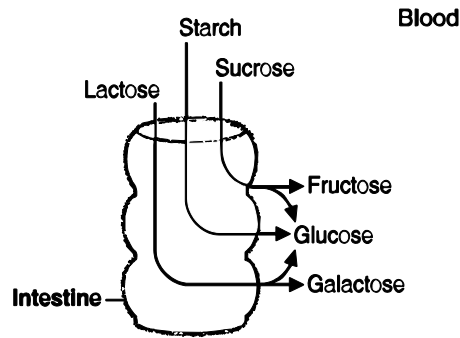


KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

Karbonhidratların vücuda alınması

Gelişmiş ülkelerde yetişkin bir insan, günlük kalori gereksiniminin yaklaşık %40-50 gibi büyük bir kısmını karbonhidratlardan sağlamaktadır. Karbonhidratlar günlük diyetin büyük bir kısmını oluştururlar. Günde yaklaşık 300 g karbonhidrat alınır ki bunun büyük bir bölümünü nişasta (~160 g) ve sakkaroz (~120 g) oluşturmaktadır. Ayrıca bir miktar laktoz (~30 g) ve glukoz ile fruktoz (~10 g) da alınır. Bitkisel besinlerle bol miktarda selüloz, nişasta ve sakkaroz alınır; hayvansal besinlerle ise glikojen ve laktoz alınır:

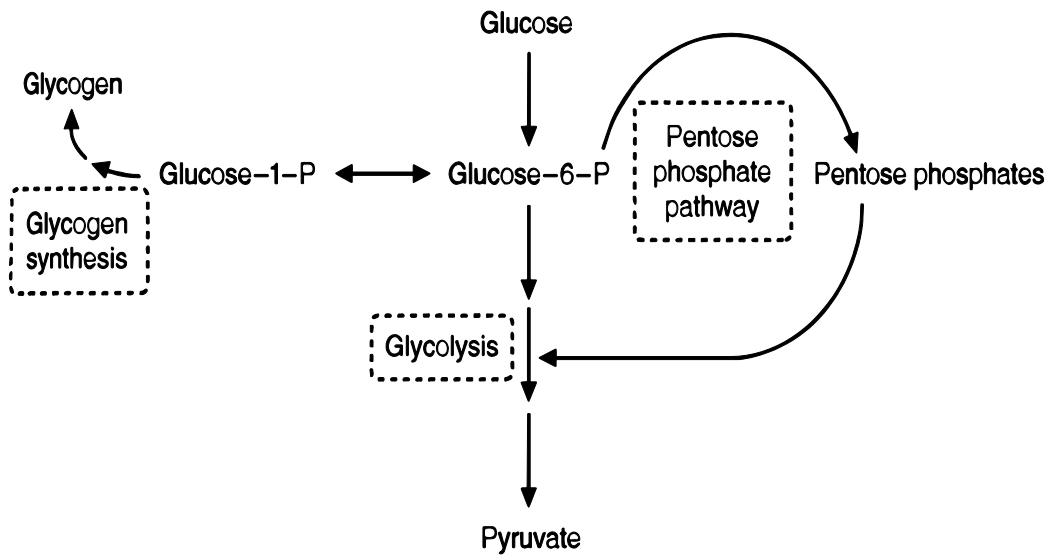


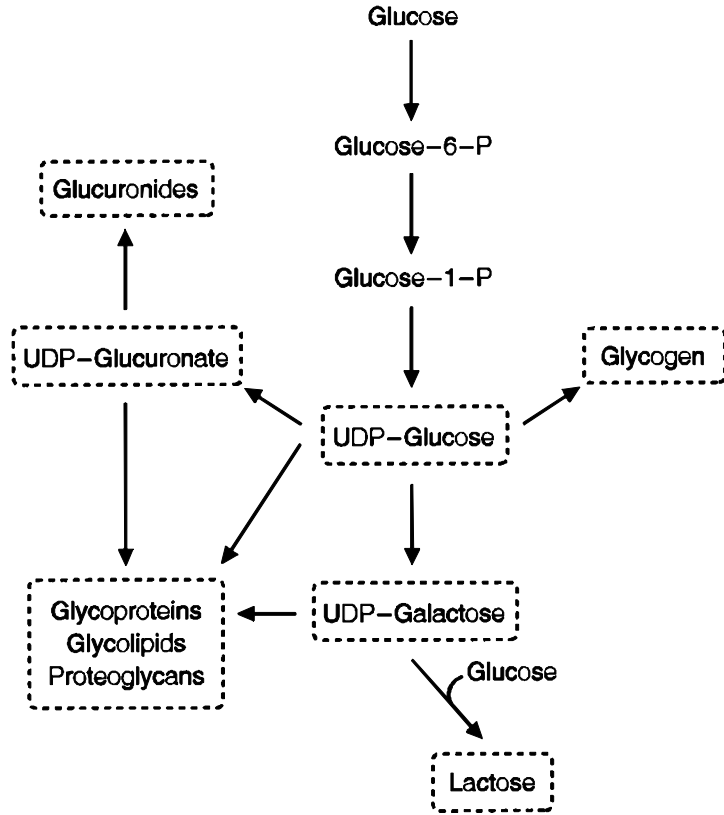
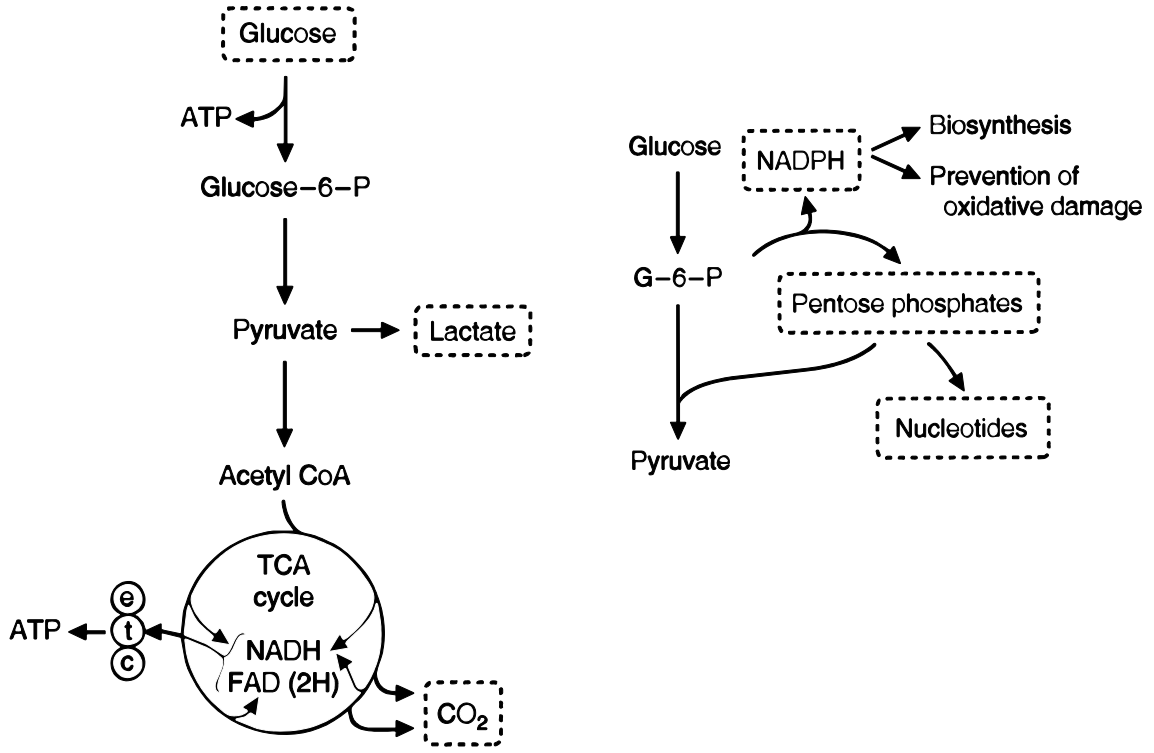
Hayvansal polisakkarit olan glikojen, diyetle az miktarda bulunur.

