



Tip 2 Diyabette Cevabı Zor Sorular

Prof. Dr. İlhan SATMAN

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

Diyabet Sınıflaması

Diyabet Tipi	Tanımlama
Tip 1 Diyabet	<ul style="list-style-type: none">Otoimmün beta hücre yıkımı, genelde mutlak insülin eksikliği ile sonlanır.
Tip 2 Diyabet	<ul style="list-style-type: none">Sıklıkla insülin direnci ile birlikte, ilerleyici insülin yetersizliği
Gestasyonel Diyabet	<ul style="list-style-type: none">Gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde ilk kez ortaya çıkan diyabet
Diğer Spesifik Diyabet Formları	<ul style="list-style-type: none">Monogenik Diyabet Formları (β-hücre genetik fonksiyon defektleri-MODY, lipodistrofiler, genetik ağır insülin direnci sendromları)Ekzokrin Pankreas Hastalıkları (pankreatit, kistik fibroz ve diğer pankreas hastalıkları)Kimyasallar ve İlaçlar ile Tetiklenen Diyabet (glukokortikoidler, HIV/AIDS ilaçları, organ transplantasyonunda kullanılan ilaçlar, immun checkpoint inhibitörleri vb)Endokrinopatiler (akromegali, Cushing vb)İmmün aracılıklı diyabet formları (anti-insülin reseptör antikoları, Stiff-man sendr)Diyabetin eşlik ettiği genetik sendromlar (Down, Alström, Prader-Willi, DIDMOAD, Klinifelter, Turner vb)İnfeksiyonlar (konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki B vb)

Tip 2 Diyabetin Heterojenliđi

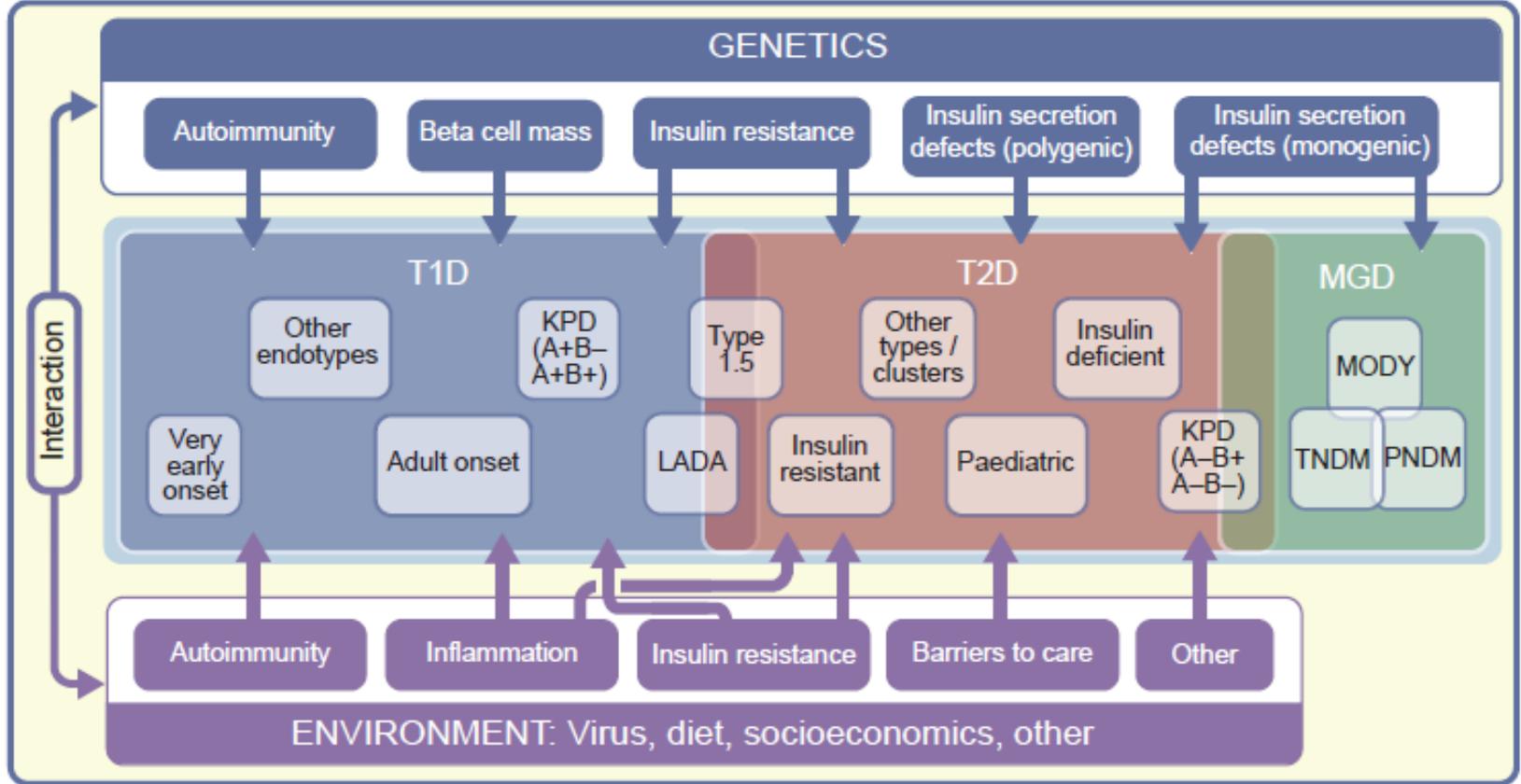
Biyolojik Deđiřkenler

- Tanı sırasındaki yaş
- Renal fonksiyon
- Bařlangıçtaki HbA1c
- Cinsiyet

Tip 2 Diyabet Kümeleri

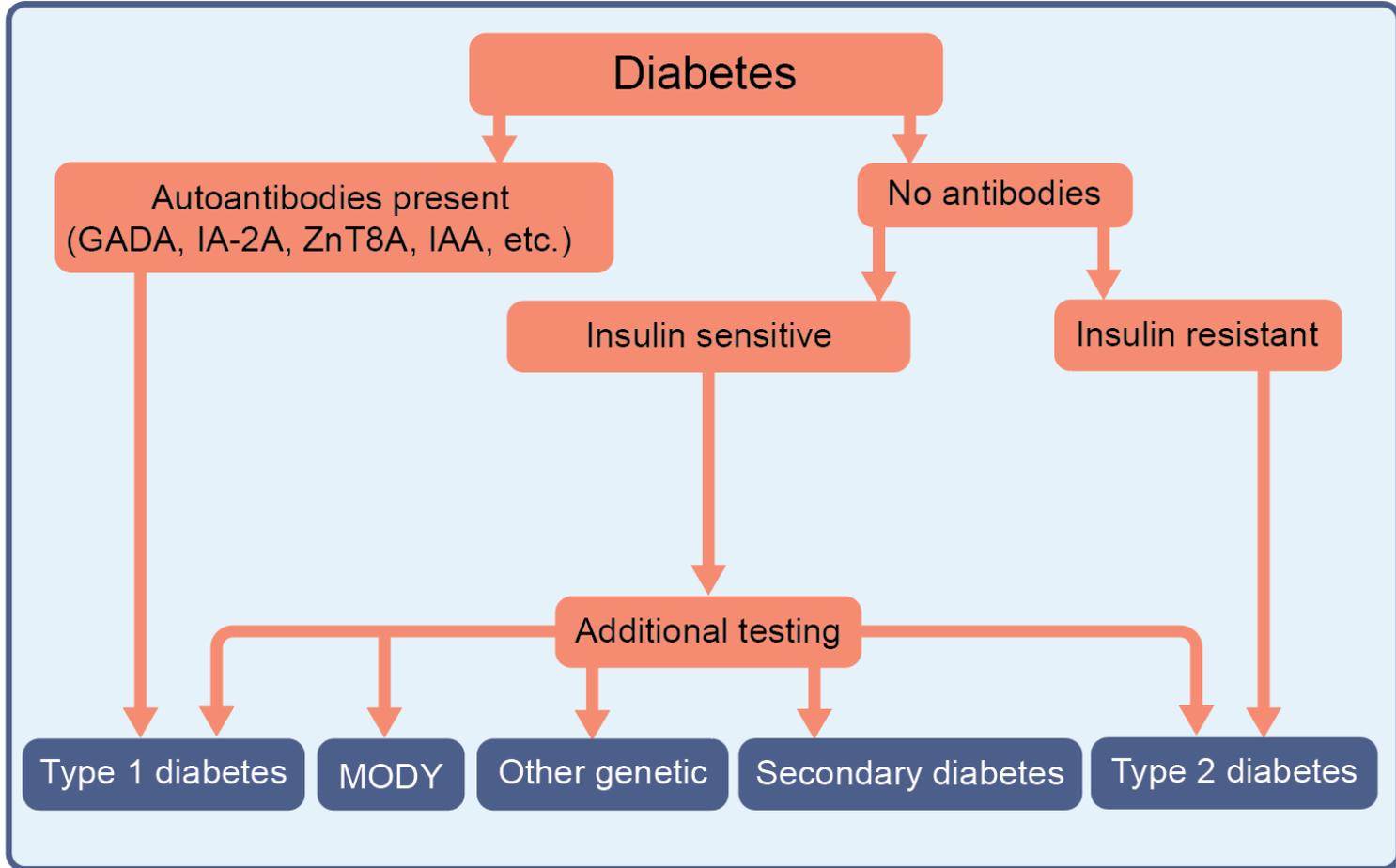
- SAID: Ciddi otoimmün DM
- SIDD: Ciddi insülin eksikliği olan DM
- SIRD: Ciddi insülin direnci olan DM
- MOD: Obezite ile ilişkili hafif DM
- MARD: Yařlanmaya bađlı hafif DM

