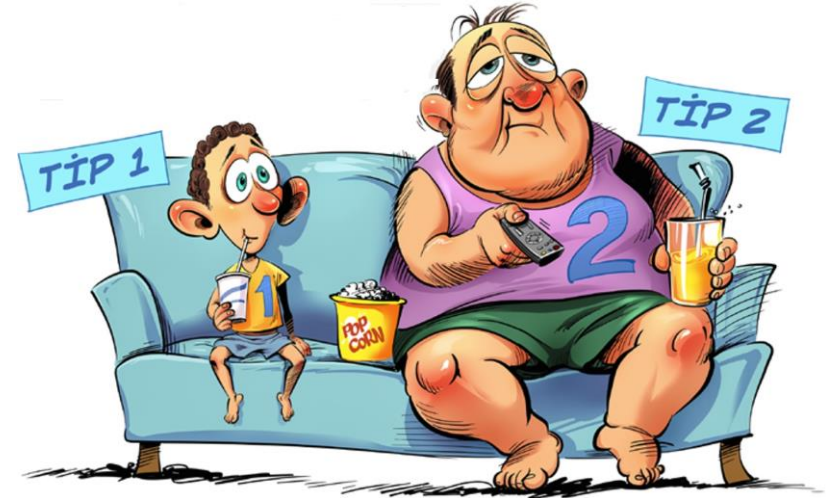




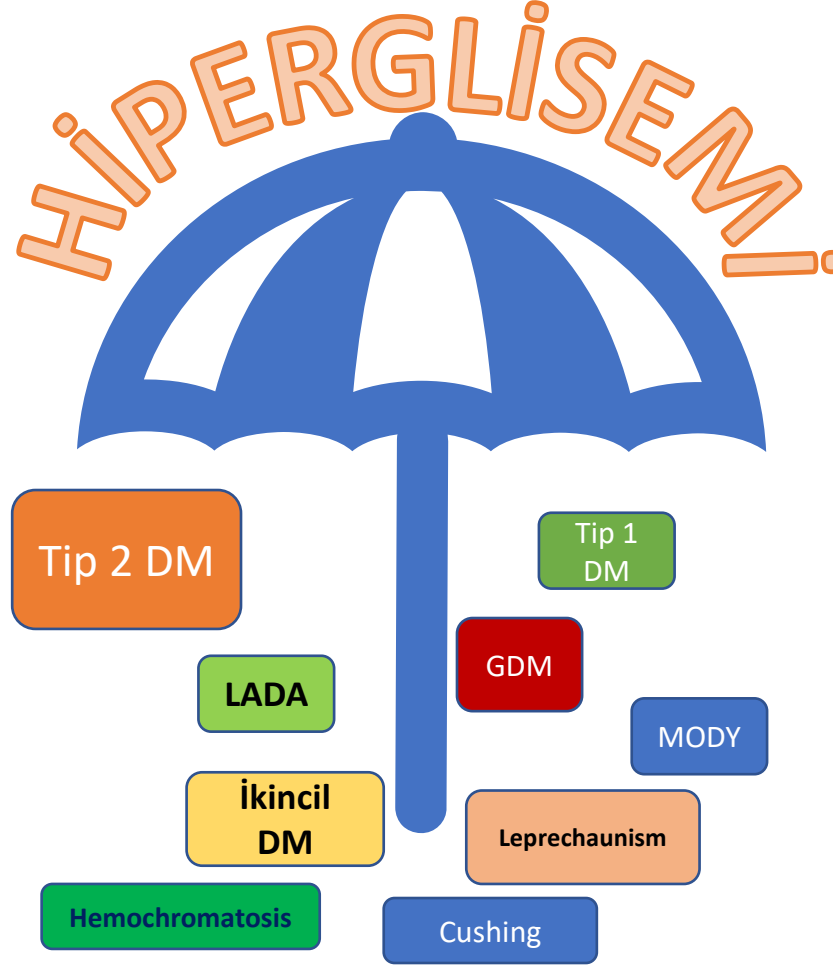
DİYABET, HİPERTANSİYON, OBEZİTE ve LİPİD PANELİ Ne Tip 1 Ne Tip 2 DM: Arada kalınan vakalar

Prof.Dr. Oğuzhan DEYNELİ
Koç Üniversitesi Tıp Fak.
Endokrinoloji ve Metab. Hast. BD



Şimdi Diyabetle Arkadaş Olma Zamanı
Prof. Dr. Şükrü Hatun Dr. Levent Efe

Diyabet tanısı için ortak kriter **HİPERGLİSEMİ** olan farklı heterojen hastalıklar için kullanılan geniş kapsamlı bir terimdir.

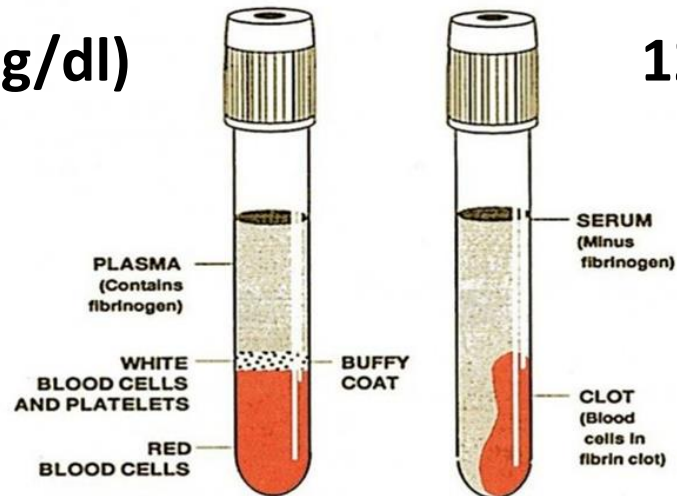


Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşkar DM	İzole IFG(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

AÇLIK KAN GLUKOZUNDA ÖLÇÜM YÖNTEMİNE GÖRE FARKLILIKLAR

- **Venöz plazma (mg/dl)** **126**
- **Tam kan glukoz (mg/dl)** **112** ~%11 ↓
- **Kapiller kan glukoz (mg/dl)** **118** ~% 7 ↓
- **Serum glukoz (mg/dl)** **120** ~% 5 ↓



Belirtiler

Klasik

- Poliüri,
- Susuzluk
- Polidipsi
- Kilo kaybı

• Diğerleri

- Polifaji
- Genel yorgunluk ve halsizlik
- Bulanık görüş
- Kas krampları
- Enfeksiyon
- Karın ağrısı





insülin
direnci

DM iki farklı metabolik
bozukluğa bağlı olarak
ortaya çıkar

insülin
yetersizliği



DM

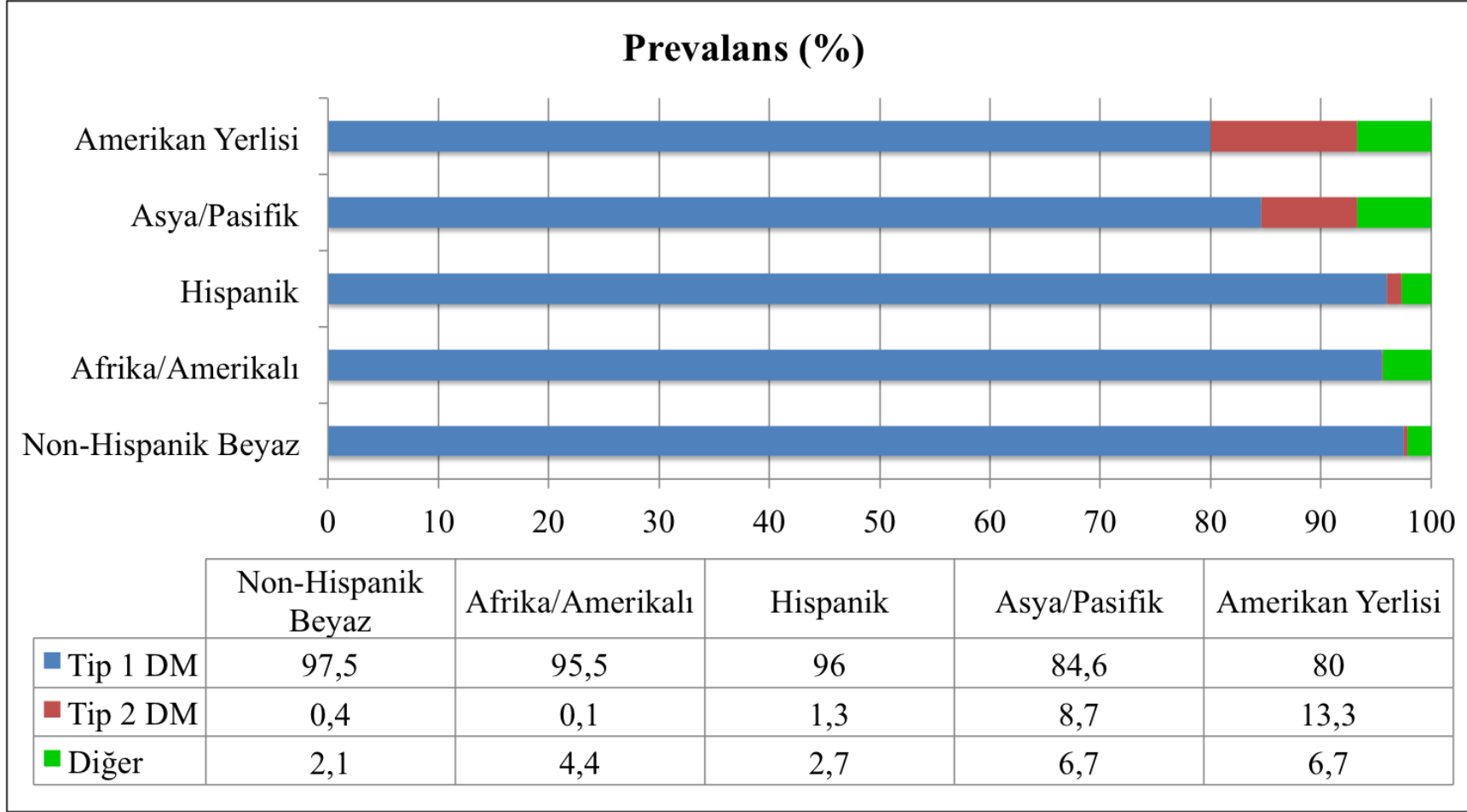


Doğru Tanı ve Sınıflama

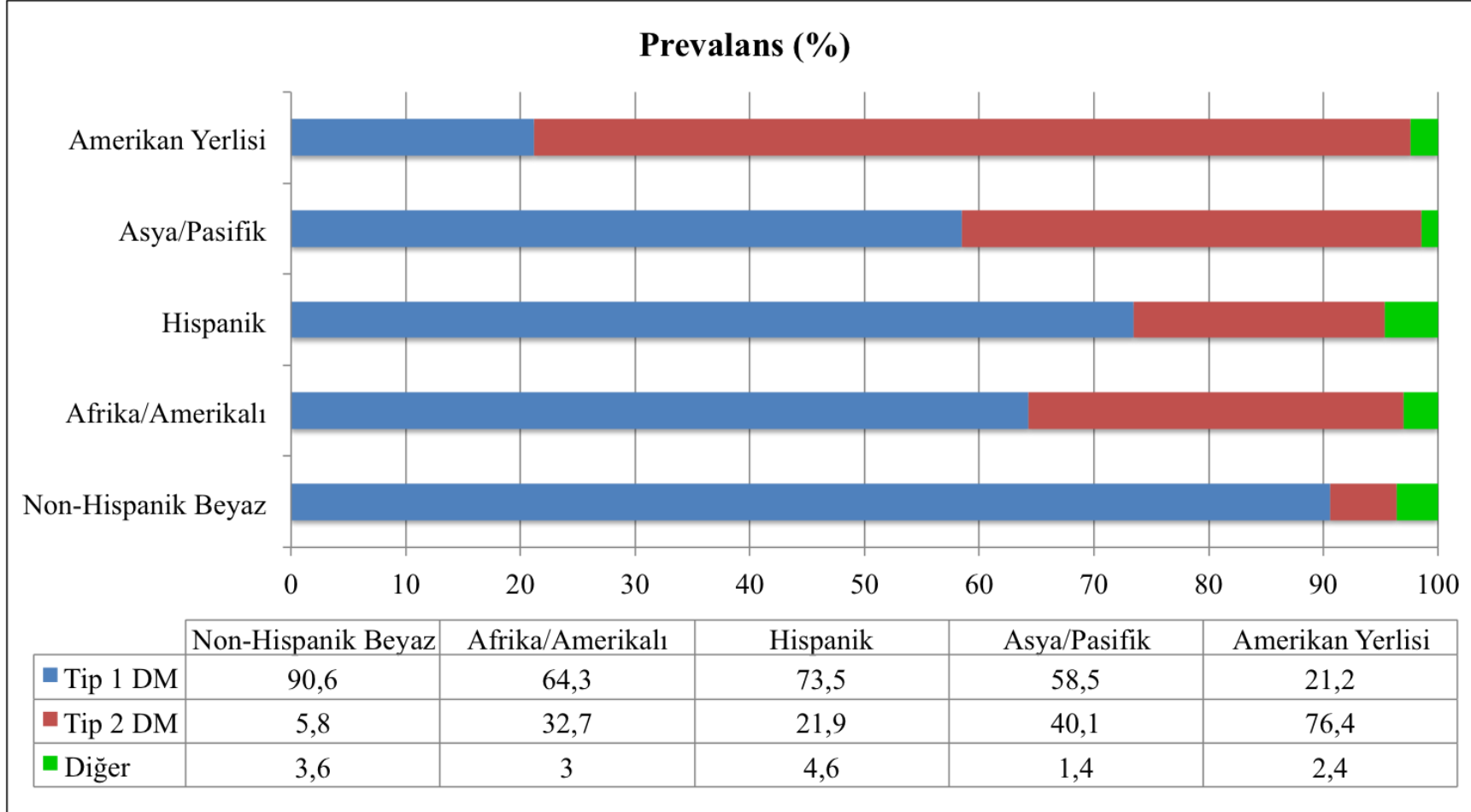
- Doğru tanı ve sınıflamanın amacı
 - Diyabetin sebebi,
 - Doğal seyri,
 - Genetik özellikleri,
 - Kalıtım riski,
 - Klinik fenotipini ortaya koymak ve bu bulgulara göre de uygun tedavisini hedeflemektedir.
- Bütün gelişmelere rağmen monojenik diabetes mellitus'u olan (bilinen bir gen mutasyonuna bağlı diyabeti olan) hastaların %90'ında hala teşhis konulamamaktadır.



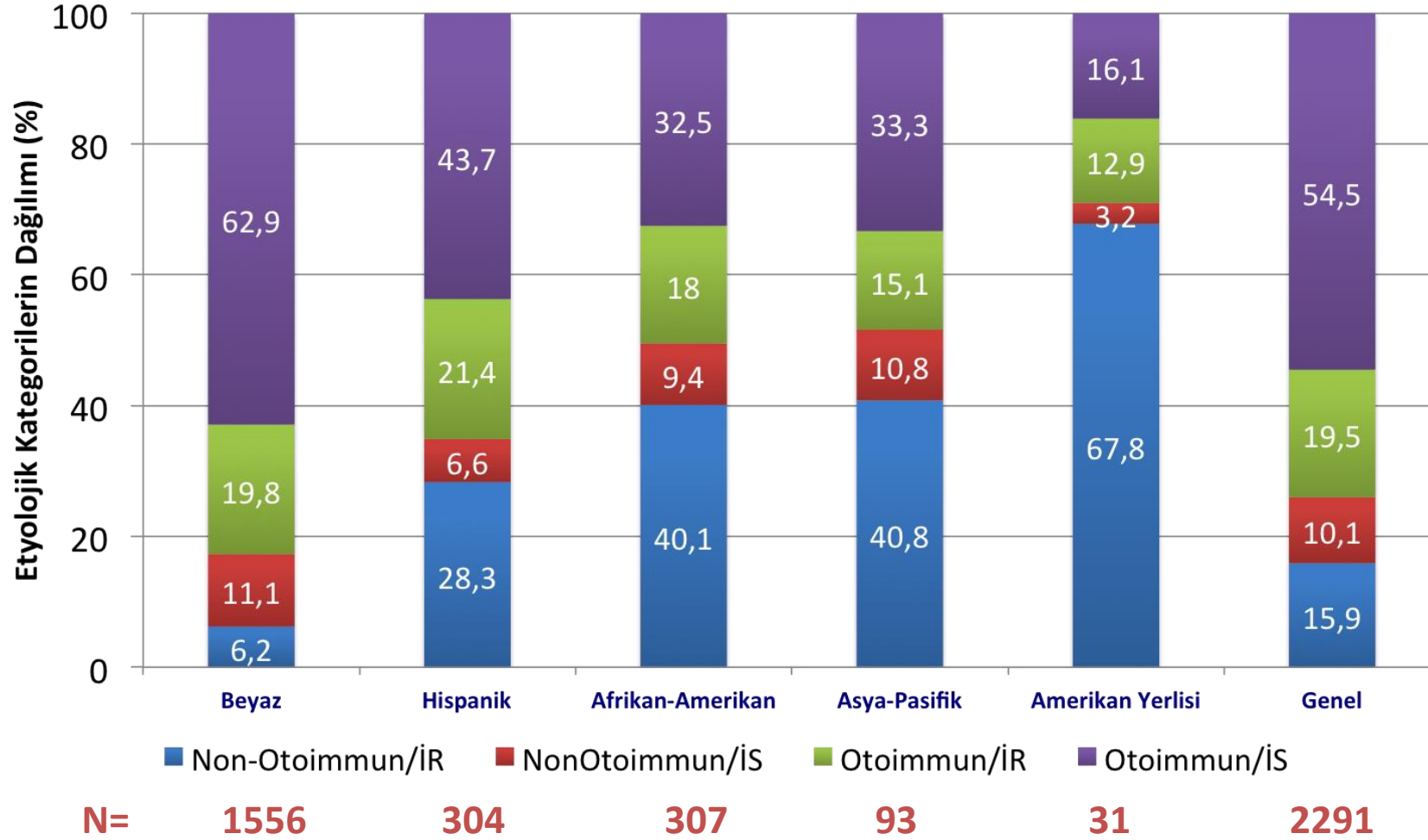
ABD’de 0-9 yaş çocuklarda ırk ve etnik gruplara göre diyabet sıklığı (SEARCH for Diabetes in Youth Çalışması)



A.B.D.'de 10-19 Yaş Çocuklarda ırk ve Etnik Gruplara göre Diyabet Sıklığı (SEARCH for Diabetes in Youth Çalışması)



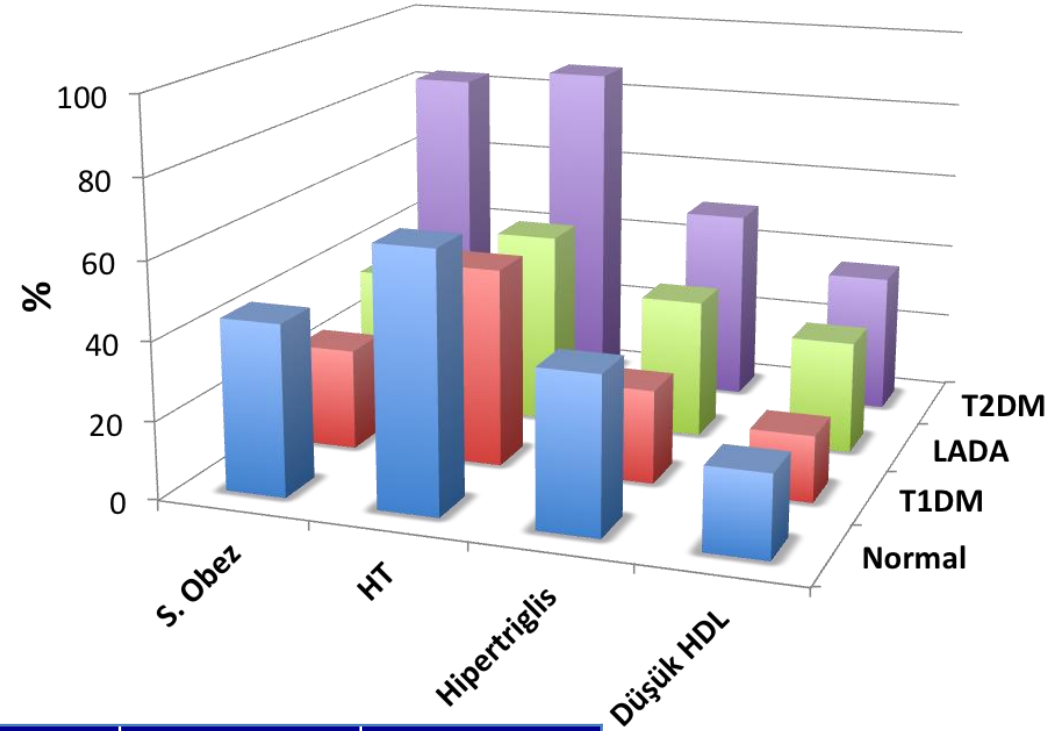
Çocuk - Adolesan Diyabetlilerde Irk/etnik Özelliklere göre Etiyolojik Sınıflama (SEARCH Çalışması)



$IS = \exp(4.647252 - 0.02032 \times bel \text{ (cm)} - 20:09779 \times HbA1c \text{ (\%)} - 20:00235 \times Triglis \text{ (mg/dL)})$

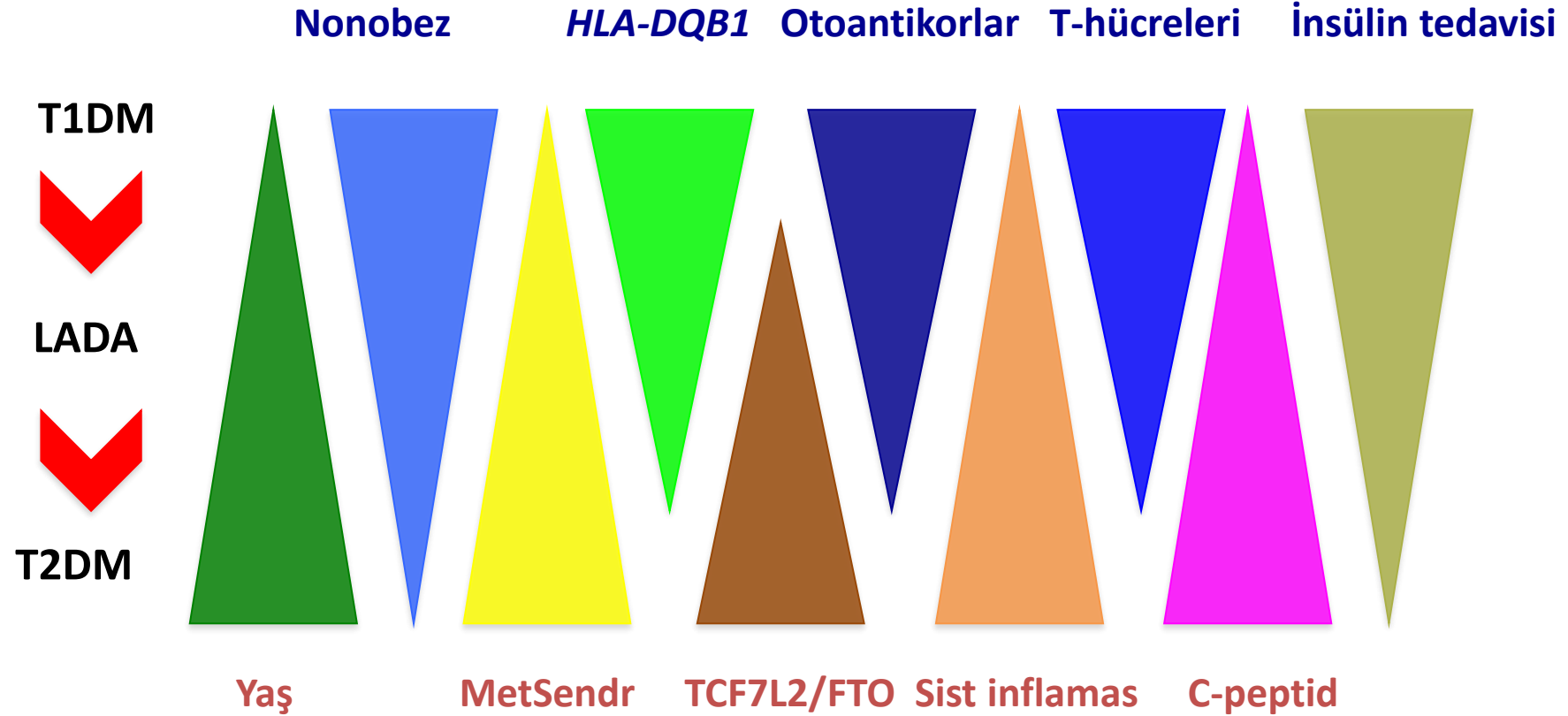
$IR = IS < 8.15$; **Insülin eksik.** = Açlık C-peptid < 0.4 ng/mL; **Otoimmun.** = GADA(+) ve/veya IA-2A(+)