Diyetle alınması zorunlu olan spesifik bir şeker yoktur.

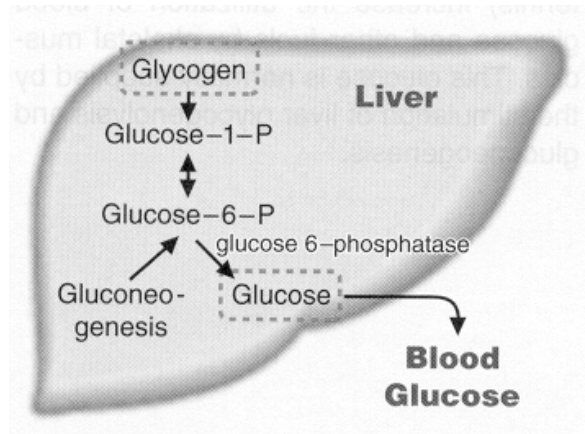
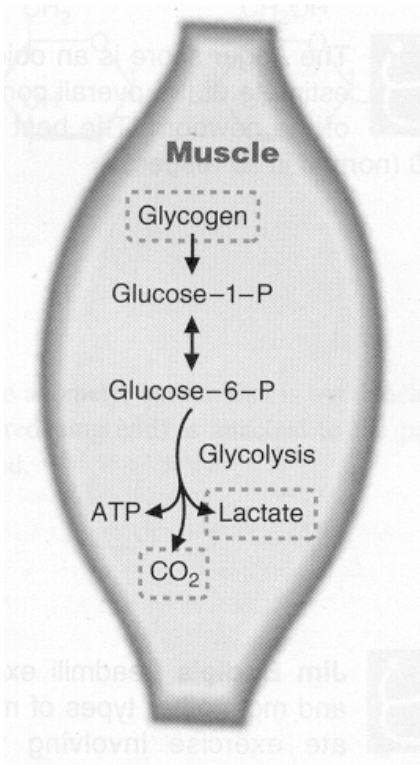
Glukoz metabolizmasında ana yollar

Diyetle alınan glukoz metabolizmasında ana yollar glikoliz, pentozfosfat yolu ve glikojen sentezidir:

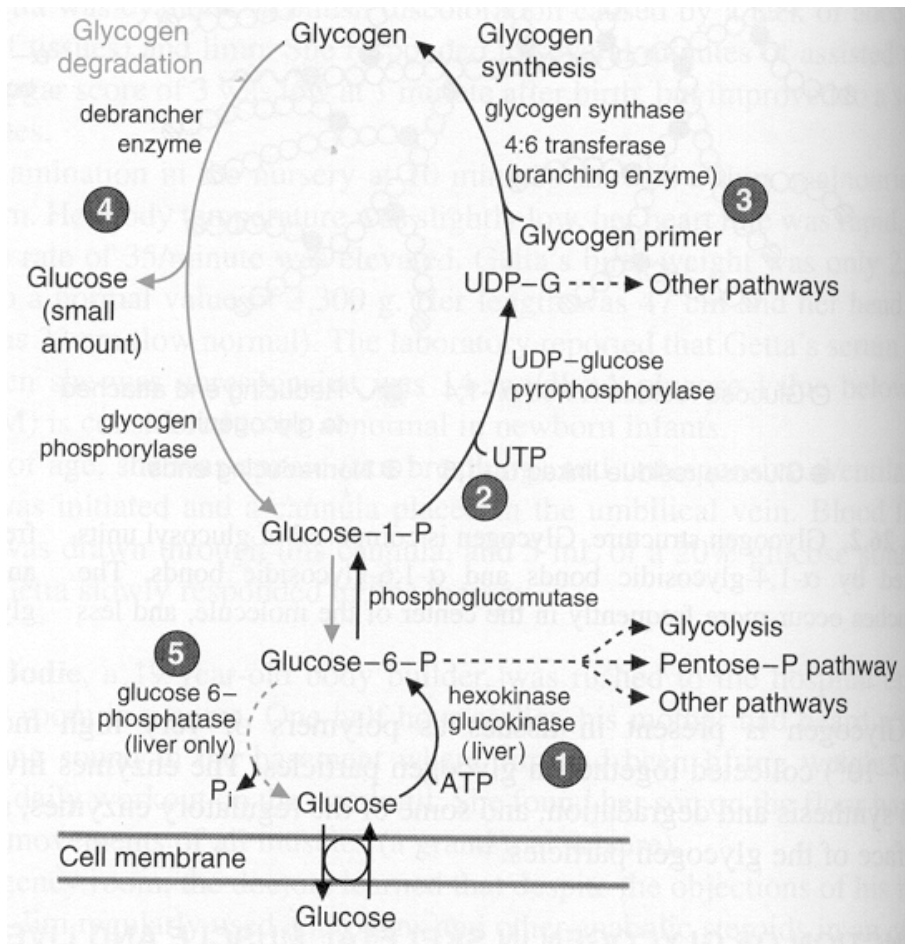




Glikojenin kasta ve karaciğerde depolanması farklı fonksiyonlar içindir. Kasta ve diğer hücre tiplerinin çoğunda depolanmış olan glikojen, ATP'nin oluşumu için bir yakıt kaynağı olarak işlev görür. Karaciğerde depolanmış olan glikojen ise kan glukozu için bir kaynak olarak işlev görür:



Glikojenin sentez ve yıkılımı şematik olarak şu şekilde gösterilebilir:



Karaciğerde ve kasta glikojen depolanmasının düzenlenmesinde çeşitli hormonlar rol oynamaktadır:

State	Regulators	Response of Tissue
Liver		
Fasting	Blood: Glucagon ↑; insulin ↓ Tissue: cAMP ↑	Glycogen degradation ↑; glycogen synthesis ↓
Carbohydrate meal	Blood: Glucagon ↓, insulin ↑, glucose ↑ Tissue: cAMP ↓, glucose ↑	Glycogen degradation ↓; glycogen synthesis ↑
Exercise and stress	Blood: epinephrine ↑ Tissue: cAMP ↑ Ca ²⁺ -calmodulin ↑	Glycogen degradation ↑; glycogen synthesis ↓
Muscle		
Fasting (rest)	Blood: Insulin ↓	Glycogen synthesis ↓; glucose transport ↓
Carbohydrate meal (rest)	Blood: Insulin ↑	Glycogen synthesis ↑; glucose transport ↑
Exercise	Blood: Epinephrine ↑ Tissue: AMP ↑ Ca ²⁺ -calmodulin ↑	Glycogen synthesis ↓ Glycogen degradation ↑ Glycolysis ↑

Glikojen metabolizmasında bazı bozuklukların sonucunda **glikojen depo hastalıkları (glikojenezlar)** diye tanımlanan hastalıklar ortaya çıkmaktadır:

Type	Enzyme Affected	Primary Organ Involved	Manifestations ^a
O	Glycogen synthase	Liver	Hypoglycemia, hyperketonemia, FTT ^b , early death
I ^c	Glucose 6-phosphatase (Von Gierke's disease)	Liver	Enlarged liver and kidney, growth failure, fasting hypoglycemia, acidosis, lipemia, thrombocyte dysfunction. Hypoglycemia is the most severe.
II	Lysosomal α-glucosidase	All organs with lysosomes	Infantile form: early-onset progressive muscle hypotonia, cardiac failure, death before 2 years; juvenile form: later-onset myopathy with variable cardiac involvement; adult form: limb-girdle muscular dystrophy-like features. Glycogen deposits accumulate in lysosomes.
III	Amylo-1,6-glucosidase (debrancher)	Liver, skeletal muscle, heart	Fasting hypoglycemia; hepatomegaly in infancy in some, myopathic features. Glycogen deposits have short outer branches.
IV	Amylo-4,6-glucosidase (branching enzyme)	Liver	Hepatosplenomegaly; symptoms may arise from a hepatic reaction to the presence of a foreign body (glycogen with long outer branches). Usually fatal.
V	Muscle glycogen phosphorylase (McArdle's disease)	Skeletal muscle	Exercise-included muscular pain, cramps, and progressive weakness, sometimes with myoglobinuria.
VI	Liver glycogen phosphorylase	Liver	Hepatomegaly, mild hypoglycemia, good prognosis
VII	Phosphofructokinase	Muscle, RBC	As in V, in addition, enzymopathic hemolysis
IX ^d	Phosphorylase kinase	Liver	As in VI. Hepatomegaly
X	Protein kinase A (cAMP dependent)	Liver	Hepatomegaly

Reproduced with permission, from Annu Rev Nutr 1993;13:85. © 1993 by Annual Reviews, Inc.

