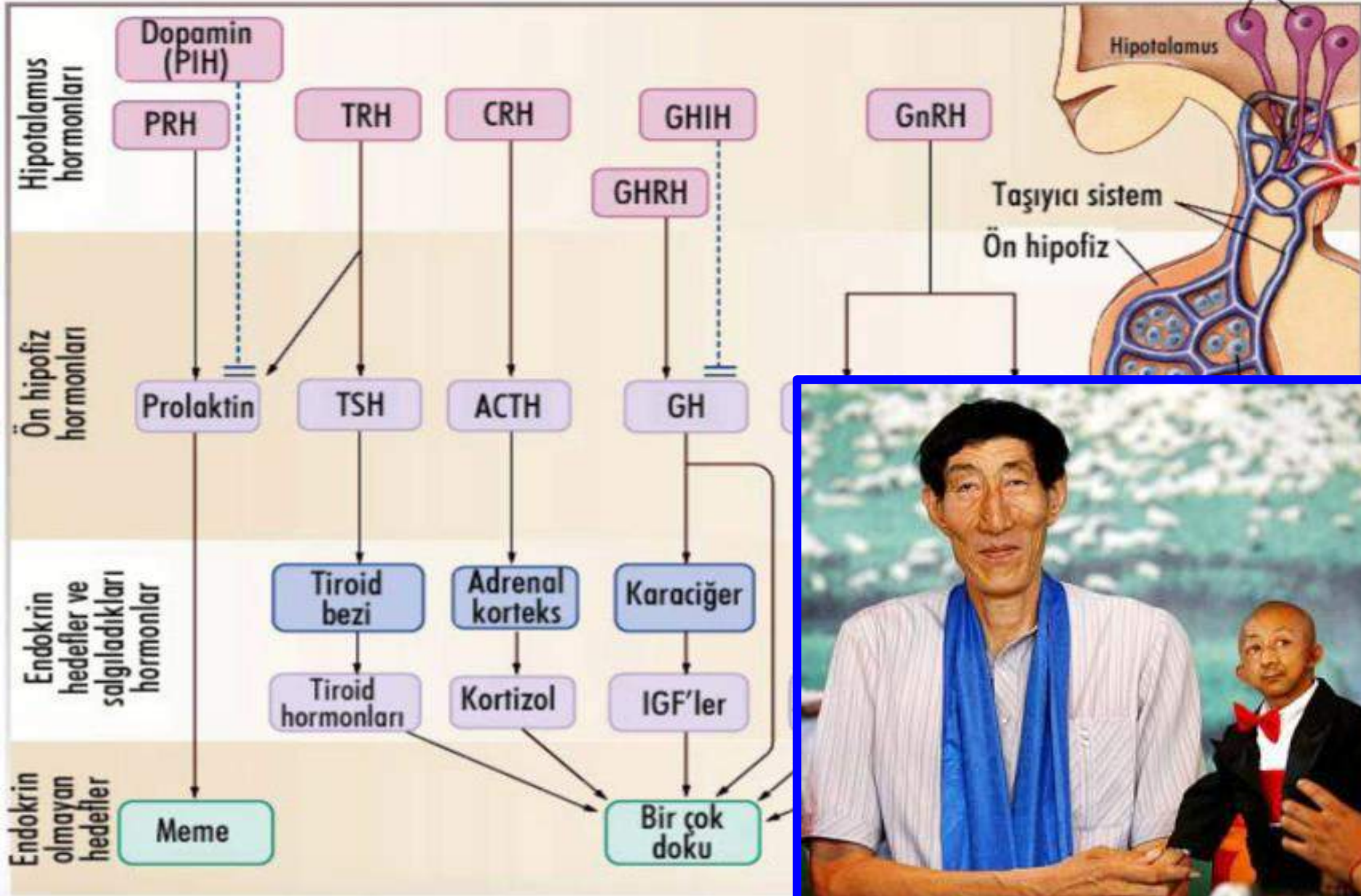
Endokrin ve Ekzokrin Pankreas
Anatomik ve Fonksiyonel İlişkilidir



Adacık hormonlarını, yoğun olarak ekzokrin pankreasa taşır

Hipotalamohipofizer portal sistem fizyolojisi

Trofik hormon salgılayan sinir hücreleri



İnsulo-asiner portal sistem

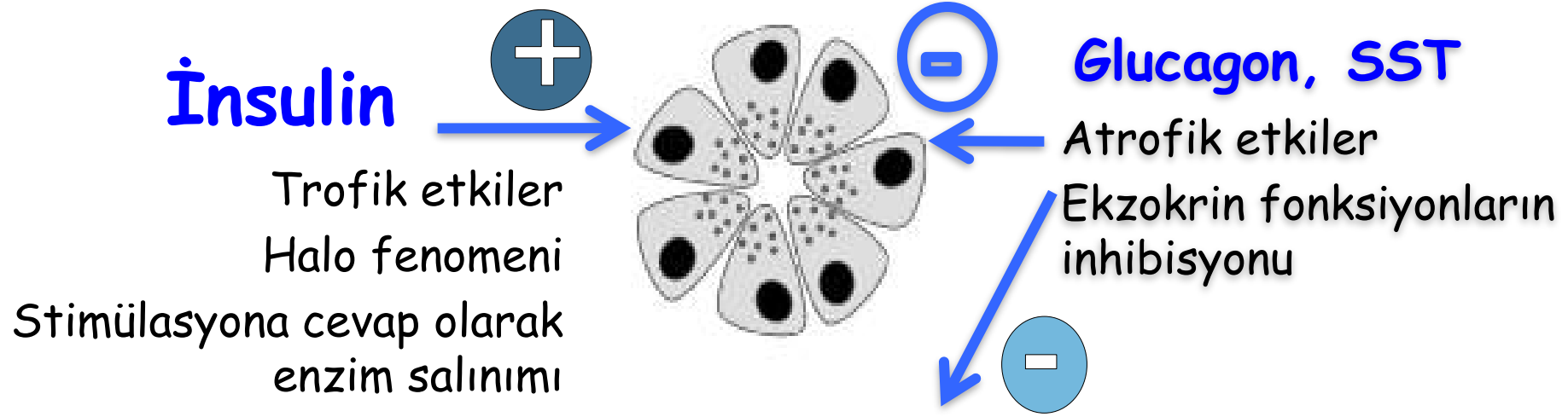


**ENDOKRİN ve EKZOKRİN PANKREAS İLİŞKİSİ;
ANATOMİK VE FONKSİYONEL**

Adacık hormonlarını, yoğun olarak ekzokrin pankreasa taşır

İnsüloasiner portal sistem fizyolojisi

Sağlıklı bireyde



Diyabetik bireyde

Diyabette PEY fizyopatolojisi

■ Tip 1 ve tip 2

- Lokal trofik hormonların yetersizliği ile atrofi
- Hiperinsülinizm ve insülin direnci asiner hücrelerde insülin reseptörlerinde "down regulation"
- Vaskülopatiyeye bağlı atrofi
- Diyabetik nöropati nedeniyle ekzokrin sekresyonda disregülasyon - enteropankreatik reflekslerde bozulma

Diyabet →→ PEY

- Otoimmunitate: beta-hücrelerine + ekzokrin doku antijenlerine karşı
- Genetik defekt nedeniyle
-

Tip 1 Diyabette insülitis

Asiner hücre - insülin ilişkisi (otopsi çalışmaları)

- Tip 1 diyabetik hastada, hastalık yaşı:
 - < 1 yıl : insülitis, insülin pozitif hücre yanındaki asiner hücrelerde insülin negatiflerden fazla zimojen granüller var
 - > 1 yıl : **asiner degranülasyon (asinuslar küçük, zimojen granüller az)**

Foulis AK, et al. The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. Diabetologia. 1986;29(5):267-74.

- Kadaverik organ vericilerinde Tip 1 diyabetiklerde, diyabetik olmayanlardan farklı olarak ekzokrin alanlarda:

- Dentritik ve T lenfosit infiltrasyonları var

Rodriguez-Calvo T, et al. Increased immune cell infiltration of the exocrine pancreas: a possible contribution to the pathogenesis of type 1 diabetes. Diabetes. 2014;63(11):3880-90.

- Nötrofilik infiltrasyon var

Valle A, et al Reduction of circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes. Diabetes. 2013;62(6):2072-7.

Neonatal diyabet - monogenik diyabet

Pancreatic pathophysiology	Protein, chromosome or gene affected	Reported prevalence	Inheritance	Features in addition to neonatal diabetes and low birth weight
Reduced β -cell function	K_{ATP} channel	50% of PNDM and 25% of TNDM	Autosomal dominant or recessive	Developmental delay and epilepsy
	Chromosome 6q24	70% of TNDM	Variable	Macroglossia and umbilical hernia
	<i>GCK</i> (recessive mutation)	6 cases of PNDM ⁷⁷⁻⁷⁹ (6 families)	Autosomal recessive	Both parents have heterozygous <i>GCK</i> -associated hyperglycemia
	<i>SLC2A2</i>	1 case of PNDM ⁸⁰ (1 family)	Autosomal dominant	Hypergalactosemia, hepatic failure
	<i>GLIS3</i>	6 cases of PNDM ^{81,82} (3 families)	Autosomal recessive	Congenital hypothyroidism, glaucoma, liver fibrosis and cystic kidney disease
Reduced pancreas mass	<i>PTF1A</i>	5 cases of PNDM ⁸³ (2 families)	Autosomal recessive	Pancreatic and cerebellar agenesis
	<i>PDX1</i>	2 cases of PNDM ^{58,84} (2 families)	Autosomal recessive	Pancreatic agenesis
	<i>HNF1B</i>	1 case of PNDM, 1 case of TNDM ^{10,65} (2 families)	Autosomal dominant	Exocrine pancreas insufficiency and renal cysts
Increased β -cell destruction	<i>EIF2AK3</i>	25 cases of PNDM ⁸⁵⁻⁸⁷ (15 families)	Autosomal recessive	Spondyloepiphyseal dysplasia, renal failure, recurrent hepatitis and mental retardation
	<i>FOXP3</i>	17 cases of PNDM ⁸⁸⁻⁹² (13 families)	X-linked	Immune dysregulation, intractable diarrhea, eczematous skin rash and elevated IgE
	<i>INS</i>	21 cases of PNDM ³¹ (16 families)	Autosomal dominant	None

Abbreviations: *EIF2AK3*, eukaryotic translation initiation factor 2- α kinase 3 gene; *FOXP3*, forkhead box P3 gene; *GCK*, glucokinase gene; *GLIS3*, GLIS family zinc finger 3 gene; *HNF1B*, *HNF1* homeobox B gene; *INS*, insulin gene; K_{ATP} channel, ATP-sensitive potassium channel; *PDX1*, pancreatic and duodenal homeobox 1 gene (previously termed *IPF1*); PNDM, permanent neonatal diabetes mellitus; *PTF1A*, pancreas specific transcription factor, 1a gene; *SLC2A2*, solute carrier family 2, member 2 gene (previously termed *GLUT2*); TNDM, transient neonatal diabetes mellitus.

