

# Diyabette tanı karmaşası: Tip 1 ve tip 2 dışı diyabet tipleri



Prof. Dr. Hulusi Atmaca

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp  
Fakültesi

Endokrinoloji Bilim Dalı SAMSUN



**TABLO 1.3: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması**

<b>I. Tip 1 diyabet</b> (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan $\beta$ -hücre yıkımı vardır)	
A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
<b>II. Tip 2 diyabet</b> (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
<b>III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</b> Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.	
<b>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</b>	
<p><b>A. <math>\beta</math>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20. Kromozom, HNF-4<math>\alpha</math> (MODY1)</li> <li>• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</li> <li>• 12. Kromozom, HNF-1<math>\alpha</math> (MODY3)</li> <li>• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li> <li>• 17. Kromozom, HNF-1<math>\beta</math> (MODY5)</li> <li>• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li> <li>• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</li> <li>• 9. Kromozom, CEL (MODY8)</li> <li>• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</li> <li>• 11. Kromozom, INS (MODY10)</li> <li>• 8. Kromozom, BLK (MODY11)</li> <li>• Mitokondriyal DNA</li> <li>• 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leprechaunism</li> <li>• Lipoatrofik diyabet</li> <li>• Rabson-Mendenhall sendromu</li> <li>• Tip A insülin direnci</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrokalkülöz pankreatopati</li> <li>• Hemokromatoz</li> <li>• Kistik fibroz</li> <li>• Neoplazi</li> <li>• Pankreatit</li> <li>• Travma/pankreatektomi</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>D. Endokrinopatiler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akromegali</li> <li>• Aldosteronoma</li> <li>• Cushing sendromu</li> <li>• Feokromositoma</li> <li>• Glukagonoma</li> <li>• Hipertiroidi</li> <li>• Somatostatinoma</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>	<p><b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atipik anti-psikotikler</li> <li>• Anti-viral ilaçlar</li> <li>• <math>\beta</math>-adrenerjik agonistler</li> <li>• Diazoksid</li> <li>• Fenitoin</li> <li>• Glukokortikoidler</li> <li>• <math>\alpha</math>-İnterferon</li> <li>• Nikotik asit</li> <li>• Pentamidin</li> <li>• Proteaz inhibitörleri</li> <li>• Tiyazid grubu diüretikler</li> <li>• Tiroid hormonu</li> <li>• Vacor</li> <li>• Diğerleri (post transplant diyabet)</li> </ul> <p><b>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-insülin reseptör antikorları</li> <li>• "Stiff-man" sendromu</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>G. Diyabette ilişkili genetik sendromlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alström sendromu</li> <li>• Down sendromu</li> <li>• Friedreich tipi ataksi</li> <li>• Huntington korea</li> <li>• Klinefelter sendromu</li> <li>• Laurence-Moon-Biedl sendromu</li> <li>• Miyotonik distrofi</li> <li>• Porfiriya</li> <li>• Prader-Willi sendromu</li> <li>• Turner sendromu</li> <li>• Wolfram (DIDMOAD) sendromu</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>H. Enfeksiyonlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konjenital rubella</li> <li>• Sitomegalovirus</li> <li>• Koksaki B</li> <li>• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</li> </ul>

- Tip1 - tip2 DM?
- Geleneksel ADA sınıflandırmasına uymayan diyabet formları

# Diyabet tipinin belirlenmesi

- Farklı klinik seyir, insülin tedavisi, diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi
- Farklı KVH risk faktörleri

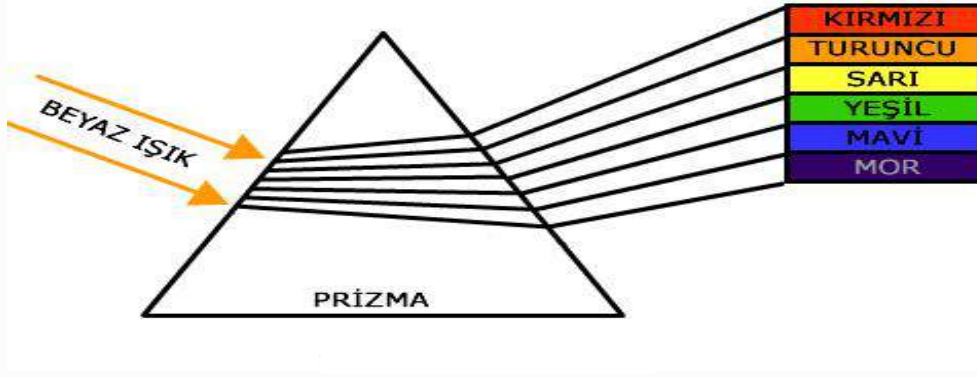
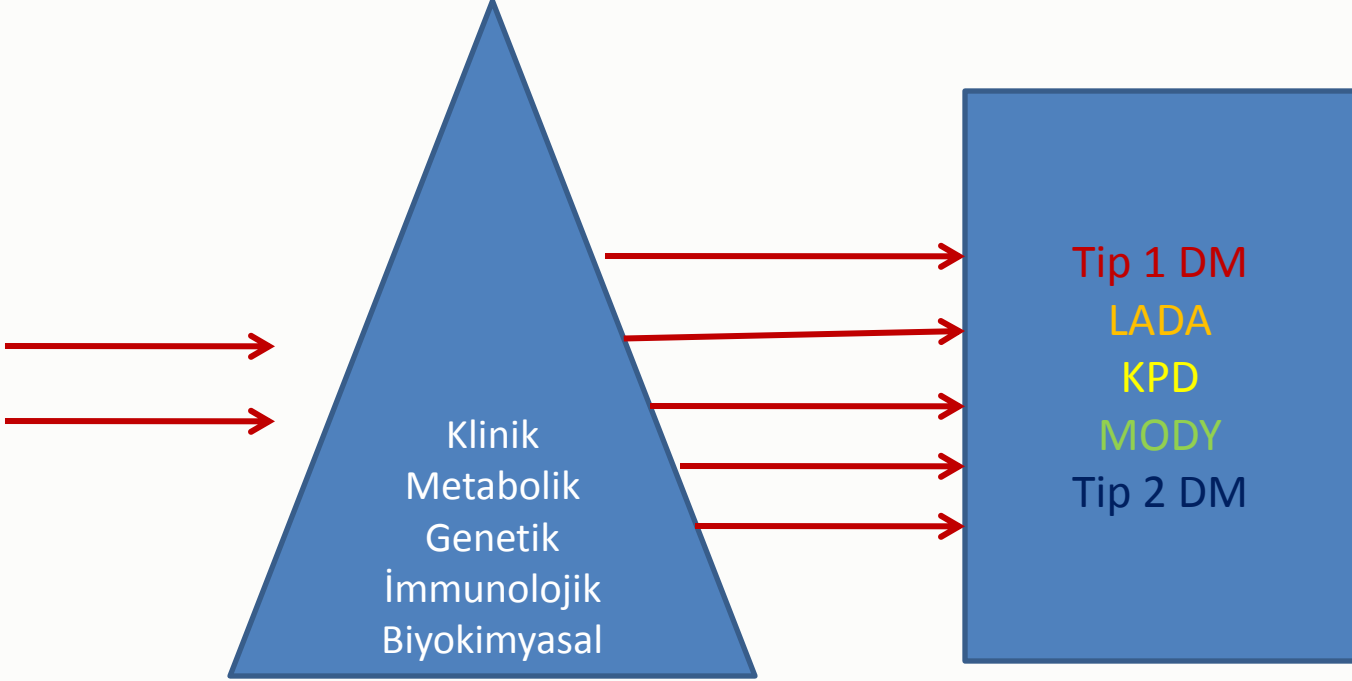
	Tip 1 DM	Tip ?	Tip 2 DM
Kilo	Zayıf		Obez (%80)
Tanı anında	Semptomatik		Hafif/asemptomatik
Aile öyküsü	Zayıf		Güçlü
Tanı anında HT	Nadir		%40
Tanı anında	Sıklıkla ketonüri		Nadir
Hiperglisemiye yanıt	Sadece insülin		Diyet/OAD
Tanı anında oto Ab	%90		-
Görülme yaşı	Hemen her yaşta		Yaşla sıklık ↑