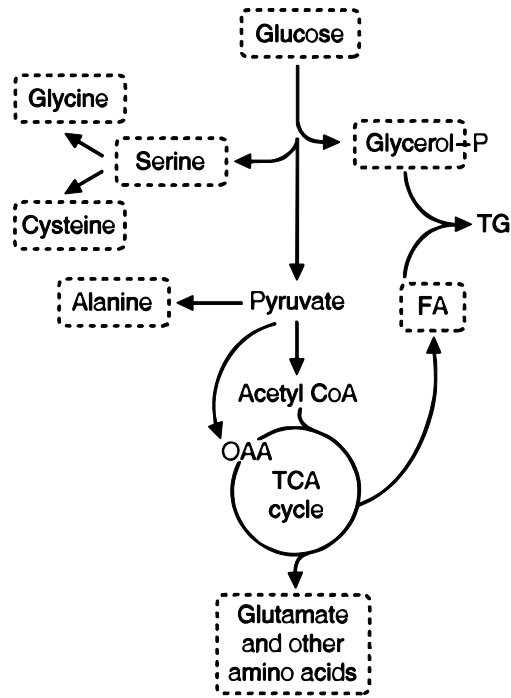
^aAll of these diseases but Type O are characterized by increased glycogen deposits.

^bFTT = failure to thrive

^cGlucose 6-phosphatase is comprised of several subunits which also transport glucose, glucose 6-phosphate, phosphate, and pyrophosphate across the endoplasmic reticulum membranes. Therefore there are several subtypes of this disease, corresponding to defects in the different subunits.

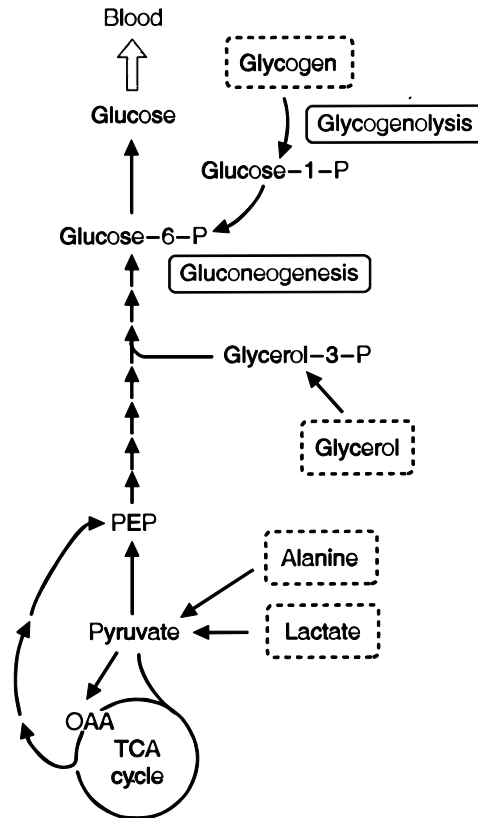
^dThere are several subtypes of this disease, corresponding to different mutations and patterns of inheritance.

Glukoz, amino asitlere, trigliseridleri oluşturacak gliserol ve yağ asitlerine de dönüşebilir:

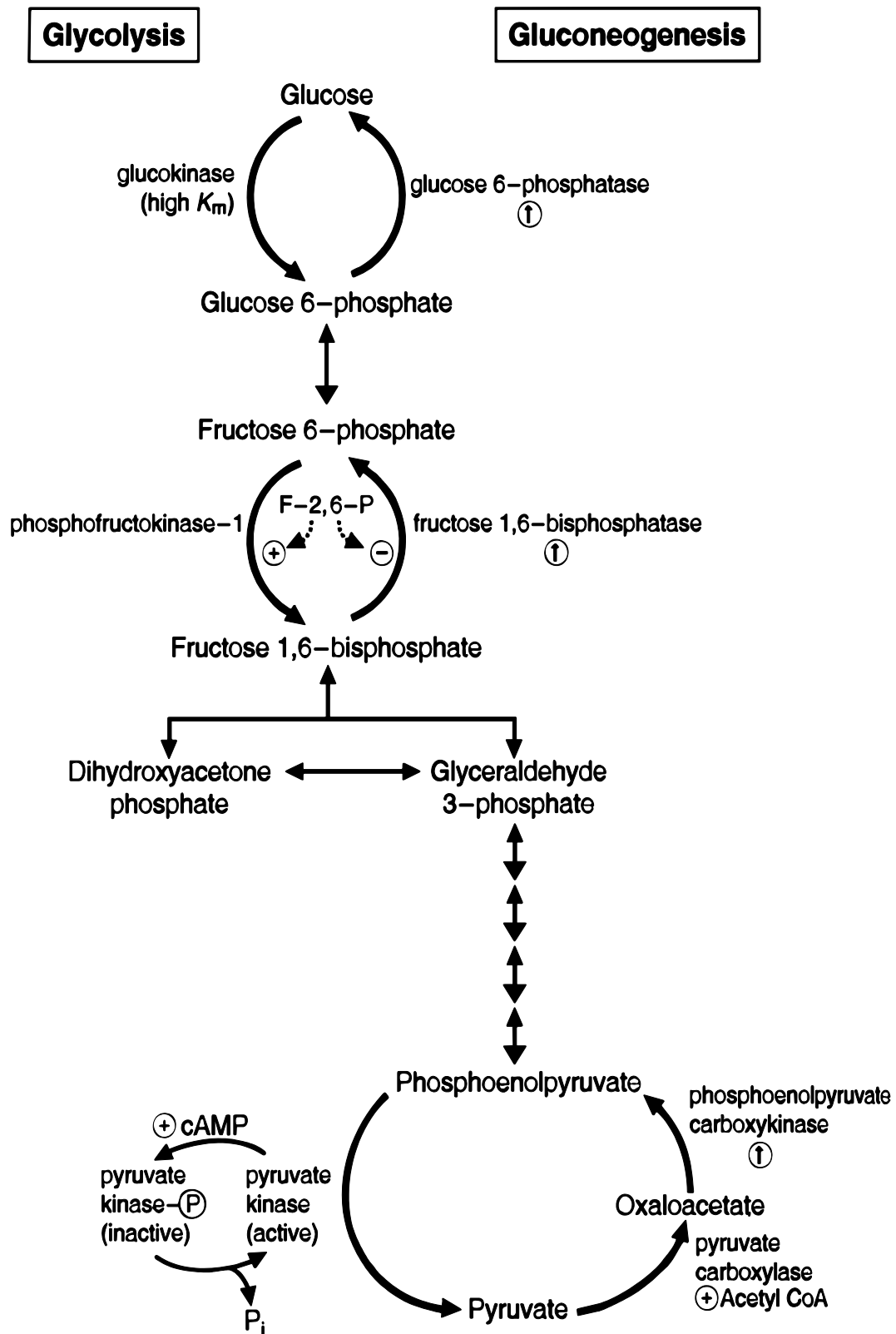


Ayrıca insanda fruktoz, galaktoz, ksiloz ve metabolik olaylar için gerekli tüm şekerler glukozdan sentez edilebilirler.