Diyabet Tiplerinde Metabolik Sendrom Komponentleri

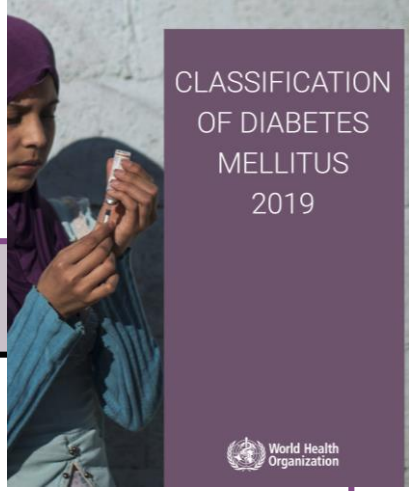


	Normal (n=359)	Tip 1 DM (n=288)	LADA (n=117)	Tip 2 DM (n=1247)
DM başl. yaşı	-	26 ± 12	47 ± 10	53 ± 9
Bel çevresi (cm)	94 ± 17	90 ± 14	93 ± 16	107 ± 14
Sist. KB (mmHg)	131 ± 15	127 ± 15	127 ± 17	141 ± 17
Triglis. (mmol/L)	1.7 ± 0.8	1.3 ± 0.7	1.6 ± 1.4	2.0 ± 1.5
HDL-k (mmol/L)	1.5 ± 0.4	1.6 ± 0.5	1.5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

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



Diyabet Sınıflaması-WHO 2019



Diyabet Tipleri	Kısa Açıklama	Önceki sınıflamadan farkı
Tip 1 diabetes mellitus	β -hücre harabiyeti(çoğunlukla immün-kaynaklı) ve tam insülin eksikliği; başlangıç çoğunlukla çocukluk ve erken erişkinlik	Tip 1 alt sınıfları kaldırıldı
Tip 2 diabetes mellitus	En sık tip, çeşitli derecelerde β -hücre disfonksiyonu ve insülin direnci; sıklıkla fazla kilo veya obezite ile birlikte	Tip 2 alt sınıfları kaldırıldı
Hibrit diyabet formları		Yeni diyabet tipleri
Erişkinlerin yavaş gelişen, immün-kaynaklı diyabeti	Erişkinlerde yavaş gelişen tip 1 diyabete benzer ama metabolik sendromun özellikleri daha sık, tek GAD otoantikor ve daha fazla β -hücre fonksiyonu	İsimlendirme değişti – önceden latent autoimmune diabetes of adults (LADA) olarak isimlendirilmişti
Ketoza-yatkın tip 2 diabetes mellitus	Keto ve insülin eksikliği ile başvuru ama sonrasında insülin gereksinimi olmaz; sık ketoz atakları immün-kaynaklı değil	

Diyabet Tipleri	Kısa Açıklama	Önceki sınıflamadan farkı
Diğer spesifik tipleri		
Monogenik diabetes mellitus - Monogenik β-hücre fonksiyon bozukluğu - Monogenik insülin etkisinde bozukluk	Spesifik gen mutasyonunun sebep olduğu farklı tedavileri gerektiren bazıları yeni doğan döneminde diğerleri erken erişkin dönemde görülen çeşitli klinik bulgular Spesifik gen mutasyonu sebep olur; obezite olmadan şiddetli insülin direnci bulguları; diyabet β-hücreleri artık şiddetli insülin direncinin yol açtığı artmış ihtiyacı kompanse edemediğinde ortaya çıkar	Specifik genetik bozukluklar için güncellenmiş isimlendirme
Ekzokrin Pankreas Hastalıkları	Pankreası etkileyen çeşitli durumlar hiperglisemiye yol açabilir(travma, tümör, inflamasyon,)	
Endokrin bozukluklar	İnsülin antagonisti hormonların aşırı sekresyonu	
İlaç veya kimyasallara bağlı DM	Bazı ilaçlar ve kimyasallar insülin sekresyonunu ve etkisini bozabilir, bazıları da β -hücrelerini harap edebilir	
İnfeksiyon ile ilişkili DM	Bazı virüsler doğrudan β -hücre harabiyetine yol açabilir	
Daha nadir immün-kaynaklı spesifik diyabet formları	Nadir immün-kaynaklı hastalıklar ile ilişkili	
Diğer diyabet ile ilişkili genetik sendromlar	Bir çok genetik bozukluklar ve kromozomal anormallikler diyabet riskini artırır	

Diyabet Tipleri	Kısa Açıklama	Önceki sınıflamadan farkı
Sınıflanmamış DM	Diğer kategorilere uymayan diyabet için kullanılıyor. Bu kategori geçici olarak kullanılabilir.	Yeni diyabet tipleri
İlk kez gebelikte tespit edilen hiperglisemi		
Hamilelikte Diabetes mellitus	İlk kez hamilelik sırasında tanı konulan Tip 1 veya tip 2 diyabet	
Gestasyonel diabetes mellitus	Gebelikte saptanan hiperglisemi	2013 teşhis kriterleri

Tip 1 Diabetes Mellitus ve LADA



- Genellikle otoimmün kaynaklı beta hücre yıkımı, HLA DQ ve DR sınıf-II genleri ile sıkı ilişkisi olduğu saptanmıştır.
- Beta hücre antijenlerine karşı otoantikorlar var:
 - **Glutamic Acid Decarboxylase (AntiGAD) primer antikor;**
 - **Insulinoma Antigen-2 (Anti-IA2, tyrosine phosphatase'lara karşı otoantikorlar);**
 - **Zinc transporter 8 (ZNT8)**
 - Adacık hücre antikor(ICA) genelde önerilmiyor;
- Bu otoantikorların 1 veya daha fazlası %85-90 hastada açlık hiperglisemisi varlığında pozitiftir.
- Tip 1 DM insidansı 3.2-40.2/100 000. İnsidans yılda 3.4% oranında artıyor
- **Hastaların %50'si 20 yaşından önce, %50'si de 20 yaşından sonra teşhis ediliyor.**

Maahs DM, West NA, et al. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Sep;39(3):481-97.

EURODIAB ACE Study Group. Lancet. 2000;355:873-876;

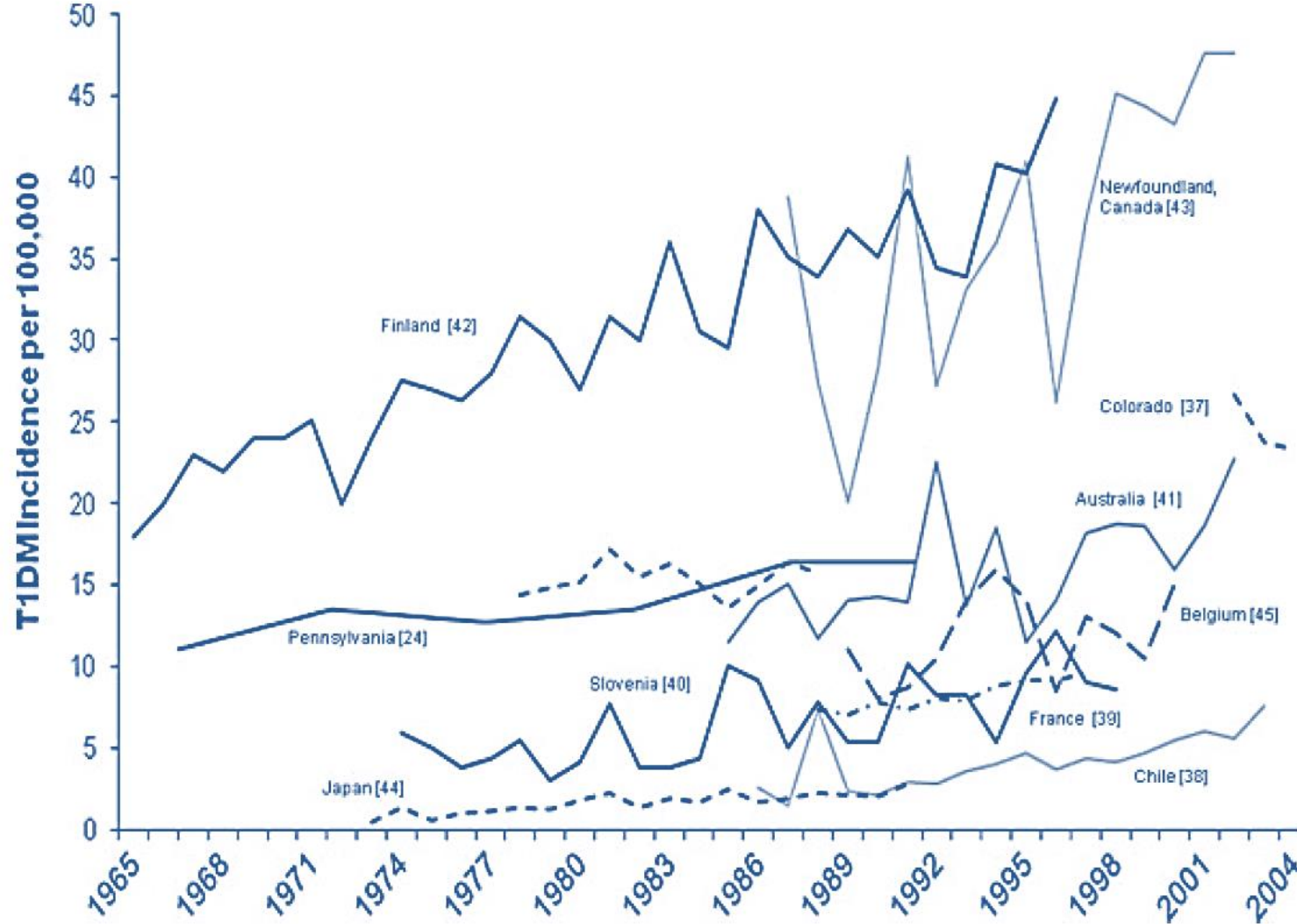
Naik RG, Palmer JP. Curr Opin Endocrinol Diabetes. 1997;4:308-315.

Tip 1 Diabetes Mellitus

Bağıışıklık aracılı form:

- Pankreas β hücrelerinin T hücre aracılı yıkımı.
- Hızlı başlangıç, genellikle çocuklukta, ancak her yaşta olabilir hatta 8 ve 9. dekadlarda bile.
- Tam insülin eksikliği; Mutlak insülin ihtiyacı.
- Çocuklar ve ergenlerde hastalığın ilk belirtisi olarak ketoasidoz ile ortaya çıkabilir

Dünyada Tip 1 DM İnsidans Eğilimleri 1965-2004



Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study

Gabriel A Gregory*, Thomas I G Robinson*, Sarah E Linklater, Fei Wang, Stephen Colagiuri, Carine de Beaufort, Kim C Donaghue, International Diabetes Federation Diabetes Atlas Type 1 Diabetes in Adults Special Interest Group†, Dianna J Magliano, Jayanthi Maniam, Trevor J Orchard, Priyanka Rai, Graham D Ogle

	Prevalence			Remaining life expectancy if diagnosed at age 10 years in 2021	
	Total*	Age <20 years	Age ≥20 years	Type 1 diabetes, years	Non type 1 diabetes, years†
Global	8 423 530 (8 103 139–8 749 702)	1 476 030 (1 412 988–1 542 713)	6 947 403 (6 670 019–7 228 108)	40 (37–43)	64
High-income countries	4 584 200 (4 435 431–4 742 083)	525 174 (504 759–547 223)	4 059 734 (3 920 799–4 203 710)	61 (57–65)	72
Upper-middle income countries	2 049 417 (1 968 012–2 128 509)	375 345 (356 088–394 971)	1 673 363 (1 606 286–1 740 203)	43 (40–46)	67
Lower-middle income countries	1 574 314 (1 500 333–1 647 053)	499 991 (481 241–519 961)	1 074 211 (1 015 460–1 132 039)	26 (23–28)	62
Low-income countries	215 599 (199 363–232 056)	75 521 (70 901–80 558)	140 096 (127 473–152 156)	13 (12–15)	60
Türkiye	137 072 (134 746–139 297)	28 454 (28 134–28 800)	108 615 (106 551–110 647)	49 (47–53)	70
Turkmenistan	8366 (8172–8570)	2298 (2269–2327)	6069 (5889–6253)	34 (32–37)	62
Ukraine	121 481 (114 932–128 214)	29 927 (29 446–30 463)	91 582 (85 229–97 937)	27 (24–30)	63
UK	403 608 (391 064–416 028)	41 591 (39 593–43 434)	362 114 (350 803–373 483)	66 (63–70)	72

Genetik ve Tip 1 Diyabet

- T1DM hastalarının %85-90'ında ailesinde Tip 1 diyabet yok.
- Olguların %10-15'inde birinci derece yakınlarında tip 1 diyabet var.
- Bazı ailelerde birinci derece akrabalarda birden fazla T1DM var (mültrepleks aileler)
- Tek yumurta ikizlerinde %40-50 konkordans vardır

AİLEDE DİYABET: YAŞAM BOYU DİYABET RİSKİ

Akraba	Oran (%)
Monozigot ikizler	30-50 (bazı çalışmalarda 70)
Kardeşler	≈ 6 (1-20)
T1DM'li baba çocuğu	6-9
T1DM'li anne çocuğu	1-4
T1DM'li çocuğun ebeyeni	3
Genel toplum	0.4

Tip 1 Diabetes Mellitus

- Erişkinlerde sıklıkla Tip 2 DM ile karıştırılabilir. Çocuklar ve gençlere göre süreç daha yavaş olabilir. Tip 2 DM tanısı alanların yaklaşık % 10'u Tip 1
- UKPDS'de %6 ICA, %10 GAD antikoru (+)
(Turner R et al. Lancet 1997; 350:1288–93)
- Oral ilaçlar insülinopenik dönemde etkisiz; insülin tedavisi gerekli
- Erişkinlerde otoimmün süreç daha yavaş
- Erişkinlerde hastaların %25'inde ilk tanı DKA ile olabilir
- Beta hücre antikorları ile tanı kesinleştirilir.
- C-Peptid yok

Maahs DM, West NA, et al. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Sep;39(3):481-97.

EURODIAB ACE Study Group. Lancet. 2000;355:873-876;

Naik RG, Palmer JP. Curr Opin Endocrinol Diabetes. 1997;4:308-315.

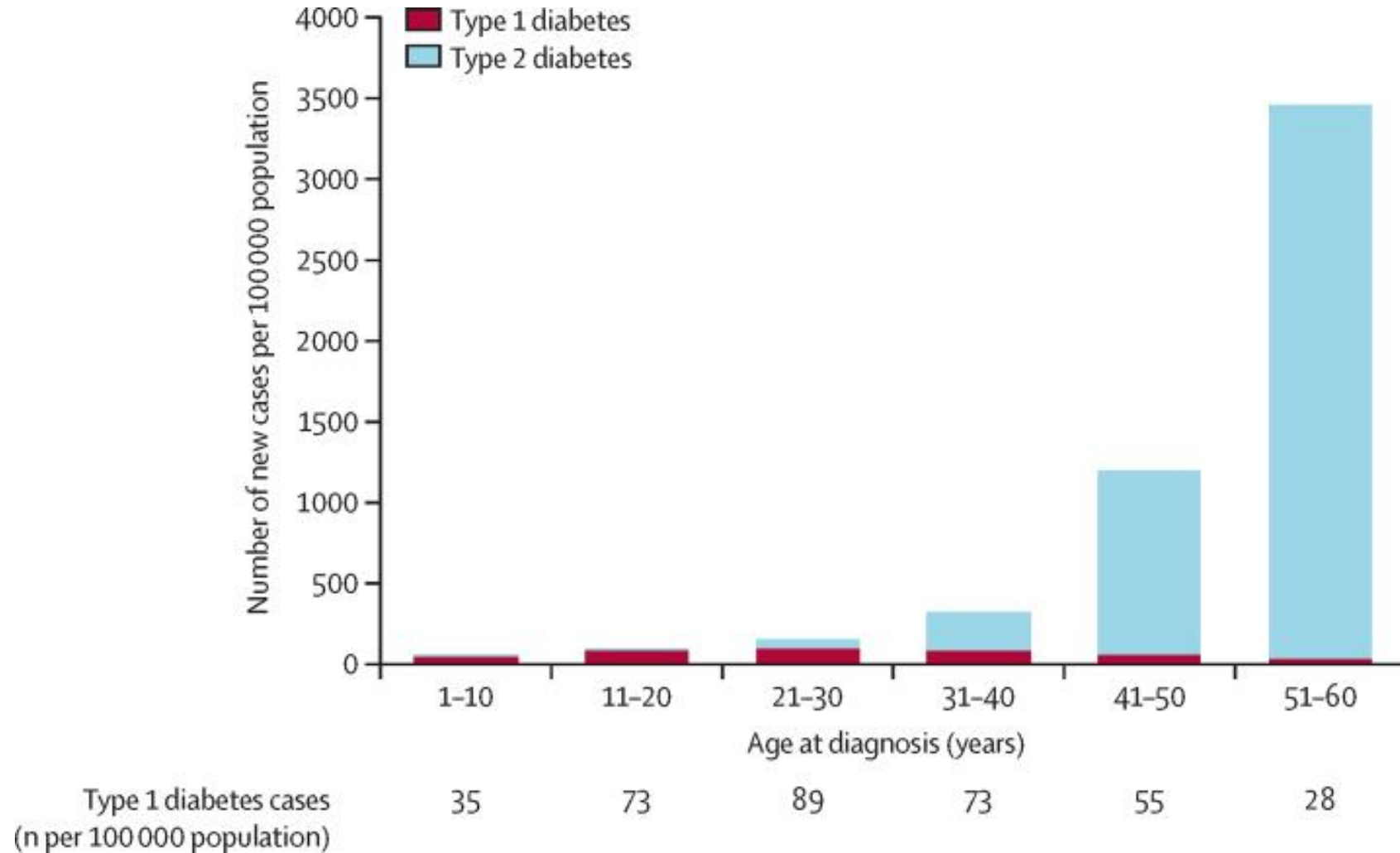
Tip 2 DM Tanısı Konulmuş Hastalarda Glutamic Acid Decarboxylase Antikor(GADA) Pozitif Olanların Oranı

	Patients with Type 2 diabetes (n)	Number of patients positive for GADA (%)	Number of patients designated LADA (%)	Antibody used in definition LADA definition	Mean age (years)	Specified age range recruited (years)
Hawa <i>et al.</i> , <i>Diabetes Care</i> 2013 [11]	6156	541 (8.8)	598 (9.7)	1 or more antibodies (GADA, IA-2A, ZnT8A)	54.4	30–70
Maioli <i>et al.</i> , <i>Eur J Endocrinol</i> 2010 [7]	5568	276 (5)	276 (5)	GADA	NA	35–70
Zhou <i>et al.</i> , <i>Diabetes</i> 2013 [8]	4880	287 (5.9)	287 (5.9)	GADA	51.3	30 or above
Tiberti <i>et al.</i> , <i>Diabetes</i> 2008 [45]	4250	191 (4.5)	191 (4.5)	GADA	NA	NA
Zinman <i>et al.</i> , <i>Diabetes</i> 2004 [10]	4134	174 (4.2)	174 (4.2)	GADA	Weighted 56.5	30–75
Turner <i>et al.</i> , <i>Lancet</i> 1997 [3]	3672	361 (9.8)*	430 (11.7)	GADA or ICA (not clearly defined)	52.6	25–65
Tuomi T, <i>Diabetes</i> 1999 [4]	1122	104 (9.3)	104 (9.3)	GADA	Weighted 69.7	NA
Radtke <i>et al.</i> , <i>Diabetes Care</i> 2009 [2]	1049	106 (10.1)	106 (10.1)	GADA	Weighted 67.8	20 or above

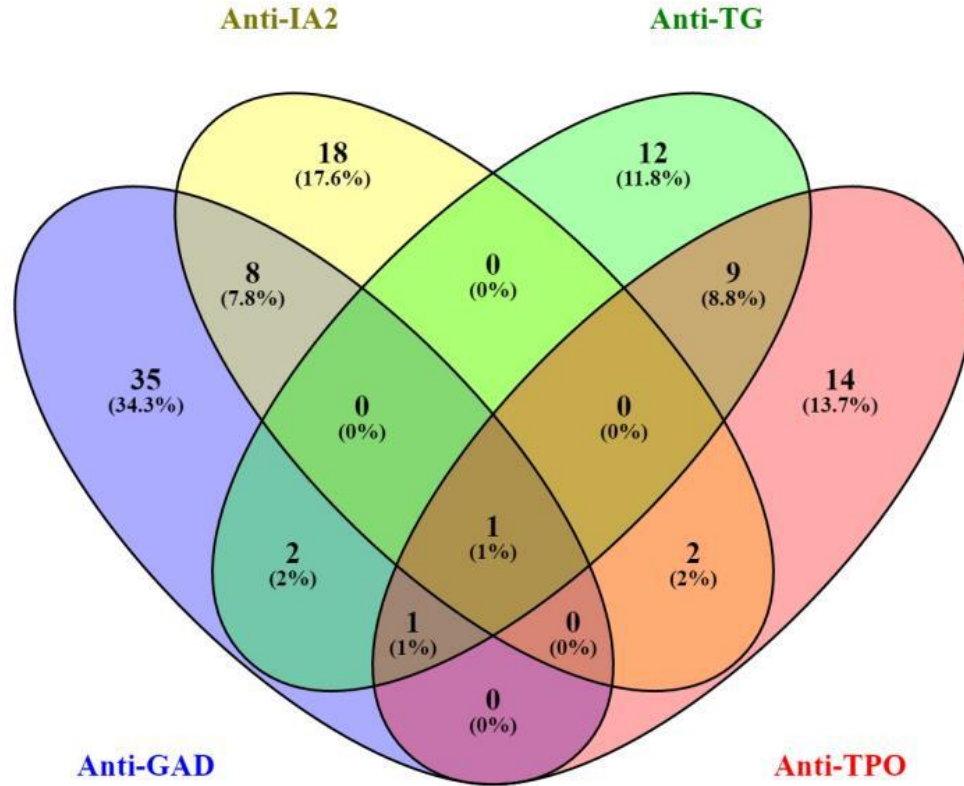
* Overall prevalence among age groups. Age: 34–44 years (14%), 45–54 years (9%), 55–65 years (7%). LADA, latent autoimmune diabetes in adults; IA-2A, insulin antibodies 2A; ZnT8, zinc transporter 8 antibodies). NA,

Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RD; The Danish Diabetes Academy Workshop&Workshop Speakers. Diabet Med. 2015 Jan 19.

Yaşamın İlk Altı Dekadında Tip 1 ve T2 Diyabet İnsidansı



TURDEP2 Yeni Diyabetli Grubunda Antikoru Pozitif Olan Bireylerde Otoantikorların Dağılımı



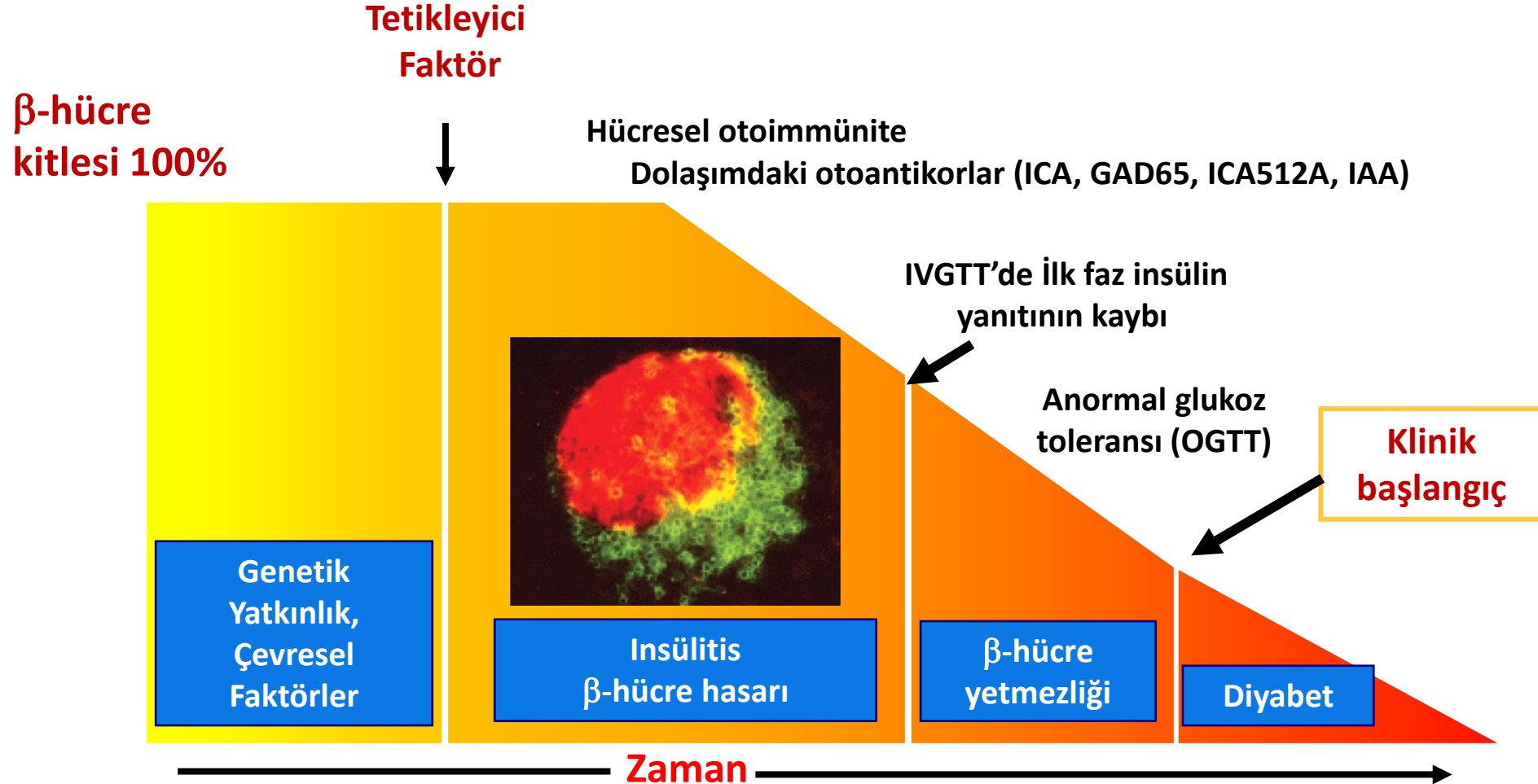
Tablo . Çalışma Gruplarında Otoantikor Prevalansı

	NGT n=833 (%)	YeniDM n=354 (%)
Anti-GAD	8.0	13.2*
Anti-IA2	9.1	8.2
ICA	4.3	4.2
Anti-ZnT8	2.9	1.4

*p=0.001

n: Katılımcı sayısı, NGT: Normal glukoz toleransı, YeniDM: Yeni diyabet, Anti-GAD: Glutamik asit dekarboksilaz antikoru, Anti-IA2: Tirozin fostataz antikoru, ICA: Adacık hücresi sitoplazmik antikoru, Anti-ZnT8: Çinko transporter 8 antikoru.

Doğal Süreç “Pre”–Tip 1 Diyabet



Eisenbarth GS. *N Engl J Med.* 1986;314:1360-1368

Narendran P et al. *QJM* 2005;98:547-556

Proposed Nomenclature

Stage 1

Stage 2

Stage 3

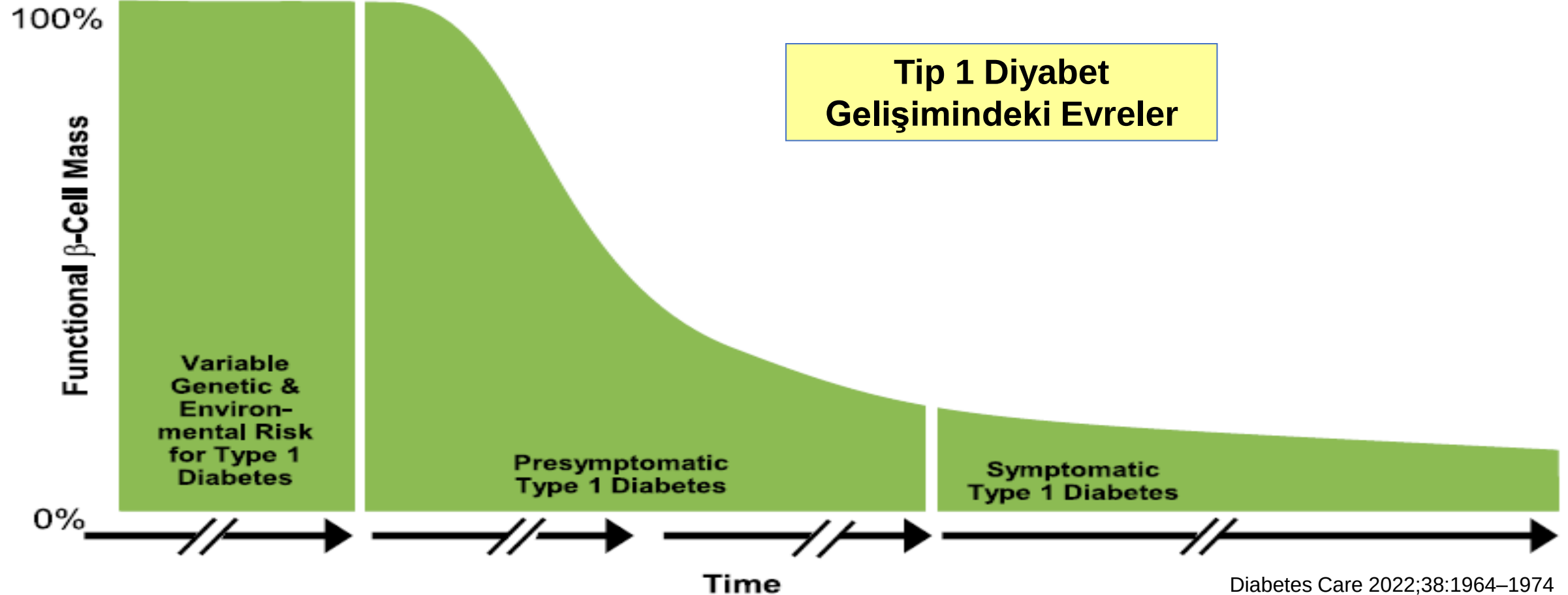
Phenotypic Characteristics

β -Cell
Autoimmunity
Normoglycemia
Presymptomatic

β -Cell
Autoimmunity
Dysglycemia
Presymptomatic

β -Cell
Autoimmunity
Dysglycemia
Symptomatic

Phase in Natural History

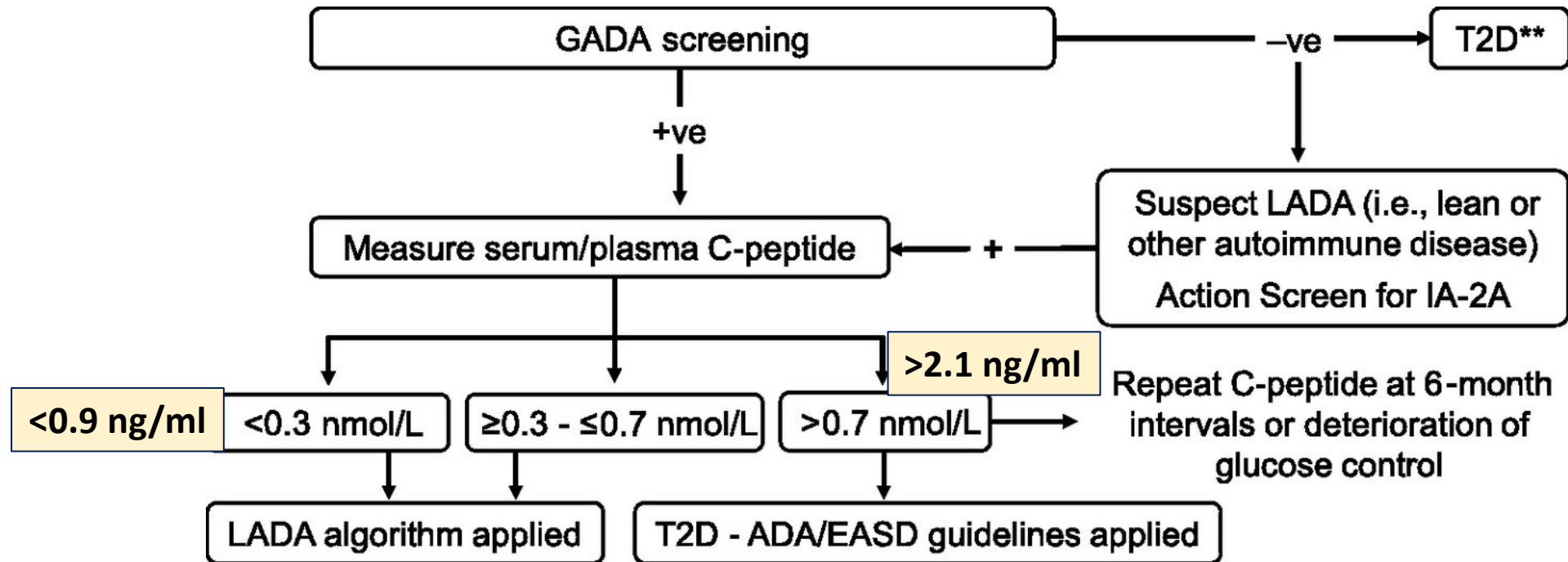


LADA

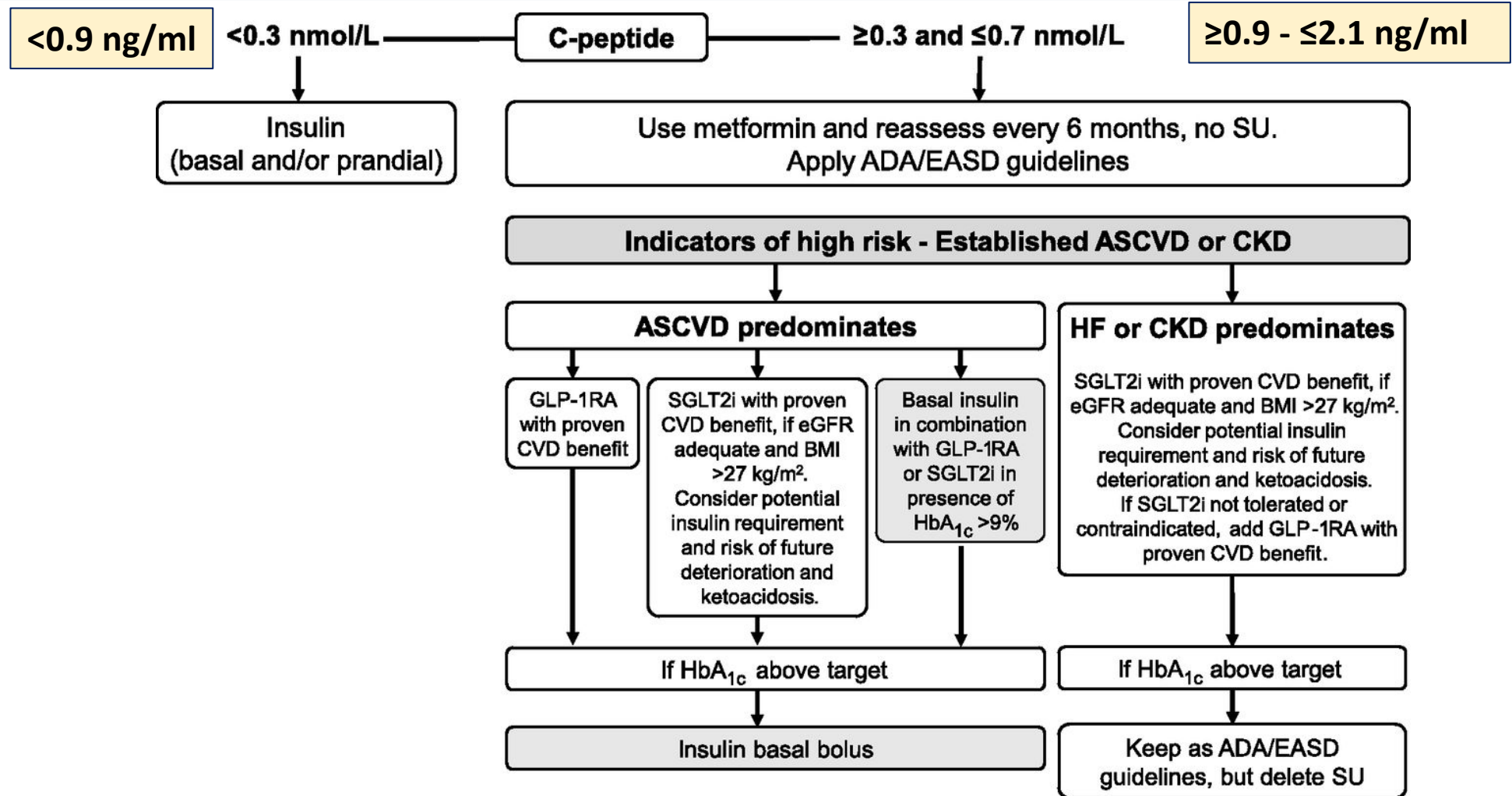
(Erişkinlerin Yavaş Gelişen İmmün Kaynaklı Diyabeti)

- Yaş >30 years**
- Aile/Kişisel otoimmünite öyküsü
- T2 DM'e göre azalmış metabolik sendrom sıklığı —T2 DM ile karşılaştırılınca daha düşük HOMA, BKİ, kan basıncı ve normal HDL
- Bu duruma özel KV sonuçları ile ilgili T2 DM ile fark yok
- C-peptid düzeyi T1DM'e göre daha yavaş düşer
- GADA (AntiGAD) en hassas gösterge; diğer otoantikorlar daha az (ICA, IA-2A, ZnT8A, and tetraspanin 7 autoantibodies)
- Başlangıçta insülin ihtiyacı olmaması

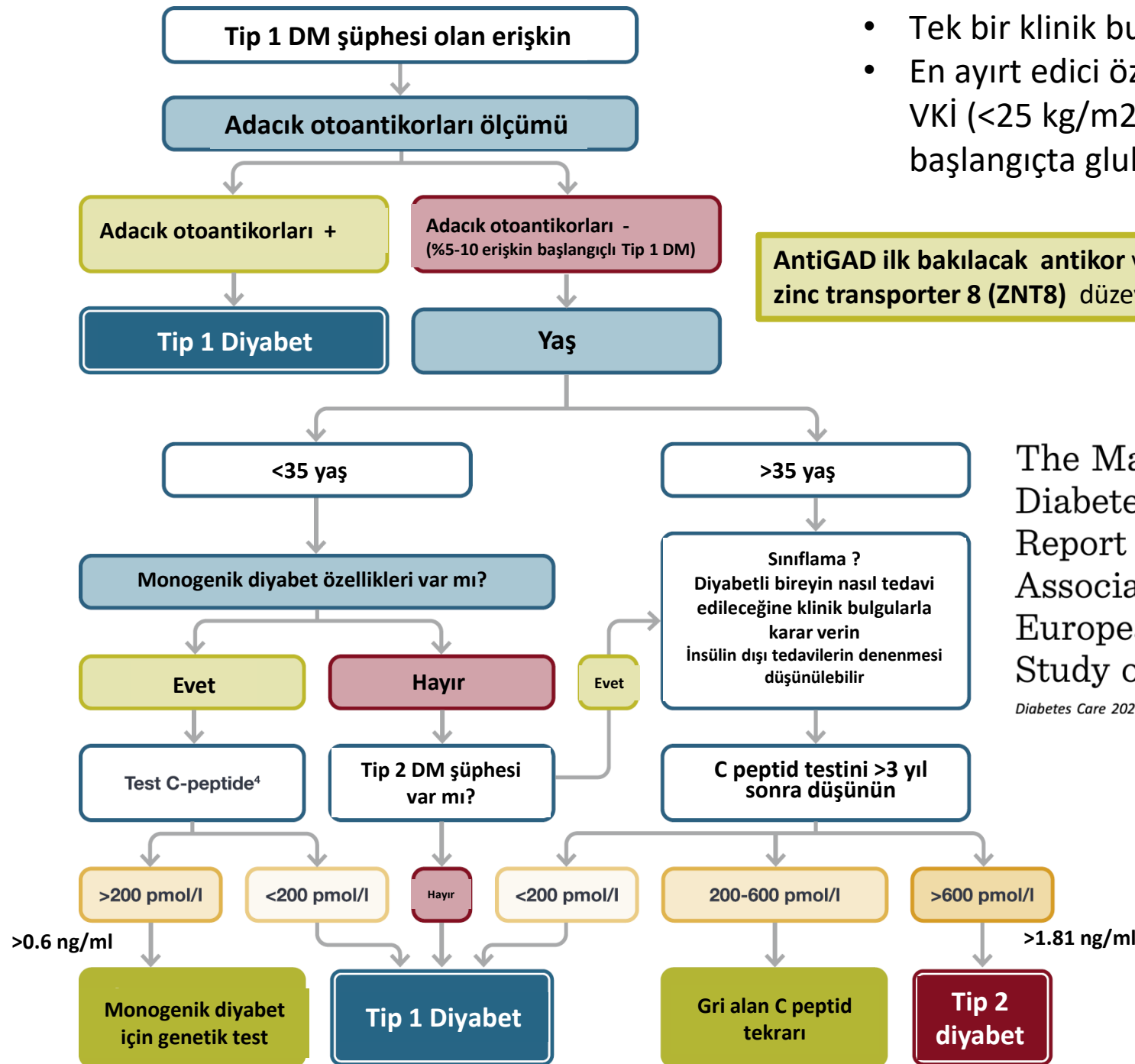
Diabetes. 2020;69(10):2037-2047. doi:10.2337/dbi20-0017

**Figure Legend:**

Algorithm for LADA diagnostic pathway based on autoantibody screening and C-peptide levels at diagnosis (to be used when financial restriction does not apply). **Consider also pancreatitis or monogenic diabetes.



Algorithm for glucose-lowering medications in LADA patients with C-peptide <0.3 mmol/L or with C-peptide ≥0.3 and ≤0.7 nmol/L. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure.



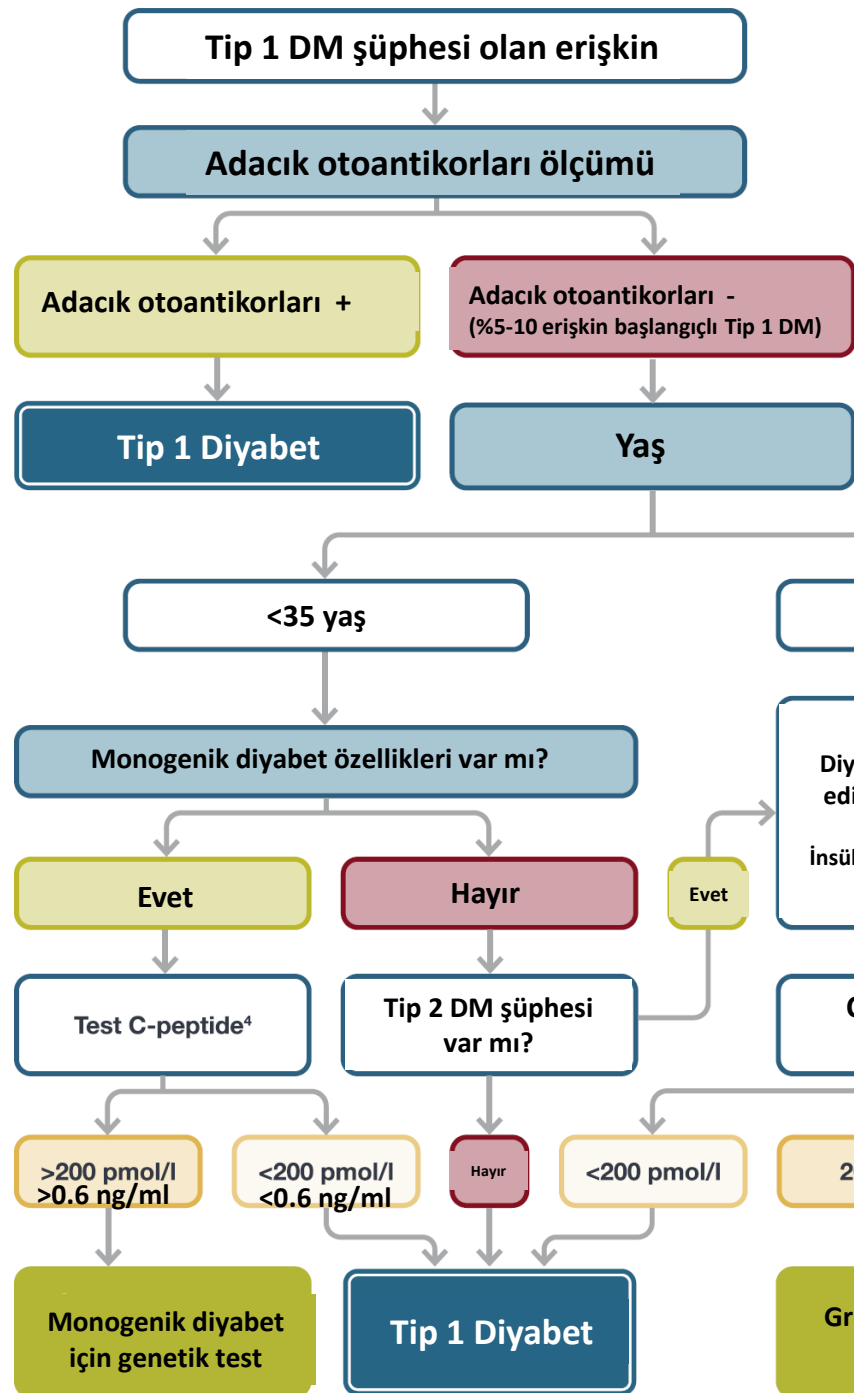
- Tek bir klinik bulgu Tip 1 diyabet dedirtmiyor
- En ayırt edici özellik genç yaşta teşhis (<35 yaş), daha düşük VKİ (<25 kg/m²), istemsiz kilo kaybı, ketoasidoz, ve başlangıçta glukoz >20 mmol/L (>360 mg/dL).

AntiGAD ilk bakılacak antikor ve, eğer negative ise islet tyrosine phosphatase 2 (IA2) ve/veya zinc transporter 8 (ZNT8) düzeylerine bakılması . Islet cell antibody (ICA) ölçümü artık önerilmiyor.

The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Diabetes Care 2021;44:2589–2625 | <https://doi.org/10.2337/dci21-0043>

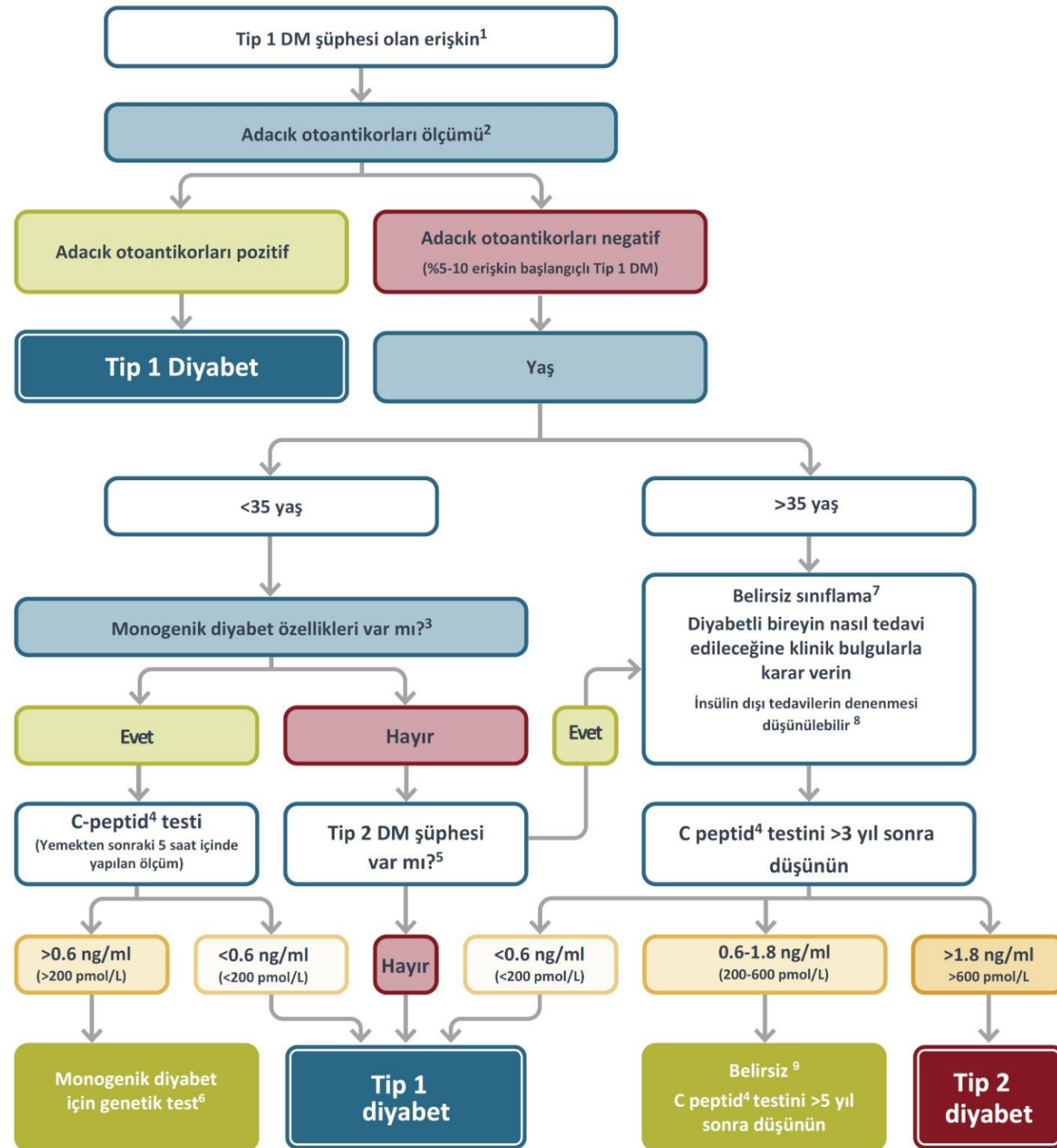
Richard I.G. Holt,^{1,2} J. Hans DeVries,^{3,4} Amy Hess-Fischl,⁵ Irl B. Hirsch,⁶ M. Sue Kirkman,⁷ Tomasz Klupa,⁸ Barbara Ludwig,⁹ Kirsten Nørgaard,^{10,11} Jeremy Pettus,¹² Eric Renard,^{13,14} Jay S. Skyler,¹⁵ Frank J. Snoek,¹⁶ Ruth S. Weinstock,¹⁷ and Anne L. Peters¹⁸



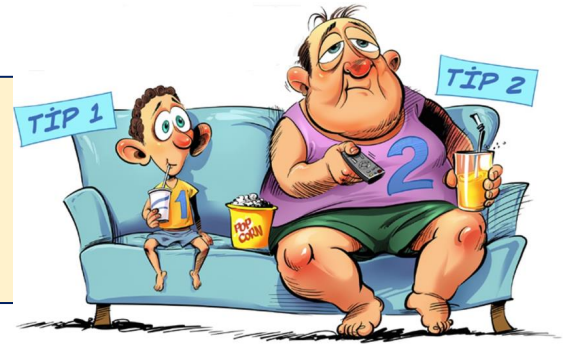
- A C-peptide test is only indicated in people receiving insulin treatment
- A random sample (with concurrent glucose) within 5 hours of eating can replace a formal stimulation test in the context of classification
- If the result is ≥ 600 pmol/L the circumstances of testing do not matter
- If result is < 600 pmol/L and the concurrent glucose is < 4 mmol/L or the person may have been fasting, consider repeating the test
- Very low levels (< 80 pmol/L) do not need to be repeated
- Do not test C-peptide within 2 weeks of a hyperglycaemic emergency

Risk of Type 1 Diabetes Mellitus

Group	Childhood Annual Incidence
U.S. general population	0.3% (15-25/100,000)
Offspring	1%
Sibling	3.2% (through adolescence); 6% lifetime
Dizygotic twin	6%
Mother	2%
Father	4.6%
Both parents	~10%
Monozygotic twin	50%, but incidence varies with age of index twin



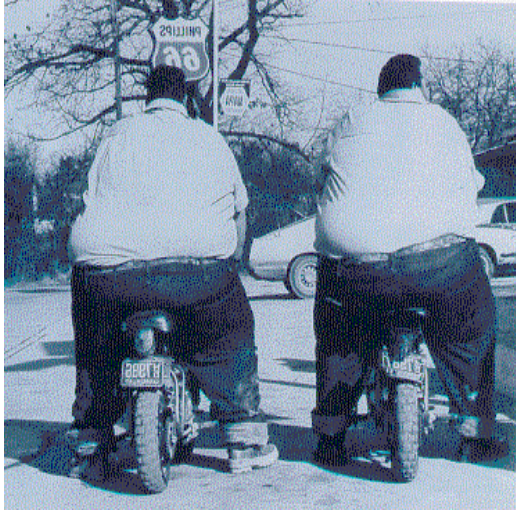
Tip 2 Diyabet



- Orta yaşlarda ??? başlar, ileri yaşlarda artar.
- Başlangıcı yavaştır.
- Genetik faktörler ve çevresel faktörler beraber rol oynar.
- Hastaların yaklaşık %50'sinde ailede diyabet öyküsü pozitifdir.
- Tek yumurta ikizlerinde %90 konkordans vardır
- Beta hücre fonksiyonunda bozukluk vardır:
 - insülin salınımı azalmıştır.
- ve/veya insülinin etkisinde bozukluk vardır:
 - periferik dokularda insülin sensitivitesi azalmıştır (insülin direnci)
- Tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz, OAD ve gerekirse insülin ile tedavi edilir.

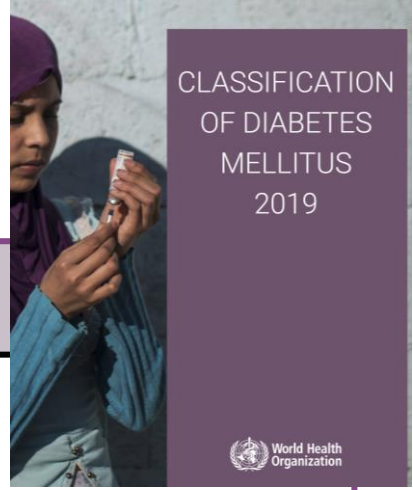
Genetik ve Tip 2 Diyabet

- Ebeveyynden birinde T2DM varsa, çocukta yaşam boyu T2DM riski %40 (anne diyabetli ise biraz daha fazla)
- T2DM, glukoz ve insülin ile ilişkili 130 genetik varyant tanımlanmıştır.
- Bunlar; kalıtılan vakaların %15'inden azını açıklar.
- Bu varyantların çoğu kodlayıcı olmayan (regülator) genomik bölgelere ait.
- TCF7L2 geninde transkripsiyon faktörünü kodlayan intronik varyantın, T2DM riski ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiş (mekanizması ???)



**Acanthosis nigricans
ve
skin tag'ler**

Diyabet Sınıflaması-WHO 2019



Diyabet Tipleri	Kısa Açıklama	Önceki sınıflamadan farkı
Tip 1 diabetes mellitus	β -hücre harabiyeti(çoğunlukla immün-kaynaklı) ve tam insülin eksikliği; başlangıç çoğunlukla çocukluk ve erken erişkinlik	Tip 1 alt sınıfları kaldırıldı
Tip 2 diabetes mellitus	En sık tip, çeşitli derecelerde β -hücre disfonksiyonu ve insülin direnci; sıklıkla fazla kilo veya obezite ile birlikte	Tip 2 alt sınıfları kaldırıldı
Hibrit diyabet formları		Yeni diyabet tipleri
Erişkinlerin yavaş gelişen, immün-kaynaklı diyabeti	Erişkinlerde yavaş gelişen tip 1 diyabete benzer ama metabolik sendromun özellikleri daha sık, tek GAD otoantikor ve daha fazla β -hücre fonksiyonu	İsimlendirme değişti – önceden latent autoimmune diabetes of adults (LADA) olarak isimlendirilmişti
Ketoza-yatkın tip 2 diabetes mellitus	Keto ve insülin eksikliği ile başvuru ama sonrasında insülin gereksinimi olmaz; sık ketoz atakları immün-kaynaklı değil	

MODY-Kimde Arayalım ?

- **Genç yaşta DM başlangıcı <30 yaş (yeni kaynaklar <45)**
- Normal BKI, metabolik sendrom özellikleri minimum veya yok
- **Ailede erken yaş başlangıçlı DM öyküsü**
- Otoantikörler negatif. Hafif-orta düzeyde hiperglisemi (130-250 mg/dl)
- **Teşhisten 2-3 yıl sonrasında da C-peptid pozitif**
- İnsülin ihtiyacı yok veya az (<0.5 IU/kg/gün)
- **Ciddi obezite yok (bazen kilolu veya hafif obez kişilerde MODY görülebilir; ayrıca MS, HT, HL, PKOS yok). Nadiren İR görülebilir**
- Hasta ve yakınlarında kistik böbrek hastalığı bulunabilir

MODY-Klinik

- **HNF-1 α MODY(3)** en sık türü. (%50-60), klasik MODY aile öyküsü, genellikle 25 yaşına kadar %60 hastada DM gelişir, ilerleyici hiperglisemi, medikal tedavi (SU) gerekli, tedavi edilmezse komplikasyonlar gelişir.
- **HNF-4 α MODY(1)** (%10)
- **Glukokinaz MODY(2)** çocuklukta saptanan en sık MODY nedeni, erişkinde 2. sırada, yaşam boyu hafif hiperglisemi, glukoz insülin salgı yanıtı daha yüksek kan şekeri değerlerinde başlar. Ailede hafif hiperglisemi, gestasyonel DM öyküsü. İlaç tedavisi HbA1c değerini değiştirmez.
- **Mitokondrial DM**: Maternal kalıtım ve duyma kaybı

MODY Genleri

Tipler	Kr.	Gen	Tanımı	Bulunduğu yer	Fonksiyonu
MODY1	20q	HNF4A	Transkripsiyon faktörü	Çekirdekte	HNF1A'nın regülasyonu
MODY2	7p	GCK	Glukokinaz enzimi	Pankreas beta ve karaciğer hc, mitokondrinin dış zarı	Glikolitik yolda glukozun, glukoz-6-fosfata dönüşümünü katalize eder.
MODY3	12q	HNF1A	Transkripsiyon faktörü	Karaciğer hc., çekirdekte	Karaciğere özgün genlerin ekspresyonlarını düzenler
MODY4	13q	PDX1	Transkripsiyon faktörü	Çekirdekte	Pankreas gelişim
MODY5	17q	HNF1B (TCF2)	Transkripsiyon faktörü	Çekirdekte	HNF1A'nın regülasyonu
MODY6	2q	NEUROD1	Transkripsiyon faktörü	Çekirdekte	Pankreas gelişimi ve insülin ifadesi
MODY7	2p	KLF11	Transkripsiyon faktörü	Çekirdekte	Hücre büyümesini ve apoptozu inhibe eder.
MODY8	9q	CEL	Lipolitik enzim (karboksil-ester lipazı)	Pankreastan sindirim sistemine ve süt bezinden insan sütüne salınır	Kolesterol ve yağda çözülen vitaminlerin ester hidrolizi ve emilimi
MODY9	7q	PAX4	Transkripsiyon faktörü	Çekirdekte	Pankreas adacık gelişimi
MODY10	11p	INS	İnsülin	İnsülin reseptörüne bağlanması	Hücreye glikoz alımı
MODY11	8p	BLK	Tirozin kinaz	Hücre zarında	Hücre gelişim ve değişimi

Aşağıdaki ≥ 1 faktörü olan T1DM:

- ICAs (-)
- Balayı dönemi dışında beta hc rezervi (tanıdan 3-5 yıl sonra ölçülebilir C-peptid)

≥ 1 faktörü olan T2DM:

- Normal kiloda veya BKİ $< 31 \text{ kg/m}^2$
- IR bulgusu (akantosis nigricans yok, Açlık insülin normal) yok
- Metabolik bozukluk yok

Aşağıdaki özelliği olan T1DM veya T2DM:

- ≥ 2 kuşakta ailede IFG, DM veya GDM
- ≥ 1 akrabada insüline bağımlı olmayan DM

Monogenik DM için Genetik Test

- Stabil, hafif açlık hiperglisemi
- A1C $< 59 \text{ mmol/mol}$
GCK araştır

- Genelde tedavi gerekmez
- Düzenli A1C takibi

- Genç yaş başl, ilerleyici DM
- SU'ye hassasiyet
Önce **HNF1 α** araştır,
negatif ise HNF4 α araştır

- Küçük doz SU
- Komplikasyonlar sık
- Glisemi kontrolü önemli

- Böbrek hastalığı gelişmiş
- Genitoüriner anomali var
HNF1 β araştır

- En uygun tedavi?
- Glisemi kontrolü önemli

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 hiperglisemisi	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
hs-CRP	Normal	Sıklıkla Kr yüksek	Normal	HNF1A düşük, HNF4A normal
I. Basamak tedavi	İnsülin	Metformin	Gerekmez	Düşük doz SU, Glinid

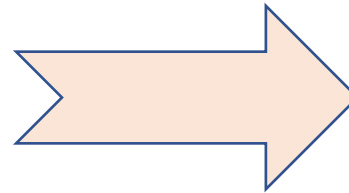
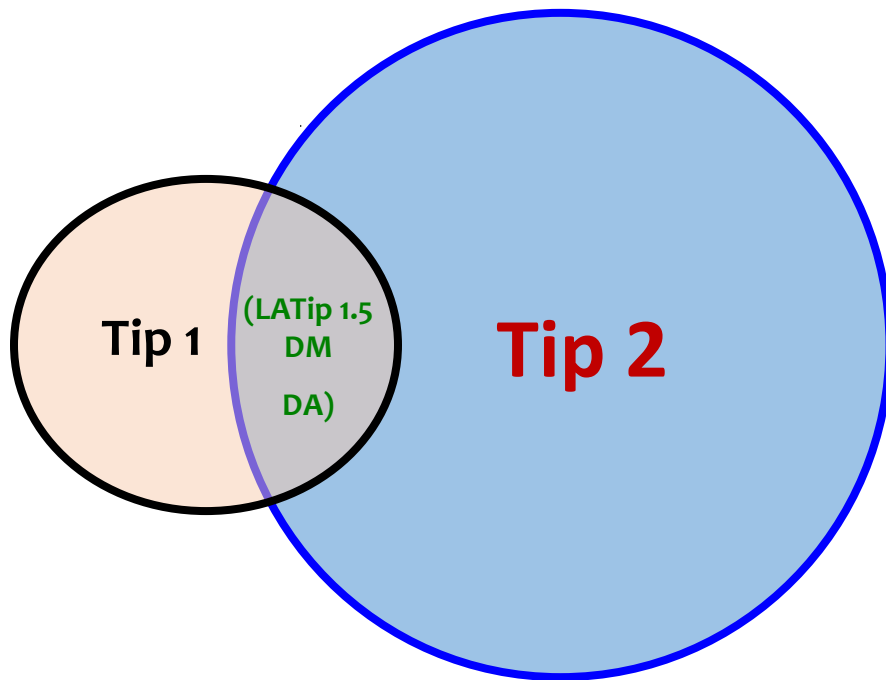
Yaş 10 – <25 yaş

- Diyabet Tipleri :
 - » Tip 1 diyabet
 - » Tip 2 diyabet (Fazla kilolu/obezite; güçlü aile T2DM öyküsü, Akantozis nigricans, negative otoantikorlar, ↑C peptid)
 - » Monogenik diyabet

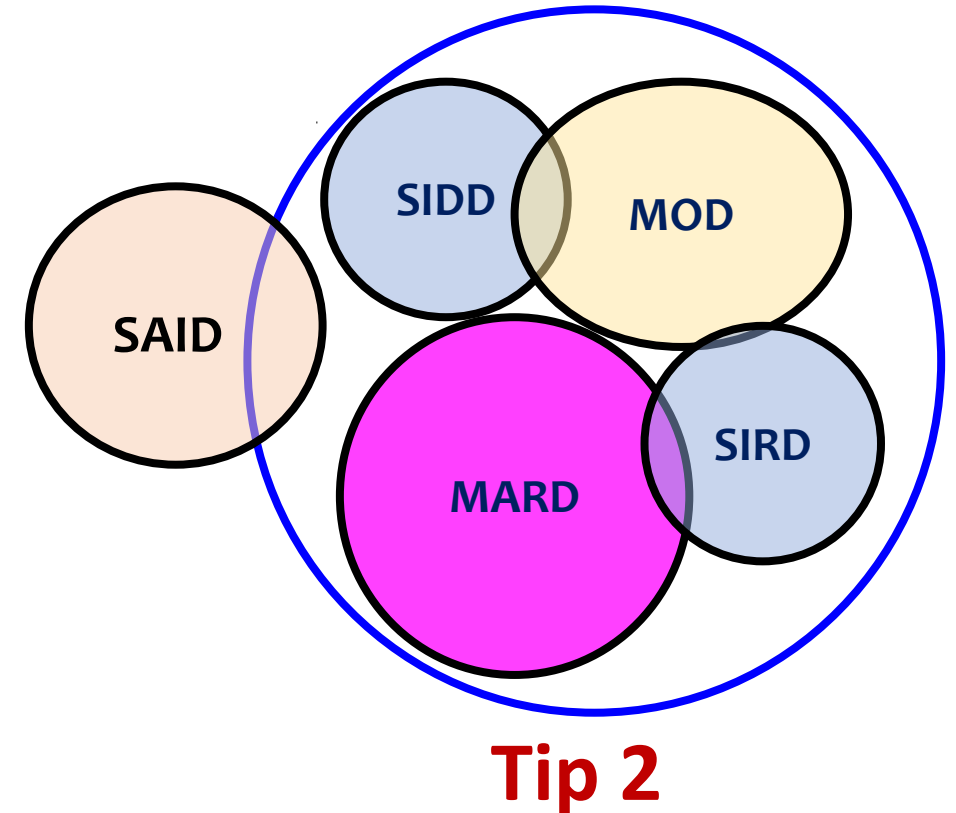
Yaş 25 – 50 ve >50 yaş

- » Tip 2 diyabet
- » Yavaş gelişen immun-kaynaklı diyabet
- » Tip 1 diyabet

SAID: Severe Autoimmune Diabetes
SIDD: Severe Insulin Deficient Diabetes
SIRD: Severe Insulin Resistance Diabetes
MOD: Mild Obesity Related Diabetes
MARD: Mild Age Related Diabetes



Yaş, BKİ,
HbA1c, GADA,
HOMA2-B ve
HOMA2-IR



SAID: Severe Autoimmune Diabetes
SIDD: Severe Insulin Deficient Diabetes
SIRD: Severe Insulin Resistance Diabetes
MOD: Mild Obesity Related Diabetes

Klinik farkı
Komplikasyonların Gelişmesi
Tedavi Seçimi
Genetik Araştırma
Mekanizma Farkı
Klinik çalışmalarda hedefler ?

Tip 1

Yaş, BKİ,
HbA1c, GADA,
HOMA2-B ve
HOMA2-IR

Tip 2

Sonuç

1. İki veya daha fazla kuşakta tekrarlayan; genç yaş başlangıçlı, AniGAD/ICA negatif, C-peptid pozitif ve hs-CRP düşük DM olgularında MODY3 düşünülmeli, gerekirse genetik test yapılmalı.
2. Kilolu/obez ve ailede diyabet öyküsü olan kişilerde de tip 1 diyabet görülebilir.
3. İlk 5 yıldan önce insülin ihtiyacı ortaya çıkan tip2 diyabetlilerde LADA-yavaş seyirli Tip 1 DM düşünülmeli
4. Hibrid diyabette hasta fenotipik olarak tip 2 özelliklerini taşıdığı halde, otoimmünite nd. endojen insülin rezervi azalır/kaybolur.

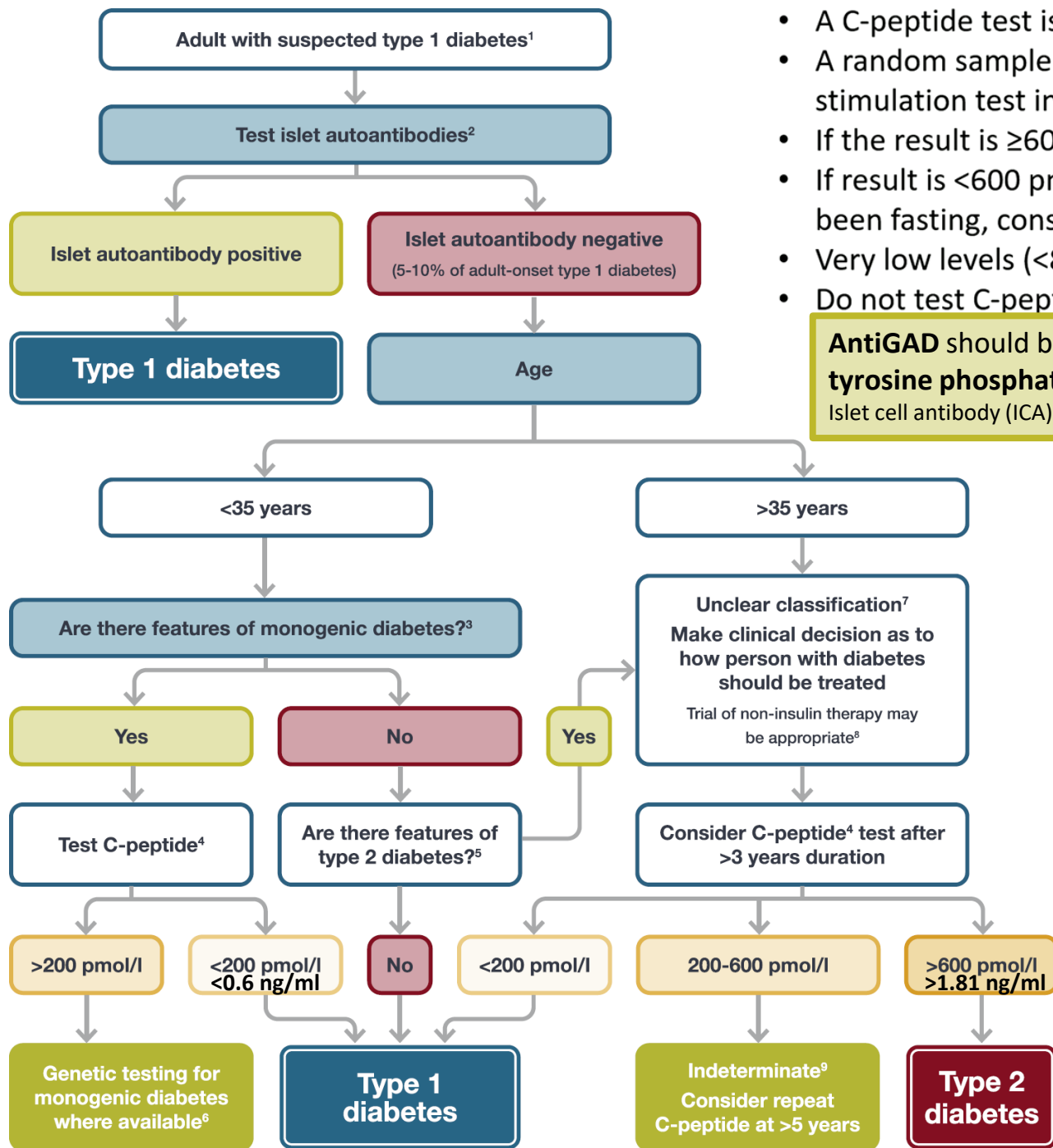


‘Before I came to your lecture, I was confused. After listening to it, I am still confused, but on a higher level

Toplantıya gelmeden önce kafam karışmıştı.
Dinledikten sonra, hala kafam karıştı, ama daha yüksek bir seviyede...

Enrico Fermi 1901-1954

TEŞEKKÜRLER



- A C-peptide test is only indicated in people receiving insulin treatment
 - A random sample (with concurrent glucose) within 5 hours of eating can replace a formal stimulation test in the context of classification
 - If the result is ≥ 600 pmol/L the circumstances of testing do not matter
 - If result is < 600 pmol/L and the concurrent glucose is < 4 mmol/L or the person may have been fasting, consider repeating the test
 - Very low levels (< 80 pmol/L) do not need to be repeated
 - Do not test C-peptide within 2 weeks of a hyperglycaemic emergency
- AntiGAD** should be the primary antibody measured and, if negative, should be followed by **islet tyrosine phosphatase 2 (IA2)** and/or **zinc transporter 8 (ZNT8)** where these tests are available. Islet cell antibody (ICA) measurement is no longer recommended

Risk of Type 1 Diabetes Mellitus	
Group	Childhood Annual Incidence
U.S. general population	0.3% (15-25/100,000)
Offspring	1%
Sibling	3.2% (through adolescence); 6% lifetime
Dizygotic twin	6%
Mother	2%
Father	4.6%
Both parents	~10%
Monozygotic twin	50%, but incidence varies with age of index twin