I. **Tip 1 diyabet** (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan  $\beta$ -hücre yıkımı vardır)

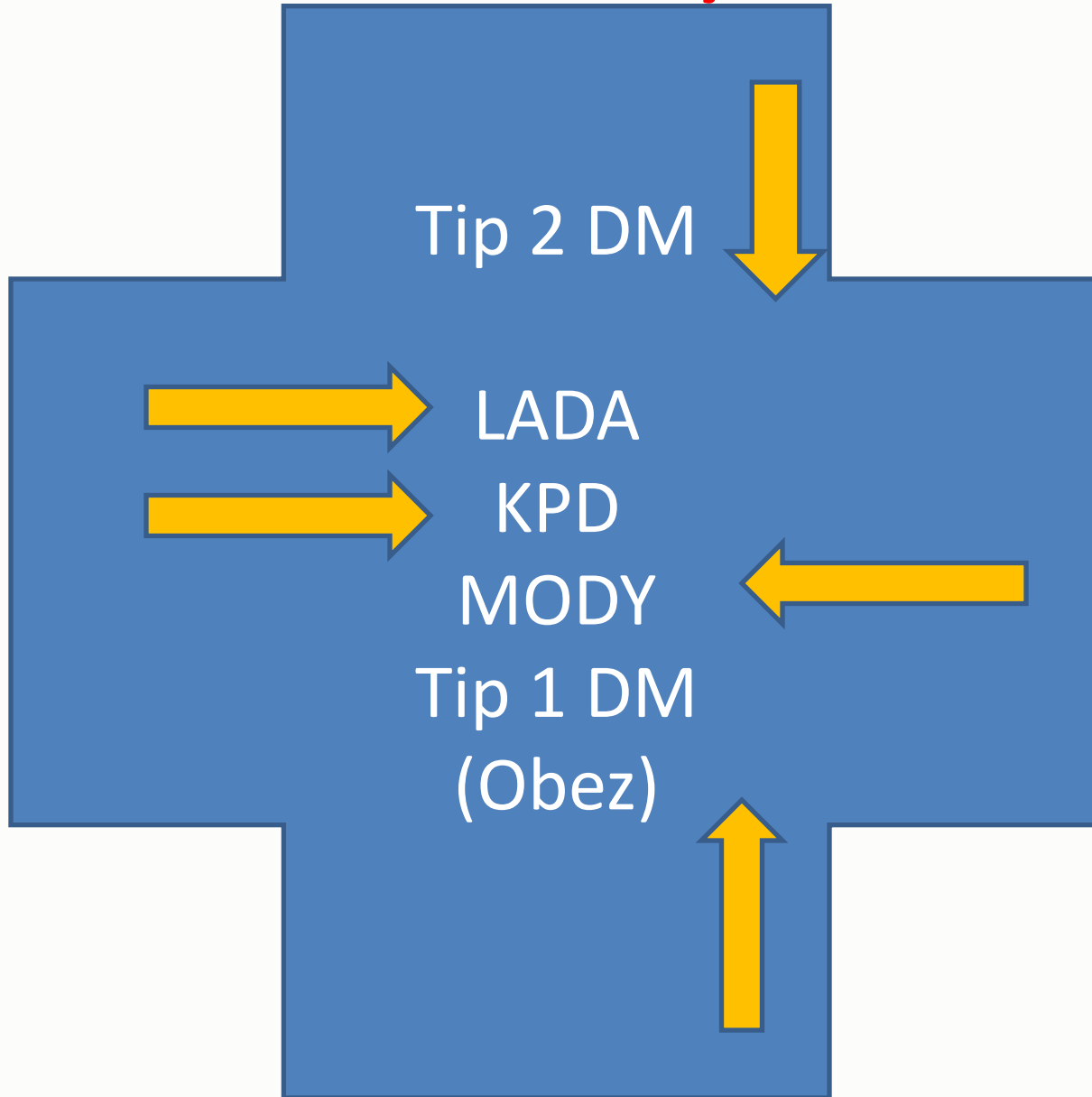
A. İmmün aracıtlı

B. İdiyopatik

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



# DİYABET KAVŞAĞI

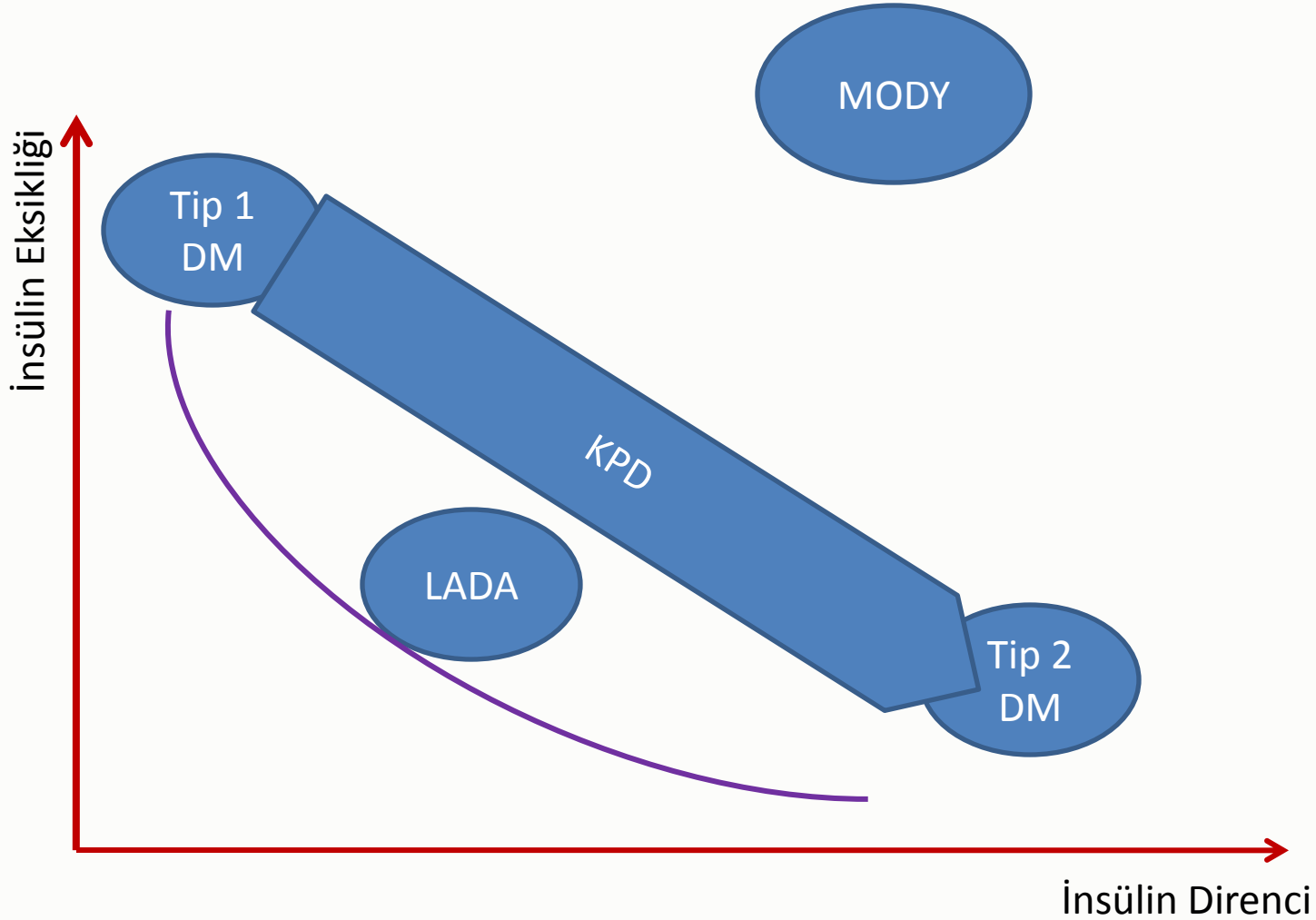


25

15

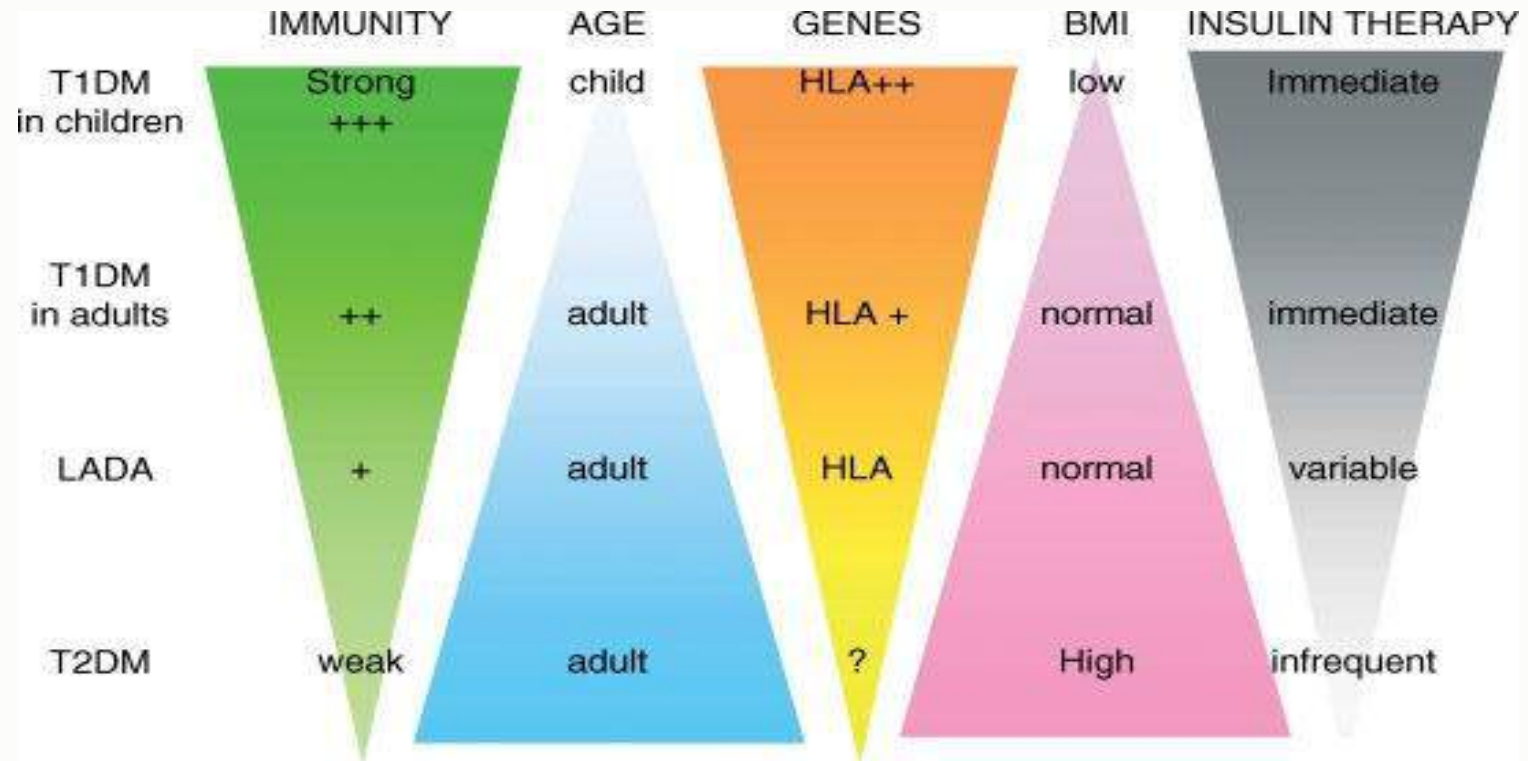
YAŞ

# İnsülin direnci –İnsülin eksikliği





# DIYABET SPEKTRUMU



# Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)

- ~%10 fenotipik tip 2 DM: En az bir adacık oto Ab +
- Zamanla kilo kaybı, ketozis, stabil olmayan glukoz ve azalmış c-peptid gelişebilir
- %50'sinde 6 yılda insülin gereksinimi olur
- Klasik çocukluk çağı tip 1 DM'dan daha sık görülür

# Çocuklarda tanıda oto Ab:%85-90

- İnsulin (IAA):%90 (insülin kullanımı 2 hft> Ab +)
- ICA
- Anti GAD65:%65-80
- Tirozin fosfataz (IA-2):%65-80
- Zinc transporter 8 (ZnT8):%60-80

	Tip 1 DM	LADA	Tip 2 DM
Kilolu/Obez	%20-30	Orta	%90
Tanı anında	Semptomatik	Hafif/asemptomatik	Hafif/asemptomatik
Aile öyküsü	%10	%40	%75-90