Diyabette PEY fizyopatolojisi

■ Tip 1 ve tip 2

- Lokal trofik hormonların yetersizliği ile atrofi
- Hiperinsülinizm ve insülin direnci asiner hücrelerde insülin reseptörlerinde "down regulation"
- Vaskülopatiyeye bağlı atrofi
- Diyabetik nöropati nedeniyle ekzokrin sekresyonda disregülasyon - enteropankreatik reflekslerde bozulma

Diyabet →→ PEY

-
- **Otoimmunité:** beta-hücrelerine + ekzokrin doku antijenlerine karşı
 - **Genetik defekt** nedeniyle
 -

Diyabet ↔ PEY

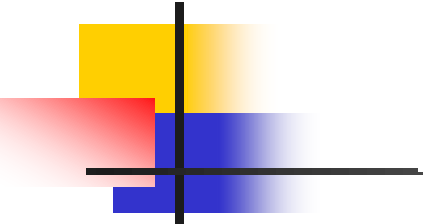
Diyabette PEY fizyopatolojisi

■ Tip 1 ve tip 2

-
-
-
-
-
-
-
-
-

■ Tip 3c DM (Pankreatojenik diyabet)

Diyabet ↔ PEY



Ewald N et al. Determinants of Exocrine Pancreatic Function as Measured by Fecal Elastase-1 Concentrations (FEC) in Patients with Diabetes Mellitus. Eur J Med Res. 2009;14:118-22.

1992 diyabetik hasta, 307 sinde fekal elastaz

Fekal elastaz, diyabet süresi ve HbA1c ile ters, C-peptid ile doğru orantılı

Diyabet tipleri	Tip-1	% 12.4
	Tip-2	% 54.4
	Tip-3	% 28.7
	Tip?	% 4.6.

CONCLUSIONS:

Exocrine insufficiency might be explained as a complication of diabetes mellitus.

However, it is more likely that type-3 diabetes is much more frequent than previously believed. Consequently the evaluation of exocrine function and morphology should be included into the clinical workup of any diabetic patient at least at the time of manifestation.

Ewald N et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). Diabetes Metab Res Rev. 2012;28:338-42.

- Alman çalışması, retrospektif
- Son 2 yılda tanı konulan 1868 diyabetik hasta
- **172 olgu (% 9.2) tip 3c**

■ 135 kronik pankreatit (% 78.5)

- 12 herediter hemokromatoz
- 14 pankreas kanseri
- 7 kistik fibroz

■ **Diyabetiklerin % 7.2 kronik pankreatit**

■ **Başlangıçta yarısı tip 2 olarak değerlendirilmiş**

REVIEW ARTICLE

Diabetes of the exocrine pancreas

Katie Wynne,^{*,†}  Benedict Devereaux^{‡,§} and Anne Dornhorst^{¶,***}

*Department of Diabetes and Endocrinology, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK, †Department of Diabetes, Women's Hospital, and ‡University of Queensland, St. Paul's Hospital, Brisbane, Australia, §Imperial College London, London, UK and ¶Imperial College London, London, UK

Key words

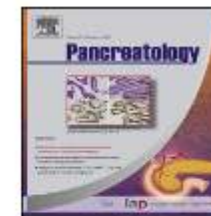
adenocarcinoma, cystic fibrosis, diabetes mellitus, hemachromatosis, pancreatitis.

Accepted for publication 19 August 2018.

Yeni tanı konulan
erişkin diyabetlerin % 1.8 Tip 3c

Diabetes of the exocrine pancreas (DEP) is a form of diabetes that occurs due to pancreatic disease. It is far more common than has been previously considered, with a recent study showing 1.8% of adults with new-onset diabetes should have been classified as DEP. The majority is misdiagnosed as type 2 diabetes mellitus (T2DM).

- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri



Original article

Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus



Miroslav Vujasinovic^{a,*}, Jelka Zaletel^b, Bojan Tepes^c, Betka Popic^a, Jana Makuc^a, Metka Epsek Lenart^a, Marjana Predikaka^a, Sasa Rudolf^d

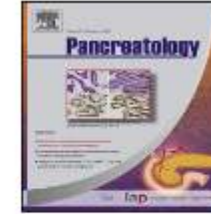
^aDepartment of Internal Medicine, Slovenj Gradec General Hospital, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec, Slovenia

^bDepartment of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, University Medical Centre, Ljubljana, Zaloska 7, 1000 Ljubljana, Slovenia

^cAbukus Medico Diagnostic Centre Rogaska, Prvomajska 29A, 3250 Rogaska Slatina, Slovenia

^dDepartment of Radiology, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenia

- > 5 yıllık diyabetik 150 olguda, 8 EPY - % 5.4
- 50 Tip 1 DM % 6 (3 olgu)
- 100 Tip 2 DM- 50 insülin kullanan % 10 (5 olgu)
- 50 insülin kullanmayan % 0



Original article

Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus



Miroslav Vujasinovic^{a,*}, Jelka Zaletel^b, Bojan Tepes^c, Betka Popic^a, Jana Makuc^a, Metka Epsek Lenart^a, Marjana Predikaka^a, Sasa Rudolf^d

^aDepartment of Internal Medicine, Slovenj Gradec General Hospital, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec, Slovenia

^bDepartment of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, University Medical Centre, Ljubljana, Zaloska 7, 1000 Ljubljana, Slovenia

^cAbukus Medico Diagnostic Centre Rogaska, Prvomajska 29A, 3250 Rogaska Slatina, Slovenia

^dDepartment of Radiology, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenia

- **8 PEYli olgunun MR/MRCPsinde morfolojik değişiklikler;**
 - 5' inde VAR ... **Tip 3c**
 - Tip 1 3 olgu
 - Tip 2 (insülin) 2 olgu
 - 3' ünde YOK ...

Ekzokrin salgı ve NÖROHUMÖRAL kontrolü

Duodenumda;
asit varlığı - SEKRETİN
yağ varlığı - KOLELİSTOKİNİN

Vagal uyarı -
pankreas enzim salınımını ↑

Mukoza hasta
Çölyak Hast.
.....

Vagotomi
Üst GIS cerrahi

Sekretin - Bikarbonat sekresyonunu ↑
CCK - Enzim sekresyonunu ↑
İnkretinler (?) - Enzim sekresyonu ↓

Jejunum



Diyabet

Diyabette PEY fizyopatolojisi

■ Tip 1 ve tip 2

■ Lokal trofik bozukluklar

■ Hiperinsülin

■ Vaskülopati

■ Diyabetik nöropati nedeniyle ekzokrin sekresyonda disregülasyon - enteropankreatik reflekslerde bozulma

DIYABETİK EKZOKRİN PANKREATOPATİ

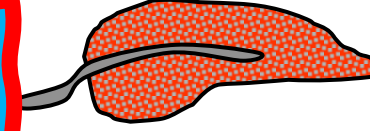
Mohapatra S et al. Pancreas 2016;45:1104-10

Pankreas enzim yetersizliği - Diyabet

I-Fonksiyonel parenkim kaybı

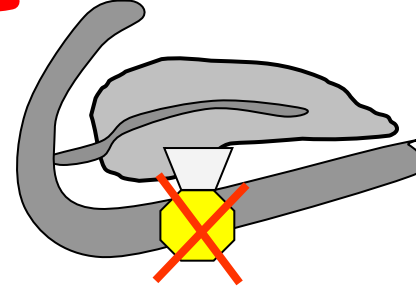
Kronik Pan
Kistik fibro
Pankreatik

**Kronik pankreatit >%80
Tip3c Diyabetes Mellitus**



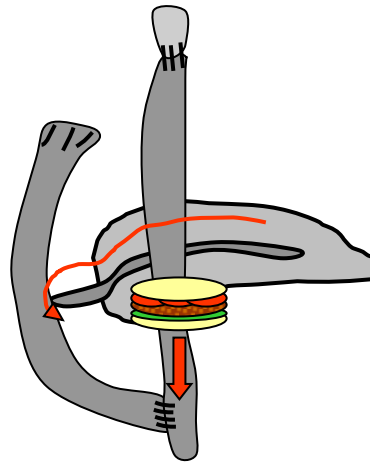
II-Sağlam parenkime rağmen

Pankreas kanal tıkanıklığı (Pankreas kanseri)
Endojen uyarı azalması (çöliak hastalığı,
Crohn hastalığı,) sekresyonda azalma
İntralüminal inaktivasyon (gastrinoma)



III-Yemekten sonrası asenkroni

Gastrik rezeksiyon
Kısa barsak sendromu
Crohn hastalığı, diabetes mellitus



Primer

Sekonder

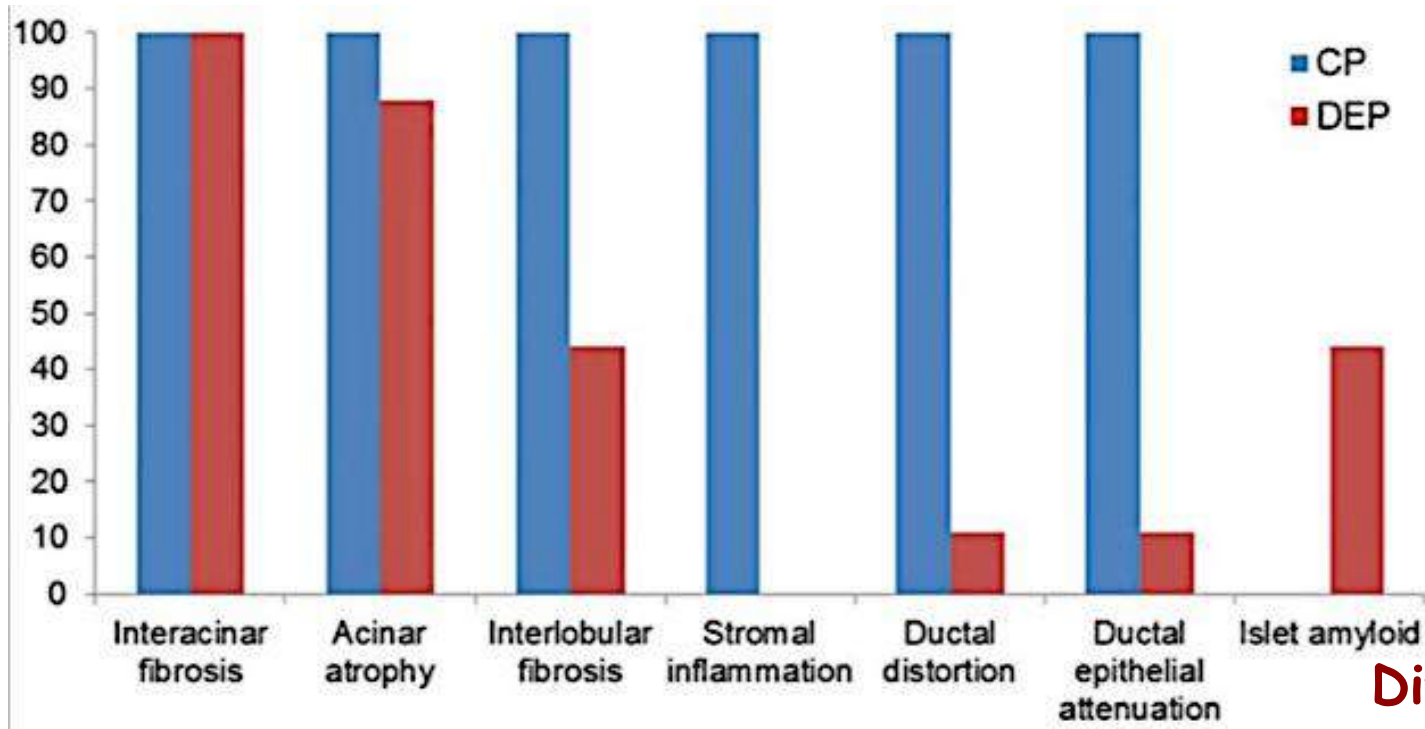
- Diyabette görülen Pankreas Ekzokrin Yetersizliği
 - Kronik Pankreatit (atlanmış tanı) - Tip3c Diyabet
 - Diyabetik Ekzokrin Pankreatopati (DEP)
 -