Karbonhidrat metabolizmasının merkezinde bulunan glukoz, vücutta karbonhidrat olmayan bazı bileşiklerden sentez edilebilmektedir:



Karaciğerde glikoliz ve glukoneojenezin düzenlenmesinde de bazı enzimler anahtar rol oynamaktadır:

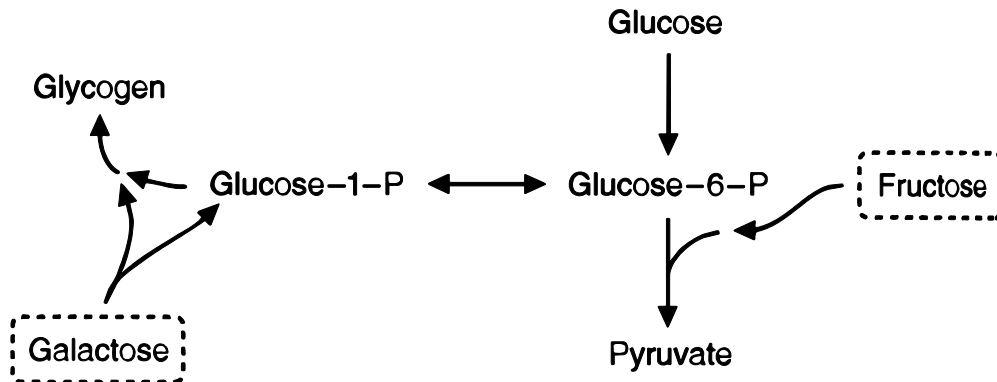


Karaciğerde glikoliz ve glukoneojenez anahtar rol oynayan enzimler çeşitli mekanizmalarla düzenlenirler:

A. Glycolytic Enzymes	Mechanism
Pyruvate kinase	\oplus by F-1, 6-P \ominus by ATP, alanine \ominus by phosphorylation (glucagon and epinephrine \rightarrow cAMP \uparrow which \oplus protein kinase A)
Phosphofruktokinase-1 Glucokinase	\oplus by F-2,6-P, AMP high K_m for glucose \uparrow by insulin
B. Gluconeogenic Enzymes	Mechanism
Pyruvate carboxylase Phosphoenolpyruvate carboxykinase	\oplus by acetyl CoA \uparrow by glucagon, epinephrine, glucocorticoids \downarrow by insulin
Fructose 1,6-bisphosphatase	\ominus by F-2,6-P, AMP \odot during fasting
Glucose 6-phosphatase	\uparrow during fasting

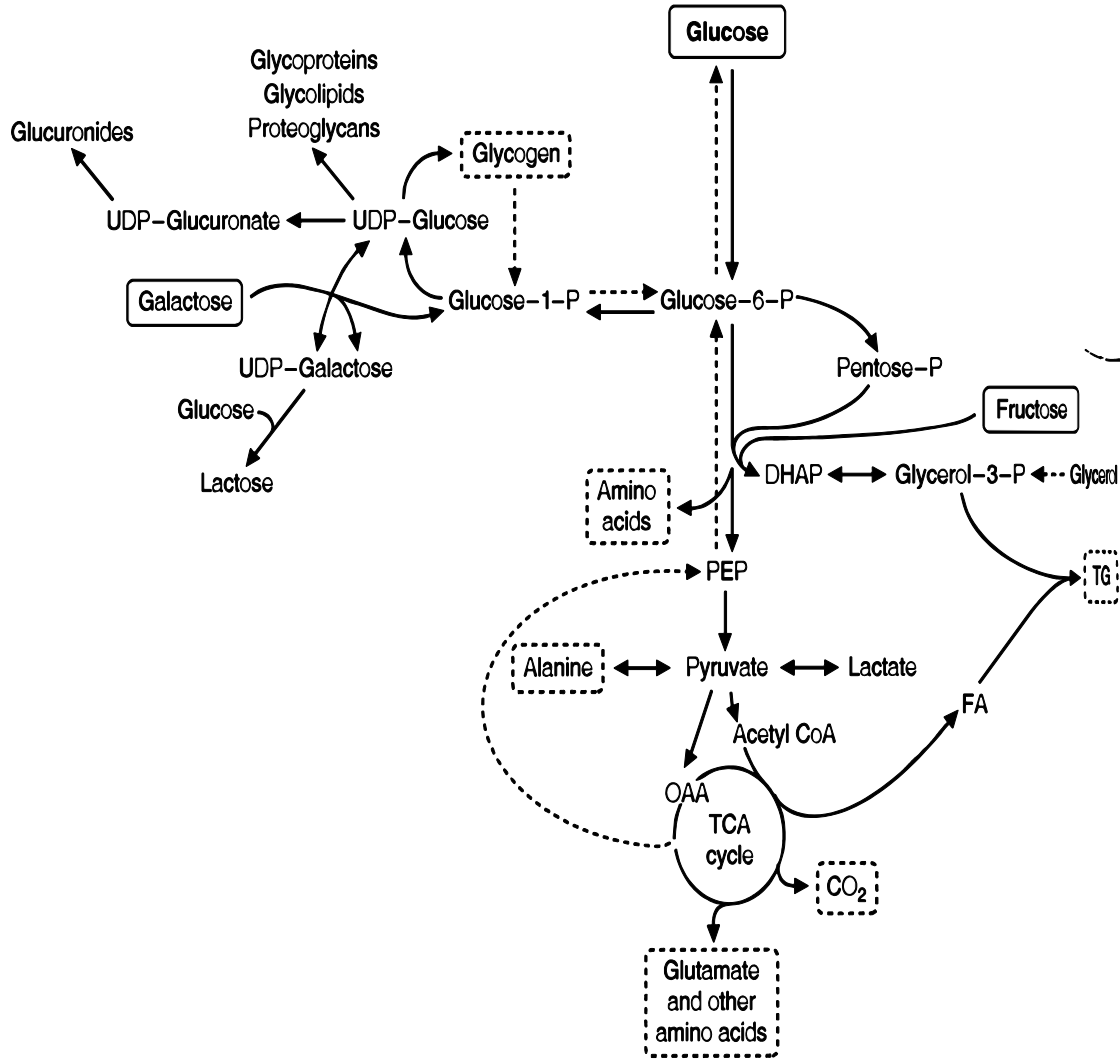
\oplus = activated; \ominus = inhibited; \uparrow increased concentration; \uparrow = induced; \downarrow = repressed.

Fruktoz ve galaktoz, glukoz metabolizmasının ara ürünlerine dönüşürler:



Kan şekeri düzeyi

Kan şekeri deyince sıklıkla kan glukoz düzeyi anlaşılır. Vücutta bazı olaylar kan glukoz düzeyini düşürücü yönde etkili olurken bazı olaylar kan glukoz düzeyini yükseltici yönde etkili olur ve bu olaylar arasındaki denge ile kan glukoz düzeyi ayarlanmaktadır. Kan glukoz düzeyini düşürücü yönde etkili olan olaylar ile kan glukoz düzeyini yükseltici yönde etkili olan olaylar karbonhidrat metabolizmasını oluştururlar:



Glukozun kullanılmasıyla ilgili olan glikoliz, glukozun sitrik asit döngüsüyle yıkılımı, glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı, glukozun glukuronik asit yolunda yıkılımı, glukozun glikojene dönüşümü, glukozun yağ asitlerine ve yağa dönüşümü, glukozdan diğer monosakkaritlerin ve kompleks karbonhidratların oluşumu olayları **kan glukoz düzeyini düşürücü yönde etkili** olaylardır. *Kan glukoz düzeyinin böbrek eşiği olan %160-180 mg'ı aştığı durumlarda idrarla glukoz atılımı (glukozüri) de kan glukoz düzeyini düşürücü yönde etkili olur ki bu, diyabet tanısında önemlidir.*

Kana glukoz sağlanmasıyla ilgili olan diyetle karbonhidrat alınması, glikojenoliz, glukoneojenez olayları **kan glukoz düzeyini yükseltici yönde etkili** olaylardır.