Tanı anında HT	Nadir	Nadir değil	%40
Tanı anında	Sıklıkla ketonüri	Nadir	Nadir
Hiperglisemiye yanıt	Sadece insülin	Diyet/OAD	Diyet/OAD
Tanı anında oto Ab	%90	%100	-
Genotip	HLADQB1	HLADQB1 TCF7L2	TCF7L2
Görülme yaşı	Hemen her yaşta Çoğu<25 yaş	>30	Yaşla sıklık ↑ Çoğu > 25 yaş

# LADA

- Tanı yaşı > 30
- 6 ay> insülin ihtiyacı olmayan
- Diyabetle ilişkili en az 4 Ab'dan birinin +

-ICAs

-GAD65

-IA-2

-İnsulin

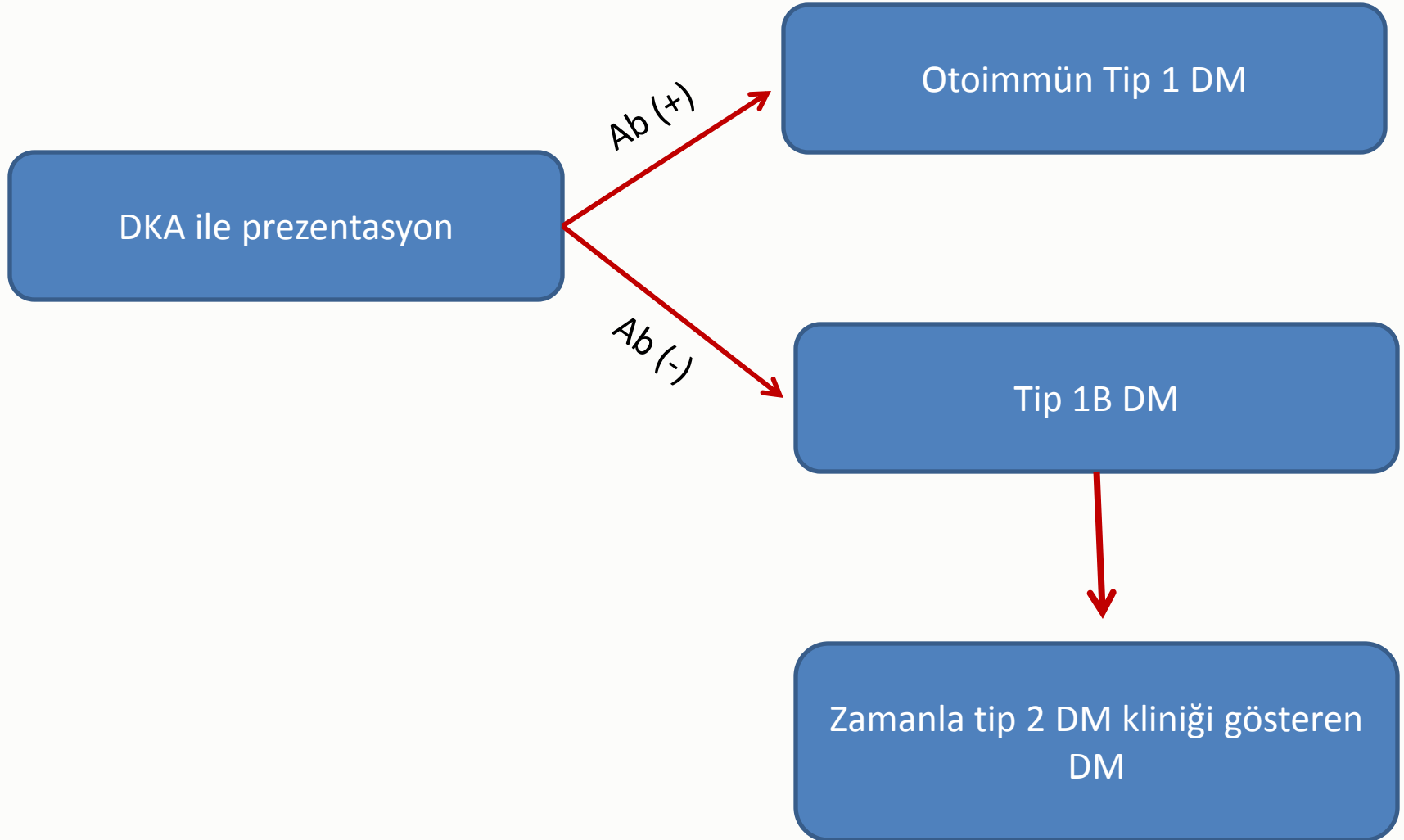
# Vaka 1

- 34 Y, Kadın
- 10 gündür halsizlik, baş dönmesi, çok su içme, sık idrara çıkma, ağız kuruluğu
- ÖG: 7 ay önce doğum (3870 gr sağlıklı bebek)
- SG: Dede DM
- VKİ: 32 kg/m<sup>2</sup> , dehidrate
- Laboratuar: Glukoz: 406 mg/dl pH: 7.12 HCO<sub>3</sub>: 4.7 mmol/l, PCO<sub>2</sub>: 14.5 mmol/l, O<sub>2</sub> sat: % 98
- Ketonüri: +++
- A1C: % 10

# Vaka 1

- DKA tedavisi
- KŞ regülasyonu sağlandı
- Anti-GAD negatif
- Karışım insülin ile taburcu edildi
- Kontrollerinde hipoglisemileri gelişen hastanın insülin dozları tedrici olarak azaltılarak kesildi
- HbA1c % 6,2, bazal C-peptidi: 3.92