Diyabet Tipleri İçinde ve Arasında Heterojenite



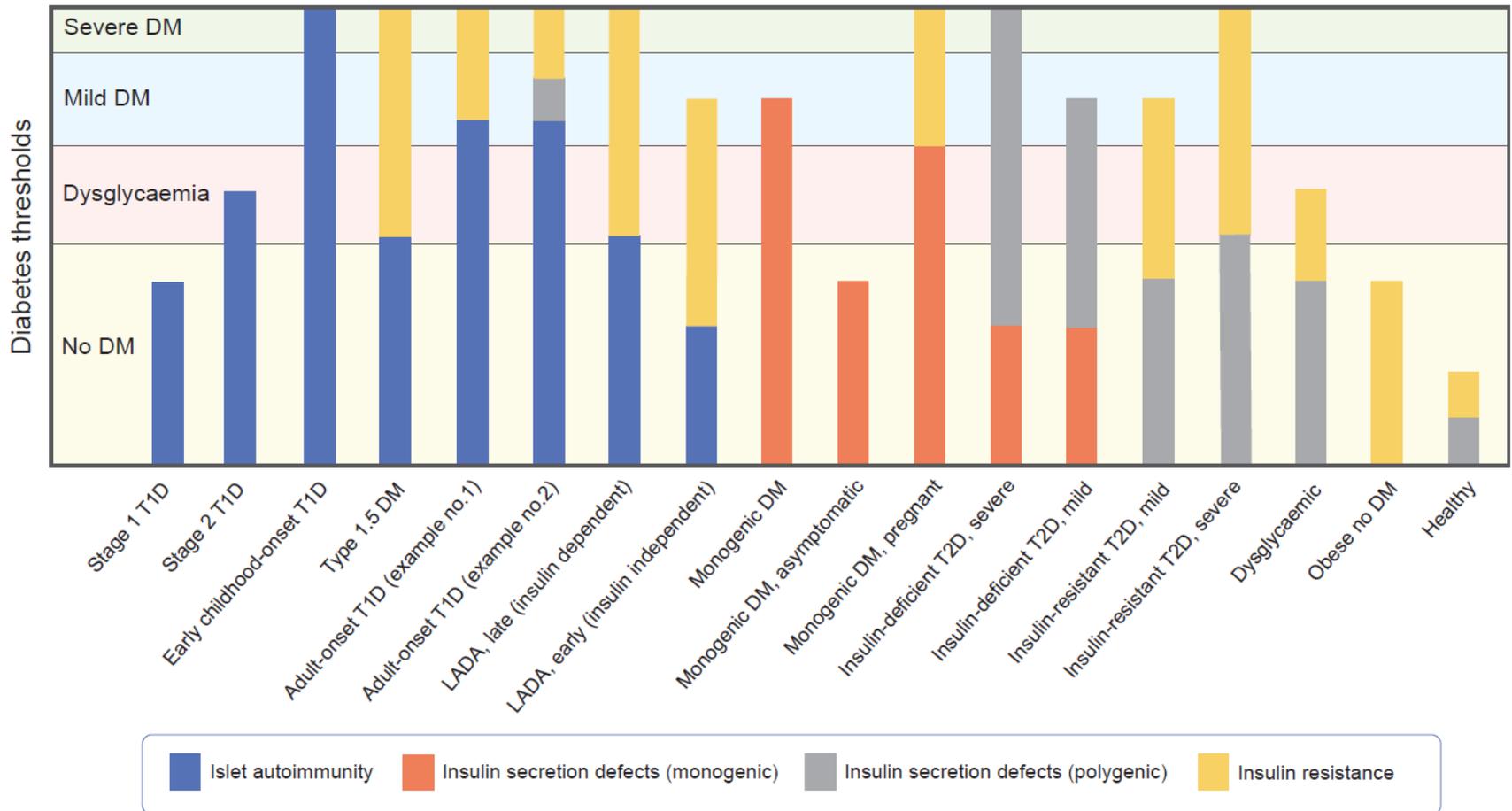
T1D: Tip 1 diyabet, T2D: Tip 2 diyabet, MGD: Monogenik diyabet, KPD: Ketoza yatkın diyabet, MODY: Gençlerde erişkin başlangıçlı diyabet, LADA: Yetişkinde latent otoimmün diyabet, TNDM: Yenidoğanda geçici diyabet, PNDM: Yenidoğanda kalıcı diyabet, A: Adacık otoantikörleri, B: Beta hücre fonksiyonu.

Otoimmünite ve İnsülin Duyarlılığı Durumuna göre Pediyatrik Diyabet Sınıflaması Algoritmi



GADA: GAD65, IA-2A: İnsülin antijen-2, IAA: Endojen insülin, ZnT8A: Çinko transporter 8 otoantikörleri.

Diyabet Patofizyolojisi Modeli: (Palet Modeli ve Eşik Hipotezi ile Bütünleşik)



Gençlerde Yetişkin Diyabet (MODY)

- Klasik tanım 25 yaş (45 yaş) öncesi başlayan, en az 3 nesilde diyabet görülen ve adacık antikoru negatif, C-peptid pozitif, obezite ve İR olmayan hafif hiperglisemi veya aşikar diyabet
- 14 tipi tanımlanmış. GCK-MODY (MODY2) ve HNF1A (MODY3) olguların %60'ını oluşturur.
- Güney Avrupa'da GCK-MODY, Kuzey Avrupa'da ise HNF1A-MODY daha yaygın görülür.
- İtalya'da 58 aileyi kapsayan tek merkezli bir çalışmada; GCK %54.4, HNF1A %15.5, HNF4A %5.2, HNF1B %3.4 ve MODYX %22.4 bulunmuş.