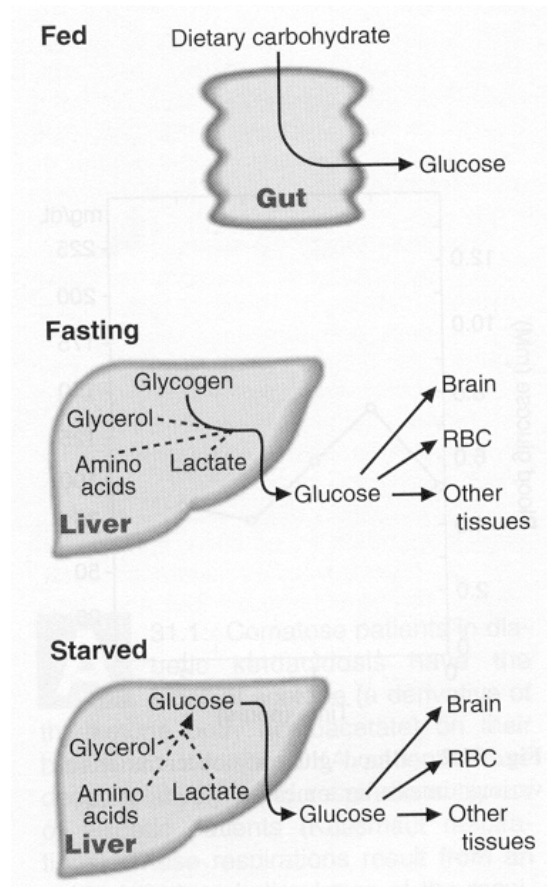
Kan şekeri düzeyi, ölçümde kullanılan yöntemlere göre farklılık gösterir. Günümüzde laboratuvarlarda sıklıkla enzimatik yöntemler kullanılmaktadır. Sağlıklı erişkin bir insanda 8-12 saatlik açlıktan sonra enzimatik yöntemlerle ölçülen serum glukoz düzeyi %60-100 mg (60-100 mg/dL) veya 2,5-5,3 mmol/L kadardır. İndirgeme yöntemleriyle bulunan değer biraz daha yüksektir.

Kan şekeri düzeyi, ölçümde kullanılan kan örneğinin tipine göre de farklılık gösterir. Kapiller kan glukozu venöz kan glukozundan yaklaşık %10 oranında yüksektir. Ancak diyabetlilerde arteriyel, kapiller ve venöz kan glukoz düzeyleri arasında fark yoktur. Plazma ve serum glukoz düzeyleri eşit kabul edilir; tam kan glukozundan yaklaşık %15 oranında yüksektirler.

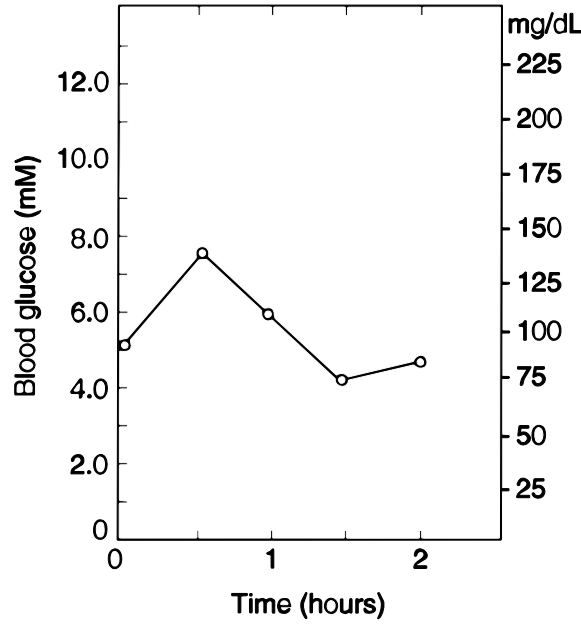
Kan şekeri düzeyi hematokrit değerinin düşük olduğu anemi ve hemodilüsyon durumlarında yüksek bulunur; polisitemi ve hemokonsantrasyon durumlarında ise düşük bulunur.

Kan şekeri düzeyinde fizyolojik sapma nedenleri

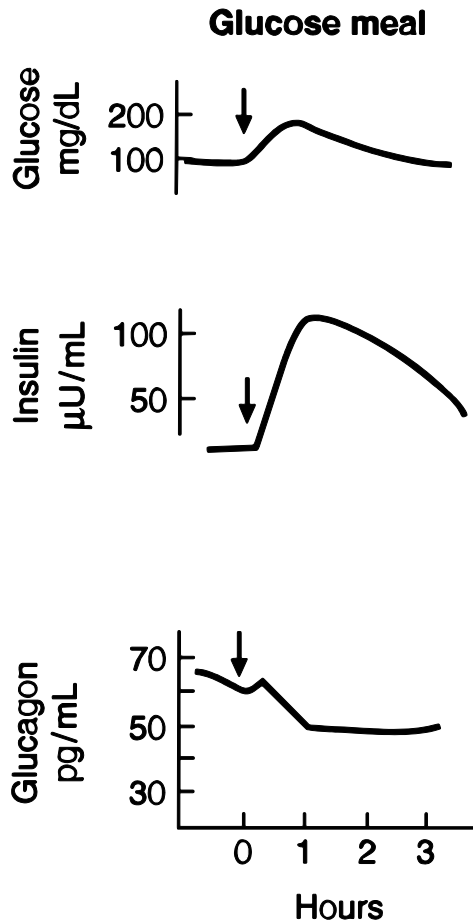
Beslenme: Kan glukozunun kaynakları beslenme, açlık ve uzamış açlık durumlarında farklılık gösterir:



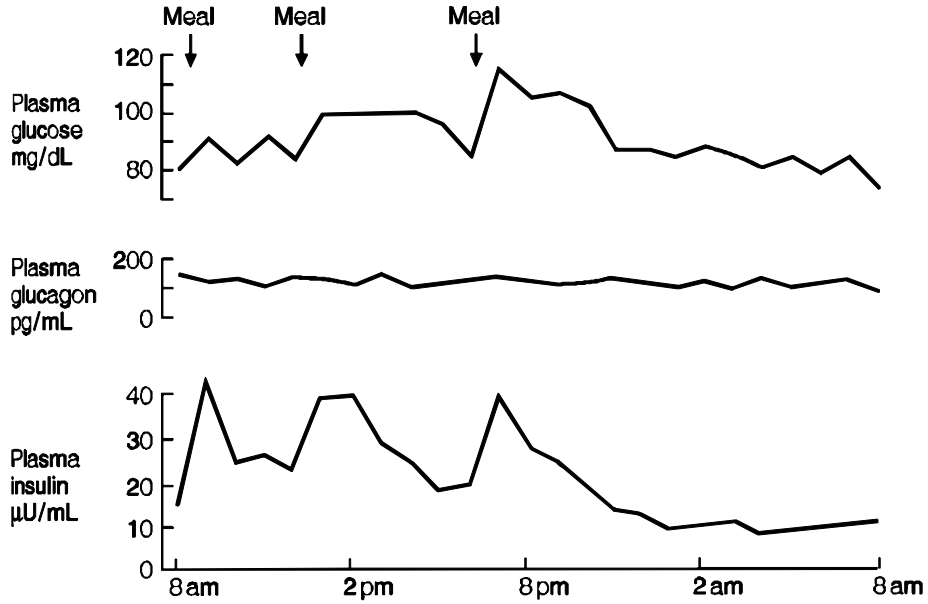
Açlıkta kan glukozu yaklaşık 60-100 mg/dL (~5 mM)'dir. Yüksek karbonhidratlı bir yemekten sonra kan glukozu yükselir ve yemekten sonraki 30 dakika ile 1 saat arasında 120-140 mg/dL (8 mM) düzeyine ulaşır. Daha sonra kan glukoz konsantrasyonu düşmeye başlar ve yemekten yaklaşık iki saat sonra açlık düzeyine döner:



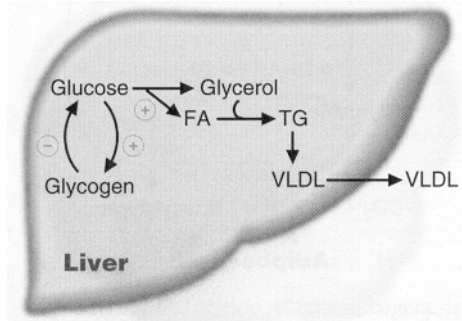
Sağlıklı kişilerde yüksek karbonhidratlı yemekten sonra kan glukoz ve insülin düzeyleri artar, glukagon düzeyi ise düşer. Yüksek proteinli yemekten sonra ise kan glukoz düzeyi değişmezken insülin ve glukagon salıverilişi artar ve protein sentezi uyarılır. Yüksek karbonhidratlı bir yemekten sonra kan glukoz, insülin ve glukagon düzeyleri değişimi şu şekildedir:



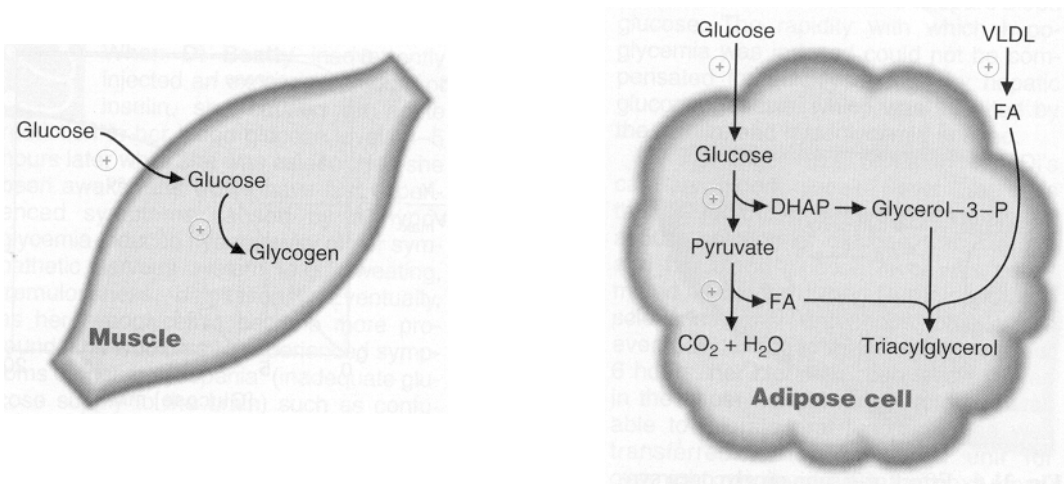
24 saatlik periyotta normal karışık beslenme durumunda kan glukoz, insülin ve glukagon düzeyleri dalgalanma gösterir:



İnsülin, karaciğerde glikojen yıkılımını (glikojenoliz) inhibe eder; glikojen sentezini ve VLDL sentezini ise uyarır:



İnsülin, beslenme durumunda, istirahat halindeki kasta glukozun hücre içine girişini ve glikojen sentezini uyarır; yağ dokuda ise glukozun hücre içine girişini ve triaçilgliserol oluşumunu uyarır:



Dört saatten uzun süren açlıkta insülin salımı azalır. Büyüme hormonu, glukokortikoidler ve glukagonun oransal artışı nedeniyle glukoz düzeyi yükselir. Ayrıca lipolizin hızlanmasıyla kandaki serbest yağ asitleri artar ve bunlar glukozun kas hücreleri tarafından alınımını azaltırlar. Sonuçta glukoz santral sinir sistemi için saklanır.

Stres: Adrenalin deşarjı ve glukokortikoid salıverilişinin artışı nedeniyle kan glukoz düzeyini artırır. Adrenalin, glikojenolizi uyarır. Glukokortikoidler de periferik dokularda glukoz alınımını ve glikolizi azaltırlar.

Egzersiz: Glukozun kullanılması ve insülin reseptörlerinin uyarılması ile kan glukoz düzeyini düşürür. Ancak şiddetli egzersizde adrenalin deşarjı nedeniyle kan glukoz düzeyi yükselir.

Bazal metabolizma: Düşük ise kan glukoz düzeyi yüksektir.

Kan şekeri düzeyinde patolojik sapmalar

Hiperglisemi

8-12 saatlik açlıktan sonra serum glukoz düzeyinin %110 mg'dan yüksek olması durumu **hiperglisemi** olarak tanımlanır. Hiperglisemi, kana glukoz sağlanmasında artış veya kan glukozunun kullanılmasında azalma ile ilgilidir. Hipergliseminin görüldüğü çeşitli patolojik durumlar şunlardır:

Bazı hormonal bozukluklar: Diabetes mellitus, akut pankreatit, pankreas kisti, pankreas kanseri, hemokromatoz gibi insülinin azaldığı haller veya hipertiroidi, gigantizm ve akromegali, Cushing hastalığı ve sendromu, feokromasitoma gibi insülin antagonisti hormonların arttığı hallerde hiperglisemi saptanır.

Akut miyokard enfarktüsü: Stres nedeniyle adrenalin deşarjına bağlı olarak hiperglisemi saptanabilir.

Santral sinir sisteminde travma, tümör ve ansefalitler: Hipotalamik uyarı ile adrenalin salıverilişinin artışına bağlı olarak hiperglisemi saptanabilir.

Operasyon: Operasyondan 4-12 saat sonra hepatik glikojenolizin uyarılmasına bağlı olarak hiperglisemi saptanabilir.

Hamilelik: Östrojen, büyüme hormonu ve kortizol salıverilişinin artışı ile glukozun emilimi artar. Glukozun böbrek eşik değerinin düşmesiyle glukozüri görülebilir. Progesteron da insülini antagonize edebilir veya insülinin reseptörlere affinitesini azaltır.

Karaciğer hastalıkları: Kronik hepatitte glukoz, glikojen molekülüne bağlanamaz ve toklukta kan glukoz düzeyi aşırı yükselebilir.

İntravasküler glukoz veya intramüsküler ACTH uygulama: İV glukoz uygulama doğrudan kana glukoz sağlayan bir yoldur. ACTH, glukokortikoid salıverilişini uyarır; glukokortikoidler de periferik dokularda glukoz alınımını ve glikolizi azaltırlar.

Hipoglisemi

Serum glukoz düzeyinin %40 mg'dan düşük olması durumu **hipoglisemi** olarak tanımlanır. Hipoglisemi, santral sinir sistemini etkilediğinden tehlikelidir. Hipoglisemi durumunda baş ağrısı, baş dönmesi, baygınlık hissi, bulantı, mental fonksiyonlarda yavaşlama gibi santral sinir sistemi anoksisindekilere benzer semptomlar gözlenir. Kan glukozu hızlı olarak düşerse organizmanın buna adapte olabilmesi için adrenalin deşarjı olur ve buna bağlı olarak terleme, ajitasyon, halsizlik, tansiyon yükselmesi, taşikardi gibi adrenerjik bulgular gözlenir.

Hipoglisemide temel neden, kana glukoz sağlanması azalması veya kan glukozunun kullanımının artmasıdır. 12 saatlik açlıktan sonra saptanan hipoglisemi **açlık hipoglisemisi** olarak tanımlanır. Beslenmeden sonraki 2-6 saatlik zaman diliminde saptanan hipoglisemi ise **postprandial hipoglisemi** olarak tanımlanır. Ayrıca **çocukluk dönemi hipoglisemileri** de tanımlanmıştır.