Exocrine Pancreatopathy (EP) Associated With Diabetes Mellitus (DM) Is Histologically Distinct From Chronic Pancreatitis (CP): An International Multi-Reader Blinded Study

Shounak Majumder, Lizhi Zhang, Nissy Philip, Raghuwansh Sah, Sonmoon Mohapatra, Giuseppe Zamboni, Kenji Notohara, Vikram Deshpande, Volkan N. Adsay, Yoh Zen, Thomas Smyrk, Suresh Chari

Kronik pankreatit



Diyabetik ekzokrin pankreatopati

DIYABETİK EKZOKRİN PANKREATOPATİ

Diabetes Mellitus Is Associated With an Exocrine Pancreatopathy

Conclusions From a Review of Literature

Sonmoon Mohapatra, MD,* Shounak Majumder, MD,† Thomas C. Smyrk, MD,‡ Lizhi Zhang, MD,‡
Aleksy Matveyenko, PhD,§ Yogish C. Kudva, MD,|| and Suresh T. Chari, MD†

Author (Year)	Pancreatic Volume, mL			Volume/Size* (Percentage Decrease vs Controls)	P, Controls vs Type 1 DM/Type 2 DM
	Type 1	Type 2	Controls		
Bilgin et al ²⁶ (2009)	—	—	—	4*	<0.0001/—
Williams et al ²⁴ (2007)	52.4 ± 17.1	—	101 ± 19.5	48	<0.001/—
Sequeiros et al ²³ (2010)	52.5	—	104.8	—	<0.001/—
Williams et al ²² (2012)	91.9 ± 6.4	—	121.3 ± 6.5	26	0.003/—
Burute et al ²⁵ (2014)	—	72.7 ± 20.7	89.6 ± 22.7	—	—/<0.001
Goda et al ¹⁹ (2001)	45.2 ± 19.5	68.7 ± 18.8	71.5 ± 18.7	20	<0.001/NS
Saisho et al ²⁰ (2007)	—	70.0 ± 26.5	74.9 ± 27.0	7	—/<0.05
Philippe et al ²¹ (2011)	—	42	—	—	—

DIYABETTE (TİP 1/2) PANKREAS KONTROLLERDEN DAHA KÜÇÜK

NS indicates not significant.

Pancreas 2016;45:1104-10

Histolojik değişiklikler

- İnterasiner fibroz
- İnterlobuler fibroz
- Periduktuler fibroz
- Asiner atrofi
- İnflamasyon
- Lipomatoz
- Arteriyoskleroz

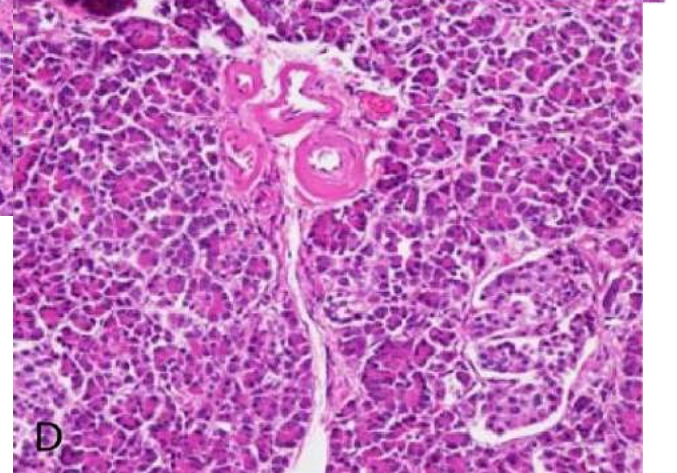
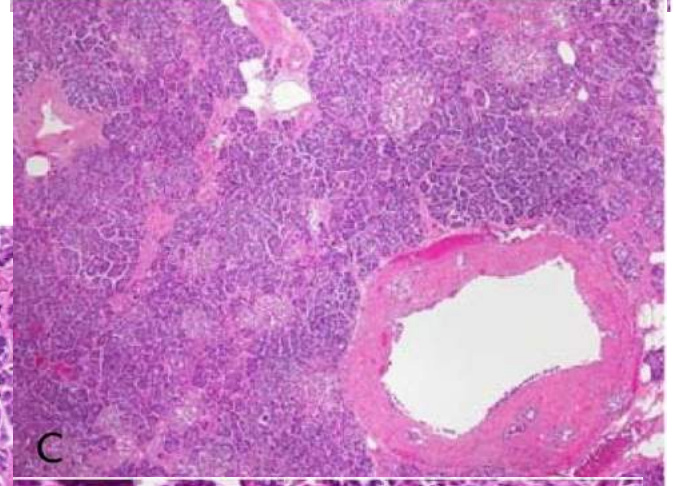
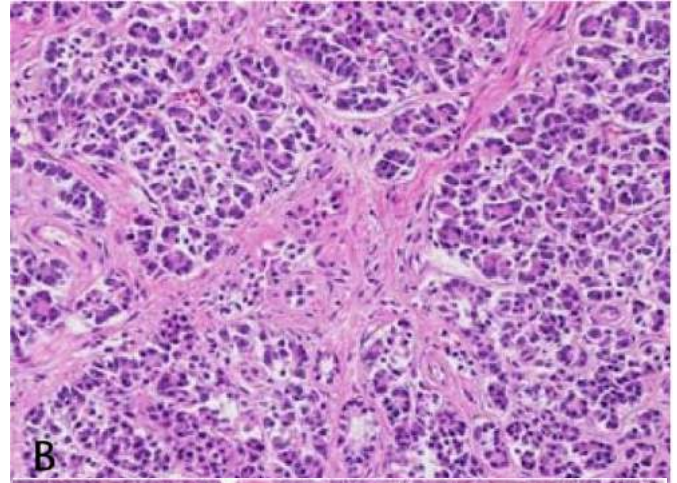
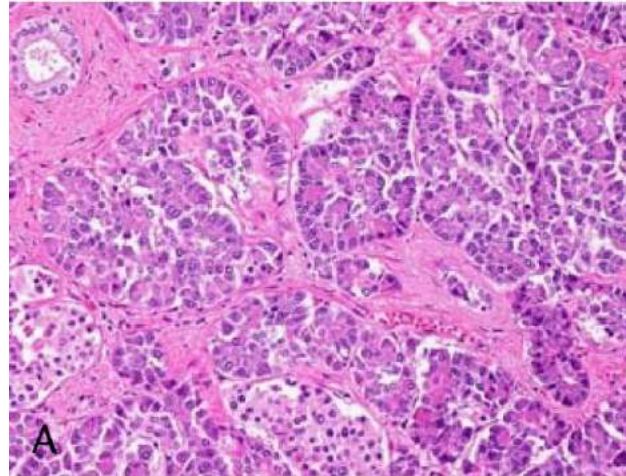


FIGURE 2. A and B, Interacinar fibrosis without inflammation (200 \times) in type 2 DM. A small normal duct is present in the upper left corner of A. C, Large duct at lower right has denuded epithelium (likely artifact), but where intact, the epithelium and pancreatic duct glands are normal (40 \times). D, Vasculopathy: small artery branches with wall thickened by amorphous pink material (200 \times). **Editor's note:** A color image accompanies the online version of this article.

Diabetes Mellitus Is Associated With an Exocrine Pancreatopathy

Conclusions From a Review of Literature

Sonmoon Mohapatra, MD,* Shounak Majumder, MD,† Thomas C. Smyrk, MD,‡ Lizhi Zhang, MD,‡
Aleksy Matveyenko, PhD,§ Yooish C. Kwon MD|| and Suresh T. Chari MD†

Histologic Features,* N (%)	Lazarus and Volk ²⁹ (1961)		
	Maturity-Onset DM (n = 50)	Controls (n = 50)	P
Interacinar fibrosis	15 (30)	8 (16)	0.09
Interlobular fibrosis	19 (38)	4 (8)	0.0003
Periductular fibrosis	—	—	
Acinar atrophy	24 (48)	12 (24)	0.001
Inflammation	†	†	
Lipomatosis	25 (50)	20 (40)	NS
Arteriosclerosis	11 (22)	4 (8)	0.05

Age range (years) for cases/controls: Kim et al,²⁸ 12–85/not stated; Lazarus and Volk,²⁹ 40–85/matched for age and sex.

*Both studies graded features as mild, moderate, and severe (1+ to 3+): data shown are prevalence of moderate or higher.

†Reported as found in “some,” equally in diabetic and nondiabetic pancreases.

DIYABETİK EKZOKRİN PANKREATOPATI

Diabetes Mellitus Is Associated With an Exocrine Pancreatopathy

Conclusions From a Review of Literature

Sonmoon Mohapatra, MD,* Shounak Majumder, MD,† Thomas C. Smyrk, MD,‡ Lizhi Zhang, MD,‡
Aleksy Matveyenko, PhD,§ Yogish C. Kudva, MD,|| and Suresh T. Chari, MD†

Pancreas 2016;45:1104-10

TABLE 3. Pooled Analysis of Studies of FE1 in DM

Type of Subjects (No. Studies)	Total No. Subjects Evaluated for Decreased FE1 (<200/<100 µg/g)	Percentage of Subjects With Decreased FE1 (<200/<100 µg/g)	<i>P</i> ,* DM vs Control
Type 1 DM (14)	1178/1566	39%/20%	<0.001
Type 2 DM (7)	1938/1928	28%/14%	<0.001
Controls (6)	940/940	13%/3%	—

Total excludes studies by Nunes et al⁷ (no DM subtypes), Ewald et al⁵ (percentage for <200 µg/g not available), Mahn et al,¹⁶ Laass et al,⁶ and Vesterhus et al¹⁴ (percentage for <100 µg/g unavailable).

**P* values for types 1 and 2 DM versus controls are <0.00001 and <0.00001 for <200 and <100 µg/g, respectively.



A CROSS SECTIONAL STUDY TO ASSESS THE PREVALENCE OF PANCREATIC EXOCRINE INSUFFICIENCY AMONG DIABETES MELLITUS PATIENTS IN TURKEY

Kadir Demir¹, Cetin Karaca¹, Emel Ahishali², Metban Mastanzade³, Nurdan Gul⁴, Fulya Turker¹, Selda Celik⁴, Filiz Akyuz¹, Fatih Besisik¹, Kubilay Karsidag⁴

¹Gastroenterology Department, Istanbul University Medical School, ²Gastroenterology Department, Dr. Lutfi Kirdar Kartal Training and Research Hospital, ³Internal Medicine Department, ⁴Endocrinology Department, Istanbul University Medical School, Istanbul, Turkey

- 216 hasta, > 18 yaş, en az > 5 yıl izlenen
 - İstanbul Ün, Tıp Fakültesi ve Kartal E.A. Hastanesi
 - Tip 1 : 70 hasta
 - Tip 2 : 146 hasta
-
- PEY prevalansı
 - PEY gelişimi ile yaş, cinsiyet, diyabet süresi ve diyabet komplikasyonları (vaskülopati, retinopati, nefropati, nöropati..) ile arasında ilişki varlığını irdelendi.
-
- Fekal elastaz 1 düzeyi ≥ 200 $\mu\text{g/g}$ ise normal, ≥ 100 - < 200 $\mu\text{g/g}$ hafif, < 100 $\mu\text{g/g}$ ağır PEY olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR - PEY prevalansı

Fekal elastaz 1	$\geq 200 \mu\text{g/g}$ N (%)	$< 200 \mu\text{g/g}$ N (%)	$\geq 100 - < 200 \mu\text{g/g}$ N (%)	$< 100 \mu\text{g/g}$ N (%)
-----------------	-----------------------------------	--------------------------------	---	--------------------------------

YANI; 5 yıldan daha uzun tanılı

Tip 1 diyabetli 6-7 hastanın en az birinde

Tip 2 diyabetli 7-8 hastanın en az birinde PEY mevcut.

Tip 2 diyabette kötü glisemik kontrol ve PEY

- Tip 2 diyabetli 101 hasta, fekal elastaz 1
- % 16.8 (17 hasta) PEY saptanmış
- HbA1c >7 (grup A, 52 hasta) veya < 7 (grup B, 42 hasta)
- Fekal elastaz grup A'da daha düşük
 - $385.9 \pm 171.1 \mu\text{g/g}$, vs. $454.6 \pm 147.3 \mu\text{g/g}$, $p = 0.038$
- Pankreas büyüklüğü farklı değil

Glisemik kontrol - PEY

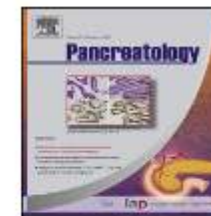
	Tip1 DM (n=56)			Tip 2 DM (n=98)			Total (n=154)		
	HbA1c <7.0%	HbA1c ≥7.0%	p	HbA1c <7.0%	HbA1c ≥7.0%	p	HbA1c <7.0%	HbA1c ≥7.0%	p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
PEY VAR	2 (18.2)	9 (81.8)	1.00	9 (45.0)	11 (55.0)	0.19	11 (35.5)	20 (64.5)	0.342
PEY YOK	12 (20.3)	47 (79.7)		38 (30.4)	87 (69.6)		50 (27.2)	134 (72.8)	

Ewald N et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). Diabetes Metab Res Rev. 2012;28:338-42.

- Alman çalışması, retrospektif
- Son 2 yılda tanı konulan 1868 diyabetik hasta
- **172 olgu (% 9.2) tip 3c**

- **135 kronik pankreatit (% 78.5)**
 - 12 herediter hemokromatoz
 - 14 pankreas kanseri
 - 7 kistik fibroz

- **Diyabetiklerin % 7.2 kronik pankreatit**
- **Başlangıçta yarısı tip 2 olarak değerlendirilmiş**



Original article

Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus



Miroslav Vujasinovic^{a,*}, Jelka Zaletel^b, Bojan Tepes^c, Betka Popic^a, Jana Makuc^a, Metka Epsek Lenart^a, Marjana Predikaka^a, Sasa Rudolf^d

^aDepartment of Internal Medicine, Slovenj Gradec General Hospital, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec, Slovenia

^bDepartment of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, University Medical Centre, Ljubljana, Zaloska 7, 1000 Ljubljana, Slovenia

^cAbukus Medico Diagnostic Centre Rogaska, Prvomajska 29A, 3250 Rogaska Slatina, Slovenia

^dDepartment of Radiology, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenia

- > 5 yıllık diyabetik 150 olguda, 8 EPY - % 5.4
- 50 Tip 1 DM % 6 (3 olgu)
- 100 Tip 2 DM- 50 insülin kullanan % 10 (5 olgu)
- 50 insülin kullanmayan % 0

İnsülin kullanılan Tip 2 - PEY

		PEY	YOK	PEY	VAR	
		N	%	N	%	p
Tip 2	İnsülin YOK (64 olgu)	59	92.2	5	7.8	0.068
Tip 2	İnsülin VAR (82 olgu)	67	81.7	15	18.3	

İnsülin gereksinimi duyan tip 2 diyabetlilerde;

PEY prevalansı **% 18.3 vs % 7.8 p=0.068**

Komplikasyonlu Tip 1 - PEY

- Nöropati, retinopati, nefropati, kardiyovasküler
- Diyabetik ayak, serebrovasküler

En az bir komplikasyonu (N)	$\geq 200 \mu\text{g/g}$ N (%)	$< 200 \mu\text{g/g}$ N (%)	p
YOK (50)	45 (% 90)	5 (% 10)	0.038
VAR (20)	14 (% 70)	6 (30)	
Total (70)	59 (% 84.3)	11 (% 15.7)	



Özetle

- Diyabet seyrinde PEY:
 - Tanınmamış primer pankreas hastalığı (Tip3c DM)
 - Diyabetik ekzokrin pankreatopati nedeniyle gözlenebilir.
- PEY prevalansı Tip 1 > tip 2 (5 yıllık DMde \approx % 5-15)
- **Diyabetik ekzokrin pankreatopati (DEP)**
 - Glisemi kontrolünde insülin kullanılan Tip 2 lilerde
 - Organ komplikasyonu gelişen Tip 1 lilerde daha sık

Olgu-1

16.11.2012

DT, K, 29 yaşında, İstanbul doğumlu, halen İstanbul'da yaşıyor

Yakınması : İshal

Öyküsü :

26 yıldır diyabetik, insülin kullanıyor,

2 yıldır nörojenik mesane sorunu mevcut.

Dışkısı hep yumuşak ve şekilsiz.

Sık sık ishal atakları oluyor (2-3 kez bol sulu, fekal inkontinans ile birlikte).

Sosyal yaşantısını olumsuz etkilemekte.

İşte çalışmıyor. Defalarca doktora başvurusu var.....



Olgu - 1

- **Ön tanı:** Nörojenik bağırsak (İntestinal hipomotilite)
İnce bağırsakta bakteriyel aşırı gelişim
Gluten enteropatisi
- Ciprofloksasin + metronidazol
- Metoklopramid

Laboratuvar

HbA1C : % 11.4

WBC : 13100 /mm³

Hb /Hct: 11.5/ 35.9

PLT : 433.000 /mm³

Glikoz :108 mg/dL

BUN : 24 mg/dL

Kreatinin :1.1 mg/dL

AST : 35 IU/L

ALT : 23 IU/L

ALP :130 IU/L

GGT : 15 IU/L

B12 : 571

Kalsiyum : 9.7 mg/dL

Fosfor : 4.2 mg/dL

Albumin : 3.5 g/dL

Gaita tetkiki :

eritrosit, lökosit ?

Nötral yağ BOL VAR

Yağ asidi BOL VAR

Ayakta direkt batın RG si

Özellik YOK



Olgu

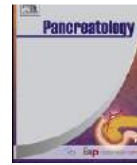
İzlem

- Gerekli laboratuvar tetkikleri yapıldı, çöliak hastalığı (gluten enteropatisi) yok
- Kreon 25. 000 Ü yemekle beraber
- Rabeprazol 20 mg kahvaltıdan 30 dak önce

İzlem - Olgu 1

- 24.11.2012 : Daha iyi, dışkı katılaşmış.
- 11.1.2013 : Dışkı şekilli, iş buldu, çalışıyor
Gastroskopi: gastroözofageal reflü, gastrik boşalıda gecikme, eritematöz gastrit
- 25.1.2013 : Hayatından memnun, dışkı şekilli, dışkı kaçırmama yok
- 20.12.2013: Son vizitinde halen tedaviye devam, sorun yok - replasman altında **fekal elastaz 159 µg/g**

... tedaviye devam

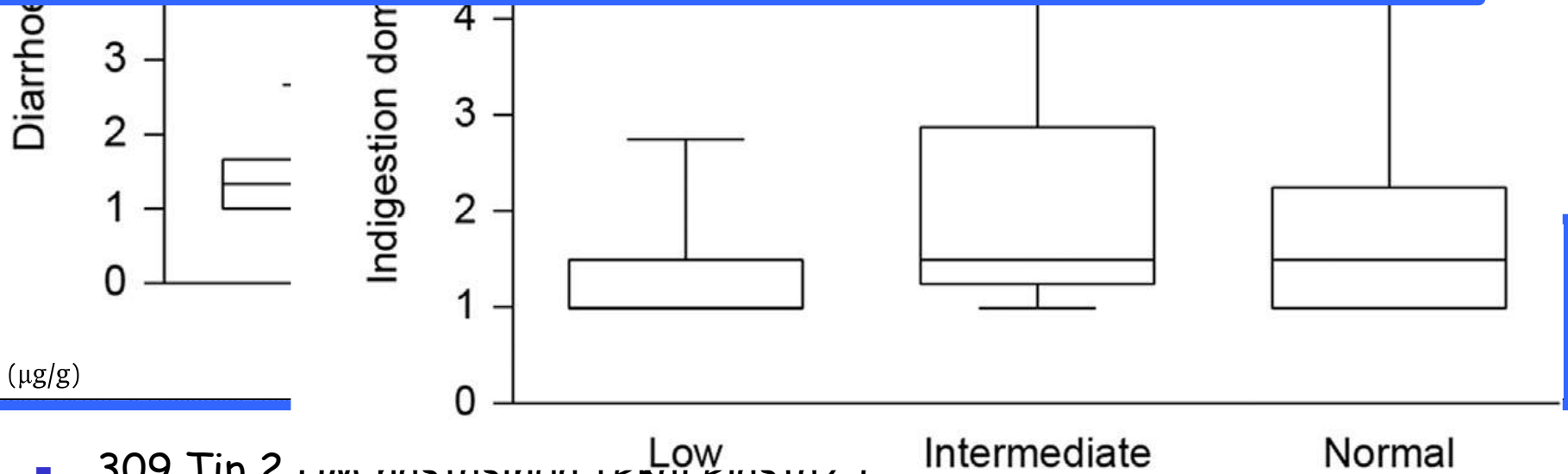


A

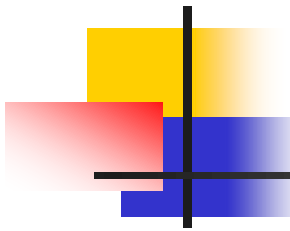
The present study had several novel findings. First, low or undetectable FE-1 levels in a population of patients with type 2 diabetes were not associated with typical malabsorption symptoms.

KLİNİK BULGULARDA ANLAMLI FARKLILIK YOK

Improvement in
diabetes
Björk
a Sahin
b Astor
V
A
S
V
BMI (kg/m²)
Waist circumference (cm)
Nicotine (mg/day)
Alcohol (g/day)
Diabetes
Diabetes
HbA_{1c} (%)
FE-1^a (µg/g)



- 309 Tip 2 DM hastalarında FE-1 düzeyleri
- < 200 µg/g % 10
- < 100 µg/g % 4.9



Serum/plasma analyte	Low FE-1 (n = 15)	Intermediate FE-1 (n = 16)	Normal FE-1 (n = 278)	Linear regression FE-1, 15–500 µg/g ^a
EPA (µg/ml)	25.7 (19.0) 18.7 (6.4–63.6)**	42.5 (17.6) 40.4 (10.2–69.5)	39.2 (25.9) 36.1 (3.7–201.3)	r = 0.02 β = 0.0047 (–0.021, 0.031) p = 0.72
DHA (µg/ml)	80.9 (23.7) 79.1 (45.5–128.5)	95.8 (24.6) 102.3 (45.7–139.5)	101.3 (44.6) 91.8 (29.6–314.5)	r = 0.05 β = 0.017 (–0.025, 0.059) p = 0.42
Triglycerides (mmol/l)	2.07 (0.63) 2.05 (1.24–3.66)	1.68 (0.57) 1.63 (0.97–3.24)	2.00 (1.16) 1.67 (0.44–8.54)	r = 0.10 ^b β = 0.0009 (–0.0003, 0.0021) p = 0.15
Cholesterol (mmol/l)	4.43 (0.82) 4.33 (3.26–5.93)	4.46 (0.87) 4.39 (3.18–6.54)	4.69 (1.14) 4.52 (2.41–9.27)	r = 0.08 ^b β = 0.0008 (–0.0005, 0.002) p = 0.22
<u>Amylase (µkat/l)</u>	0.85 (0.21) 0.78 (0.60–1.30)	0.95 (0.30) 0.92 (0.57–1.65)	1.03 (0.56) 0.95 (0.27–6.40)	r = 0.18 ^b β = 0.0009 (0.0002, 0.0015) p = 0.007
<u>Lipase (U/l)</u>	36.9 (26.3) 30.0 (9.0–115.0)*	37.2 (16.0) 35.5 (19.0–87.0)*	61.6 (108.7) 45.0 (8.0–1702.0)	r = 0.17 ^b β = 0.17 (0.037, 0.3) p = 0.012
<u>25-Hydroxy vitamin D (nmol/l)</u>	50.1 (27.9) 40.0 (25.0–126.0)*	54.5 (17.5) 53.0 (32.0–86.0)	63.7 (26.6) 59.5 (13.0–152.0)	r = 0.21 ^b β = 0.048 (0.019, 0.078) p = 0.001
Vitamin K (nmol/l)	1.78 (2.72) 0.80 (0.24–9.79)	0.87 (0.61) 0.62 (0.29–1.98)	1.16 (1.20) 0.73 (0.00–9.19) ^c	r = –0.05 ^b β = –0.0003 (–0.002, 0.001) p = 0.65
Mg ²⁺ (mmol/l)	0.73 (0.09) 0.74 (0.59–0.86)	0.72 (0.07) 0.72 (0.58–0.87)	0.74 (0.08) 0.75 (0.48–0.94)	r = 0.05 ^b β = 0.00002 (–0.00007, 0.0001) p = 0.66
Retinol-binding protein (mg/l)	53.9 (15.7) 56.1 (31.1–92.0)	47.3 (8.0) 46.0 (31.9–67.0)	54.0 (14.8) 52.1 (0.9–147.9) ^d	r = 0.09 β = 0.0098 (–0.0055, 0.025) p = 0.21
CK-18 M30 (U/l)	349 (182) 292 (159–899)	267 (105) 235 (123–494)	422 (388) 305 (90–2679)	r = 0.06 ^b β = 0.171 (–0.22, 0.56) p = 0.39
<u>Albumin (g/l)</u>	45.3 (2.09) 46.0 (40.0–49.0)	44.9 (2.82) 45.5 (39.0–51.0)	45.6 (2.56) 45.0 (38.0–54.0)	r = 0.15 ^b β = 0.0031 (0.00035, 0.0059) p = 0.03
<u>Prealbumin (mg/l)</u>	267 (60) 263 (184–410)	254 (26) 259 (208–296)	273 (51) 271 (137–518)	r = 0.12 ^b β = 0.049 (–0.0063, 0.01) p = 0.08

Values are given as mean (SD) in the first row and median (minimum–maximum) in the second row for each analyte. Linear regression FE-1, 15–500 µg/g, is presented as the r value, β coefficient, and 95% CI and p value. CK-18: cytokeratin-18, DHA: docosahexaenoic acid, EPA: eicosapentaenoic acid, FE-1: faecal elastase-1. *p < 0.05 vs. the normal FE-1 group, **p < 0.05 vs. the intermediate FE-1 group, Kruskal–Wallis rank sum test followed by Wilcoxon paired rank sum test. ^a n = 226, patients with FE-1 concentrations ≥500 µg/g in one sample or two samples (n = 83) were not included in the analysis. ^b Values were also log-transformed, but this did not result in a major change in the results of the analysis. The results of the non-transformed data are presented. ^c n = 257. ^d n = 264.

Gastrointestinal symptoms and pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and type 2 diabetes

Michael H Cummings¹

Consultant Physician, Diabetes and Endocrinology

Abstract

Our review of clinical practice demonstrates that gastrointestinal (GI) symptoms were

Abstract

Our review of clinical practice demonstrates that gastrointestinal (GI) symptoms were common in patients with type 1 and type 2 diabetes seen within our diabetes service. In those patients who are symptomatic, we observed that 42% had low faecal elastase 1 levels consistent with the diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency (PEI). The presence of steatorrhoea and weight loss alone were insufficient to screen for PEI, and other GI symptoms (such as diarrhoea, abdominal cramps/pain and bloating) need to be additionally sought.

Copyright © 2015 John Wiley & Sons.

Practical Diabetes 2015; 32(2): 54–58

in diabetes), or other common GI related complaints such as irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease.

Pancreatic exocrine insufficiency (PEI) is characterised by an insufficient quantity of enzymes secreted into the duodenum following a meal to maintain normal digestive processes.² In its severe form, it is characterised by steatorrhoea (frothy, foul smelling, buoyant stools) and weight loss. However, more commonly patients may present with abdominal discomfort or pain, diarrhoea or flatulence. In addition, in patients with diabetes, the result of erratic nutrient absorption may impact upon glycaemic control. Traditionally, it is well

Recently, in our department we have discussed our management approach to GI symptomatology and screening for PEI. In consequence we have introduced the routine questioning of patients with diabetes for GI symptoms, and screened for PEI if our patients with diabetes had symptomatology consistent with the diagnosis.

The following overview highlights our findings having introduced this new approach into our clinical practice.

Methods

As part of our routine diabetes care we collated the presence of GI symptoms which included steatorrhoea and any unexpected weight loss

Cumming MH et al. Gastrointestinal symptoms and pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and type 2 diabetes Practical Diabetes 2015; 32(2): 54-58

GIS semptomlu 288 hasta;

- Tip 1 % 28, tip 2 % 72
- 187erkek, ort. Yaş 59 ± 14 yıl
- Ort diyabet yaşı 15 ± 12 yıl,
- HbA1c 72 ± 19 mmol/mol.

Diyabet komplikasyonu:

- % 17.4 yok
- % 39.2 bir komplikasyon
- % 43.4 2 veya daha fazla komplikasyon mevcut

Hastalarda;

- ≥ 1 PEY düşündüren GIS semptom varlığı % 24
- Düşük fekal elastaz % 42

Type DM	Age (years)	M/F	GI symptoms	HbA _{1c}	Complications % 83	DM Rx	DM (years)
T2DM	75	F	Type 6, steato	80	Micro	Insulin	16
T1DM	60	M	Type 5	104	Micro/macro	Insulin	43
T2DM	80	M	Type 6	72	Micro	Met, SU	10
T2DM	59	M	Type 7, wt loss	72	Micro	Insulin	12
T1DM	36	M	Type 6	68	Micro	Insulin	13
T2DM	63	F	Type 6, steato	79	Micro	Insulin	42
T2DM	55	M	Type 5	43	Micro	None	6
T2DM	77	M	Wt loss	70	Micro/macro	Insulin	9
T1DM	68	F	Type 5, wt loss	103	None	Insulin	4
T1DM	36	F	Type 6	69	Micro	Insulin	35
T2DM	73	M	Type 5, steato	73	Micro/macro	Insulin	9
T2DM	74	F	Type 5	53	Micro	GLP, met, SU	19
T2DM	67	F	Type 5, steato	48	Micro	None	3
T2DM	68	M	Type 7, steato	69	Micro/macro	Insulin	19
T2DM	80	F	Type 5	92	Micro	Insulin	17
T2DM	55	M	Type 5	70	None	Met, SU	14
T2DM	47	M	Type 5	101	Micro	Insulin	15
T1DM	69	F	Steato	65	None	Insulin, met	4

Variable	Mean ± SD
Age (years)	63±14
HbA _{1c} (mmol/mol)	74±17
Duration of diabetes (years)	16±12

İyi glisemik kontrol (HbA_{1c} < 5.3), % 17
% 67 > 10 yıl

DM = diabetes mellitus; met = metformin; SU = sulphonylurea; GLP = GLP-1 agonist; micro = microvascular complications; macro = macrovascular complications; steato = steatorrhoea.

PEY semptomatolojisi:

- Steatore güvenilir değil.
- İshal, abdominal ağrı ve şişkinlik (gaz) daha sık
- Bristol dışı skala tip 5-6-7 sorgulanmalı

Type DM	Age (years)	M/F	GI symptoms	HbA _{1c} (mmol/mol)	DM Rx	DM (years)
T2DM	75	F	Type 6, steato	80	Insulin	16
T1DM	60	M	Type 5	104	Insulin	43
T2DM	80	M	Type 6	72	Met, SU	10
T2DM	59	M	Type 7, wt loss	72	Insulin	12
T1DM	36	M	Type 6	68	Insulin	16
T2DM	63	F	Type 6, steato	79	Insulin	16
T2DM	55	M	Type 5	43	Insulin	16
T2DM	77	M	Wt loss	70	Insulin	16
T1DM	68	F	Type 5, wt loss	103	Insulin	16
T1DM	36	F	Type 6	69	Insulin	16
T2DM	73	M	Type 5, steato	73	Insulin	16
T2DM	74	F	Type 5	53	Insulin, P,	16
T2DM	67	F	Type 5, steato	48	Insulin	16
T2DM	68	M	Type 7, steato	69	Insulin	16
T2DM	80	F	Type 5	92	Insulin	16
T2DM	55	M	Type 5	70	Met	16
T2DM	47	M	Type 5	101	Insulin	16
T1DM	69	F	Steato	65	Insulin	16
Variable				Mean		
Age (years)				63		
HbA _{1c} (mmol/mol)				74		
Duration of diabetes (years)				16		
DM = diabetes mellitus; met = metformin; SU = sulphonylurea; micro = microvascular complications; macro = macrovascular complications; steato = steatorrhoea.						

Bristol Dışkı Şekli Skalası



Tip 5

Kenarları düzgün olan küçük yumuşak kütleler

Tip 6

Kenarları düzensiz saçaklı parçalar, lapa gibi dışkı

Tip 7

Sulu, katı parçası yok

Lewis SJ, Heaton KW Scand J Gastroenterol 1997;32:920-924
Heaton KW, O'Donnell LJ. J Clin Gastroenterol 1994;19:28-30

Bristol Dışkı Şekli Skalası

Tip 4



Sucuk ya da yılan gibi, düzgün ve yumuşak



Pankreas enzim/ekzokrin yetersizliği.....

- Malabsorbsiyon (**STEATORE**)
- Kilo kaybı
-

STEATORE ~~X~~ ISHAL

PEY (pankreas enzim yetersizliği) - tanısal testler

- **Direkt testler**
 - Sekretin testi
 - **Sekretin-MRCP**
- **İndirekt testler**
 - **Fekal elastaz**
 - Fekal kimotripsin
 - ¹³C-mikst trigliserid solunum testi.....

Test	In favour	Against
CFA	Gold standard	72 h stool collection; 100 g standard diet; no simultaneous PERT; not pancreas specific
Acid steatocrit	Linear correlation with CFA also in a single sample: Good as screening	High fat diet needed; 24-72 h stool collection is ideal
Fecal elastase 1	Single stool sample; PERT can be continued	Poor sensitivity in mild EPI, watery stools and small bowel disease
¹³ C-mixed triglyceride breath test	Simple; Also for mild forms of EPI and therapy assessment	Requires further validation
Fecal chymotrypsin	Good for compliance control; Single small stool sample	Sensitivity low for clinical practice (chymotrypsin is variably inactivated during intestinal transit); not for mild EPI; watery stools decrease enzyme activity; PERT must be discontinued
Secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography	Morphological and semi-quantitative functional changes	Requires further validation
Nutritional status (magnesium < 2.05 mg/dL, ↓ prealbumin, ↓albumin, ↓retinol binding protein, ↓ferritin, ↓hemoglobin)	Simple	Requires further validation

CFA: Coefficient of fat absorption; PERT: Pancreatic enzyme supplementation therapy; EPI: Pancreatic exocrine insufficiency.

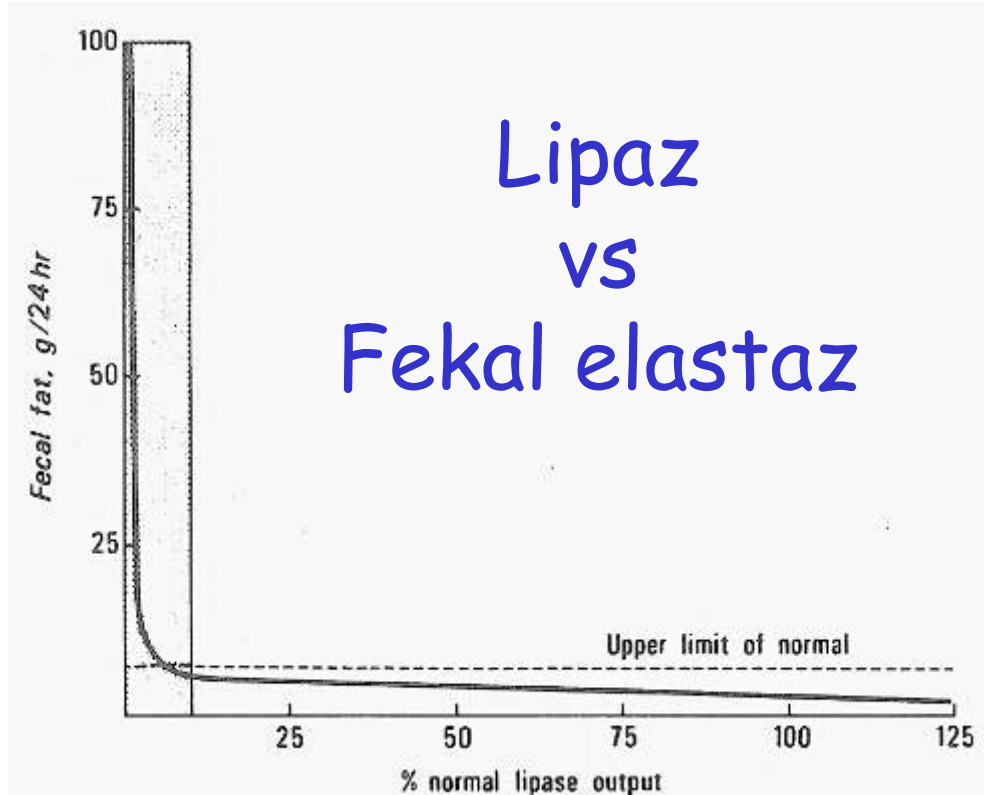
▪ Fekal elastaz düzeyi;

▪ Pankreas enzim yetersizliği

< 200 $\mu\text{g/g}$

▪ Ağır pankreas enzim yetersizliği

< 100 $\mu\text{g/g}$



DiMagno et al., NEJM 1977, 288: 854

DiMagno et al., Ann NY Acad Sci 1975, 252: 200

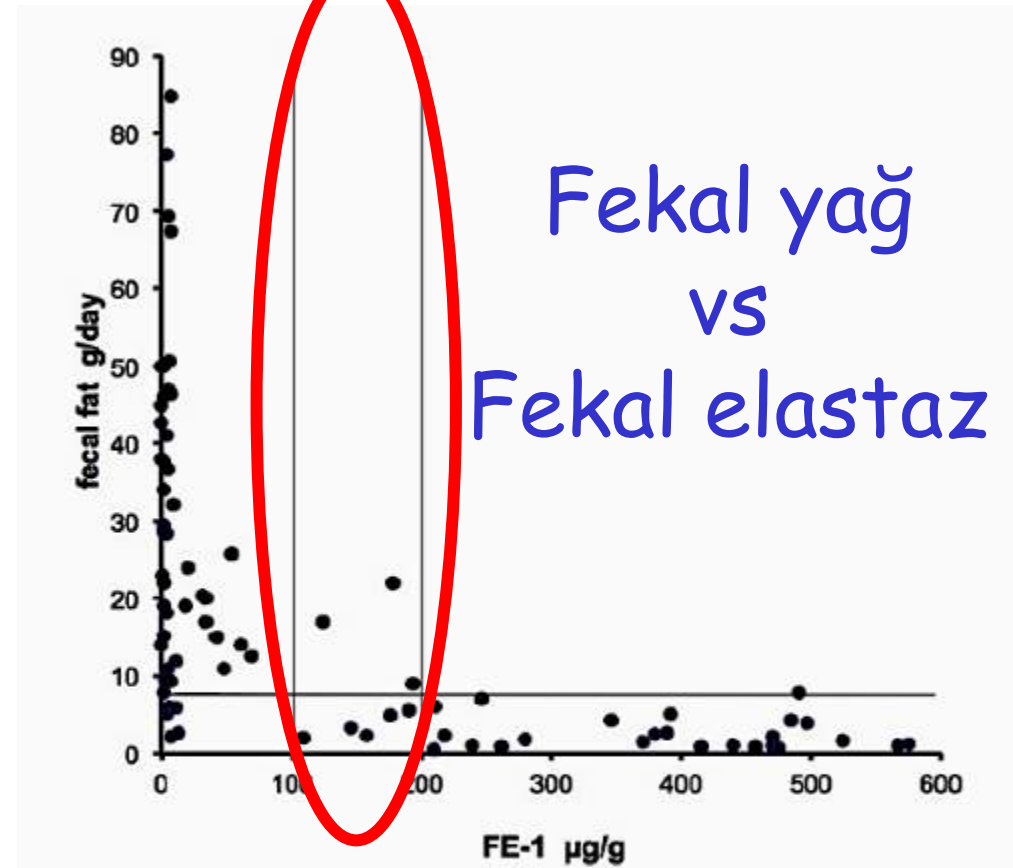



Fig. 2. Relationship between fecal fat output and elastase-1 fecal concentration in all the studied patients. The horizontal line represents the upper normal limit of daily fecal fat output during a diet with a fat content of 100 g/day. Vertical lines represent the limits between normal, moderately and severely impaired pancreatic function, as classified by FE-1.

Nutritional markers in patients with diabetes and pancreatic exocrine failure

Laure Alexandre-Heymann^{1,2}  · Amal Y. Lemoine^{1,2} · Samir Nakib³ · Nathalie Kapel^{4,5} · Séverine Ledoux^{6,7} · Etienne Larger^{1,2}

Received: 1 November 2018 / Accepted: 31 January 2019

© Springer-Verlag Italia S.r.l., part of Springer Nature 2019

Abstract

Aims Altered pancreatic exocrine function can be observed in patients with type 1 or type 2 diabetes. In the present study, we evaluated the potential nutritional consequences of this dysfunction.

Methods Serum concentrations of A, D, and E, were assessed in a group of patients with a CRP > 10 mg/L, type 2 diabetes (type 3c diabetes), patients with type 1 diabetes (type 1a), patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes (group LN), or both (group LN).

Results Several markers of nutritional status, including soluble vitamins. Patients with type 2 diabetes and all patients with type 1 diabetes had low levels of both elastase-1 and chymotrypsin activity, indicating exocrine function.

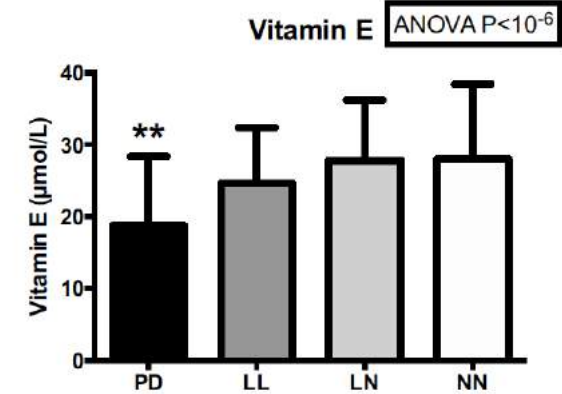
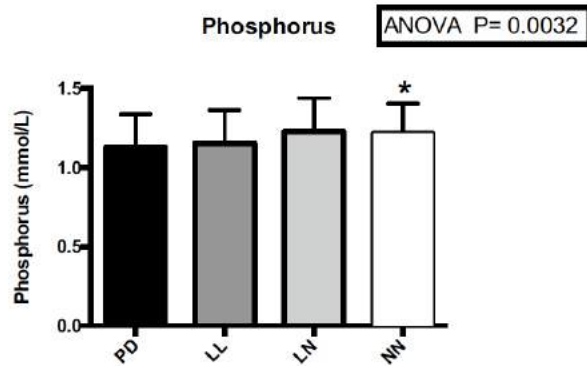
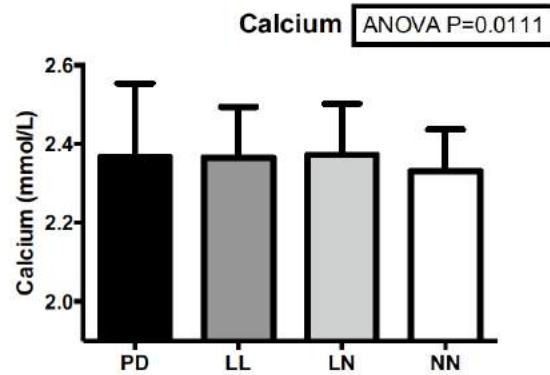
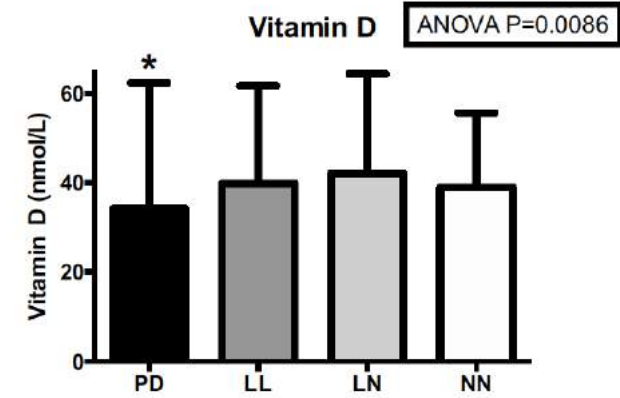
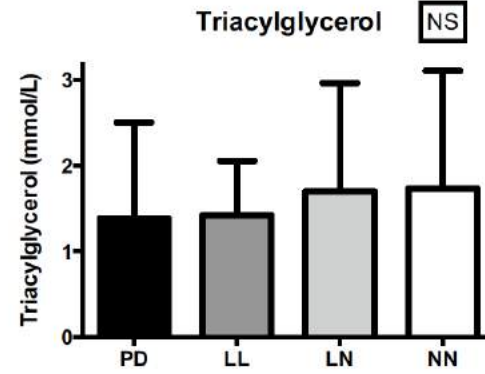
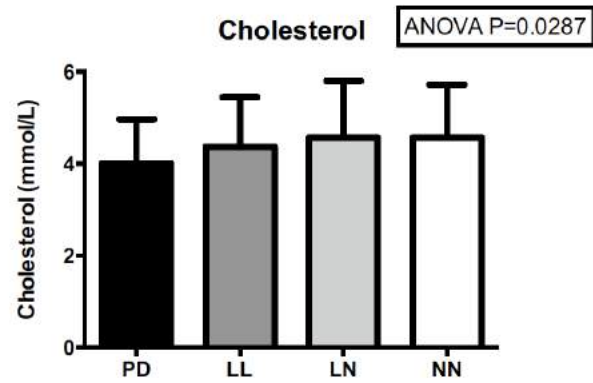
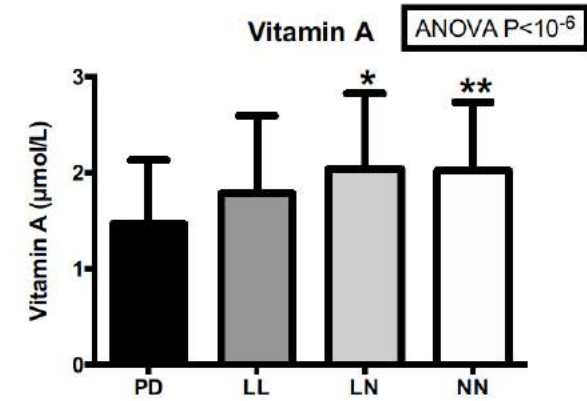
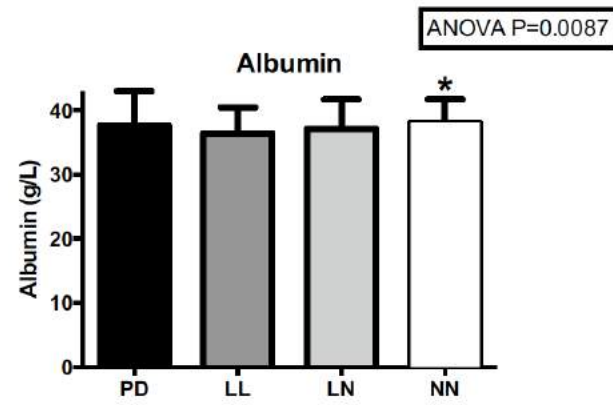
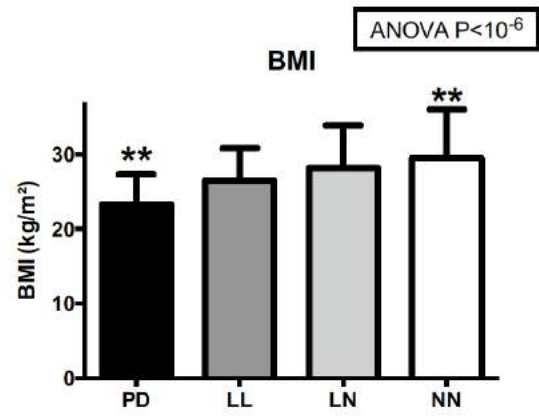
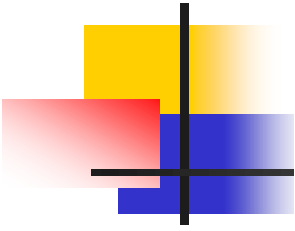
Conclusions Modest nutritional deficiencies were observed in patients with type 2 diabetes and all patients with type 1 diabetes.