MODY Tiplerinde Sorumlu Genler ve Tedavi Seçimi

Gen/Tip	Protein	Fonksiyon	Kalıtım/Tedavi
HNF1A (MODY3)	Hepatosit nükleer faktör 1 α	β -hc transkripsiyon faktörü	Otozomal dominant (Düşük doz SU)
HNF4A (MODY1)	Hepatosit nükleer faktör 4 α	β -hc transkripsiyon faktörü	Otozomal dominant (Düşük doz SU)
GCK (MODY2)	Glukokinaz	Glukoz-sensör, glikolizde ilk hız-sınırlayıcı enzim	Otozomal dominant (Tedavi gerekmez)
HNF1B (MODY5)	Hepatosit nükleer faktör 1 β	β -hc transkripsiyon faktörü	Otozomal dominant (Optimal? etkilenen diğer sistemlere göre)
ABCC8 (MODY12)	β -hc K-ATP kanalı SU reseptör subunit	ATP-sensitif K kanalının kapanması β -hc membran depolarizasyonu, Ca influksu ve insülin sekresyon granüllerinin β -hc membranına füzyonu	Otozomal dominant (Yüksek doz SU, SGLT2i)
KCNJ11 (MODY13)	β -hc K-ATP kanalı K kanal subunit		Otozomal dominant (OAD-yüksek doz SU)
INS (MODY10)	İnsülin	İnsülin üretimi ve insülin etkisi	Otozomal dominant (Diyet, OAD-SU, düşük doz insülin, erken intensif insülin tedavisi ?)

MODY Tiplerinde Sorumlu Genler ve Tedavi Seçimi

Gen	Protein	Fonksiyon	Kalıtım
NEUROD1 (MODY6)	Nörojenik diferensiyasyon faktör 1	β -hc transkripsiyon faktörü	Otozomal dominant (Diyet, OAD-SU, İnsülin)
IPF1, PDX1 (MODY4)	İnsülin promotor faktör 1	β -hc transkripsiyon faktörü	Resesif
KLF11 (MODY7)	Krüeppel-like faktör 11	Çinko finger transkrips. epsilon, gama globulin promoterine bağlanır	
CEL (MODY8)	Karboksil ester lipaz	Ekzokrin pankreas fonksiyonu	VNTR delesyonu (OAD-SU, İnsülin)
WSF1	Wolframin	Endoplasmik retikulum fonksiyonu	Otozomal resesif
RFX6	Regulatör faktör X6	β -hc transkripsiyon faktörü	Dominant protein truncating varyant
APPL1 (MODY14)	Adaptör protein, fosfotirozin interaksiyonu, PH domain ve lösin zipper containing 1	insülin-sinyal yolağında AKT'ye bağlanan protein	Otozomal dominant (Diyet, OAD-SU, İnsülin)

HNF1A/HNF4A-MODY ve GCK-MODY Olgularının T1DM ve T2DM'den Ayırıcı Tanısı

Özellik	T1DM	T2DM	GCK-MODY	HNF1A/HNF4A-MODY
DM başl yaşı (yıl)	5-30	>25	Doğumdan itibaren açlık hipergl	10-45
DKA	Sıklıkla	Nadir	Nadir	Nadir
Ebeveynde DM	%10-15	>%50 Genç başl T2DM	Anne/baba IFG (de novo mutasyon olabilir)	%60-90
C-peptid	Sıfır/düşük	Normal/yüksek	Normal	Normal
MetSendr/Obezite komponent	Seyrek	Yaygın	Seyrek	Seyrek
Adacık hc antikorları	Tanıda >%90	Negatif	Nadir	Nadir
hsCRP	Normal	Sıklıkla Kr yüksek	Normal	HNF1A düşük, HNF4A normal
I. Basamak tedavi	İnsülin	Metformin	Gerekmez	Düşük doz SU, Glinid

%90 MODY

- GCK
- HNF1A
- HNF1B
- HNF4A

MODY

%14
Glukokinaz
(MODY2)

%75

%10
MODY X

Transkripsiyon faktörleri

69%
HNF1 α
(MODY3)

3%
HNF4 α
(MODY1)

3%
HNF1 β
(MODY5)

<1%
IPF1
(MODY4)

<1%
NeuroD1
(MODY6)

MODY Biyobelirteçleri

- C-peptid¹
- hsCRP¹
- Metabolik profil çalışması – Diabetes UK, 2012: OP A49, P50
- Apolipoprotein M¹ - Diabetes UK, 2012: P54
- HDL-kolesterol - Diabetes UK, 2012: P64
- Üriner glukoz belirteçleri (1,5-anhidroglusitol)²
- Sistatin C³
- Serum/üriner amino asitler⁴⁻⁵
- Kompleman proteinleri (C5, C8)⁶
- Transtiretin (TTR)⁶

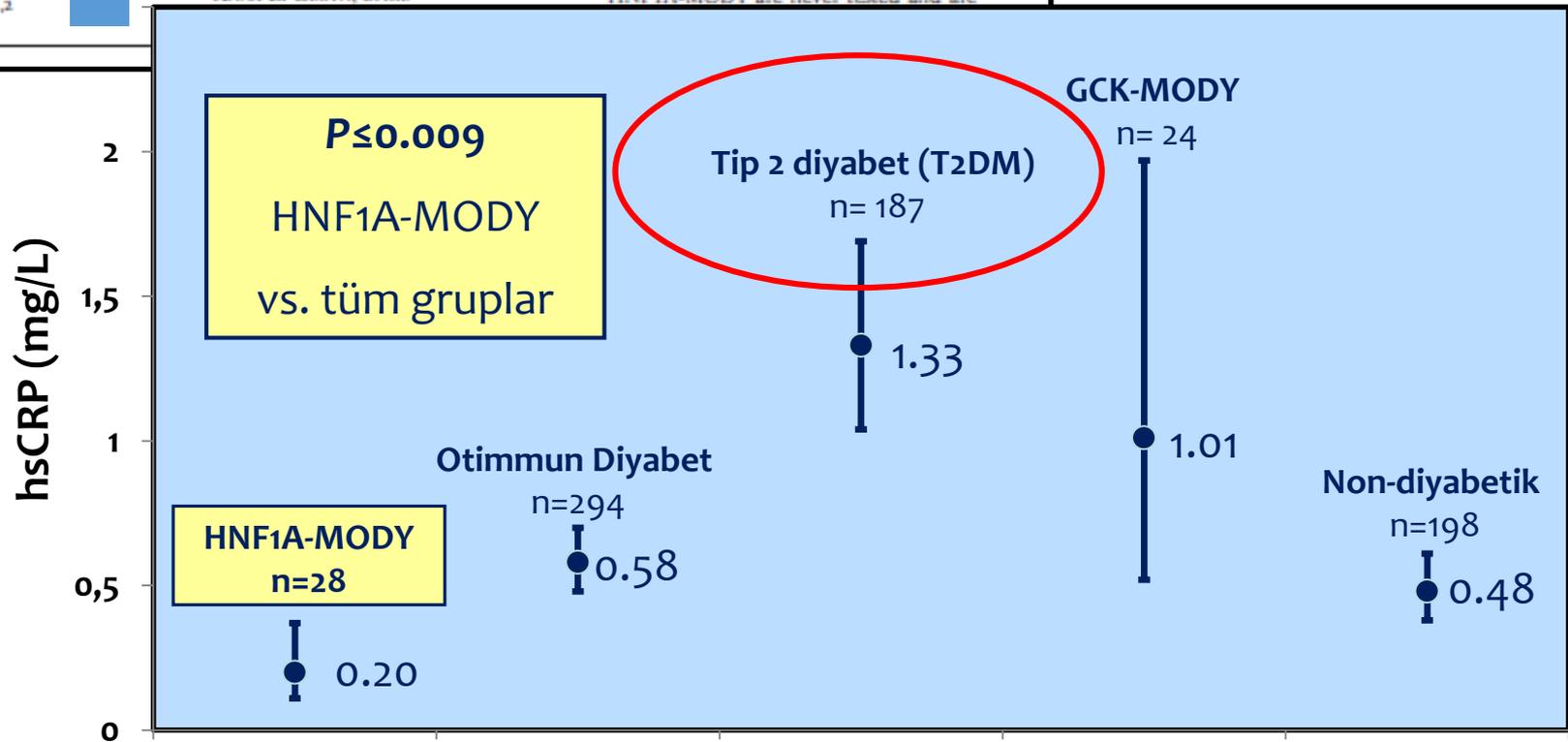
¹McDonald et al, Clin Care Acta, 2012; ²Pal et al, Diabetes Care, 2009; ³Nowak et al, Acta Diabetol, 2012; ⁴Bingham et al, Diabetes, 2001; ⁵Stride et al, Diabetic Medicine, 2004; ⁶Karlsson et al, Diabetic Medicine, 2008

Assessment of High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels as Diagnostic Discriminator of Maturity-Onset Diabetes of the Young Due to *HNF1A* Mutations

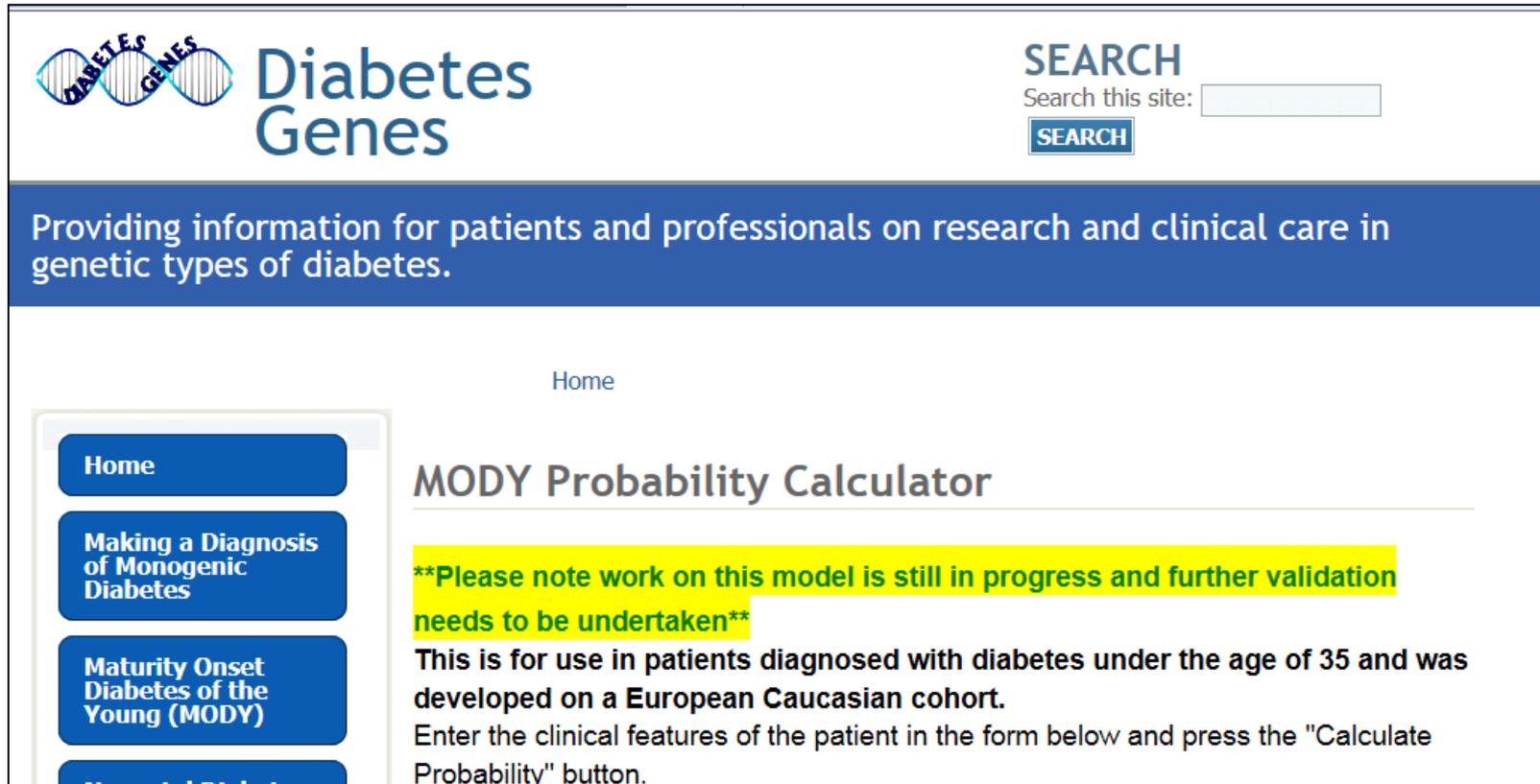
KATHARINE R. OWEN, MD^{1,2}
GAYA THANABALASINGHAM, BM, BCH^{1,2}
TIMOTHY J. JAMES, PhD³
FREDRIK KARPE, PhD^{1,2}

ANDREW J. FARMER, DM^{2,4}
MARK I. MCCARTHY, MD^{1,2,3}
ANNA L. GLOYN, DPHIL^{1,2}

clinical value of an accurate molecular diagnosis, many individuals with *HNF1A*-MODY are never tested and are

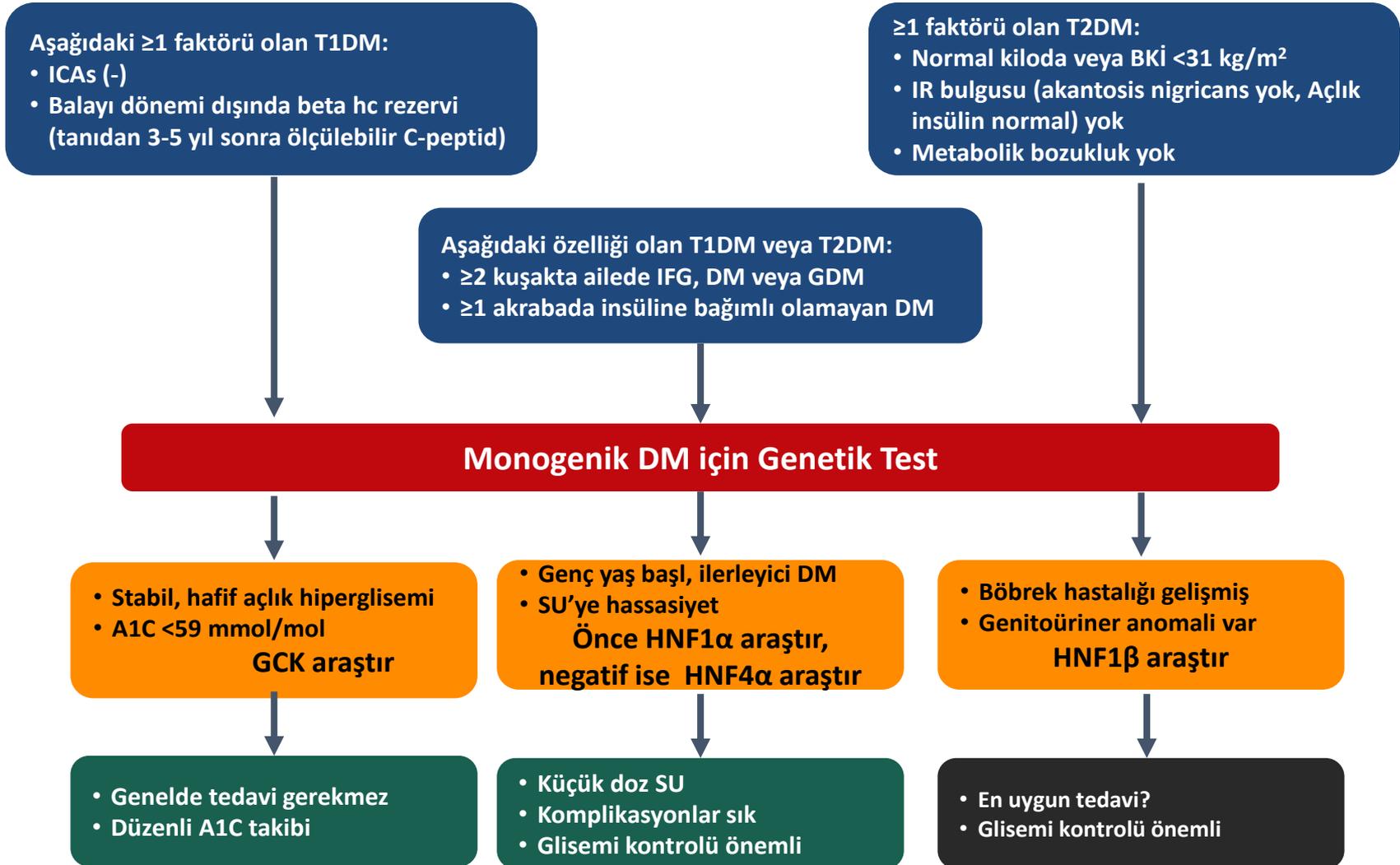


MODY Vakalarını Tahmin Etmede Klinik Özellikler ve Biyobelirteçler



The screenshot shows the Diabetes Genes website interface. At the top left is the logo with a DNA double helix and the text 'Diabetes Genes'. To the right is a search bar with the text 'SEARCH' and 'Search this site:'. Below the search bar is a blue banner with the text 'Providing information for patients and professionals on research and clinical care in genetic types of diabetes.' The main content area has a 'Home' link. On the left is a vertical menu with buttons for 'Home', 'Making a Diagnosis of Monogenic Diabetes', 'Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)', and 'Neonatal Diabetes'. The main content area features the 'MODY Probability Calculator' section, which includes a yellow warning box: '**Please note work on this model is still in progress and further validation needs to be undertaken**'. Below this is the text: 'This is for use in patients diagnosed with diabetes under the age of 35 and was developed on a European Caucasian cohort. Enter the clinical features of the patient in the form below and press the "Calculate Probability" button.'

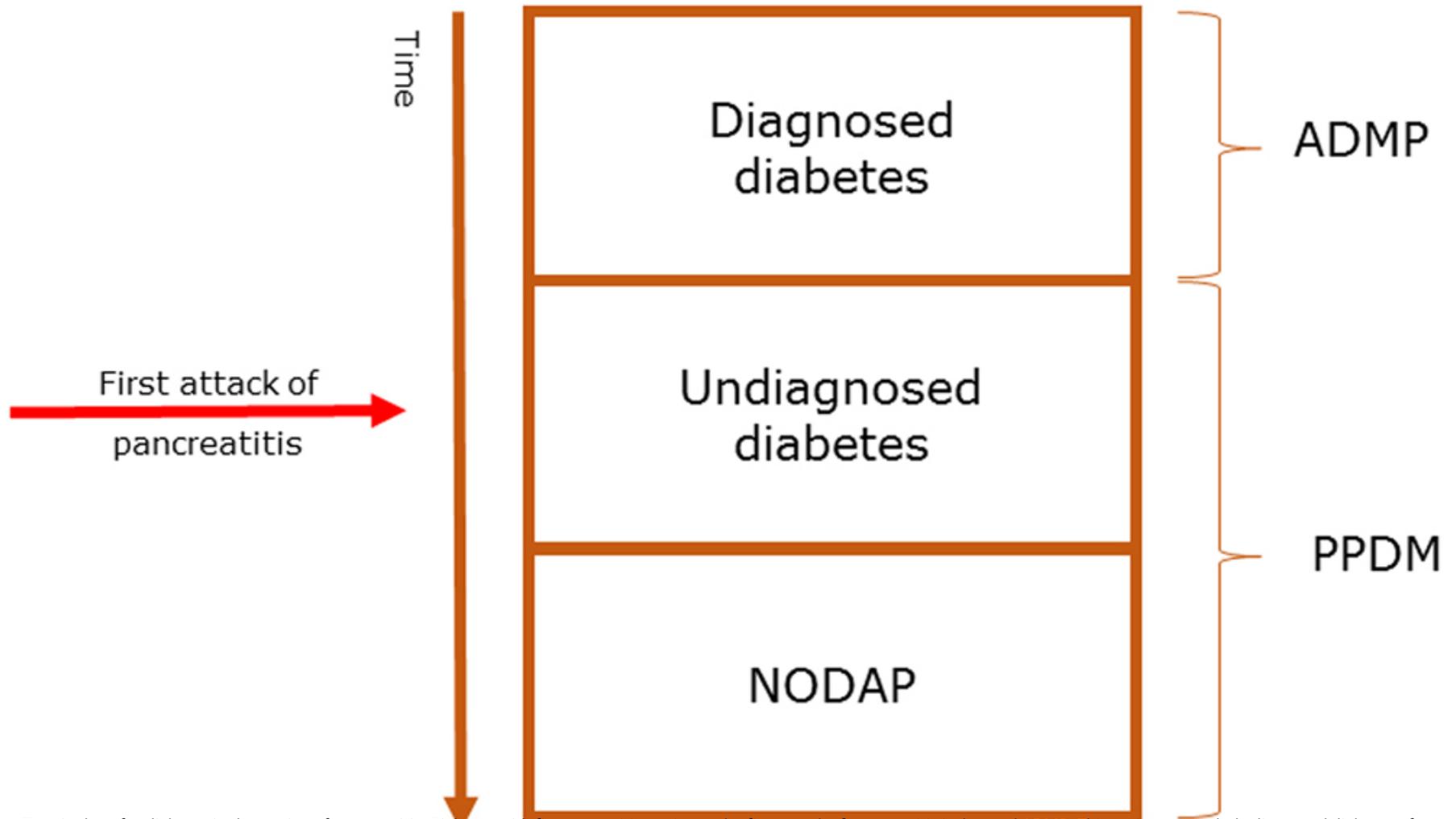
MODY Genetik Testleri Kimlere Yapılmalı ?



Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

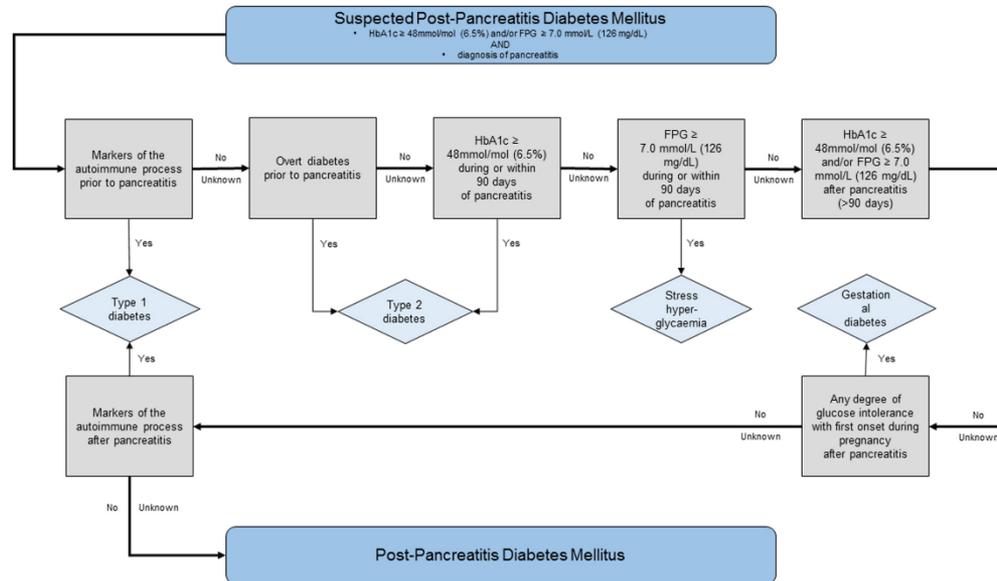
- Kronik pankreatit (infl. ve fibroze bağı beta hc yıkımı, kaybı)
- Akut pankreatit (geçici hiperglisemi)
- Travma/Pankreatektomi
- Neoplaziler
- Kistik Fibroz
- Hemokromatoz (diyabet, hepatomegali, cilt koyulaşması)

Figure 1



Terminology for diabetes in the setting of pancreatitis. Diabetes with first recognition prior to the first attack of pancreatitis is deemed ADMP. This entity may include diagnosed diabetes of any type, although most commonly it is type 2 diabetes. Diabetes with first recognition during follow-up of individuals with pancreatitis is deemed PPDM (unless the general exclusions (Table 1) are met). Because diabetes may remain undiagnosed prior to and during hospitalisation for pancreatitis (i.e. at baseline), the term 'new-onset diabetes after pancreatitis' (NODAP) is adopted to describe individuals with PPDM who had documented absence of diabetes at baseline (as evidenced by available glycated haemoglobin and/or fasting plasma glucose data). Given that prediabetes is known as one of the strongest risk factors for diabetes, the term 'new-onset prediabetes after pancreatitis' (NOPAP) is also adopted to describe individuals with pancreatitis and prediabetes during follow-up who had documented euglycaemia at baseline (as evidenced by available glycated haemoglobin and/or fasting plasma glucose data). ADMP, antecedent diabetes mellitus in pancreatitis; NODAP, new-onset diabetes after pancreatitis; PPDM, post-pancreatitis diabetes mellitus.

Figure 2



Diagnostic algorithm to identify post-pancreatitis diabetes mellitus. Markers of the autoimmune process refer to antibodies to the cytoplasm of islet cells, insulin, glutamic acid decarboxylase, insulinoma-associated antigen-2, and zinc transporter-8. The 90-day lag period is arbitrary and some individuals after pancreatitis may, in theory, develop new-onset diabetes sooner than that. However, the clinical importance of establishing a diagnosis of chronic disease such as diabetes earlier than 90 days is not obvious. HbA1c, glycated haemoglobin; FPG, fasting plasma glucose.

Kronik Pankreatit

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

Kistik Fibroz

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

Maternal Kalıtılan Mitokondriyal Diyabet

- Mitokondriyal bozukluk, sensörinöral işitme kaybı
 - >%50 Annede diyabet
 - İşitme kaybı %75, 3.-4. dekada diyabet (nadiren çocuklukta)
 - Sıklık %0.2-2 (tüm diyabet popülasyonunda, Japonya'da daha sık)
- Nokta mutasyon tRNA gen m.3243A>G transition
 - Santral nörolojik
 - Psikiyatrik sorunlar
 - Göz sorunları
 - Miyopati
 - Kardiyak sorunlar
 - Böbrek hast
 - Endokrin hast
 - Gastrointestinal hast
 - %10-15 MELAS (mitok ensefalopati, laktik asidoz, stroke)

Maternal Kalıtılan Mitokondriyal Diyabet

- Tip 1 ya da tip 2 diyabet ile karışabilir.
- %20 vakada ağır hiperglisemi, DKA
- Nadiren otoantikolar pozitif
- Zayıf
- Diyet, OAD, insülin
- Metformin kullanılmamalı!...

Ketoza Yatkın Diyabet (KPD)

- Erken beta-hücre disfonksiyonu (DKA) ile ortaya çıkan,
- Bazen unprovoked ketozis,
- Fakat klasik otoimmün tip 1 diyabeti fenotipi olmayan ve
- Zamanla insülin ihtiyacı ortadan kalkan diyabet formudur.

KPD Formları

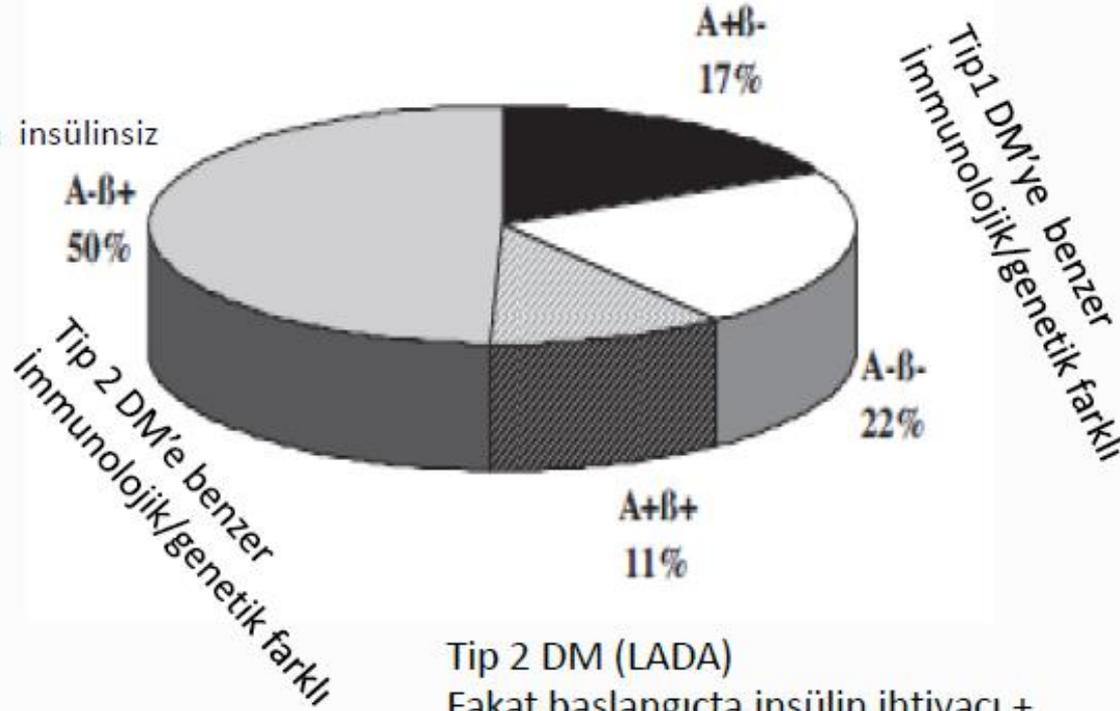
- 1) A+ β - KPD: Otoantikorlar (+), Beta-hc fonks. (-);
 - 2) A+ β + KPD: Otoantikorlar (+), Beta-hc fonks. (+);
 - 3) A- β - KPD: Otoantikorlar (-), Beta-hc fonks. (-);
 - 4) A- β + KPD: Otoantikorlar (-), Beta-hc fonks. (+);
- ABD toplumunda görülen KPD vakalarının;
 - ✓ %50: A- β + KPD
 - ✓ %20: A- β - KPD
 - ✓ %20: A+ β - KPD
 - ✓ %10: A+ β + KPD

Ketoza Yatkın Diyabet

Tip 2 DM

Fakat DKA +

1 yılda %50 hasta insülin-siz



Tip 2 DM (LADA)

Fakat başlangıçta insülin ihtiyacı +
1 yılda %44 hastada insülin kesilir

Maldonado ve ark. 2003

LADA vs. KPD

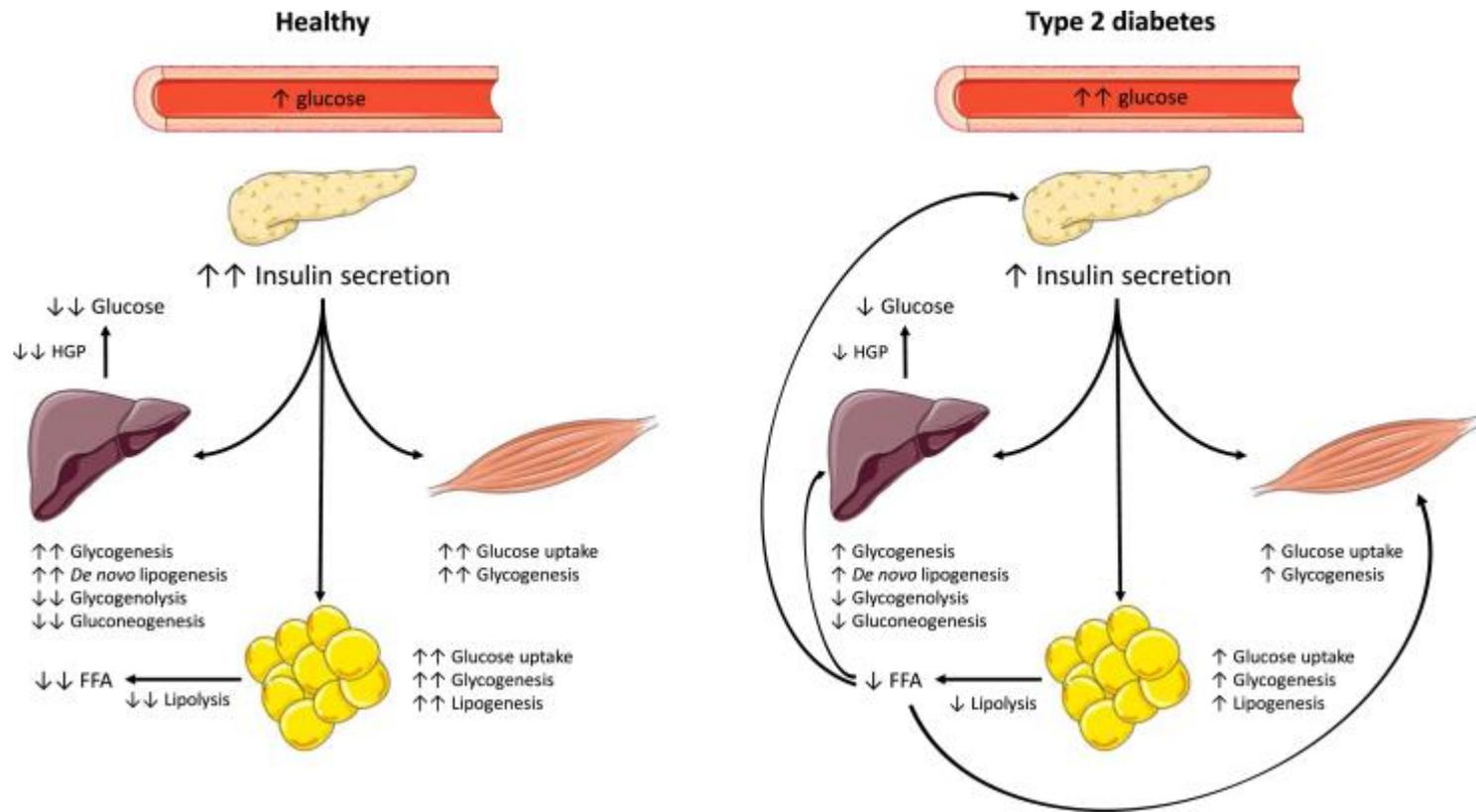
LADA

- Daha genç
- Daha az kilolu
- MS daha nadir
- HLA-ilişkili
- Ab +
- İnsülin sekresyon kapasitesi daha az
- İnsülin direnci daha az
- Başta insülin gerekmez
- DKA ile prezente olmaz

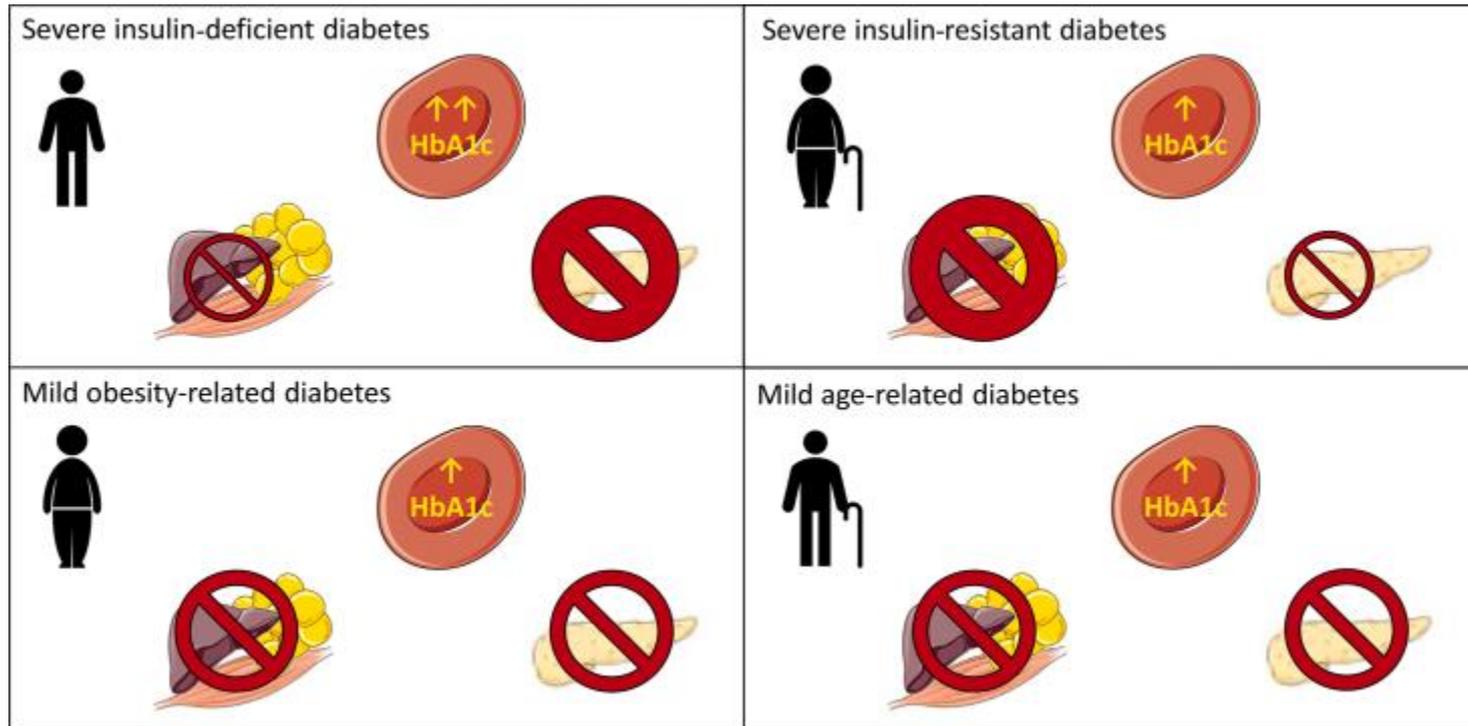
KPD

- Sadece bir kısmında Ab +
- Zamanla insülin sekresyonu artar ve insüline ihtiyaç azalabilir
- Bütün hastalar başta insülin ihtiyacı gösterirler
- DKA ile prezente olur