Açlık hipoglisemileri

Açlık hipoglisemileri, nedenlerine bağlı olarak çeşitli sınıflara ayrılabilir. İnsülin veya bazı ilaçların kullanılmasıyla ilgili açlık hipoglisemisi, insülin düzeyi artışı veya insülin antagonisti hormonların eksikliği ile ilgili açlık hipoglisemisi, Von Gierke hastalığında glukoz-6-fosfataz eksikliğine bağlı açlık hipoglisemisi, glikojen sentetaz eksikliğine bağlı açlık hipoglisemisi ve glukoneojenezde görevli enzimlerin eksikliklerine bağlı açlık hipoglisemileri tanımlanmıştır.

İnsülin veya bazı ilaçların kullanılmasıyla ilgili açlık hipoglisemisi: İnsülin kullanan diyabetik hasta sabahleyin insülin enjeksiyonundan sonra beslenmesini geciktirirse veya gereksiniminden fazla insülin enjeksiyonu olursa veya hasta aşırı egzersiz yaparsa hipoglisemi gelişebilir.

Oral antidiyabetiklerden sülfanilüre grubu ilaçlar pankreasın β hücrelerini uyararak; biguanid grubu ilaçlar ise periferde glukoz kullanımını artırarak açlık hipoglisemisine neden olabilirler.

Salisilatlar prostaglandinleri inhibe ederek bunların insülin salıverilişi üzerine yaptığı inhibisyonu ortadan kaldırırlar ve açlık hipoglisemisine neden olabilirler.

β blokerler adrenalinin insülin salıverilişi üzerine yaptığı inhibisyonu ortadan kaldırarak açlık hipoglisemisine neden olabilirler.

İnsülin düzeyi artışı veya insülin antagonisti hormonların eksikliği ile ilgili açlık hipoglisemisi: Pankreasın β hücrelerinin tümörü olan insülinomada, pankreas hiperplazisinde gece veya kahvaltıdan önce hipoglisemi gelişir. Kişide mental fonksiyonlarda değişiklik ve davranış bozukluğu olabilir.

Addisonda glukokortikoid yetersizliği, hipopitüitarizmde büyüme hormonu eksikliği, glukagon yetersizliği, katekolamin yetersizliği açlık hipoglisemisine neden olabilir.

Von Gierke hastalığında glukoz-6-fosfataz eksikliğine bağlı açlık hipoglisemisi: Glikojenolizin azalması nedeniyle gelişir.

Glikojen sentetaz eksikliğine bağlı açlık hipoglisemisi: Açlıkta yedek karbonhidrat bulunmaması nedeniyle gelişir.

Glukoneojenezde görevli enzimlerin eksikliklerine bağlı açlık hipoglisemileri: İlerlemiş hepatitler, siroz ve hepatik konjesyon durumlarında, glikojen depolarının tükenmesine ve insülinin yıkılmamasına bağlı olarak açlık hipoglisemisi gelişebilir. Kronik renal yetmezliğin terminal döneminde insülinin yıkılmamasına bağlı açlık hipoglisemisi olarak gelişebilir. Retroperitoneal mezenşimal tümör varlığında, tümörün insülin salıverilişini uarması veya insülin benzeri bir madde salgılamasına bağlı olarak açlık hipoglisemisi gelişebilir.

Postprandial hipoglisemiler

Postprandial hipoglisemiler, nedenlerine bağlı olarak çeşitli sınıflara ayrılabilir. Besinsel hipoglisemi (alimenter hipoglisemi), nörojenik hipoglisemi (fonksiyonel hipoglisemi), reaktif hipoglisemiler, alkol alımına bağlı hipoglisemi, genellikle beslenmeden 2-5 saat sonra ortaya çıkan idyopatik hipoglisemiler tanımlanmıştır.

Besinsel hipoglisemi (alimenter hipoglisemi): Beslenmeden sonraki erken dönemde veya geç dönemde gelişebilir.

Erken dönem besinsel hipoglisemi, glukoz Emiliminde rol oynayan büyüme hormonu, glukokortikoidler ve tiroid hormonları gibi hormonların aşırı salımına bağlı olarak beslenmeden 2-3 saat sonra ortaya çıkar. Postgastrektomide karbonhidratlı besinlerin hızlı Emilimi nedeniyle hipoglisemi semptomlarının belirmesi *Dumping sendromu* olarak bilinir.

Geç dönem besinsel hipoglisemi, gecikmiş fakat abartılı insülin cevabı nedeniyle beslenmeden 3-5 saat sonra gelişir, latent diyabeti belirtir.

Nörojenik hipoglisemi (fonksiyonel hipoglisemi): Genellikle obez kişilerde vagal uyarılarla erken ve yüksek bir insülin salıverilişi sonucu gelişir.

Reaktif hipoglisemiler: Lösin, galaktoz ve fruktoza karşı oluşurlar.

Lösin, hepatik glikojenolizi azaltarak veya insülin salımını uyararak alımından 30-60 dakika sonra hipoglisemiye neden olabilir. Bu durum, doğumdan sonraki ilk 6 ay içinde gözlenir ve 6 yaşından sonra düzelir.

Hereditör galaktoz-fruktoz intoleransında bazı enzim eksiklikleri nedeniyle galaktoz ve fruktoz yıkılımlarının olamayışına bağlı olarak galaktoz-1-fosfat ve fruktoz-1-fosfat birikir. Galaktoz-1-fosfatın glukoz-6-fosfatazi inhibe etmesi ve fruktoz-1-fosfatın fosforilazları inhibe etmesi sonucu hipoglisemi gelişir.

Alkol alımına bağlı hipoglisemi: Alkol, alınışından 2-10 saat sonra glukoneojenezi azaltır ve hipoglisemi oluşturur. Alkol, glukozun β hücrelerini stimüle edişini potansiyalize eder ve bu nedenle glukoz ile birlikte alındığında toklukta hipoglisemi gelişmesine neden olabilir.

Genellikle beslenmeden 2-5 saat sonra ortaya çıkan idyopatik hipoglisemiler: Stres ve anksiyetenin idyopatik hipoglisemiyi provake ettiğı düşünölmektedir.

Çocukluk dönemi hipoglisemileri

Çocukluk dönemi hipoglisemileri, göröldüğü dönemler göre çeşitli olabilir. Neonatal dönem hipoglisemileri, erken bebeklik dönemi hipoglisemileri, bebeklik dönemi hipoglisemileri tanımlanmıştır. Açlıkta ve ateşli hastalıklarda substrat eksikliği nedeniyle de ketotik hipoglisemi gelişebilir; bebek yağlı diyetle beslendiğinde hipoglisemi ile birlikte ketoasidoz da görülür.

Neonatal dönem hipoglisemileri: Pankreas ağırlığının vücut ağırlığına göre erişkinlerdekinden 4 kat fazla olmasına bağlı oransal insülin fazlalığı ve glikojen depolarının yetersizliği nedeniyle neonatal dönemde gelişir. Miadında doğan bebeklerde kan glukoz düzeyi ilk 72 saatte %30 mg'a düşebilir; 1 haftada durum normale döner. Prematüre bebeklerde kan glukoz düzeyi ilk 72 saatte %20 mg'a düşebilir; 2 haftada durum normale döner. Diyabetli anneden doğan bebeklerde de doğumdan sonra fazla glukoz desteğı ortadan kalktığından oransal insülin fazlalığı olur ve hipoglisemi gelişebilir. İntrauterin malabsorpsiyonlu bebeklerde ve ikizlerden küçük olanda glikojen depolarının yetersizliği nedeniyle hipoglisemi gelişebilir.

Erken bebeklik dönemi hipoglisemileri: Von Gierke hastalığında açlıkta, hereditör fruktoz intoleransında sakkaroz alımından 30-60 dakika sonra, galaktozemide süt alımından 30-60 dakika sonra gelişir.

Bebeklik dönemi hipoglisemileri: Lösin duyarlılığında lösin alımından 30-60 dakika sonra gelişir.