Group LL: patients with a fecal elastase-1 < 200 µg/g AND a fecal chymotrypsin activity < 6 U/g (both parameters decreased).

Group LN: patients with a fecal elastase-1 < 200 µg/g OR a fecal chymotrypsin activity < 6 U/g (only one decreased parameter).

Group NN: patients with NORMAL fecal elastase-1 AND fecal chymotrypsin activity.

... A, D, and ...
... of the ...
... increas and ...
... asured and ...
... one (group ...
... us, and fat- ...
... h type 1 or ...
... concentrations ...
... pancreatic ...
... crine func- ...
... nutritional ...



Alexandre-Heymann L et al. Nutritional markers in patients with diabetes and pancreatic exocrine failure. Acta Diabetologica 2019

	PD	LL	LN	NN	<i>P</i> value
Vitamin D deficiency ^a (<i>n</i> , %)	42 (95.5%) <i>N</i> =44	71 (92.2%) <i>N</i> =77	79 (88.8%) <i>N</i> =89	276 (95.2%) <i>N</i> =290	0.16
Severe vitamin D deficiency ^b (<i>n</i> , %)	17 (38.6%) <i>N</i> =44	19 (24.7%) <i>N</i> =77	18 (20.2%) <i>N</i> =89	48 (16.6%) <i>N</i> =290	0.0058
Vitamin A deficiency ^c (<i>n</i> , %)	3 (6.7%) <i>N</i> =45	2 (2.6%) <i>N</i> =78	0 (0%) <i>N</i> =94	1 (0.33%) <i>N</i> =295	N/A
Vitamin E deficiency ^d (<i>n</i> , %)	9 (22%) <i>N</i> =41	7 (9.2%) <i>N</i> =76	2 (2.2%) <i>N</i> =92	4 (1.4%) <i>N</i> =291	0.0001

The *P* values indicated in the last column are the overall *P* values of the Chi-square tests. The test was not applicable for vitamin A deficiency, because the number of patients with deficiency was too small

^aAs defined by a vitamin D concentration <75 nmol/l

^bAs defined by a vitamin D concentration <25 nmol/l

^cAs defined by a vitamin A concentration <0.7 μmol/l

^dAs defined by a vitamin E concentration <12 μmol/l

Pankreas enzim/ekzokrin yetersizliği.....

- Malabsorbsiyon (**STEATORE**)
- Kilo kaybı
- D vitamin eksikliği

Oral D vitamin (uygun dozda) replasman tedavisine yanıtızlıkta
Malabsorbsiyon... PEY DÜŞÜN

.....

STEATORE X İSHAL

• CLINICAL RESEARCH •

Impaired gastric myoelectricity in patients with chronic pancreatitis: Role of maldigestion

Ching-Liang Lu, Chih-Yen Chen, Jiing-Chyuan Luo, Full-Young Chang, Shou-Dong Lee, Han-Chang Wu, JDZ Chen

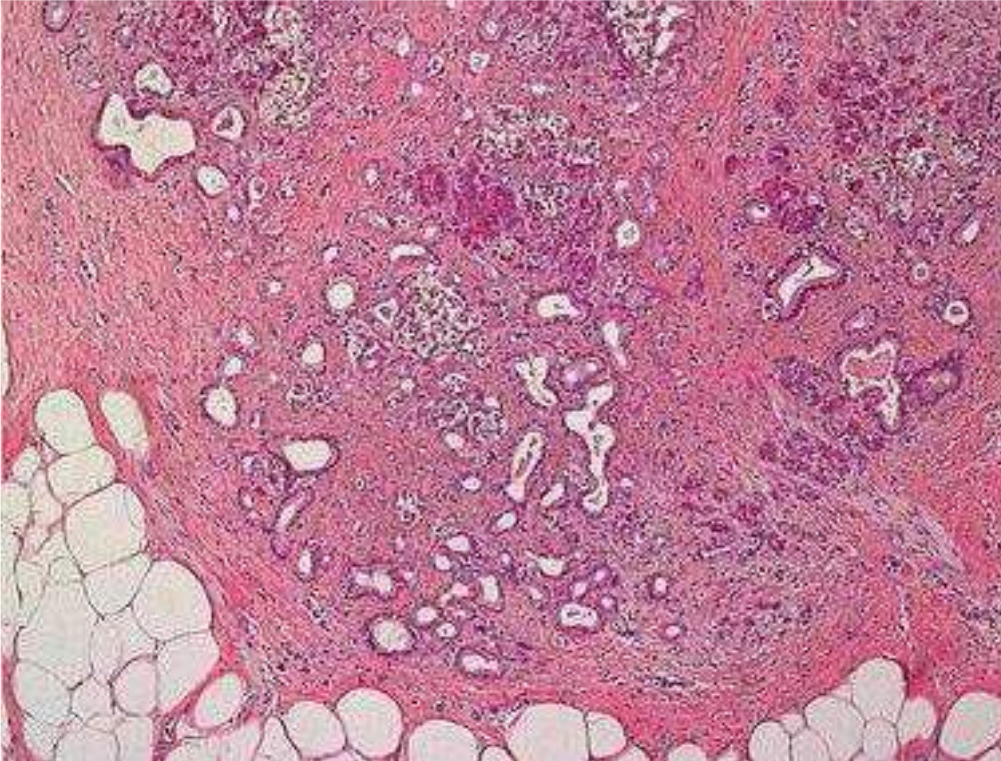
In conclusion, CP patients have normal fasting but abnormal postprandial gastric myoelectricity. The impairment involves DF and DP as well as percentage of normal gastric slow waves. These impairments can be restored with pancreatic enzyme replacement. Maldigestion is the likely factor leading to abnormal postprandial stomach myoelectricity in CP patients.

Post-prandiyal distress sendromu !!!

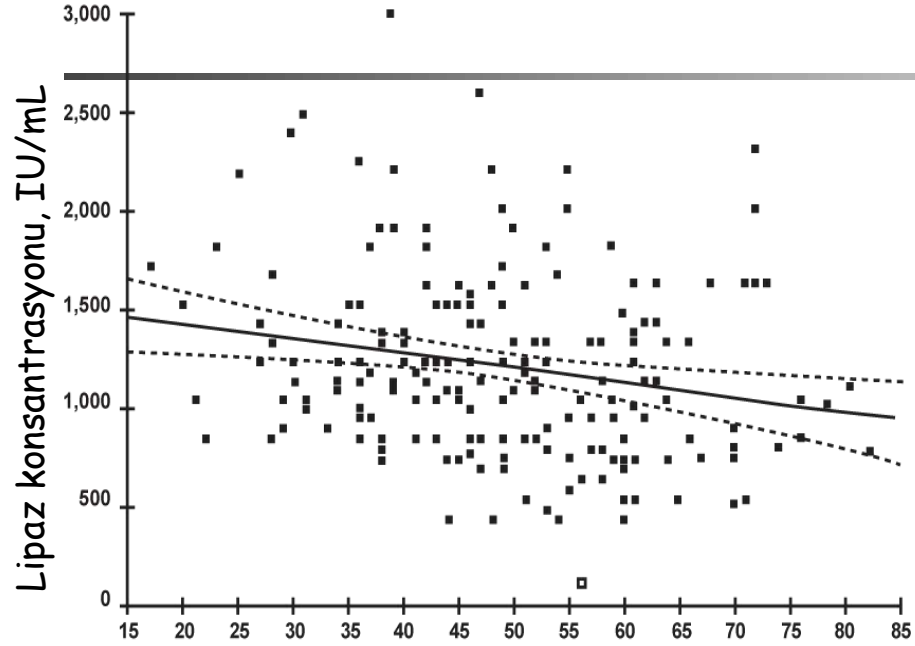


Yaşlılık ve pankreas

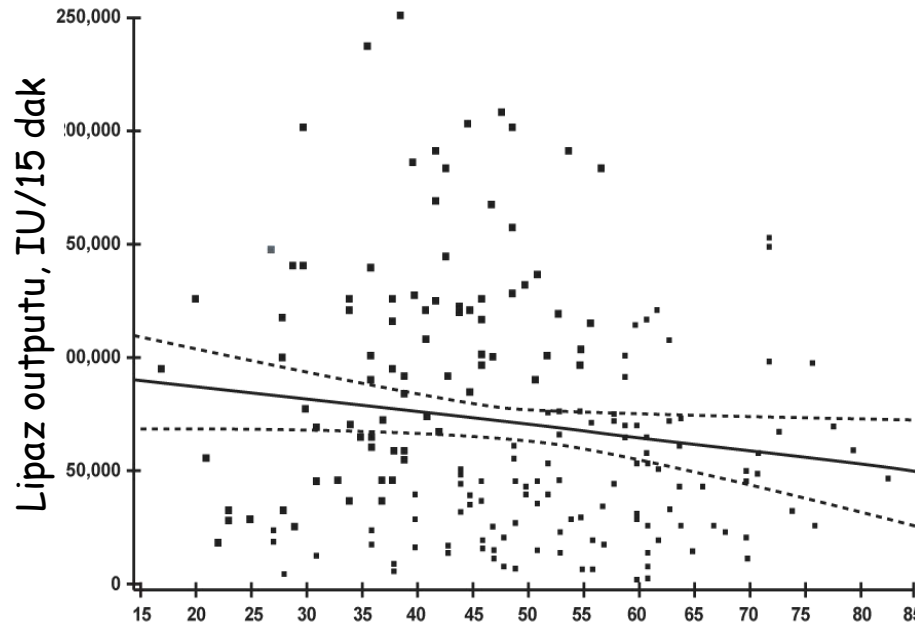
- Fibrozis
- Ekzokrin pankreas dokusunda azalma



Yaş ve pankreas yetersizliği



Lipaz konsantrasyonu
($y = -8.4 \times \text{yaş}(\text{yıl}) + 1,603$; $p < 0.02$)



Lipaz outputu
($y = -597.1 \times \text{yaş}(\text{yıl}) + 99.3$; $p < 0.04$)

Yaş ve pankreas yetersizliği

Yaş	n=914	
	Yetmezlik ($<200 \mu\text{g/g}$) n (%)	Ağır Yetmezlik ($<100 \mu\text{g/g}$) n (%)
50 - 54	10/167 (6.0%)	5/167 (3.0%)
55 - 59	13/150 (8.7%)	7/150 (4.7%)
60 - 64	33/261 (12.6%)	13/261 (5.0%)
65 - 69	30/194 (15.5%)	14/194 (7.2%)
70 - 75	19/142 (13.4%)	8/142 (5.6%)
Tümü	105/914 (11.5%)	47/914 (5.1%)

Pankreas enzim/ekzokrin yetersizliği.....

- Malabsorbsiyon (**STEATORE**)
- Kilo kaybı
- D vitamin eksikliği
- A, E, K vitamin veya Mg, Zn... eksikliği (**Açıklanamayan**)
- Dispepsi (**Tedaviye direçli FONKSİYONEL DİSPEPSİ**)
- İshal (**İBS-ishal baskın**)
- ...

ÖZ. YAŞLILARDA (> 60 YAŞ)

VARSA ŞÜPHELEN VE ARAŞTIR

PEY ve birliktelikleri

Klinik durumlar	Tahmini prevalans
Kronik pankreatit	Mild hastalıkta % 30, şiddetli hastalıkta % 85
Kistik fibrozis	Yeni doğanların yaklaşık % 85'inde
Diyabet Tip 1 Tip 2	% 26-44 % 12-20
HIV/AIDS	% 26-45
İntestinal hastalıklarda İBS Çölyak hastalığı İBH	% 4-6 % 12-30 % 19-30
İnoperabl pankreas kanseri	% 50-100
Cerrahi Distal pankreatektomi Whipple cerrahisi	% 19-80 % 56-98



Özetle

- Diyabet seyrinde PEY:
 - Tanınmamış primer pankreas hastalığı (Tip3c DM)
 - Diyabetik ekzokrin pankreatopati nedeniyle gözlenebilir.
- PEY prevalansı Tip 1 > tip 2 (5 yıllık DMde ≈% 5-15)
- **Diyabetik ekzokrin pankreatopati**
 - Glisemi kontrolünde insülin gereksinimi duyulan Tip 2 lilerde
 - Organ komplikasyonu gelişen Tip 1 lilerde daha sık



Özetle

Özellikle;

- Glisemi kontrolü kötü, tedaviye dirençli (?)
- Yaşlı
- Zayıf ve ishali olgularda
 - Diyabetin erken yaşta başlaması
 - Diyabet yaşlandığında

DÜŞÜNÜLMELİ

PEY tanısında

- Kolay ulaşılabilen ve ucuz standart bir test yok (Fecal elastase-1, veya 13C mixed triglyceride breath test)
- PEY semptomları çeşitli ve genelde subjektif
-
- **KİMDE ŐÜPHELENMELİYİZ!!**
- PEY semptomlarının ve etkilerinin hasta tarafından bildirilen bir sonuç (PRO) ölçüsü (anket) **(PEY-TEST)**, tedavi kararlarını yönlendirmek, hastaların semptomlarını izlemek ve hasta-klinisyen iletişimini geliştirmek için standart bir değerlendirme olarak rutin klinik uygulamada değerli olabilir.

Amaç: PEY-TEST'in Türk hastalarda tanısal değeri ve validasyonu

- Türk Gastroenteroloji Derneği (TGD) tarafından desteklendi.
- TGD Pankreas Çalışma Grubu tarafından yürütüldü.
- Dilek Ođuz¹, Müjde Soytürk², Kadir Demir³, İsmail Hakkı Kalkan⁴ Nevin Oruç⁵, Göksel Bengi², Özlem Gül Utku¹, Nalan Gülşen Ünal⁵, Aslı Çiftibaşı Örmeci³

¹Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

²9 Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi

³İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi

⁴TOBB Üniversitesi, Tıp Fakültesi

⁵Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi

*Bu çalışma, PEY şüphesi olan hastalardan kantitatif veriler toplamayı amaçlayan Kırıkkale, Ankara, İzmir ve İstanbul'da yapılan çok merkezli bir gözlem çalışmasıdır.

PEY-TEST'

Türk Hastalarında Validasyonu - Sonuçlar

- 161 katılımcı:
- 98 PEY hastası, 63 sağlıklı
- 98 hasta
 - 70 (%71), Kronik pankreatit
 - 2 (%2), Kistik fibrozis
 - **7 (%7.1), Tip 1 DM**
 - **19 (%19.5), Tip 2 DM**
- 71 (%72) hasta, PEY-TEST'e göre PEY tanısını almıştır.

A**KARIN BÖLGESİ İLE İLGİLİ BİLİRTİLER**

	HAYIR, HIÇ OLMADI	EVET AMA AZ	EVET, ORTA DÜZEYDE	EVET, FAZLACA	EVET, ÇOK FAZLA	PUAN
1. Son 7 gün içinde mide ağrınız oldu mu?	0	1	2	3	4	
2. Son 7 gün içinde şişkinlik hissi oldu mu?	0	1	2	3	4	
3. Son 7 gün içinde karnınızda gurultu (ses) oldu mu?	0	1	2	3	4	
4. Son 7 gün içinde gaz çıkardınız mı? (yellendiniz mi ?)	0	1	2	3	4	
5. Son 7 gün içinde gaz çıkardığınızda çok kötü kokuyor muydu?	0	1	2	3	4	
6. Son 7 gün içinde mideniz bulandı mı (ancak kusmadan/istifra etmeden)?	0	1	2	3	4	
7. Son 7 gün içinde iştahınız azaldı mı?	0	1	2	3	4	
Toplam Puan:						
Ortalama Puan (A):						

B**BAĞIRSAK HAREKETİ İLE İLGİLİ BELİRTİLER**

	HAYIR, HIÇ OLMADI	EVET AMA AZ	EVET, ORTA DÜZEYDE	EVET, FAZLACA	EVET, ÇOK FAZLA	PUAN
8. Son 7 gün içinde ishal oldunuz mu?	0	1	2	3	4	
9. Son 7 gün içinde dışkılama (büyük abdest) için acilen tuvalete gitme ihtiyacı hissettiniz mi?	0	1	2	3	4	
10. Son 7 gün içinde daha açık renkli veya turuncu dışkıladınız mı?	0	1	2	3	4	
11. Son 7 gün içinde çok kötü kokulu dışkıladığınız oldu mu?	0	1	2	3	4	
12. Son 7 gün içinde dışkıınızda yağ gördünüz mü? (tuvalet kağıdında yağ olması, taharete yağ hissi veya sifonla gitmeyen kirlilik gibi)	0	1	2	3	4	
13. Son 7 gün içinde rahatsızlığınız (enzim problemleriniz) nedeniyle tuvalete yakın olma ihtiyacı hissettiniz mi?	0	1	2	3	4	
Toplam Puan:						
Ortalama Puan (B):						
ORTALAMA TOPLAM PUAN (A+B/2):						

PEY-TEST Puanlarının Fekal Elastaz Düzeylerine Göre Karşılaştırılması

	Ciddi şekilde düşük fekal elastaz düzeyi (ortalama, min-maks)	Normal/hafif – orta düşük fekal elastaz düzeyi (ortalama, min-maks)	p değeri
Abdominal semptomlar	2.2 (0.7-3.0)	1.3 (0-3.1)	0.01
Barsak hareketleri semptomları	1.0 (0-3.1)	0.5 (0-3.6)	0.04
Etkileri	0.5 (0-1.4)	0.4 (0-2.8)	0.6
Total semptom skoru	1.6 (0.5-3.0)	1.0 (0-2.7)	0.02
Total özet skoru	1.2 (0.3-2.4)	0.9 (0-2.6)	0.08

FE-1 düzeyi < 100 hastalarda karın semptom skoru, bağırsak hareketi semptom skoru ve toplam semptom skoru anlamlı olarak yüksekti

Pozoloji ve Uygulama

Uygulama

- ✓ Her ana / ara öğün ile birlikte
- ✓ Uygun doz;
 - ana öğün > 40.000 - 50.000 lipaz
 - ara öğün > 25000 Ü lipaz
- ✓ Mide asitinin inhibisyonu etkinliği ↑ (özellikle başlangıç dozlarında sindirim sorunları ve beslenme durumu düzelmez ise)



Sonuçta

- Pankreas ekzokrin yetersizliği, tahmin edilenden sıktır
- Tanıda fekal elastaz tetkiki yeterli gözükmemektedir.
- Neden sadece kronik pankreatit değildir.
- Yaşlanma ve **diyabet**/ İBH / çölyak hastalığı... gibi hastalıkların seyrinde görülebilir
- Fonksiyonel hastalıklar (Fonksiyonel dispepsi / İrritabl bağırsak sendromu) gibi prezente olabilir.
- **SORUN** : Her yetersizlikte daima ağır klinik - steatore, ishal... beklenilmesidir.
- Bristol dışkı skalası / **PEY-Test**..... PEY' i öngörebilir!!!

Bristol Dışkı Şekli Skalası

Tip 1		Findık gibi ayrı ayrı sert parçalar	Kabız
Tip 2		Sucuk gibi ama yumru	
Tip 3		Sucuk gibi ama yüzeyinde çatlaklar var	
Tip 4		Sucuk ya da yılan gibi, düzgün ve yumuşak	
Tip 5		Kenarları düzgün olan küçük yumuşak kütleler	
Tip 6		Kenarları düzensiz saçaklı parçalar, lapa gibi dışkı	İshal
Tip 7		Sulu, katı parçası yok	

Lewis ST, Heaton KW, Scand J Gastroenterol 1997;32:920-924
Heaton KW, Smyth GT, Smyth GT, Clin Gastroenterol 1984;16:98-30

Bristol Dışkı Şekli Skalası

Tip 1



Fındık gibi ayrı ayrı sert parçalar

Kabız

Tip 2



Sucuk gibi ama yumrulu

Tip 3



Sucuk gibi ama yüzeyinde çatlaklar var

Tip 4



Sucuk ya da yılan gibi, düzgün ve yumuşak

Tip 5



Kenarları düzgün olan küçük yumuşak kütleler

Tip 6



Kenarları düzensiz saçaklı parçalar, lapa gibi dışkı

Tip 7



Sulu, katı parçası yok

İshal