Leslie et al, 2008

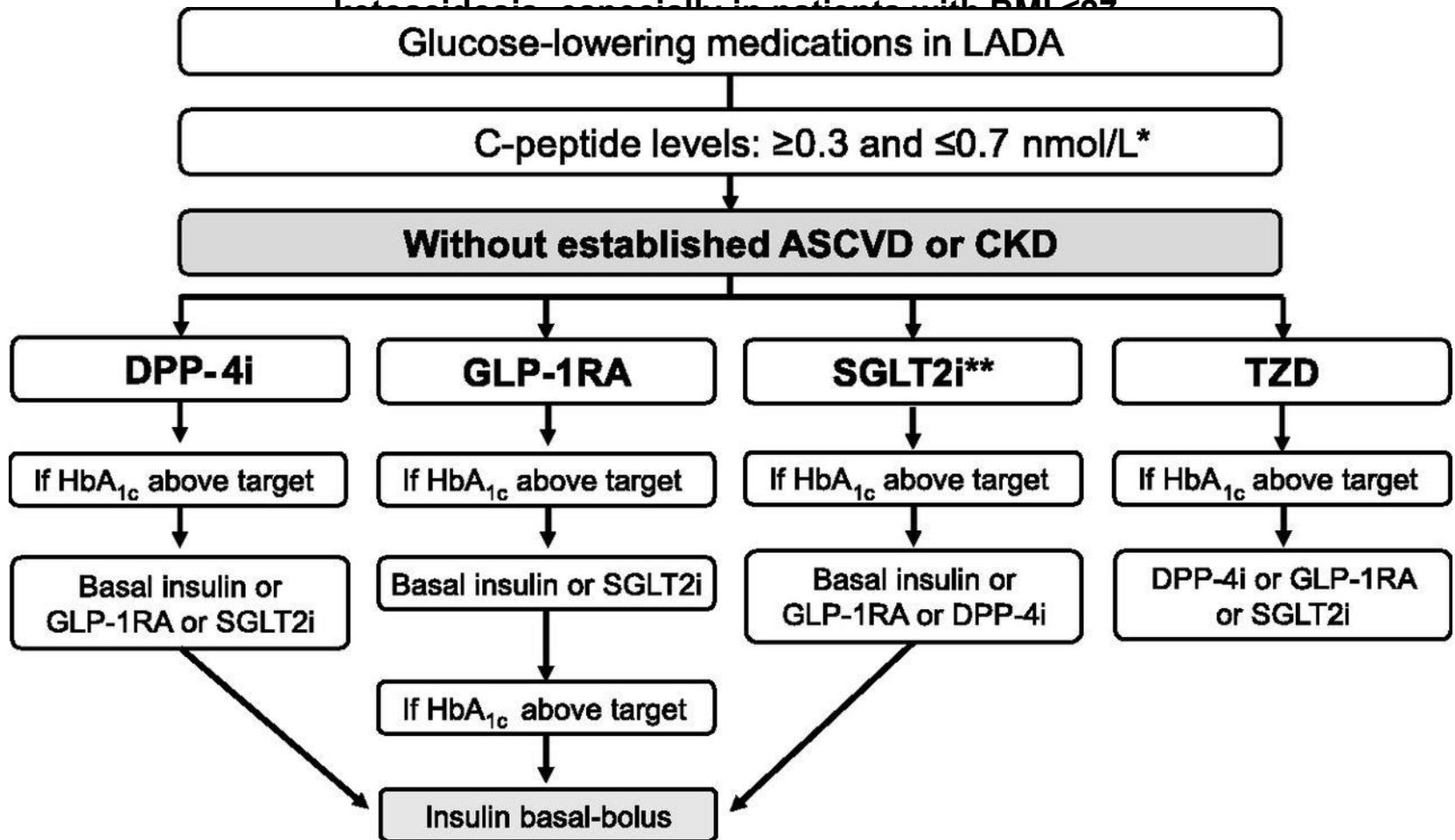


Action of insulin in the postprandial state in healthy and type 2 diabetes conditions. Increasing blood glucose will lead to the secretion of insulin. Insulin stimulates glucose uptake in skeletal muscle and white adipose tissue and suppresses lipolysis in white adipose tissue, leading to a reduction in circulatory free fatty acid (FFA) levels. In the liver, insulin and reduced adipose lipolysis suppresses hepatic glucose production (HGP) via a combination of reductions in gluconeogenesis and glycogenolysis and stimulation of glycogen storage. The combined action of glucose uptake and reduction in HGP contributes to plasma glucose control. In type 2 diabetes, glucose-induced insulin secretion is not sufficient due to reduced β -cell function and insulin-stimulated glucose uptake in muscle and white adipose tissue (WAT) as well as insulin-stimulated suppression of HGP is blunted. Insulin resistance in WAT also leads to blunted suppression of lipolysis by insulin, producing higher FFA levels that subsequently negatively affect skeletal muscle and HGP. FFA, free fatty acids; HGP, hepatic glucose production.



Visual representation of the characteristics of the subgroups as suggested by Ahlqvist et al. [38]. Severe insulin-deficient diabetes (SIDD) is characterised by a relatively low age and BMI, a high HbA1c, less marked insulin resistance, but severe β -cell insulin deficiency. Severe insulin-resistant diabetes (SIRD) is characterised by a relatively high age and BMI, a relatively low HbA1c, severe insulin resistance, but no insulin deficiency. Mild obesity-related diabetes (MOD) is characterised by a relatively low age at diagnosis, a high BMI, relatively low HbA1c, and mild insulin resistance and insulin deficiency. Mild age-related diabetes (MARD) is characterised by a high age at diagnosis, a relatively low BMI, and mild insulin resistance and insulin deficiency. More severe insulin resistance/deficiency is indicated with a larger stop sign.

Algorithm for glucose-lowering medications in LADA patients with C-peptide levels ≥ 0.3 and ≤ 0.7 nmol/L without established ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) or CKD (chronic kidney disease). *Deviation from ADA/EASD T2D algorithm. **Increased risk of diabetic ketoacidosis especially in patients with BMI < 27 .



Raffaella Buzzetti et al. Diabetes 2020;69:2037-2047

- Age >30 years^{**}

- Family/personal history of autoimmunity

- Reduced frequency of metabolic syndrome compared with T2D—lower HOMA, lower BMI, lower blood pressure, and normal HDL compared with T2D

- No disease-specific difference in cardiovascular outcomes between these patients and those with T2D

- C-peptide levels decrease more slowly than in T1D

- Positivity for GADA as the most sensitive marker; other autoantibodies less frequent (ICA, IA-2A, ZnT8A, and tetraspanin 7 autoantibodies)

- Non-insulin requiring at onset of diabetes

Diyabet Sınıflaması

Tip 1 Diyabet

Tip 2 Diyabet

Hibrid Diyabet Formları

Yetişkinlerde yavaş gelişen immün aracılı diyabet
Ketoza eğilimli tip 2 diyabet

Diğer Özel Diyabet Tipleri

Monogenik diyabet

- β -hücre fonksiyonunun monojenik kusurları
- İnsülin etkisinde monogenik kusurlar

Ekzokrin pankreas hastalıkları

Endokrin bozukluklar

İlaç veya kimyasal kaynaklı

İnfeksiyonlar

İmmün aracılı diyabetin nadir görülen spesifik formları

Bazen diyabetle ilişkilendirilen diğer genetik sendromlar

Sınıflandırılmamış Diyabet

Bu kategori, özellikle diyabet tanısına yakın dönemde net bir tanı kategorisine uymayan vakalarda geçici olarak kullanılmalıdır.

İlk Kez Gebelik Sırasında Tespit Edilen Hiperglisemi

Gebelikte diabetes mellitus
Gebelik diyabeti



‘Before I came to your lecture, I was confused. After listening to it, I am still confused, but on a higher level’

Enrico
Fermi

1901-1954