Karbonhidrat metabolizması bozukluklarının sınıflandırılması

Emilim bozuklukları

Disakkariziler: Laktaz eksikliği (süt intoleransı), sakkaraz eksikliği, izomaltaz eksikliği, maltaz eksikliği.

Diğer emilim bozuklukları: Pankreatik amilaz eksikliği, bağırsak mukozası ve bağırsak motilitesi ile ilgili emilim bozuklukları.

Dönüşüm bozuklukları

Hereditör fruktoz intoleransı: Aldolaz eksikliği ve fruktokinaz eksikliğine bağlıdır. Bol meyve ve sakkaroz alımından 30-60 dakika sonra reaktif hipoglisemi gelişmesi ile karakterizedir.

Galaktozemi: Galaktokinaz eksikliği, heksoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliği veya epimeraz eksikliğinin sonucudur. Genellikle yeni doğan bebeklerde uzamış sarılık, siroz, katarakt ve ileri yaşta mental gerilik saptanır. Okul çağında okuma güçlüğü çeken ve nörolojik bozukluğu olan çocuklarda galaktozemi düşünülmelidir. Erken tanındığında süt kısıtlanarak mental gerilik önlenir.

Depolanma bozuklukları (glikojen depo hastalıkları)

Çeşitli enzim eksikliklerine bağlı olarak birçok tipte glikojen depo hastalığı tanımlanmıştır.

Glikojen depo hastalıkları (glikojenozlar), anormal tipte veya miktarda glikojenin dokular içinde birikmesiyle karakterizedirler. Çeşitli glikojen depo hastalıklarında enzim eksikliği, ya sadece bir dokuda ya da birden fazla dokuda saptanır.

Tip I glikojen depo hastalığı (von Gierke hastalığı): Hastaların karaciğer, böbrek ve bağırsak dokusunda *glukoz-6-fosfat* aktivitesi ya çok düşüktür ya da yoktur. Glikojen yapısı normaldir, depolanışı artmıştır. Hastaların karaciğer hücreleri ve böbrek tübülüs hücrelerinde normal tipte glikojen birikimi olur; bunlarda glikojen yıkılımı olmaz. Tip I glikojen depo hastalığının belirtileri, şiddetli açlık hipoglisemisi, hiperketonemi, hiperürisemi ve hiperlipemidir.

Tip II glikojen depo hastalığı (Pompe hastalığı): *Lizozomal $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozidaz (asit maltaz)* yoktur. Özellikle karaciğer, kalp ve kaslar olmak üzere lizozomları olan bütün organlar etkilenir; kan şekeri normaldir. Tip II glikojen depo hastalığında kalp yetmezliğinden ölüm olur.

Tip III glikojen depo hastalığı (Cori ya da Forbes hastalığı): *Dal koparıcı enzim* yoktur. Karaciğer, kalp ve iskelet kasları etkilenir. Tip III glikojen depo hastalığında kısa dış zincirli glikojen (limit dekstrin) birikimi olur.

Tip IV glikojen depo hastalığı (Andersen hastalığı): *Dallandırıcı enzim* yoktur. Karaciğer ve diğer organlarda birkaç dallanma noktasına sahip uzun dış zincirli glikojen birikimi olur.

Tip V glikojen depo hastalığı (Mc Ardle hastalığı): *Kas glikojen fosforilazı* bulunmaz. Kaslarda yapısı normal glikojen birikimi olur. Bu hastaların kanında egzersizden sonra laktat yükselişi olmaz.

Tip VI glikojen depo hastalığı (Hers hastalığı): *Karaciğer fosforilazı* eksiktir.

Tip VII glikojen depo hastalığı (Tauri hastalığı): Kas ve kırmızı kan hücrelerinde *fosfofruktokinaz* eksiktir.

Tip VIII glikojen depo hastalığı (Tip IX^d): *Karaciğer fosforilaz kinazı* yoktur.

Kullanım bozuklukları

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, mutlak veya göreceli insülin yetersizliğine bağlı olarak oluşan; hiperglisemi ve glukozüri ile karakterize; karbonhidrat, lipid ve protein metabolizma bozukluklarını içeren bir sendromdur.

Genetik kökenli kronik hiperglisemi durumu **primer diyabet** olarak tanımlanır. Genetik kökenli olmayan, çeşitli nedenlerle ortaya çıkan ve nedenlerin elimine edilmesiyle ortadan kalkan hiperglisemi durumu **sekonder diyabet** olarak tanımlanır.

Diabetes mellitus etiyolojisinde rol oynayan faktörler insülin sentez ve salımının yetmezliği, insülin yapısında bozukluk, insülin reseptörlerinde azalma, insülin antagonistlerinin otozomal dominant karakterli olarak artması olarak sayılabilir. Etiyolojideki farklılıklara göre de diabetes mellitus, klinik olarak **Tip I diabetes mellitus** ve **Tip II diabetes mellitus** diye tanımlanan iki şekilde olabilir.

Tip I diabetes mellitus: İnsülin sentez ve salımının yetersizliği ile oluşur. Tip I diabetes mellitus ani başlar ve çok şiddetli seyreder. Tip I diabetes mellitusta poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ve yorgunluk olur; hiperglisemi ve hipoglisemi komaları sık gelişir; kan insülin düzeyi düşüktür.

Tip II diabetes mellitus: İnsülin yapısı bozukluğu nedeniyle oluşur. Tip II diabetes mellitus sinsi başlangıçlıdır ve hastalığa ait çeşitli evreler saptanabilir. Aşırı beslenen obez kişilerde semptomlar görülür; komalar görülmez; kan insülin düzeyi normal veya yüksek olabilir.

Diyabette ketoasidoz, hiperozmolar nonketotik koma, hipoglisemi koması ve laktik asidoz akut komplikasyonlardır.

Diyabetin kronik komplikasyonları da vasküler komplikasyonlar, retinopati, nefropati (Kimmel-Still-Wilson hastalığı), miyopati ve nöropati, diyare veya kabızlık, kemik kırıkları, immun sistem yetmezlikleri, impotans olarak sayılabilir...

Diabetes mellitus tanısı için idrarda glukoz ve keton cisimleri araştırılır, kan açlık glukoz düzeyi ölçümü yapılır, kanda postprandial glukoz düzeyi ölçümü yapılır, glukoz tolerans testi yapılır, uzatılmış glukoz tolerans testi yapılır, kortizol-glukoz tolerans testi yapılır, insülin ve tolbutamid testleri yapılır, kanda HbA_{1C} düzeyi tayini yapılır, mikroalbuminüri araştırılması yapılır, kanda C-peptid düzeyi tayini yapılır.

Kan açlık glukoz düzeyi tayini genellikle serumda yapılır; bunun için en az 6-8 saatlik açlık gerekir ve alınan kan çabucak laboratuvara ulaştırılmalı; laboratuvarında hemen serum ayrılmalıdır.

Postprandial glukoz düzeyi, kahvaltı, öğle yemeği veya 75 g glukoz ile hazırlanan şerbet alımından 2 saat sonra alınan kanın serumunda tayin edilir; hastalar testten önceki üç gün 150 g karbonhidrat içeren diyet almalıdırlar.

Oral glukoz tolerans testi(OGTT) için de hastalar testten önceki üç gün 150 g karbonhidrat içeren diyet almalıdırlar. 6-8 saatlik açlıktan sonra kan alınır ve daha sonra gebe olmayan erişkinlere 75 g glukoz ile gebe olan erişkinlere 100 g glukoz ve iki limon ile hazırlanan 600 mL kadar şerbet mümkün olduğunca çabuk olarak içirilerek glukoz yükleme yapılır. Glukoz yüklemeden sonra gebe olmayanlarda 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda gebe olanlarda 60, 120 ve 180. dakikalarda da kan alınır ve alınan tüm kanlarda glukoz düzeyi tayini yapılır. 30, 60, 90. dakika örneklerinin herhangi birinde ve 120. dakika örneğinde 200 mg/dL'den daha yüksek glukoz düzeyi diabetes mellitusu ifade eder:

