



Tip 2 Diyabetli Olgularda Heterojenite: Yeni Bir Sınıflamaya İhtiyaç Var Mı?

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)

57. ULUSAL DİYABET VE BESLENME KONGRESİ

Oturum Başkanları: Prof. Dr. İlhan YETKİN, Prof. Dr. Fahri BAYRAM

02 Haziran 2021, 09:40-10:10

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

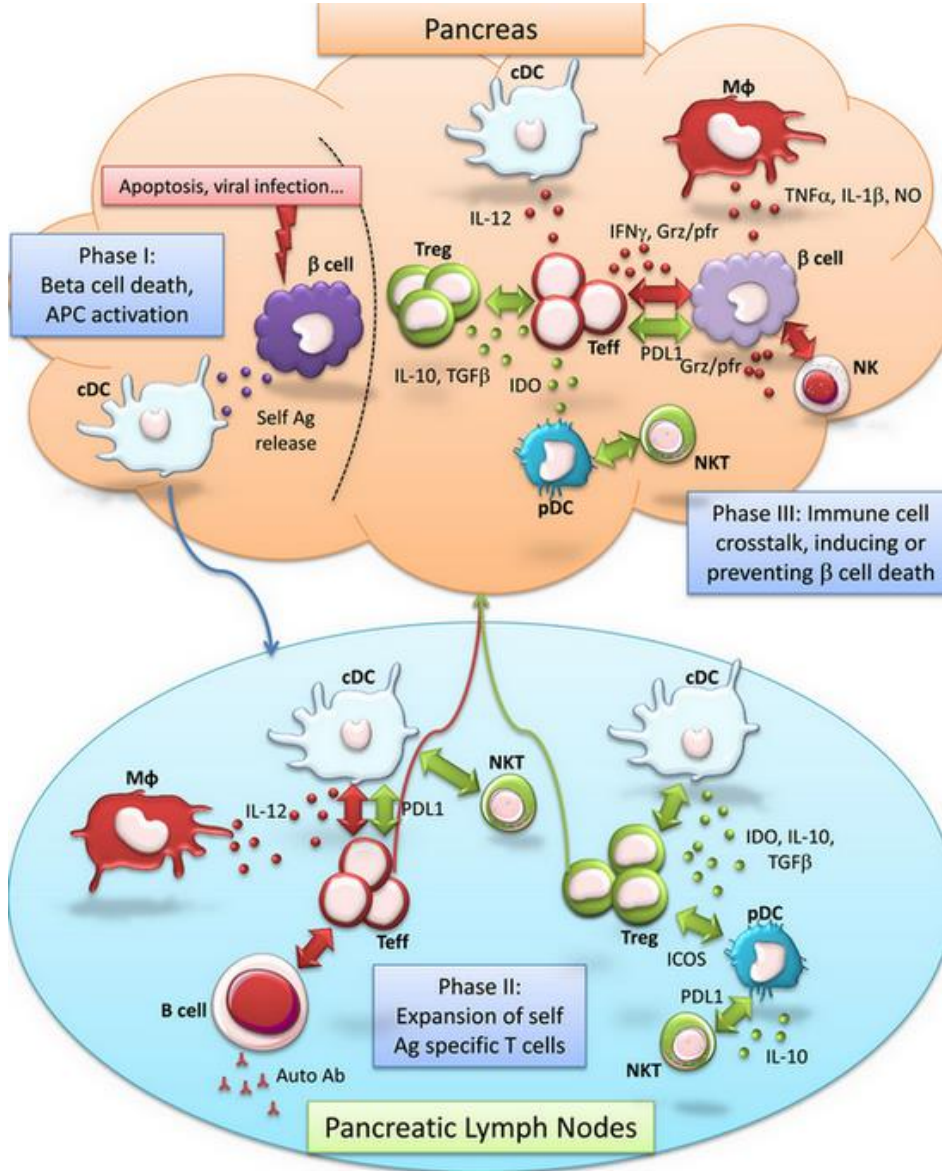
Sunum Planı

- Mevcut sınıflama yeterli mi?
- LADA
- Duple (hibrid) diyabet
- MODY
- Ketoza yatkın diyabet (KPD)
- Mitokondriyal diyabet (MDD)
- Yeni sınıflama gerekiyor mu?

Diyabet Sınıflaması

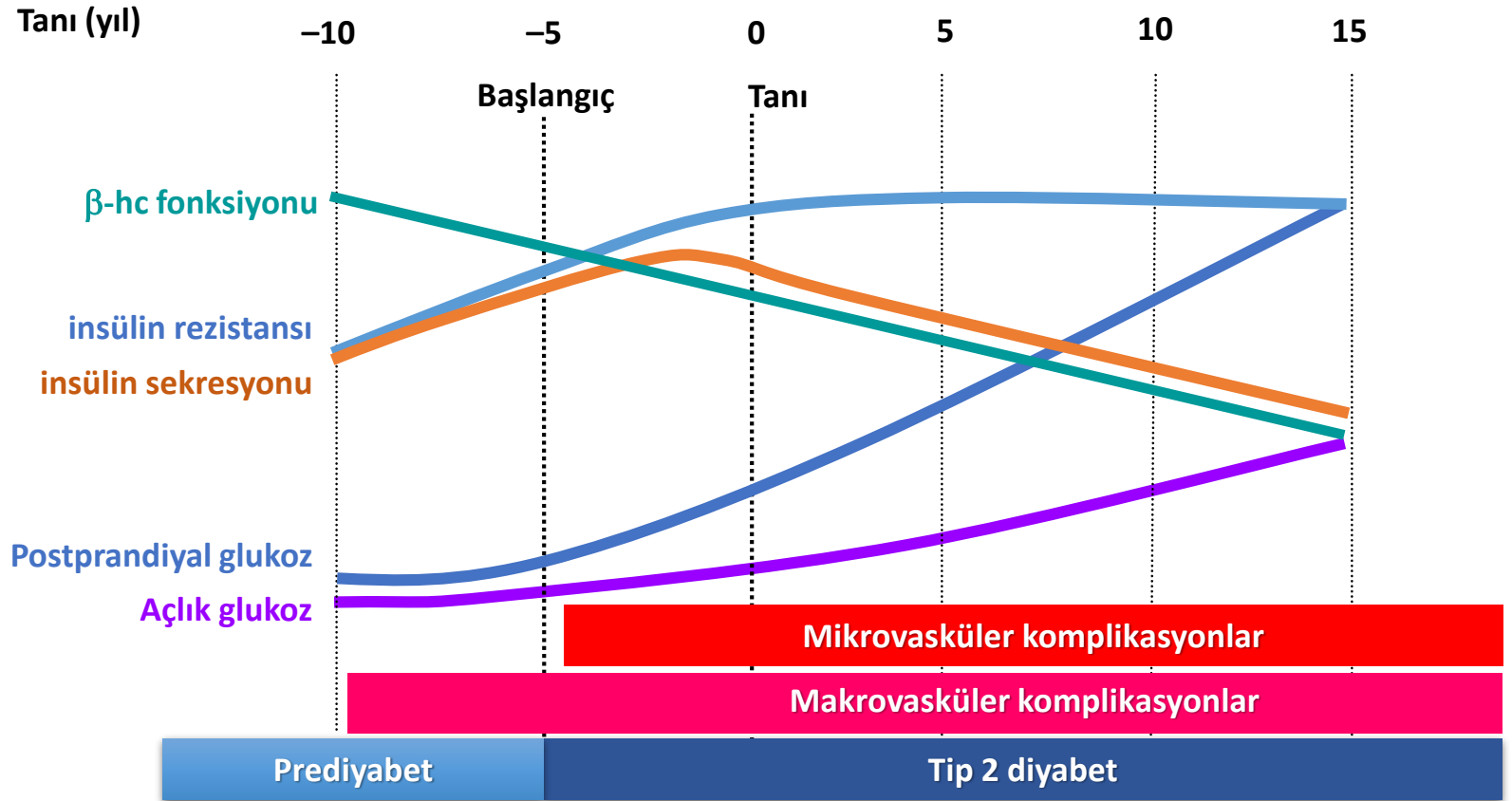
Diyabet Tipi	Tanımlama
T1DM	Otoimmün beta hc yıkımı, mutlak insülin eksikliği ile sonlanır.
T2DM	İnsülin direnci ile birlikte, ilerleyici insülin yetersizliği
GDM	Gebeliğin 2-3. trimesterinde ilk kez ortaya çıkan diyabet
Diğer Spesifik Diyabet Formları	Monogenik Diyabet Formları (β-hc genetik fonksiyon 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, atipik antipsikotikler, immun checkpoint inhibitörleri vb) Endokrinopatiler (akromegali, Cushing vb) İmmün Aracılıklı Diyabet Formları (anti-insülin reseptör antikorları, Stiff-man sendr) Diyabetin Eşlik Ettiği Genetik Sendromlar (Down, Alström, Prader-Willi, DIDMOAD, Klinifelter, Turner vb) İnfeksiyonlar (konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki B vb)

Tip 1 Diyabette Doğal ve Edinilmiş İmmunité



- Ag: Antijen
- APC: Antijen sunan hc.
- cDC: Konvansiyonel dendritik hc.
- ICOS: İndüklenebilir T-hc. ko-stimülatör
- IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz
- IFN- γ : İnterferon- γ
- IL: İnterlökin
- Grz/pfr: Granzim/perforin
- Mf: Makrofaj
- NK: Doğal katil hc.
- NKT: Doğal katil T-hc.
- NO: Nitrik oksit
- pDC: Plazmositoid dendritik hc.
- PD-L1/PD-1: Programlanmış hc. ölümü ligand 1/Programlanmış hc. ölümü 1
- Teff: Efektör T hc.
- TGF- β : Tümör büyüme faktörü β
- TNF- α : Tümör nekroz faktör α
- Treg: Regülatör T hc.

Tip 2 Diyabetin Doğal Seyri



*Şekil 'CADRE2den alınmıştır.

Holman RR. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998;40(suppl):S21-S25; Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. *Prim Care.* 1999;26:771-89; Nathan DM. *N Engl J Med.* 2002;347:1342-9; UKPDS Group. *Diabetes.* 1995;44:1249-58.

Olgu 1: M.D. 39 y, K

- 35 yaşında 3P yakınmaları, APG 232 mg/dL ile T2DM tanısı almış.
- Anneanne, babaanne ve babada T2DM
- Babada KAH, HT
- Önce SU (Glimepirid 1x3 mg) verilmiş. 2 ay sonra MET (2x850 mg) eklenmiş.
- BKİ: 26.5 kg/m², Bel ç: 94 cm, TA 135/90 mmHg (ARB kullanıyor)
- HbA1c %8.1, LDL-k 102, HDL-k 34, TG 182 mg/dL
- Tanıdan 6 ay sonra tek doz bazal insülin eklenmiş.
- C-peptid: aç/uyarılmış 0.16/0.4 ng/mL; Anti-GAD: 4.3 u/mL (N <1.0)
- Göz dibi: N, UAE: 5.9 mg/g kr
- Tanıdan 3 yıl sonra bazal-bolüs insülin tedavisine geçilmiş.
- Tanı: LADA

Olgu 2: L.Ü. 55 y, K

- 27 y, 3. gebeliğinde GDM, makrozomik bebek öyküsü
- Anneanne (obez), hala ve 2 teyzede T2DM
- 9 yıl sonra T2DM tanısı almış; 3 yıl SU, sonra 2 yıl SU+MET kullanmış.
- BKİ 26.5 kg/m², bel ç. 96 cm, akantozis nigrikans (+), TA 170/95 mmHg
- HbA1c %7.8 - %8.8 - %9.4, Biyokimya testleri: N
- Tek doz 0.25 ü/kg/gün Glargin eklenmiş.
- Göz dibi: N, periferik distal-simetrik Nrp ve KTS, mikroalbuminüri: 10 mg/gün,
- Otoimmün tiroidit zemininde hafif hipotiroidi.
- Açlık ve uyarılmış C-peptid <0.01/0.01 ng/ml
- Anti-GAD 10 u/l (N <1), ICA (-)
- Bazal-bolüs insülin başlandı. Günlük doz 0.6 ü/kg/gün
- L-thyroxine, statin, 3 çeşit AHT alıyor.
- Tanı: Hibrid diyabet

Olgu 3: T.D. 57 y, K.

- 13 yaşında T1DM tanısı almış.
- Ailede DM bilgisi yok.
- İlk 2 yıl çok sıkı diyet ve günde 1 doz NPH, 29 yıl günde 2 doz NPH, 9 yıl günde 2 doz hazır karışım (70/30) insülin
- 53 yaşından beri bazal-bolüs insülin tedavisi, insülin pompası kullanıyor. Sık hipoglisemilerden yakınıyor.
- BKİ: 25.5 kg/m²
- TA 130/85 mmHg, tiroid palpabl.
- Serum kreatinin 0.8, LDL-k 132, HDL-k 44, Trig 86 mg/dL, ALT 38 u/L, demir eksikliği anemisi var. Vit-B12: 238 pg/mL, mikroalbuminüri 14 mg/gün

Olgu 3 - devam

- İnsülin ihtiyacı 0.28-0.40 IU/kg/gün
- HbA1c %6.4 - 6.9
- Bilat. hafif background Rp mevcut.
- 3 yıl sonra akut koroner sendrom
- TSH 1.3 mIU/L, sT4 18 pmol/L, anti-Tg 64 u/L, tiroid USG parankim heterojen.
- 2 yıl sonra papiller tiroid Ca nd. tiroidektomi
- hs-CRP 0.3-0.2 mg/L, C-peptid 1.3-1.1 ng/mL
- 27 yaşındaki oğlunda T2DM, 36 yaşındaki büyük oğlunda BGT saptanıyor.
- 18 yaşında iken anne, baba ve ağabeyi trafik kazasında ex. Anneanne ve dayıda diyabet var.
- HNF1A'da mutasyon saptandı
- Tanı: MODY3

Olgu 4: C.D. 28 y, E

- Başvurudan 8 gün önce ateş, ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi yakınmaları başlamış ve son 1 ayda 6 kg kaybetmiş.
- 2 gündür halsizlik, karın ağrısı, bulantı ve kusma eklenmiş.
- Nefes darlığı, terleme, göğsünde sıkıntı ve uyku hali ortaya çıkmış.
- 2 yıldır hipertansiyon ve aşırı kilo alımı. Dedesinde tip 2 diyabet
- 10 yıldır 1.5-2 paket/gün, 2 yıldır her gün yoğun alkol alıyor.
- BKİ 42.87 kg/m², Kussmaul solunumu, KTV 130/R, TA 170/100 mmHg
- İdrar protein (+), glukoz (3+), keton (3+), bol eritrosit
- Kapiller glukoz 553, venöz glukoz 592 mg/dL
- pH 7.2, anyon gap 14.5, HCO₃⁻ 9.9 mmol/L, Na⁺ 118, K⁺ 4.77, Cl⁻ 109 mmol/L
- ALT 88, AST 46, GGT 76 u/l
- WBC 18 800/mm³, Hb 17.3 g/dL, Hct %49.4, kreatinin 0.68 mg/dL

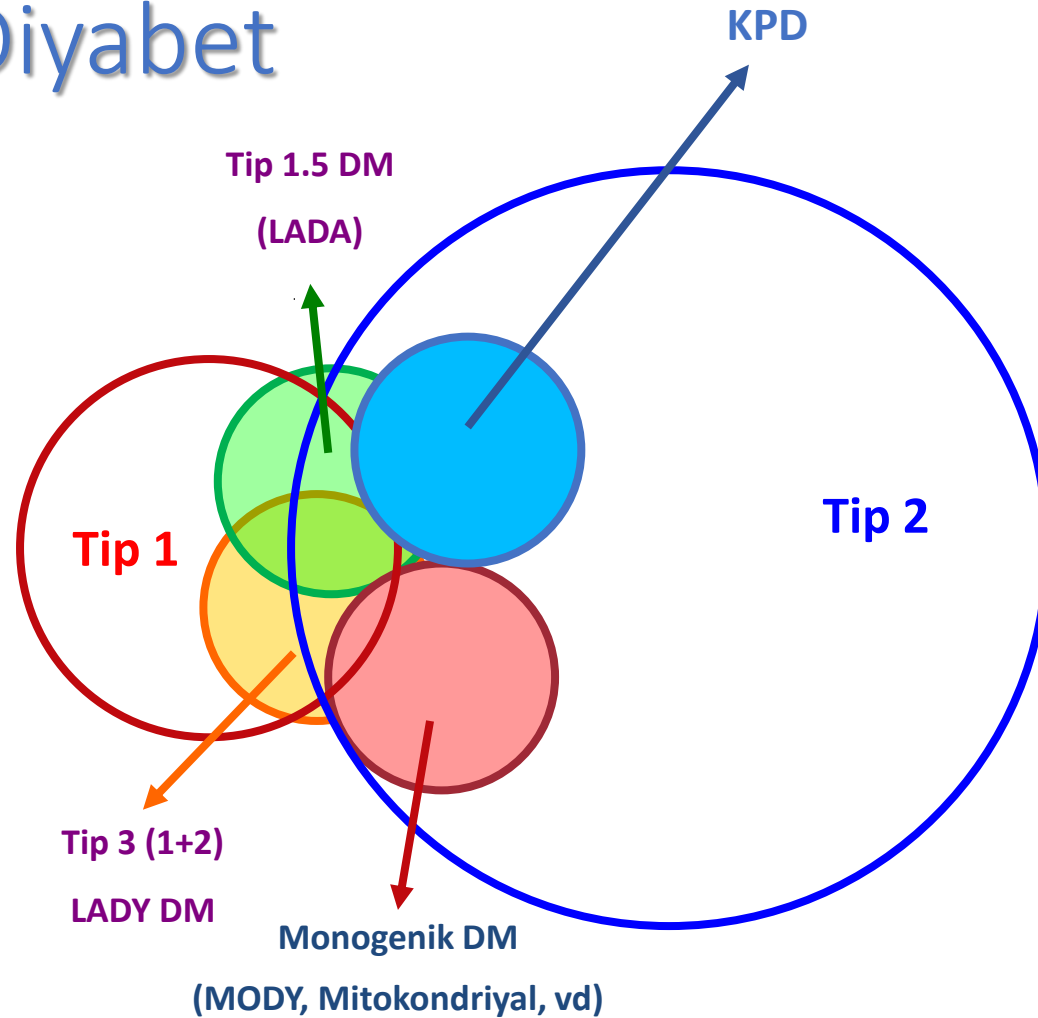
Olgu 4: Devam

- HbA1c %12.1, CRP 38.76 mg/dL,
 - AST 40, CK 232, Amilaz 165, Lipaz 115 u/L
 - Batın BT: Pankreasta genişleme, pankreatit, peripankreatik inflamasyon ve sıvı birikimi, hepatosteatoz, safra kesesinde çamur
-
- DKA, FMF, Panik atak, MetSen
 - Anti-GAD (-), ICA 4 JDFu (-)
 - C-peptid: Açlık/uyarılmış 5/6.4 ng/mL
 - Dedesinde T2DM
 - Tanı: Ketoza yatkın diyabet (KPD)

Olgu 5: 54 y, E

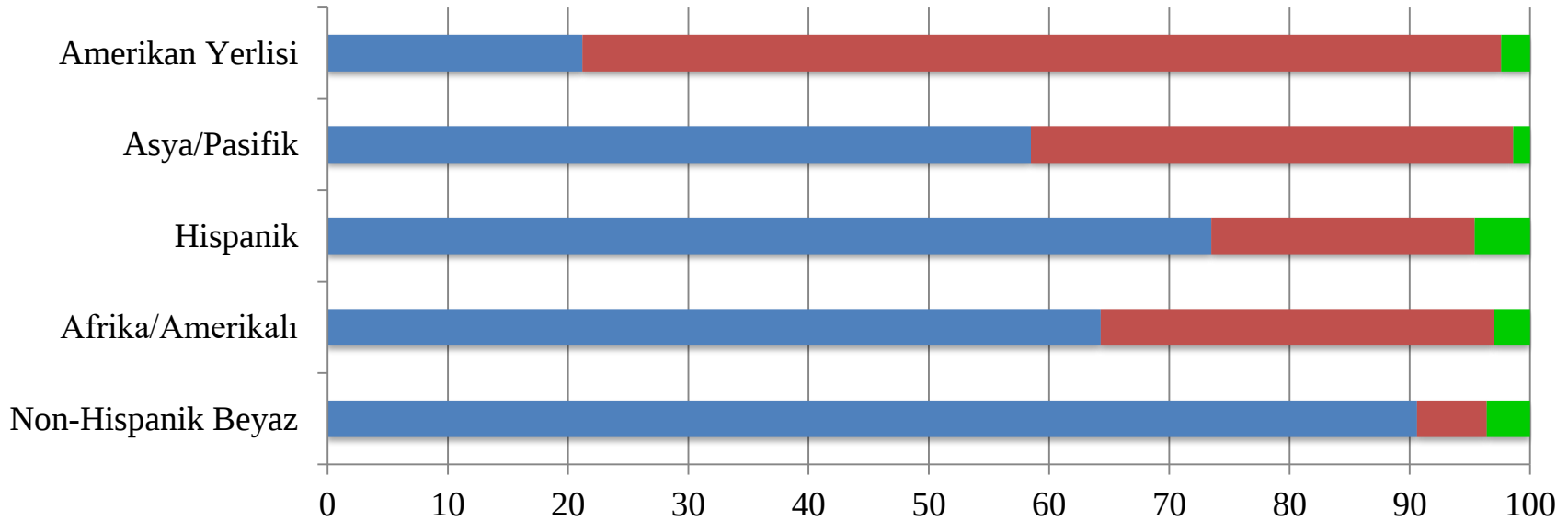
- 22 yıldır T2DM, MET+SU kullanıyor.
 - 4 yıl önce bazal insülin +MET
 - BMI 25.4 kg/m², TA 110/80 mmHg
 - Açlık glukoz 492 mg/dL, HbA1c %10-16
 - LDL-k 196, HDL-k 22, Trig 1212 mg/dL
 - C-peptid 1.1 ng/mL, TSH 1.14 mIU/L
 - AIA 4.8 – 8.43 Kronus u/mL (N<0.4)
-
- Ağır hepatosteatoz, Ağır İR T2DM
 - Bazal-bolüs insülin tedavisi (1.5-7.9 IU/kg/gün)
 - MET + SU; MET + DPP4i; MET + SGLT2i + PIO
 - Anti-HT, Statin, ASA

Gri Zon Diyabet



ABD'de 10-19 Yaş Çocuklar, Irk/Etnisiteye göre Diyabet Sıklığı (SEARCH for Diabetes in Youth Çalışması)

Prevalans (%)



	Non-Hispanik Beyaz	Afrika/Amerikalı	Hispanik	Asya/Pasifik	Amerikan Yerlisi
■ Tip 1 DM	90,6	64,3	73,5	58,5	21,2
■ Tip 2 DM	5,8	32,7	21,9	40,1	76,4
■ Diğer	3,6	3	4,6	1,4	2,4

Tip 2 Diyabetin Heterojenliği

Biyolojik Değişkenler

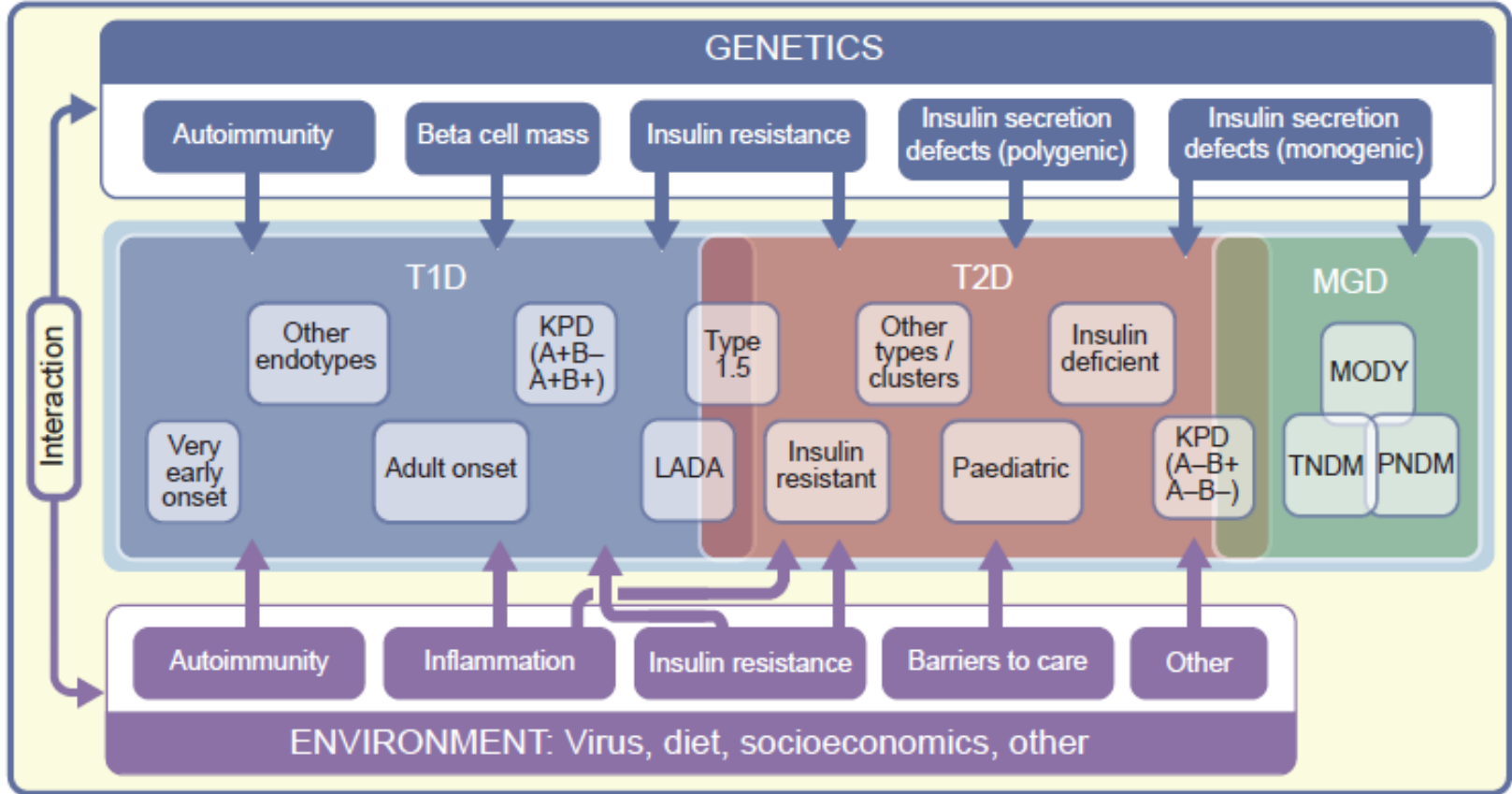
- Tanı sırasındaki yaş
- Renal fonksiyon
- Başlangıçtaki HbA1c
- Cinsiyet

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: Yaşlanmaya bağlı hafif DM

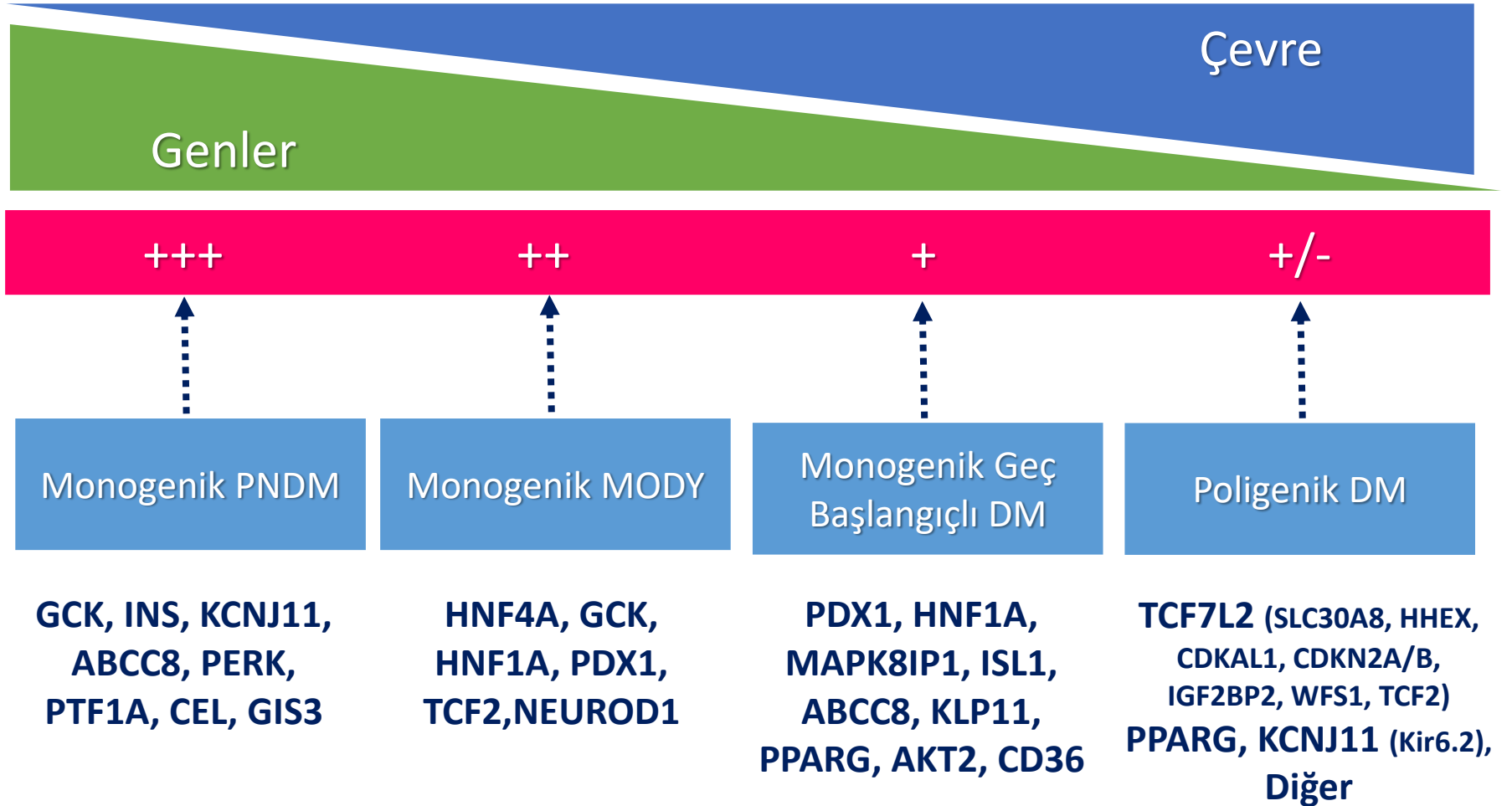
Dennis JM, et al. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(6):442-51. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30087-7.

Diyabet Tipleri İçinde ve Arasında Heterojenite

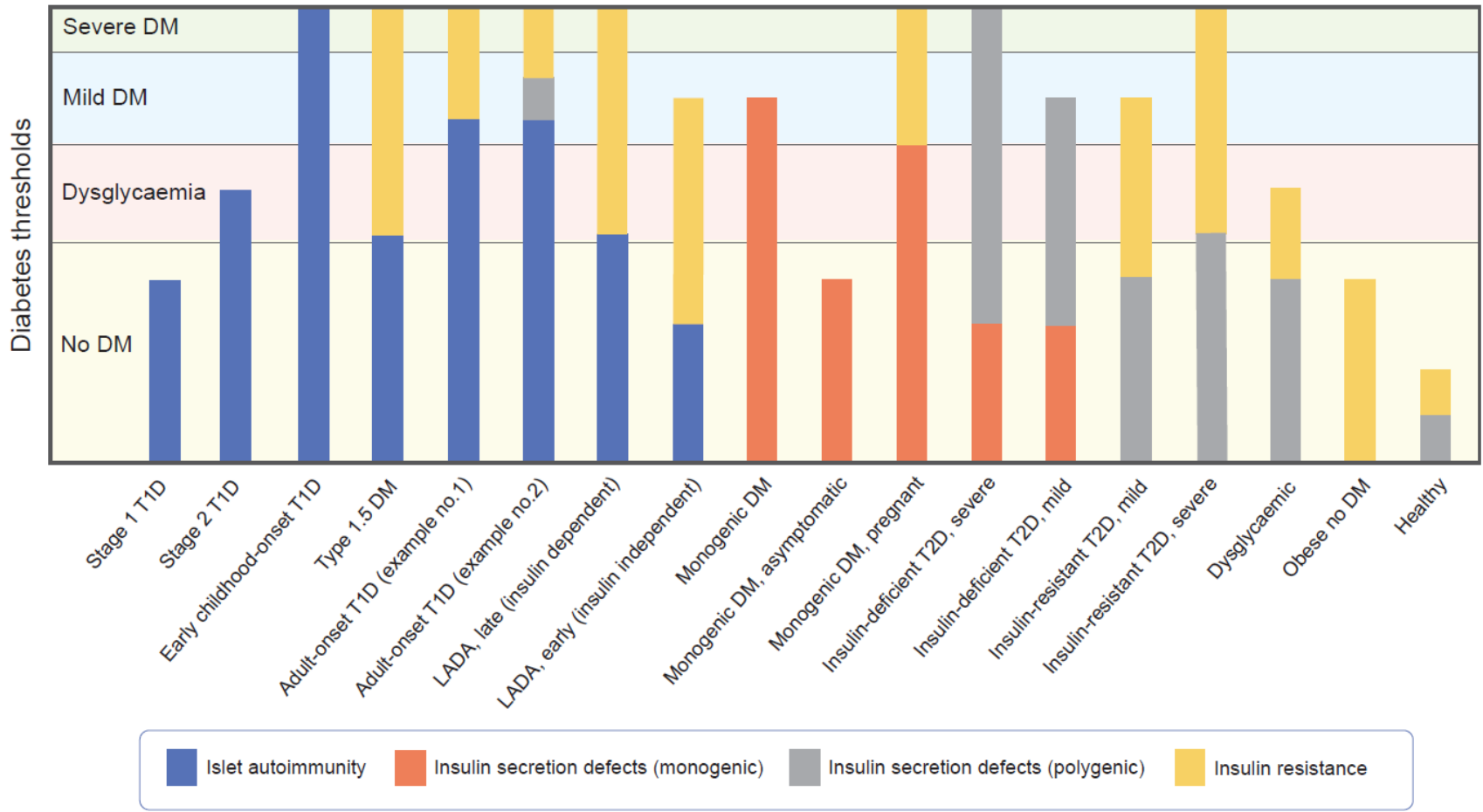


T1D: Tip 1 diyabet, T2D: Tip 2 diyabet, MGD: Monogenik diyabet, KPD: Ketoza yatkın diyabet, MODY: Gençlerde erişkin başlangıçlı diyabet, LADA: Yetişkinde latent otoimmün diyabet, TNDM: Yenidoğanda geçici diyabet, PNDM: Yenidoğanda kalıcı diyabet, A: Adacık otoantikorları, B: Beta hücre fonksiyonu.

Genler ve Diyabet Fenotipleri



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



Redondo MJ, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. Diabetologia. 2020;63(10):2040-8. doi: 10.1007/s00125-020-05211-7.

Erişkinde Latent Otoimmün Diyabet (LADA) Tanımı

- Diyabet başlangıcında;
 - 30-70 yaş grubunda olan,
 - Serumda GADA (+) bulunan ve
 - Tanıdan itibaren en az 6 ay insülin ihtiyacı olmayan vakalar LADA kabul edilir.^{1,2}

¹Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of DM. Diabetes Care 1997;20:1183–97;

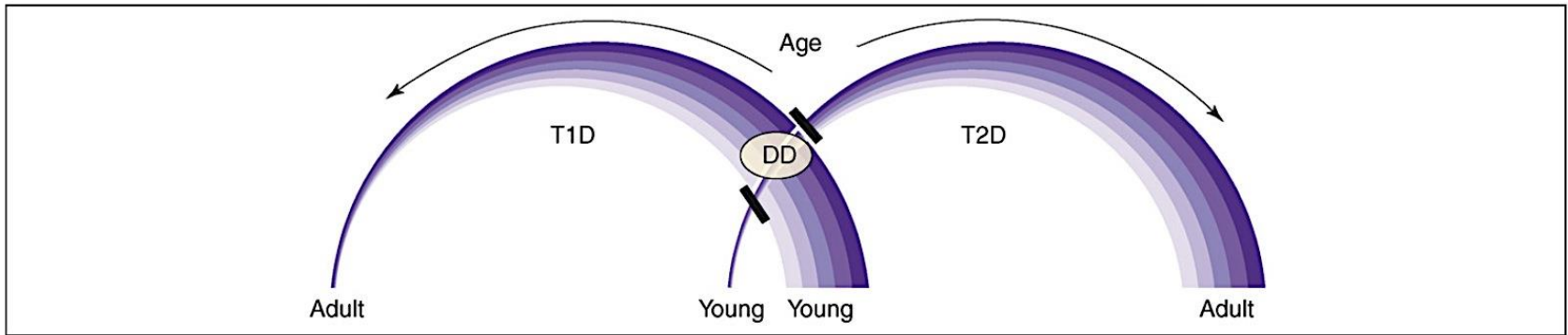
²Leslie RD, et al. Diabetes Classification: Action LADA 1. Diabetes Metab Res Rev 2008;24:511–9.

Klasik Tip 1 DM, LADA ve Tip 2 DM'de Organ Spesifik Otoantikorlar

	LADA (<i>n</i> = 50)	Classic type 1 diabetes (<i>n</i> = 30)	Type 2 diabetes (<i>n</i> = 626)	<i>P</i> value*
Demographics				
Sex (<i>n</i> male/ <i>n</i> female)	25/25	17/13	361/265	NS
Age (years)	52.28 (31.87–69.10)	44.65 (33.56–66.13)	56.08 (30.15–69.83)	<0.0001
BMI (kg/m ²)	25.96 (18.12–48.78)	23.83 (16.44–53.15)	30.13 (18.00–71.94)	<0.0001
Diabetes duration (years)	2.92 (0.05–6.63)	0.59 (0.02–5.36)	2.00 (0.0–5.79)	<0.0001
Family history of diabetes, <i>n</i> positive/negative (% positive)	33/17 (66)	9/21 (30)	347/279 (55.4)	0.0065
Antibody status				
DAA				
GADA	50 (100)	28 (93.33)	0	NS
IA-2A	9 (18.0)	7 (23.3)	0	NS
ZnT8A	6 (12)	4 (13.33)	0	NS
ICA	18 (36.0)	12 (40)	0	NS
Non-DAA				
TPOA	15 (30)	11 (36.67)	85 (13.58)	<0.0001 (NS)
PCA	6 (12)	6 (20)	75 (11.98)	NS
				NS
TGA	1 (2)	1 (3.3)	5 (0.8)	NS
				NS
TPOA and PCA	4 (8)	3 (10)	18 (2.9)	0.0245 (NS)

Data are shown as median (range) and *n* (%), unless otherwise indicated. NS, not significant. **P* values refer to the comparison of the three groups by two-sided nonparametric Kruskal-Wallis test or Fisher exact test. DAA antibody positivity was compared between LADA and classic type 1 diabetes. Non-DAA antibody positivity was compared among LADA, classic type 1 diabetes, and type 2 diabetes (Kruskal-Wallis test, *P* upper line), and between classic type 1 diabetes and LADA (*P* lower line).

Tip 1, Tip 2 ve Duple Diyabette Hastalık Başlangıç Yaşı

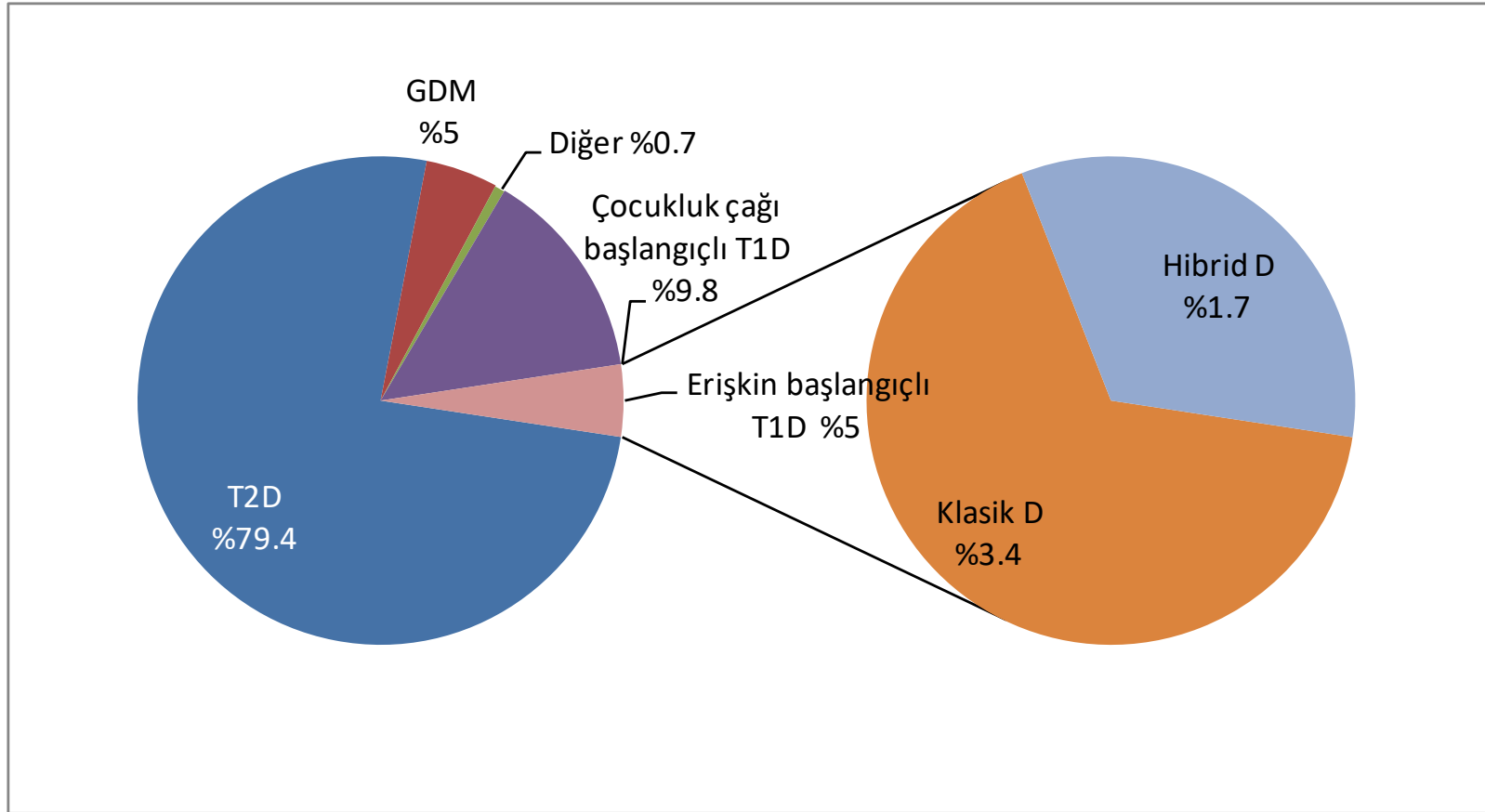


Tip 1 + Tip 2 = Tip 3 Diyabet”
“Dual Diyabet”
“Hibrid Diyabet”
“Duble Diyabet”

Tip 1, Tip 2 ve Duple Diyabette Klinik ve Patojenik Özellikler

	Tip 1 Diyabet	Duple Diyabet	Tip 2 Diyabet
DM başlangıç yaşı	Çocuk +++ Adolesan +++ Erişkin +	Çocuk ++ Adolesan ++ Erişkin (LADA) +	Çocuk + Adolesan ++ Erişkin +++
Major genetik yatkınlık	MHC sınıf I ve II, InsVNTR, CTLA-4, PTPN22	?	APM1, PPAR γ 2, PtdCho-1, TCF7L2
Çevresel faktörler	Diyet, viruslar, inek sütüne erken başlama	Yaşam tarzı (diyet, sedanter yaşam)	Yaşam tarzı (diyet, sedanter yaşam)
Beta-hc karşı otoAbs	+++	+	-
Beta-hc karşı T-hc- aracılı immunité	+++	++	-
C-peptid	azalmış (-)	+	+++
İnsülin rezistansı	- / +	++	+++
Inflamat belirteçler (Cyt, adipokin)	+	++	+++
Makrovas kompl	+	++	+++

ITF Diyabet Polikliniği Double Diyabet



Hibrid DM

- Obezite ile ilişkili olarak insülin rezistansı
- Otoimmünite ile ilişkili olarak pankreas adacık hücrelerine karşı antikorların olması
- Tip 1 ve Tip 2 diyabet ile aynı belirti ve bulgular
- Tedavide insülin ve insülin direncine yönelik ajanların beraber kullanımı gerekebilir.

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

LADA vs. KPD

LADA

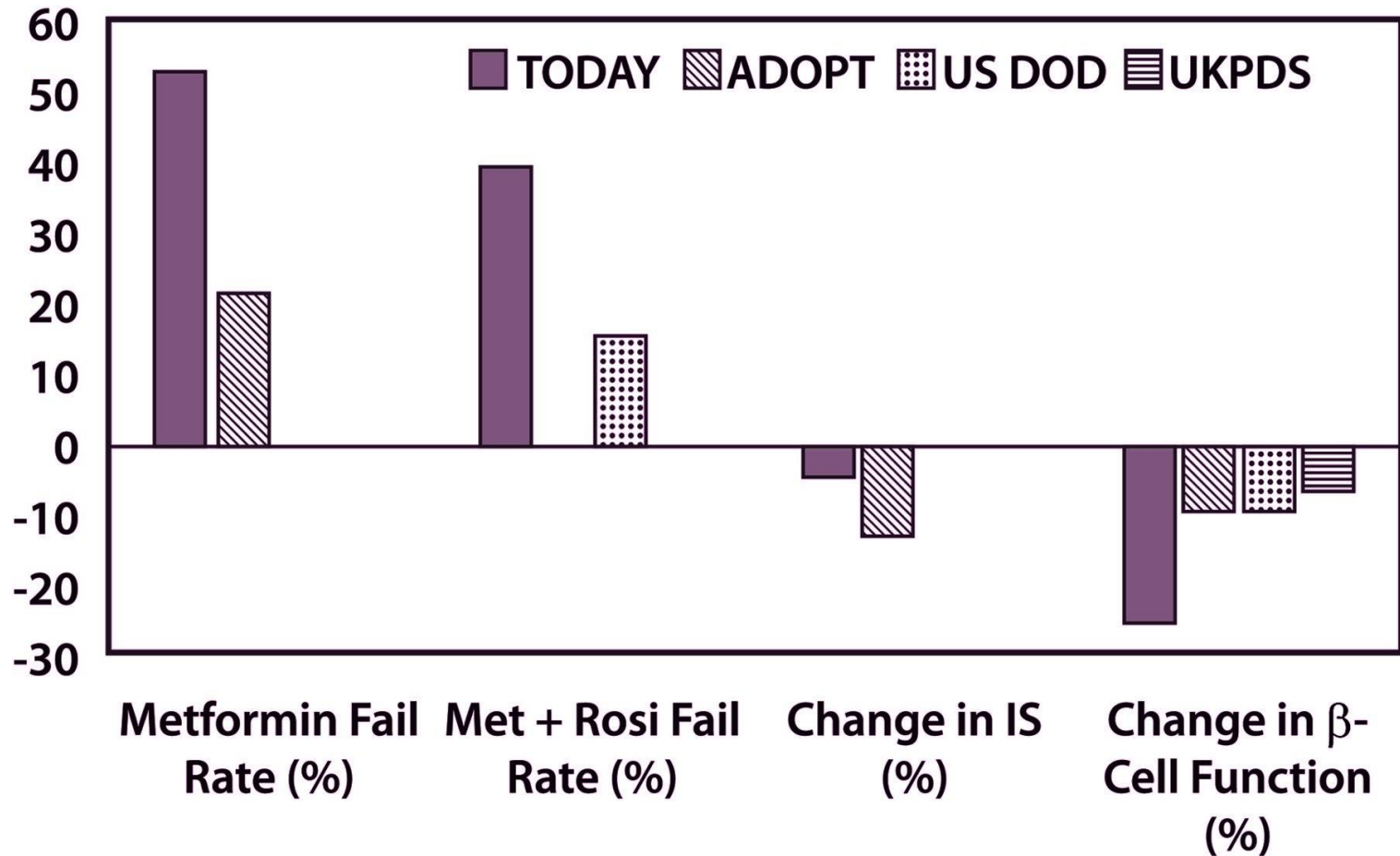
- Daha genç
- Daha az kilolu
- MS daha nadir
- HLA-ilişkili
- Ab +
- İnsülin sekresyon kapasitesi daha az
- İnsülin direnci daha az
- Başta insülin gerekmez
- DKA ile prezente olmaz

KPD

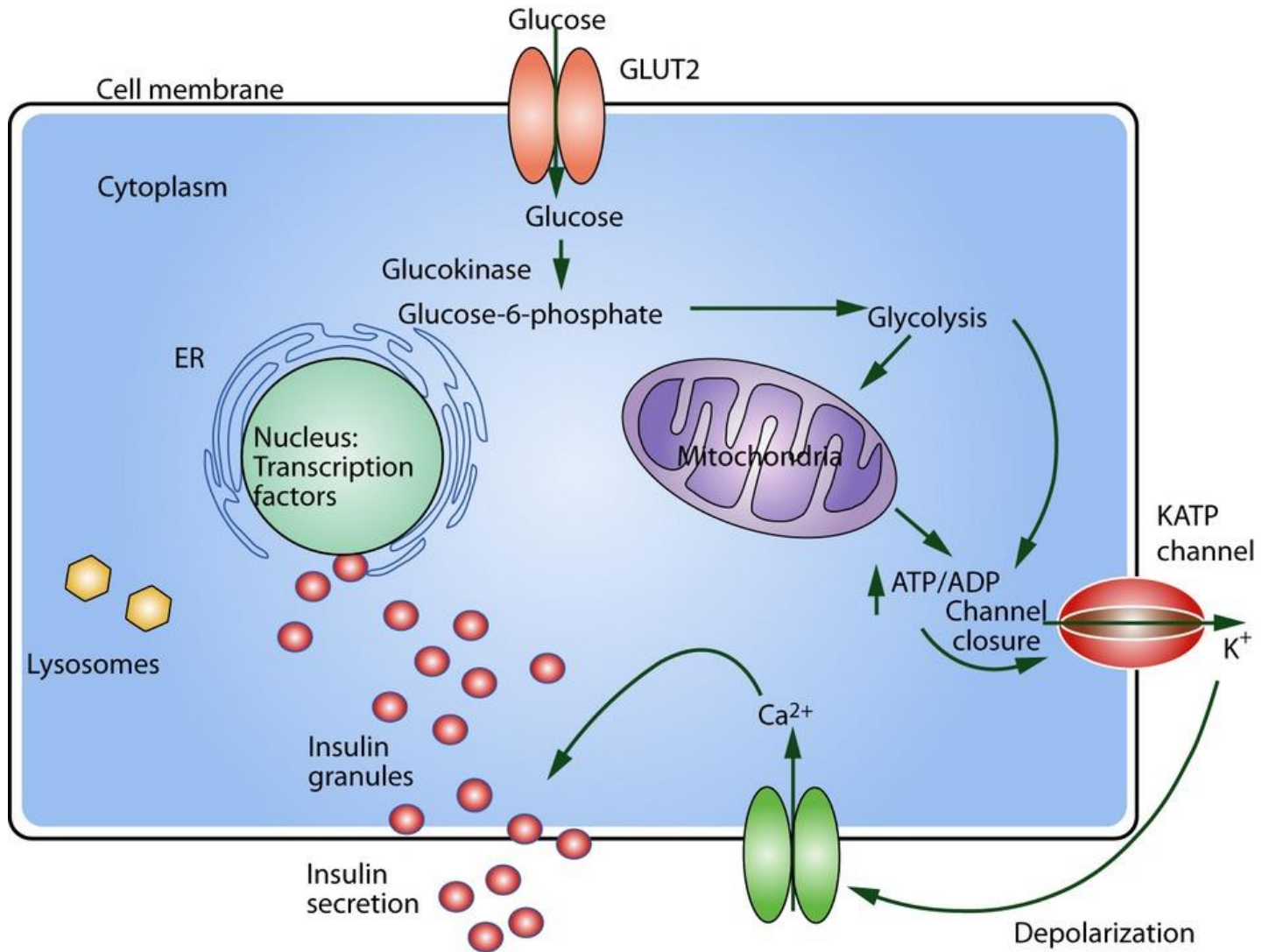
- Sadece bir kısmında Ab +
- Zamanla insülin sekresyonu artar ve insüline ihtiyaç azalabilir
- Bütün hastalar başta insülin ihtiyacı gösterirler
- DKA ile prezente olur

Leslie et al, 2008

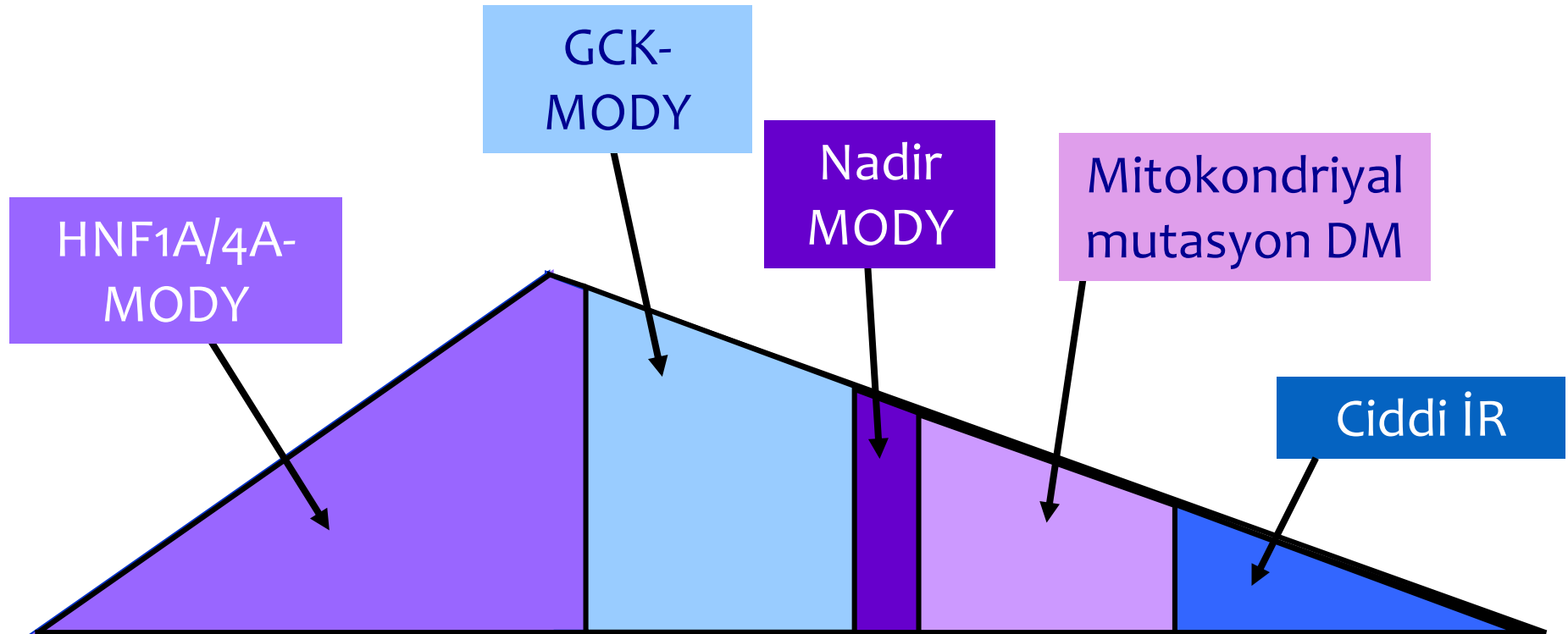
Genç ve Erişkin Tip 2 Diyabetlilerde Beta Hücre Yetersizliği



Monogenik Diyabet Formlarında β -hc Defektleri



Monogenik Kalıtılan Diyabet Formları



MODY Tipi	Krom./ Gen	Tanımı	Yer/Fonksiyon/Kalıtım	Başlangıç Yaşı/Fenotip/Sıklık/Tedavi
MODY1	20q13.12, HNF4A	β -hc transkr. faktör	Çekirdek/HNF1A regülas, otozomal dominant	Adolesan, genç erişkin/Progres insülin sekr defekti, SU duyarlı, İns, GLP-1RA/ makrozomi, neonatal hipogl/ %30-70
MODY2	7p13-p15, GCK	Gluko-kinaz enzim, glukoz sensör	B-hc, Kc, mitokondri zarı/Glikolitik G-6-P'ye dönüş kataliz, otozomal dominant/(yenidoğan formu o. resesif)	Doğumdan itib/Stabil hf hipergl. Asemt/OGTT/GDM/ Tedavi gerekmez/Düşük doğum kilosu/kompl nadir/ %30-70
MODY3	12q24.31, HNF1A	β -hc transkr. faktör	Kc hc, çekirdek/Kc özgü gen ekspres, otozomal-dominant	Adolesan, genç erişkin/Progres insülin sekr defekti, glikozüri (azalmış SGLT2 ekspres)/%5-10/SU veya GLIN duyarlı, GLP-1RA, DPP-4inh, insülin
MODY4	13q12 – PDX1 (IPF1)	Pankr, β -hc transkr. faktör	Çekirdek/Pankr gelişimi, otozomal resesif(o.domin)	Genç erişkin/Çok nadir/Hafif DM, Rp/ekzokrin pankreas yetm/OAD-SU, DPP-4inh, İnsülin
MODY5	17enq21.3, HNF1B (TCF2)	β -hc transkr. faktör	Çekirdek/HNF1A regülas, otozomal dominant (nadir spontan <i>de novo</i>)	Adolesan, %5-10/Progres DM, /kistik renal hast (RCAD), GÜ anomali, pankr atrofi, ekzokr disfonks, hiperüri/İnsülin
MODY6	2q31.3, NEURO-D1	β -hc transkr. faktör	Çekirdek/Pankr gelişimi, insülin ekspres, otozomal resesif (nadir o.domin)	Genç erişkin/Çok nadir, obezite ile ilişkili/Mikrovas kompl/Nöropsikiyatrik bozukluk/SU, İnsülin, AGİ, DPP-4inh

MODY Tipi	Krom./Gen	Tanımı	Yer/Fonksiyon/Kalıtım	Başlangıç Yaşı/ Fenotip/Sıklık/Tedavi
MODY7	2p25.1, KLF11	Zink finger transkr. faktör	Çekirdek/Hc büyüme/ Apoptoz inhib/otozomal dominant	Genç erişkin/Pankr atrofi, ekzokr dsfonks/ Çok nadir/OAD-insülin
MODY8	9q34.13, CEL	Karboksi ester lipaz enzim	VTNR delesyonu, Pankr, GİS ve süt/Kolest, yağda eriyen vit. hidroliz/emilim	Ekzokrin pankreas disfonks./Genç erişkin/Çok nadir/OAD- SU, İnsülin
MODY9	7q32.1, PAX4	Transkr. faktör	Endoderm kaynaklı enedkrin pankreas diferans. Çekirdek/ Adacık gelişimi	Genç erişkin/Çok nadir/KPD/Nfp/ESRD/OAD -insülin
MODY10	11p15.5, INS	İnsülin üretimi ve insülin etkisi	İns reseptöre bağlanır/Hc glukoz alımı, insülin üretimi ve etkisi, otozomal dominant (neonatal o. resesif/ <i>de novo</i>)	İlk 6 ay/Genç erişkin/GDM Nadir/<%1/OAD-SU, düşük doz insülin/Rp, Nrp, Nfp, DKA, Obezite, PKOS
MODY11	8p23.1, BLK	Tirozin kinaz enzim	Hc zarı/Hc gelişimi, değişimi, otozomal-dominant	Genç erişkin/Çok nadir, obezite ile ilişkili/OAD- insülin

MODY Tipi	Krom/Gen	Tanımı	Yer/Fonksiyon/ Kalıtım	Başl. Yaşı/Fenotip/ Sıklık/ Tedavi
MODY12	11p5.1, ABCC8	β -hc K-ATP SUR	ATP-sensitif K kanalının kapanması β -hc membran depolarizasyonu, Ca influsu ve insülin sekresyon granüllerinin β -hc membranına füzyonu,	Nadir/<%1/Mikrovaskkopl, HT, Dislipid/ Yüksek doz SU+Met, SU+SGLT2inh, İnsülin
MODY13	11p15.1, KCNJ11	β -hc K-ATP Kir6.2	otozomal dominant (neonatal o. resesif/ <i>de novo</i>)	Nadir/ <%1, ilk 6 ayda yüksek doz SU, 2. aşamada SGLT2inh, insülin /kompl. yok.
MODY14	3p14.3, APPL1	Adaptör protein, fosfotirozin interaksiyon, PH domain ve lösin zipper içeren 1	insülin-sinyal yolağında AKT'ye bağlanan protein, otozomal dominant	Çocuk ve yetişkin DM/ Kompl. yok/Diyet, OAD-SU, İnsülin
WSF1	Wolframin	ER fonksiyonu	DIDMOAD, mültidispliner yaklaşım, otozomal resesif	Tedavide mültidispliner yaklaşım, DM: İnsülin
Yeni MODY?	RFX6, NK6-1, 6q24 imprinted locus			Düşük penetrans

Tallapragada, et al. Front Genet 2015;6:251; Gardner, Diab Met Syndr Obes Target Ther 2012;5101; Owen, Diabet Med 2013;30:230; Nair VV, et al. Indian JCEM 2013;17:430; Aarthi A, et al. J Diab Compl. 2021;35:107640; Broome DT, et al. 2021;106(1):237-50; Riddle MC, et al. Diabetes Care 2020;43:3117–28.

Mitokondriyal Defekte Bağlı Diyabet (MIDD)

- Maternal olarak kalıtılan diyabet ve sağırılık (maternally inherited diabetes and deafness: MIDD)
- Tüm diyabet vakalarının %1.5 (%0.2-2)'sinden sorumludur. Japonya'da daha sık bildirilmektedir.
- En sık mitokondriyal tRNA'da m.3243A>G nokta mutasyonu görülür.
- Önce nörosensöriyel işitme kaybı (10-19 yaş, %75), arkasından genç/orta yaşlarda (3.-4. dekada) diyabet görülür.
- Diyabet sinsi başlangıçlıdır, %20 vakada DKA ile başlayabilir.
- Nadiren otoantikörler zayıf pozitif bulunabilir. Vakalar fenotip olarak zayıftır. T1DM ya da T2DM ile karışabilir.
- Diyet ve OAD yetersiz kaldığında, glukoz ile regüle edilen insülin sekresyon bozukluğu nedeniyle insüline ihtiyaç duyulabilir.
- Bu hastalarda laktik asidozu tetikleyebileceği için Metformin kullanımından kaçınılmalıdır.

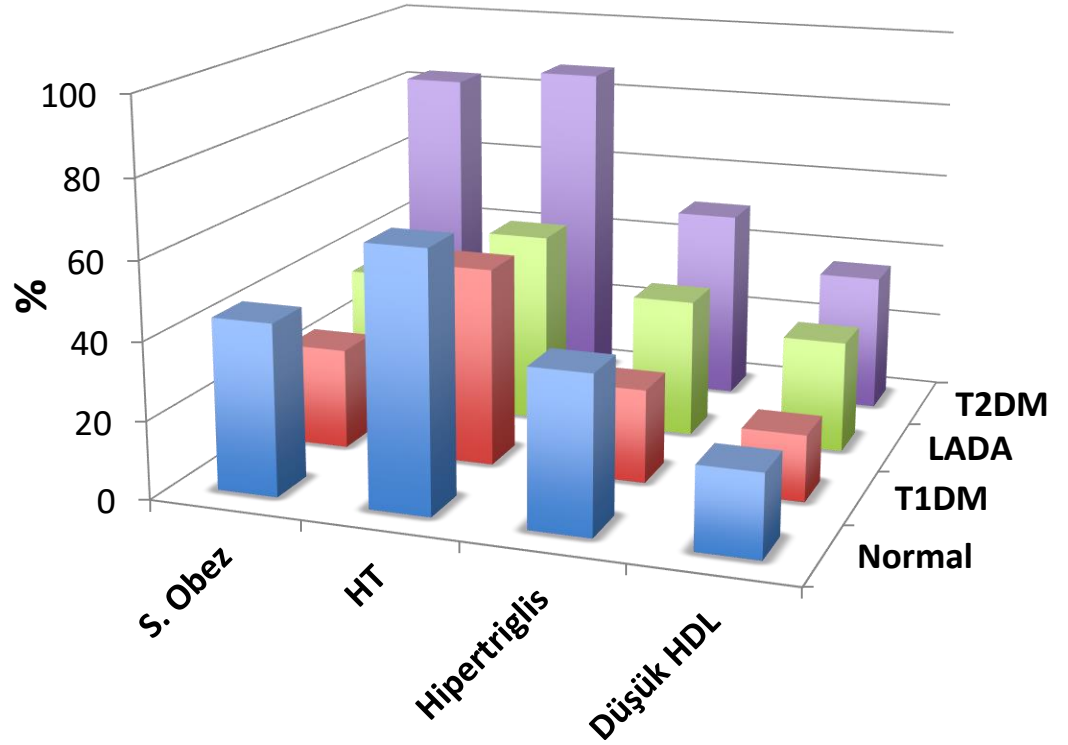
Mitokondriyal Defekte Bağlı Diyabet (MIDD)

- Nokta mutasyon tRNA gen m.3243A>G transition ek olarak;
 - Santral nörolojik
 - Psikiyatrik sorunlar
 - Göz sorunları
 - Miyopati
 - Kardiyak sorunlar
 - Böbrek hast
 - Endokrin hast
 - Gastrointestinal tutulum görülebilir.

Mitokondriyal defekte bağlı diyabet (MIDD)

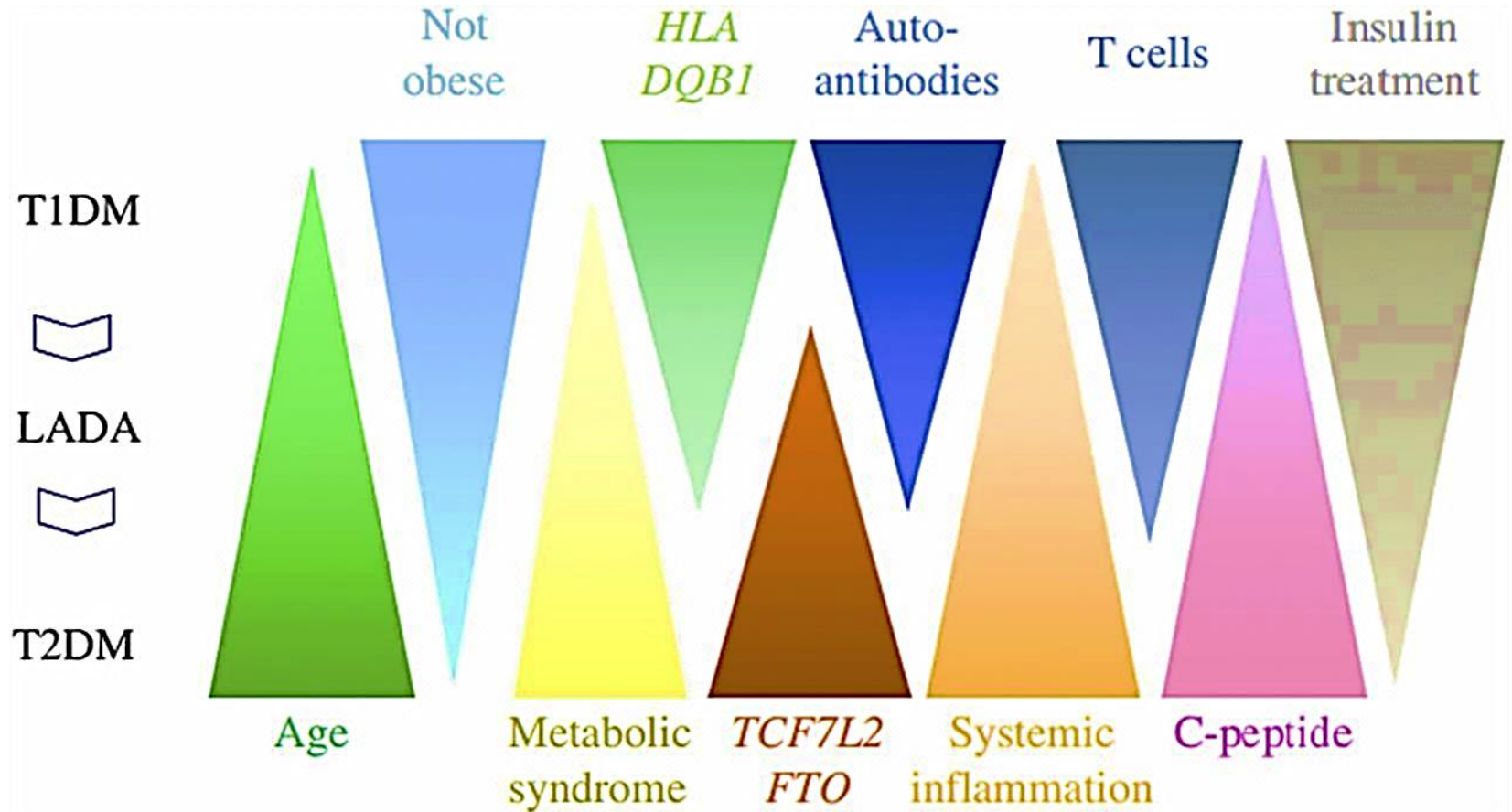
- Adolesan başlangıçlı %10-15 vakada mitokondriyal mutasyonların heteroplazmisine bağlı olarak nadiren diyabet ve sağırılık ile birlikte MELAS sendromu (mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklar) görülebilir.
- Mutasyon taşıyıcılarında diyabet penetransı yaşa bağlı artar; 70 yaşında penetrans %85'tir.
- Etkilenen erkekler hastalığı çocuklarına geçirmez. Kadınlar ise tüm çocuklarına hastalığı geçirir.

Farklı Diyabet Tiplerinde Metabolik Sendrom Komponentleri

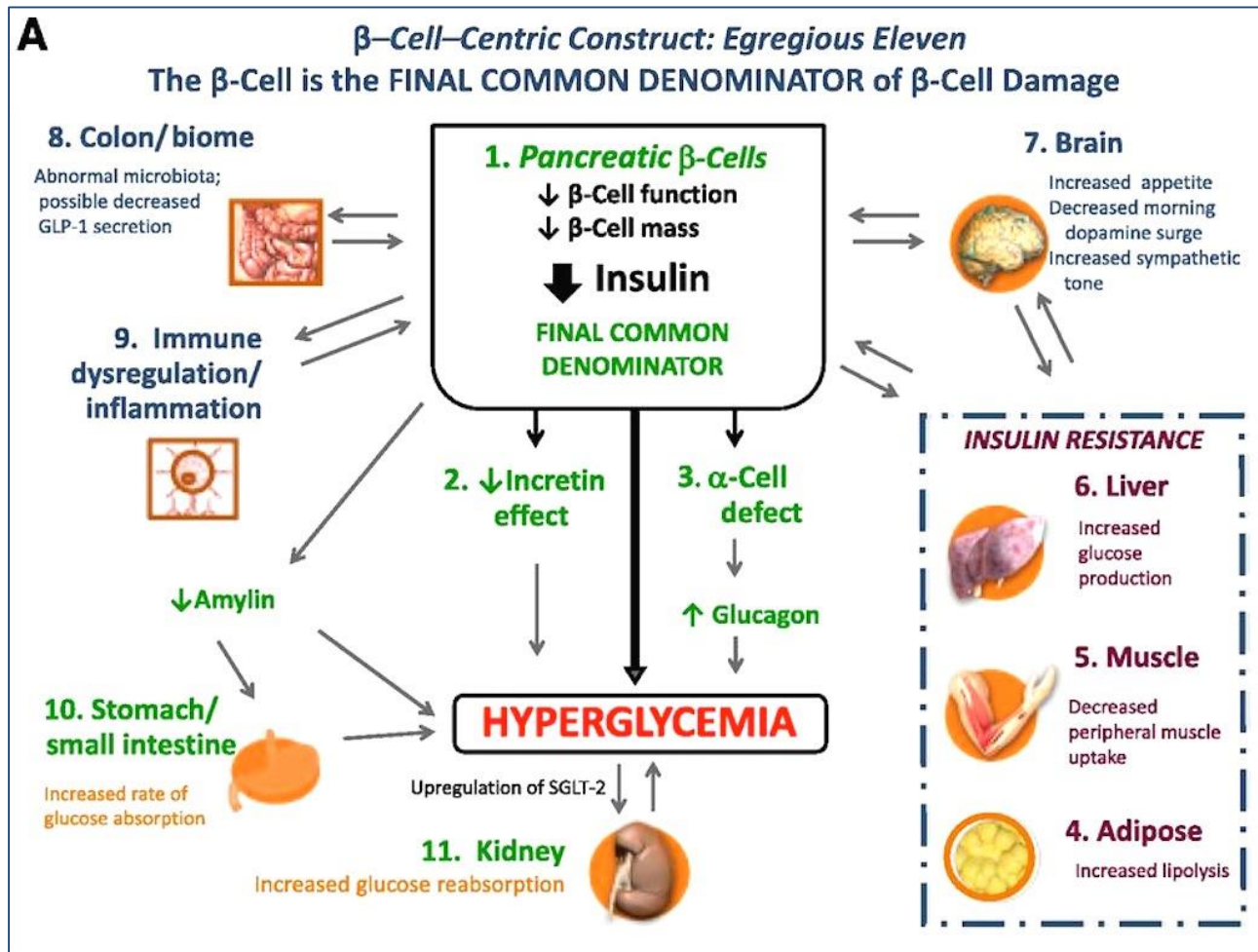


	Normal (n=359)	Tip 1 DM (n=288)	LADA (n=117)	Tip 2 DM (n=1247)
DM başl. yaşı	-	26 ± 12	47 ± 10	53 ± 9
Bel çevresi (cm)	94 ± 17	90 ± 14	93 ± 16	107 ± 14
Sist. KB (mmHg)	131 ± 15	127 ± 15	127 ± 17	141 ± 17
Triglis. (mmol/L)	1.7 ± 0.8	1.3 ± 0.7	1.6 ± 1.4	2.0 ± 1.5
HDL-k (mmol/L)	1.5 ± 0.4	1.6 ± 0.5	1.5 ± 0.5	1.3 ± 0.4

Farklı Diyabet Tiplerinin Klinik Fenotipik, Genetik, Laboratuvar ve Tedavi Özellikleri



β -Hücre Merkezli Yapı: 11 Hiperglisemi Yolağı



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