# DKA ile başvuran hastalar !





# Ketosis Prone Diabetes Mellitus (KPD)

- Bazen diyabet tipi tekrar gözden geçirilmelidir (1)
- Reversible diabetes (geçici insülin ihtiyacı) (2)
- Remission of diabetes (3)
- Obez ve Ab negatif (-) ve DKA ile prezentasyon ve zamanla insülininsiz kalabilen (4)
- 2002: Ketosis-prone diabetes mellitus (5)

<sup>1</sup>Dodu et al, 1967

<sup>2</sup>Adadevoh et al, 1968

<sup>3</sup>Oli et al. 1978

<sup>4</sup>Winter et al. 1987

<sup>5</sup>Sobngwi et al.2002

# DKA ve DM

- DKA ile ortaya çıkan diyabetin %12'si tip 2 DM\*
- DKA: hepsi genç değil, otoimmün değil ve bazısında kalıcı insülin sekresyonu var \*\*
- DKA ve şiddetli insülin eksikliği ile başvurup takiben insülin sekresyonu hatta glukoz toleransı düzelen hastalar\*\*\*

\*Henriksen ve ark. 2007

\*\*Balasubramanyam ve ark. 2006

\*\*\*Sobngwi ve ark. 2002; Mauvais-Jarvis ve ark. 2004

# KPD

- Erken  $\beta$ -hücre disfonksiyonu (DKA) ile ortaya çıkan
- Bazen unprovoked ketozis
- Fakat klasik otoimmün tip 1 diyabeti fenotipi olmayan
- Zamanla insülin ihtiyacı ortadan kalkabilen

# KPD: A $\beta$ Sistemi

A:Ab

$\beta$ :  $\beta$  hücre rezervi

**Table 1** A $\beta$  system of ketosis-prone diabetes mellitus\*†

Class	Autoanti bodies	$\beta$ -cell reserve	Phenotype	Family history	Prevalence in USA	Non-insulin requiring at 6 months
A+ $\beta$ -	Present	Absent	Type 1		8%	0%
A+ $\beta$ +	Present	Present	Type 2/LADA		18%	45%
A- $\beta$ -	Absent	Absent	Type 1	Strong, Type 2 in 85% of cases‡	20%	0%
A- $\beta$ +	Absent	Present	Present with (provoked or unprovoked) diabetic ketoacidosis, progress as Type 2§		54%	51%

\*Balasubramanyam *et al.* Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2575 [26].

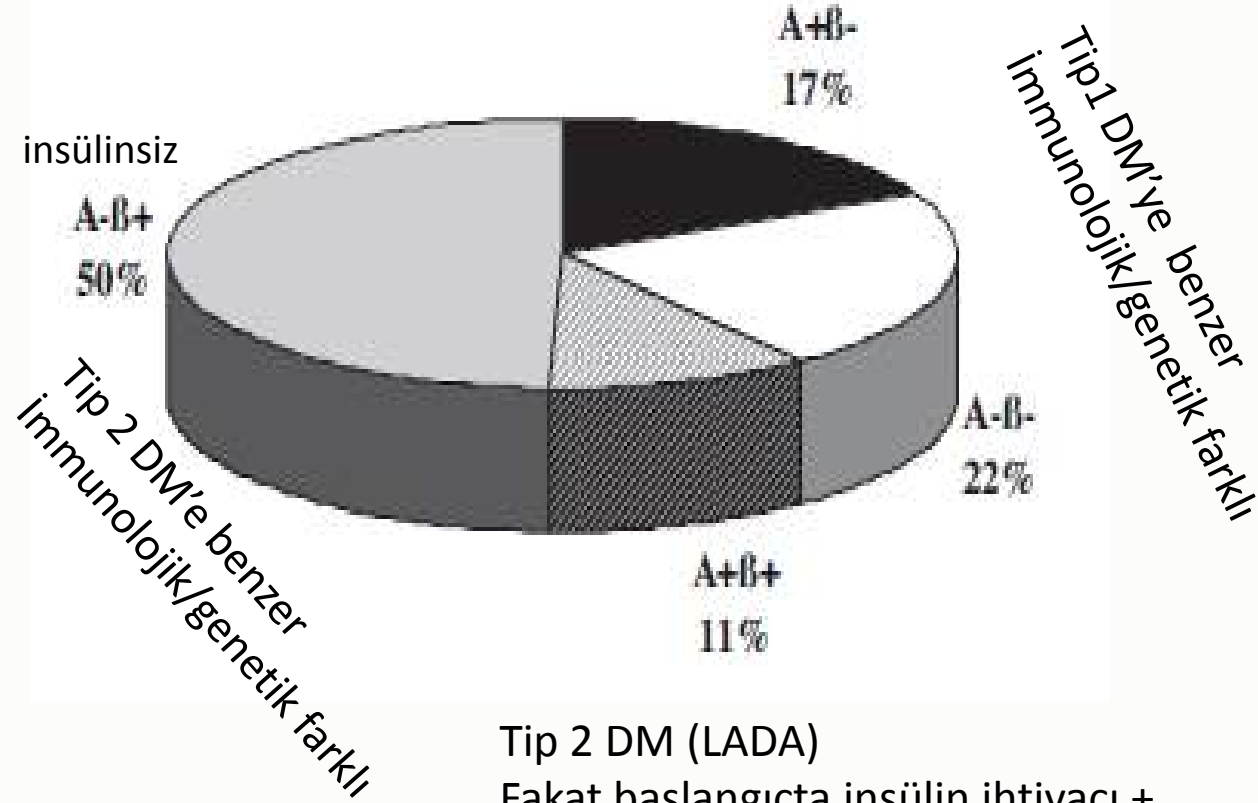
†Banerji and Dham. A comparison of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 506 [84].

‡Haaland *et al.* A $\beta$ -subtype of ketosis-prone diabetes is not predominantly a monogenic diabetic syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32: 873 [85].

§Nalini R *et al.* Presence or absence of a known diabetic ketoacidosis precipitant defines distinct syndromes of 'A- $\beta$ +' ketosis-prone diabetes based on long-term  $\beta$ -cell function, human leukocyte antigen class II alleles and sex predilection. *Metabolism* 2010; 59: 1448 [86].

# KPD

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

# LADA ve 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

# DKA ile gelen hasta:

- Tipik klinik (genç, zayıf): İnsülin başlanır (Tip 1 DM)
- Atipik prezentasyon:

- Daha yaşlı
- Zayıf olmayan
- Spontan kilo kaybı yok



- C-peptid
- Ab (GAD65, IA-2)



- Sonuca göre insüline devam veya insülin kesilir

# KPD Tedavi

Standart DKA tedavisi ve KŞ regülasyonu

$\beta +$   
Preprandial :90-130  
Gece/pik PP<180 mg/dl

%50 insülin dozu ↓

KŞ regüle ise insülin kesilir  
(KŞ>200 ⇒ keton takibi)  
insülin kesilme süreci:10-14 hafta veya daha uzun

$\beta - \Rightarrow$  insüline devam

KŞ yüksek, ketozis +

KŞ yüksek ve ketozis yok:  
OAD (A- $\beta + \Rightarrow$  Mtf/Pio)

KŞ regüle: Yaşam biçimi

$\beta +$  hastalarda zamanla  $\beta$  rezervi

Antikor pozitifliği

Tip 1 diyabet ile ilişkili HLA

Balasubramanyam ve ark. 2008



# Vaka 1

- 34 Y, Kadın
- 10 gündür halsizlik, baş dönmesi, çok su içme, sık idrara çıkma, ağız kuruluğu
- ÖG: 7 ay önce doğum (3870 gr sağlıklı bebek)
- SG: Dede DM
- FM: VKİ: 32 kg/m<sup>2</sup>
- Laboratuvar: Glukoz: 406 mg/dl pH: 7.12 HCO<sub>3</sub> mmol/l: 4.7 PCO<sub>2</sub>: 14.5 mmol/l, O<sub>2</sub> sat: % 98
- Ketonüri: +++
- HbA1: % 10

# Vaka 1

- DKA tedavisi
- KŞ regülasyonu sağlandı
- Anti-GAD negatif
- Karışım insülin ile taburcu edildi
- Kontrollerinde hipoglisemileri gelişen hastanın insülin dozları tedrici olarak azaltılarak kesildi
- HbA1c % 6,2, bazal C-peptidi: 3.92

# 75 gr OGTT

	0.dk	30.dk	60.dk	90.dk	120.dk
Glukoz (mg/dl)	99	156	138	98	77
İnsülin ( $\mu$ U/ml)	16.7	85.2	63.6	39.8	20.1

Hasta diyet ile takibe alındı

# KPD: A $\beta$ Sistemi

A:Ab

$\beta$ :  $\beta$  hücre rezervi

**Table 1** A $\beta$  system of ketosis-prone diabetes mellitus\*†

Class	Autoanti bodies	$\beta$ -cell reserve	Phenotype	Family history	Prevalence in USA	Non-insulin requiring at 6 months
A+ $\beta$ -	Present	Absent	Type 1		8%	0%
A+ $\beta$ +	Present	Present	Type 2/LADA		18%	45%
A- $\beta$ -	Absent	Absent	Type 1	Strong, Type 2 in 85% of cases‡	20%	0%
A- $\beta$ +	Absent	Present	Present with (provoked or unprovoked) diabetic ketoacidosis, progress as Type 2§		54%	51%

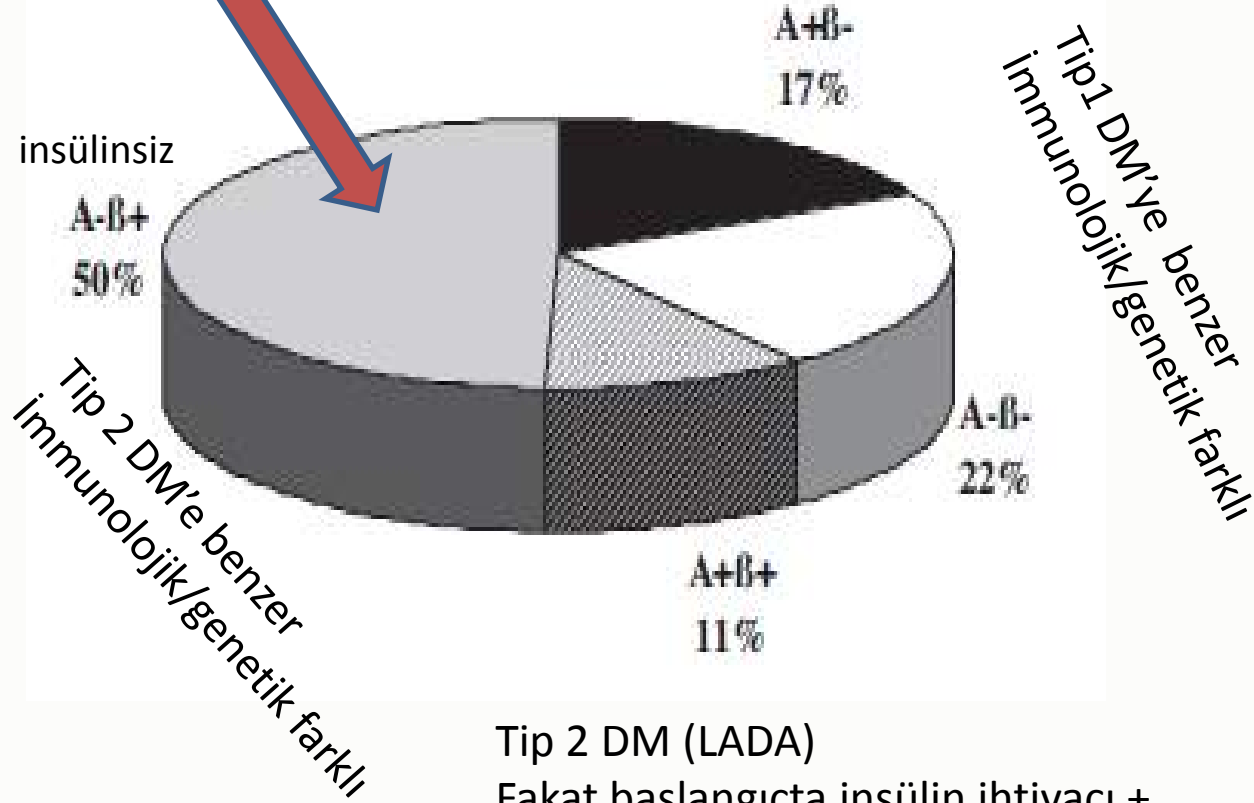
\*Balasubramanyam *et al.* Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2575 [26].

†Banerji and Dham. A comparison of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 506 [84].

‡Haaland *et al.* A $\beta$ -subtype of ketosis-prone diabetes is not predominantly a monogenic diabetic syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32: 873 [85].

§Nalini R *et al.* Presence or absence of a known diabetic ketoacidosis precipitant defines distinct syndromes of 'A- $\beta$ +' ketosis-prone diabetes based on long-term  $\beta$ -cell function, human leukocyte antigen class II alleles and sex predilection. *Metabolism* 2010; 59: 1448 [86].

Tip 2 DM  
Fakat DKA +  
1 yılda %50 hasta insülin  
süz



Tip 2 DM (LADA)  
Fakat başlangıçta insülin ihtiyacı +  
1 yılda %44 hastada insülin kesilir

# Double diyabet (Tip1 DM+ID)

- Obezite prevalansının ve insülin kullanımının artması
- İnsülin direnci eşlik eder ve daha yüksek doz insüline ihtiyaç gösterirler
- Klasik tip 1DM'ye göre ↑
  - Ailede tip 2 DM öyküsü sıklığı
  - HT
  - Albuminüri
  - Aterojen lipid profili
  - KAH

# İnsülin gereksinime progresyon

- 1-Ab'lar: çoklu Ab'lar, yüksek anti GAD titresini
- 2-Genç yaş
- 3-Düşük endojen insülini sekresyonu
- 4-VKİ düşüklüğü
- 5-Tanıda yüksek A1C

Turner ve ark. 1997

Balasubramanyam ve ark. 2006

# $\beta$ -hücre rezervi

- En erken DKA dan 1 hafta sonra
- Kısa-orta etkili insülin, metformin, TZD son dozundan en az 10 saat sonra
- Uzun etkili insülin ve SU'den en az 24 saat sonra
- Açlık C-peptid < 1 ng/ml
- 1 mg glukagon iv: 5-10 dk içinde pik C-peptid < 1.5 ng/ml
- Açlık C-peptid (nmol/l)/glukoz (nmol/l)x100 <11
- Açlık C-peptid (nmol/l)/glukoz (nmol/l)x100 >11 (6. ayda insülin bağımsızlığını predikte eder)



# $\beta$ hücre otoimmünitesi

- Anti GAD65 ve IA-2 (insülinoma associated protein 2)
- Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip kitlerle ölçülmeli
- Normalin üst sınırı çalışılan ırka göre belirlenmeli

## Vaka 2

- 28 Y, Kadın
- 11 yıl önce diyabet tanısı konmuş (17 Yaş)
- İlk bir yıl adını hatırlamadığı OAD verilmiş
- Sonra NPH ve kristalize insülin verilmiş
- Gelişen hipoglisemiler nedeni ile 1 yıl önce insülini kesmiş
- Bu süre içinde herhangi bir sorun yaşamamış, hiç komaya girmemiş, kan şekerini takip etmemiş
- Baba ve babaanne DM

# Fizik Muayene

- TA:120/70 mm Hg
- Bel çevresi:84 cm, Boy:1.58 m, VA:62 Kg,  
VKI:25 Kg/m<sup>2</sup>

# Laboratuvar

- A1C: %9.9
- AKŞ:197 mg/dl
- Spot idrar protein ve glukoz (-)
- Mikroalbuminüri (-)
- Ketonüri (-)
- T. Kolesterol:131 mg/dl
- TG:79 mg/dl
- HDL-K:36 mg/dl
- LDL-K:79 mg/dl

# Vaka 3

- 30 Y, Kadın, Araştırma görevlisi
- Gebelik planlayan hasta kontrol amacıyla başvurdu
- Öyküsünde ilk olarak tıp fakültesi öğrencisi iken (20 yaş) AKŞ'ni 110 mg/dl ölçmüştü
- Sonraki ölçümlerde AKŞ:100-120 mg/dl ve TKŞ:100-140 mg/dl
- Boy:170 cm, VA:59 Kg, VKİ:20 Kg/m<sup>2</sup>
- Anne: 45 yaşında DM tanısı almış, gliclazid ve metformin tedavisi altında diyabeti regüle
- Anneanne:35 yaşında ex
- 5 kardeşler, kardeşlerde bilinen diyabet yokmuş
- Dede ve ninelerde bilinen DM öyküsü yok

## Vaka 3

- AKŞ:115 ve 127 mg/dl, TKŞ:120 mg/dl
- A1C:%5.93
- Glikozüri(-)
- T.Kolesterol:203 mg/dl
- TG:117 mg/dl
- HDL:78 mg/dl
- LDL:102 mg/dl

# SPESİFİK DİYABET TİPLERİ

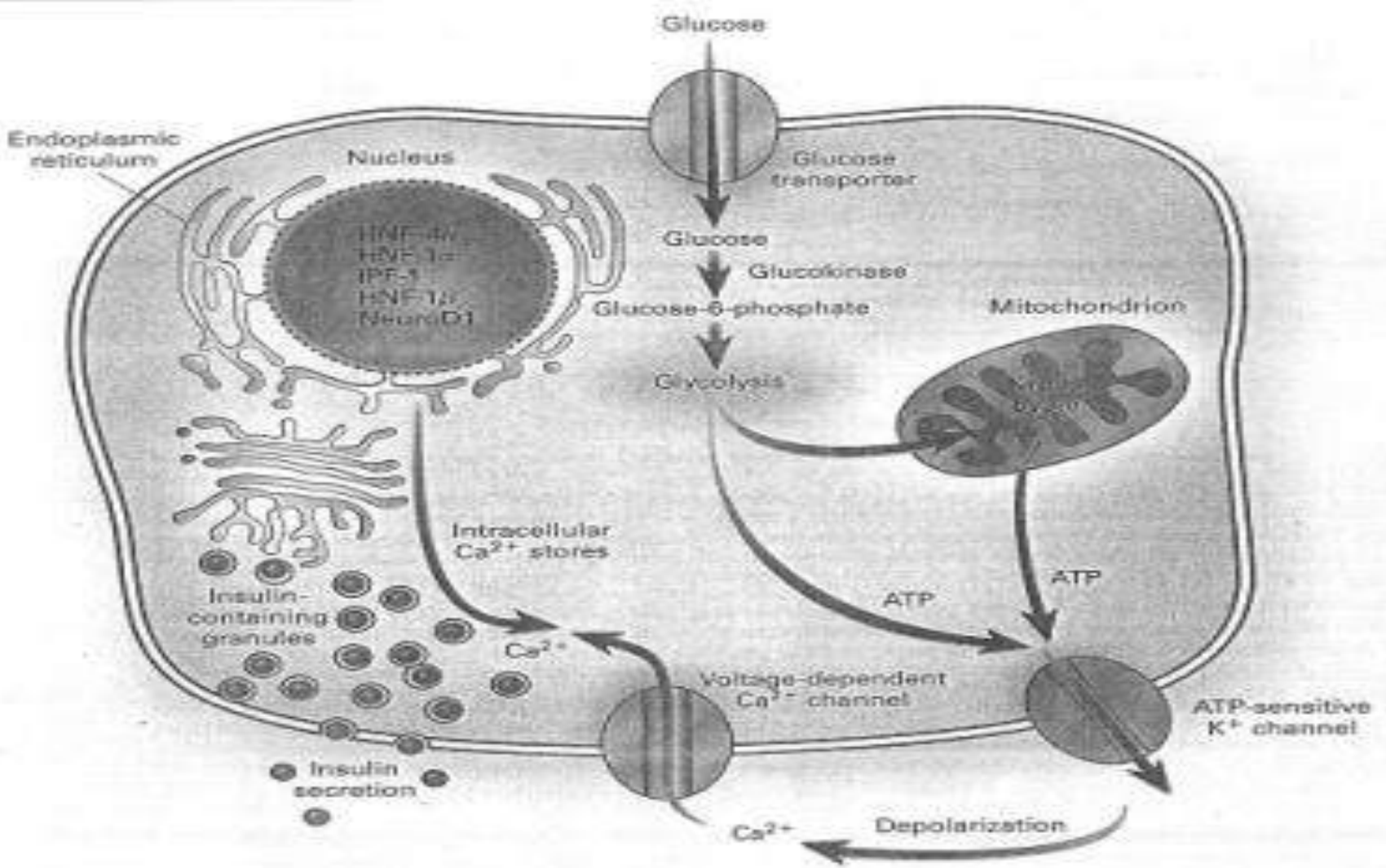
$\beta$ -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

**MODY**

Mitokondriyal DNA

Neonatal diyabet

Diğerleri



Bu genler  $\beta$  hücrede ifade edilirler, bu genlerin herhangi birindeki bir mutasyon  $\beta$  hücre disfonksiyonuna yol açar.

Bu genler aynı zamanda karaciğer, böbrek gibi başka dokularda da ifade edilirler

Bu nedenle değişik MODY tiplerinde karaciğer ve böbrek bozuklukları eşlik edebilir



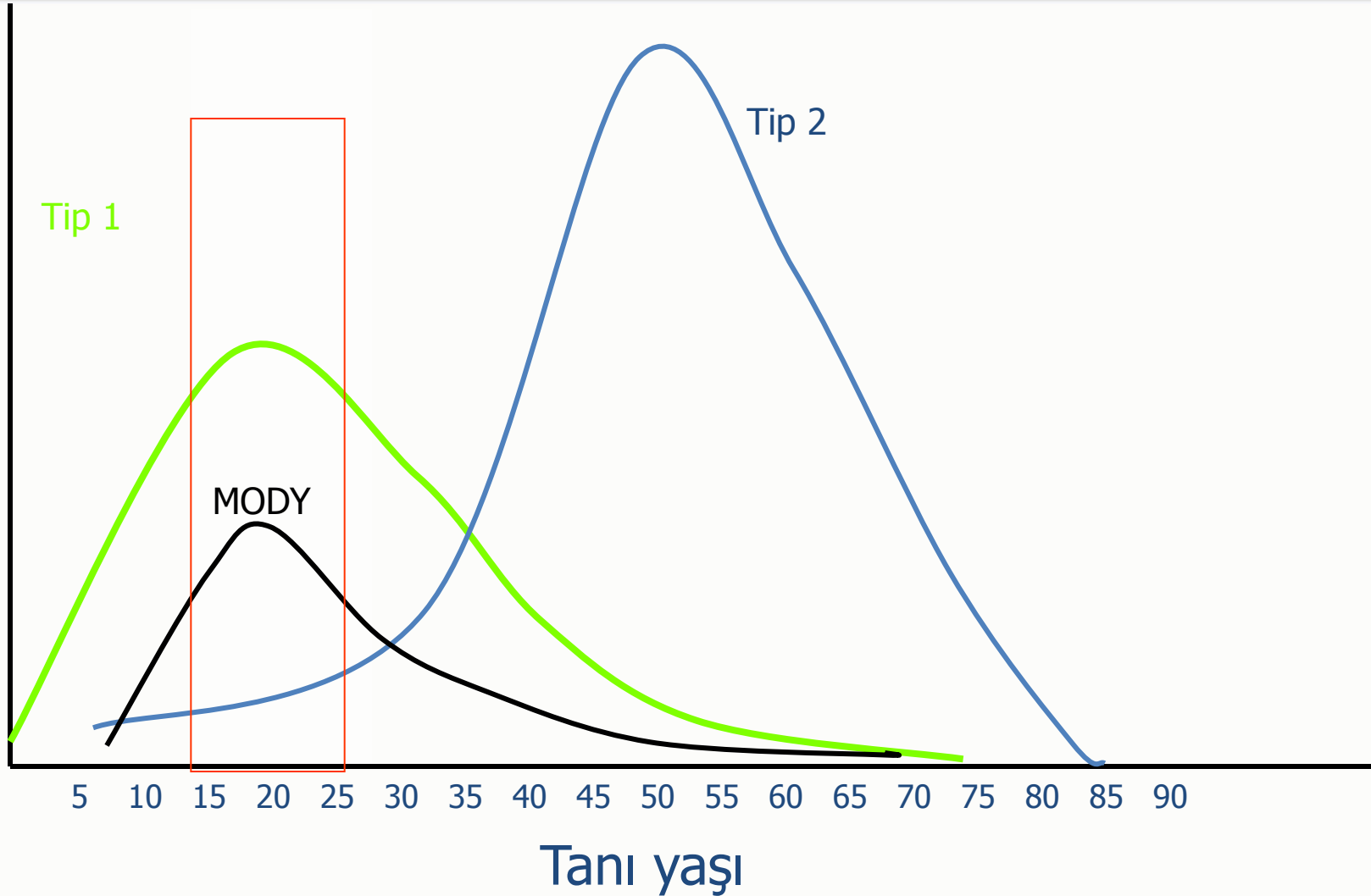
# Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)

- Gençlerin tip 2 diyabeti
- Tüm diabetiklerin %1-5'ni oluşturur (bilinen)
- Genellikle <25 yaşlarında görülür (nadiren 50 yaşına kadar)
- Genellikle obez olmayan ve metabolik sendrom komponentlerini içermeyen
- LADA veya tip 1 DM'nin aksine zamanla kan şekeri yükselişi daha tedricidir
- Ketoz gelişmeyen diyabet

# Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)

- OD geçer (etkilenen bireyin hastalığı çocuklarına geçirme Őansı %50)
- Gcl aile öyküsü (en az 2 jenerasyon boyunca, ideali 3 jenerasyon)
- 1. derece akrabalarda non-obez ve erken yaŐlarda başlangıç gösteren DM yks (tip 1 DM olmayan)

# Genç erişkin dönemlerinde diyabet (15-25 yaş)



# MODY

- 30 Y< Hiperglisemi
- Non obez ve insülin direnci (hafif olabilir) olmaması
- En az bir (ideal olarak iki) aile bireyinde 25 yaşından önce DM tanısının konması
- 2> vertikal aile öyküsü
- Pankreatik otoantikor negatifliği (anti GAD, IAA, ICA, ZnT8)

%90 MODY

- GCK
- HNF1A
- HNF1B
- HNF4A

# MODY

**%14**  
Glukokinaz  
(MODY2)

**%75**

**%10**  
MODY X

## Transkripsiyon faktörleri

**69%**  
HNF1 $\alpha$   
(MODY3)

**3%**  
HNF4  $\alpha$   
(MODY1)

**3%**  
HNF1 $\beta$   
(MODY5)

**<1%**  
IPF1  
(MODY4)

**<1%**  
NeuroD1  
(MODY6)

# MODY

	<b>Glukokinaz mutasyonu</b>	<b>Transkripsiyon faktör mutasyonları</b> (HNF-1 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$ , HNF-4 $\alpha$ )
<b>Başlangıç yaşı</b>	Doğumdan itibaren	Adolesan/genç erişkin
<b>Glisemi</b>	Stabil	Progresif
<b>Klinik</b>	İnsidental hiperglisemi Çocukta:Tip 1DM (balayı) Gebede:GDM Yetişkin:Tip2 DM (iyi kontrollü)	Tip 1 veya Tip 2 DM
<b>Tedavi</b>	Diyet	1/3 diyet 1/3 SU 1/3 insülin
<b>Diyabetik komplikasyonlar</b>	Nadir	Sık

**Table 2** Comparison of type 2, MODY, undassifiable, secondary, and type 1 diabetes in children

	Type 2	MODY	Unclassifiable	Secondary	Type 1
n	25	20	33	34	50
Female (%)	17 (68)	13 (65)	18 (56)	18 (62)	30 (60)
Median age (range)	12.8 (3.7-15.9)*	10.8 (4.2-14.8)	10.1 (2.7-15.4)	11.8 (0.1-15.3)	9.3 (0.6-15.6)
Ethnic minority (%)	14 (56)*†	0	6 (18)	11 (32)	11 (22)
Overweight/obese (%)	23 (92)*†	10 (50)	17 (59)	12 (44)	14 (28)
First degree family history (%)	14 (56)*†	20 (100)*	20 (61)	15 (44)	7 (14)
Pubertal (%)	19 (76)*	11 (55)	15 (52)	12 (41)	15 (30)
Ketonuria (%)	6 (24)†	0*	7 (23)	3 (12)	37 (74)

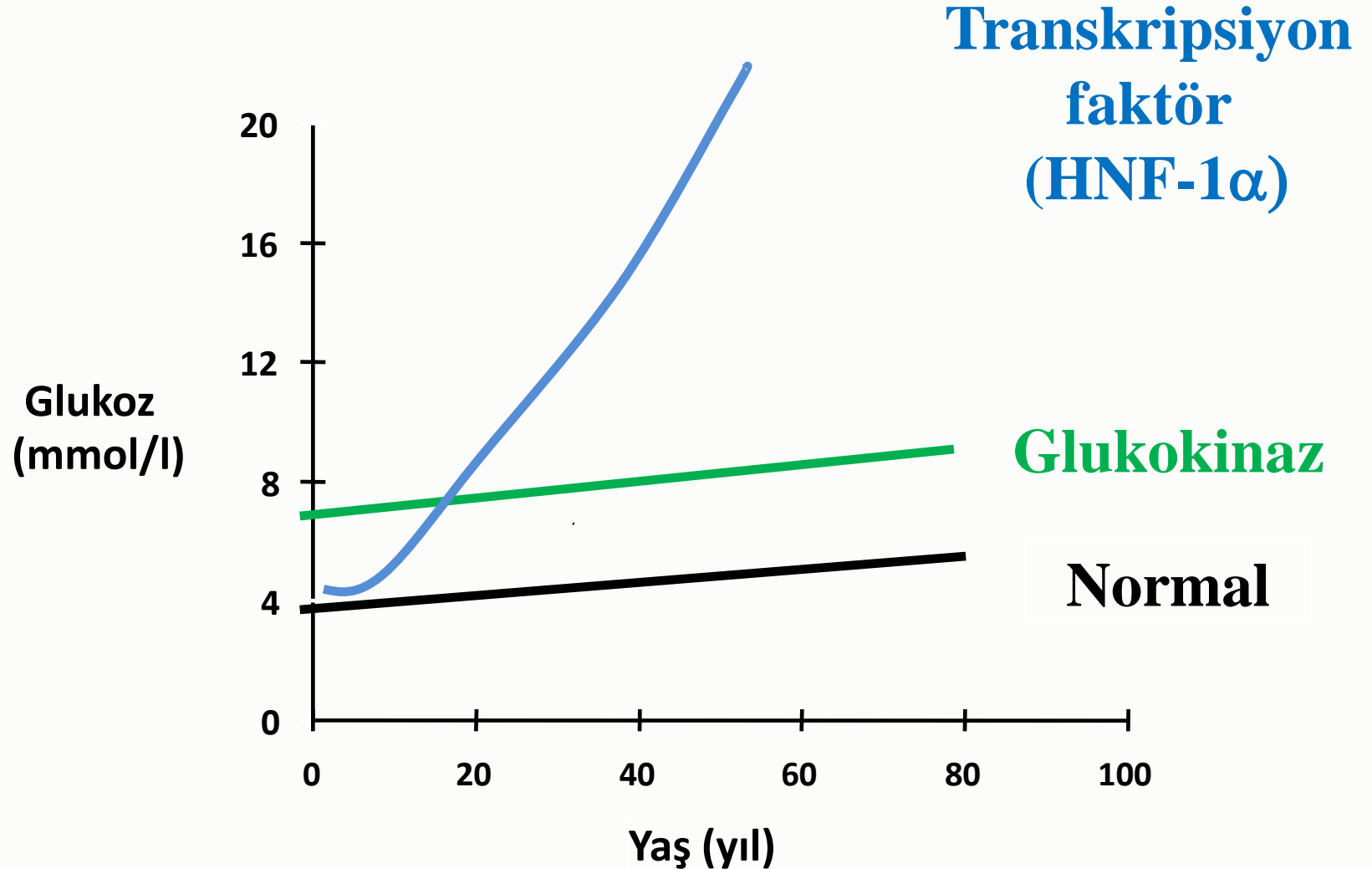
\*p<0.005 v type 1.

†p<0.005 v MODY.

Statistical tests used: z test to compare proportions and Mann-Whitney U test to compare medians.

*Ehtisham ve ark. 2004*

# İki MODY alt tipinde serum glukozun seyri





# MODY tipleri ve özellikleri

MODY klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalıktır

MODY Tipi (gen)	Klinik Özellik		Teşhis Yaşı	Tedavi
MODY1 (HNF-4 $\alpha$ )	<ul style="list-style-type: none"><li>•Zamanla hiperglisemi progresyonu</li><li>•OGTT 2. saat glukoz artışı &gt;90 mg/dl</li><li>•Mikrovasküler komplikasyon</li></ul>	<b>Vakaların % 85</b>	Adolesan veya <25 yaş	SU
MODY2 (Glukokinaz)	<ul style="list-style-type: none"><li>•Non progressif hafif AKŞ <math>\uparrow</math> (100-150 mg/dl), A1C &lt; %7.5</li><li>•Anne/babada da hafif AKŞ <math>\uparrow</math></li><li>•Çoğunlukla tesadüfen tanı konur</li><li>•OGTT 2. saat glukoz artışı &lt;60mg/dl</li><li>•Ciddi hiperglisemi ve vasküler komplikasyonlar nadirdir</li><li>•Hastaların sıkı takibi gereksizdir</li></ul>		Tesadüfen herhangi bir dönemde hafif KŞ $\uparrow$ (heterozigot)	Sadece diyet ve egzersiz (gebelikte insülin)
MODY3 (HNF-1 $\alpha$ )	<ul style="list-style-type: none"><li>•Zamanla hiperglisemi progresyonu</li><li>•Kr. komplikasyon sık</li><li>•Renal glukozüri (glikozüri eşiği <math>\downarrow</math>)</li><li>•OGTT 2. saat glukoz artışı &gt;90 mg/dl</li><li>•Tanı için OGTT: 2. saat glikozüri</li><li>•Bazen AKŞ:N, TKŞ: <math>\uparrow</math></li><li>•Tip 1 DM olarak tanı alabilirler</li></ul>		Puberte sonrası (10-40 yaş)	SU
MODY4 (IPF-1)	Diyabet		< 1	Erken erişkin

<b>MODY Tipi (gen)</b>	<b>Klinik Özellik</b>	<b>(%)</b>	<b>Teşhis Yaşı</b>	<b>Tedavi</b>
MODY5 (renal kist ve diyabet sendromu) (HNF-1β)	<ul style="list-style-type: none"><li>•Renal kistler ve diğer renal anomaliler, İlerleyici diyabete bağlı olmayan böbrek fonksiyon bozukluğu, böbrek yetersizliği</li><li>•Genital anomaliler</li><li>•Pankreas atrofisi (ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarda azalma)</li></ul>	3	Puberte sonrası	İnsülin
MODY6 (NEUROD 1)		< 1	Erken çocukluk	İnsülin
MODYX	Bilinmiyor/heterojen ?	10-20 (Japonlarda %80)	Heterojen	



# Ayırıcı tanı

	Tip 1	Tip 2	MODY
<b>Başlangıç yaşı</b>	< 25 yaş	>25 yaş Obezite varsa adolesan	< 25 yaş
<b>Özellikle görüldüğü ırk veya etnik grup</b>	Tüm	Zenci, İspanyol kökenli ve kızılderililerde	Beyaz
<b>Başlangıç</b>	Akut, ciddi	Sinsi	Sinsi
<b>Ketozis, ketoasidoz</b>	+	Nadir	Nadir
<b>Obezite</b>	Populasyondaki oranda	> %90	Populasyondaki oranda
<b>Diyabet oranı</b>	% 70-80	% 20-25	% 1-2
<b>1. derece akrabalarda oran</b>	% 5-10	% 80	% 100
<b>Ailede 2 kuşak etkilenmesi</b>	%14	%70	%96
<b>Ailede 3 kuşak etkilenmesi</b>	%2	%50	%74
<b>Etkilenen ebeveyn</b>	0-1	1-2	1
<b>Kalıtım şekli</b>	Poligenik	Poligenik	Monogenik (OD)

# Ayırıcı tanı

	Tip 1	Tip 2	MODY
<b>Metabolik sendrom bulguları/ insülin direnci</b>	-	+	-
<b>Lipid</b>	N	HDL ↓, TG ↑	HDL >45 mg/dl
<b>Akantozis nigrikans</b>	-	+	-
<b>İnsulin bağımlılığı</b>	+	-	-
<b>Adacık antikoru</b>	+	-	-
<b>C-peptid (ng/ml)</b>	< 1	1.5-3	0.3-2

# Tanı

- Genetik analiz seçilmiş vakalarda ve tecrübeli merkezlerde yapılmalıdır
- Her bir genin maliyeti: 600 \$
- Bazı durumlarda “maliyet-etkinlik” açısından faydalı olabilir:

İsviçre’de: Tip 1 DM’nin yıllık tedavi maliyeti: 2050 euro

MODY’nin yıllık tedavi maliyeti: 410 euro

## Vaka 2

- 28 Y, Kadın, bekar
- 11 yıl önce diyabet tanısı konmuş (17 Yaş)
- İlk bir yıl adını hatırlamadığı OAD verilmiş
- Sonra NPH ve kristalize insülin verilmiş
- Gelişen hipoglisemiler nedeni ile 1 yıl önce insülini kesmiş
- Bu süre içinde herhangi bir sorun yaşamamış, hiç komaya girmemiş, kan şekerini takip etmemiş
- Baba ve babaanne DM

# Fizik Muayene

- TA:120/70 mm Hg
- Bel çevresi:84 cm, Boy:1.58 m, VA:62 Kg, VKI:25 Kg/m<sup>2</sup>

# Laboratuvar

- A1C: %9.9
- AKŞ:197 mg/dl
- Spot idrar protein ve glukoz (-)
- Mikroalbuminüri (-)
- Ketonüri (-)
- T. Kolesterol:131 mg/dl
- TG:79 mg/dl
- HDL-K:36 mg/dl
- LDL-K:79 mg/dl



# Klinik seyir

- 4x4 Ü kristalize insülin ve 1x6-8 NPH insülinle KŞ:80-120
- NPH sabah 8 akşam 4 Ü ile benzer profil elde edilmesi üzerine
- İnsülin kesildi, takiplerde; AKŞ:120-180, TKŞ:200-300 mg/dl
- İnsülin C-peptid cevapları için OGTT yapıldı

# Laboratuvar

## 75 gr OGTT

Dakika	0	30	60	90	120
Glukoz (mg/dl)	138	235	283	323	294
İnsülin ( $\mu$ U/ml)	< 2	11.4	14.1	9.5	9.6
C-peptid (ng/ml)	1.02	2.8	4.29	3.51	2.58
İdrarda glukoz (mg/dl)	Negatif				1000

# Tedavi

- Hastaya glimepirid 1x0.5 mg tb başlandı
- Bir hafta sonraki AKŞ:90 mg/dl, TKŞ:140 mg/dl

# Vaka 2: MODY özellikleri

- Baba,babaaanne ve kendisi DM (3 vertikal aile öyküsü)
- 17 Yaş (<25 yaş)
- İlk 1 yıl OAD kullanımı son 1 yıl ilaçsız (DKA öyküsü yok, ketonüri -)
- ID yok (VKI:25 Kg/m<sup>2</sup> , KB:N, Dislipidemi yok, AN yok)
- Açlık c-peptid: 1 (0.3-2 ng/ml)
- OGTT 2. saat glukoz artışı >90 mg/dl ve 2. saat glikozüri ⇒ MODY3 (HNF-1α)
- SU' lere sensitif: Glimepirid ile KŞ regüle

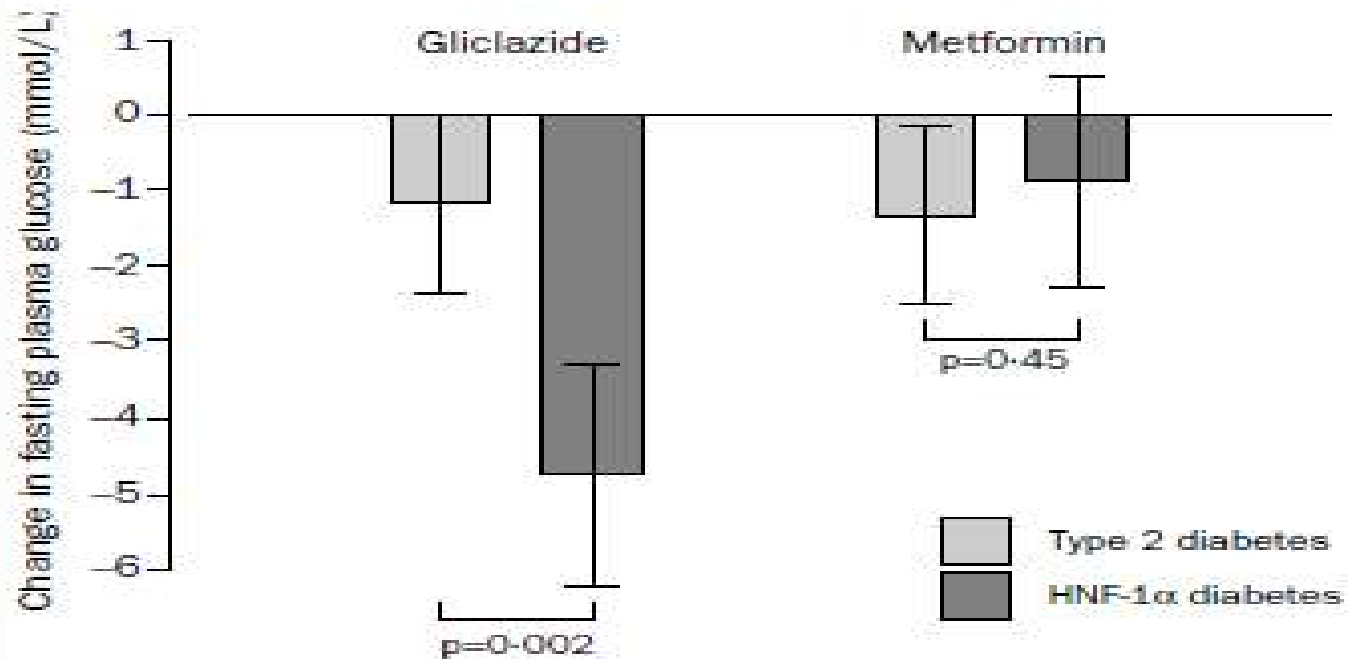


Figure 2: **Response to gliclazide and metformin in type 2 diabetes and HNF-1 $\alpha$  diabetes**

Bars are 95% CI.

# Vaka 3

- 30 Y, Kadın, Araştırma görevlisi
- Gebelik planlayan hasta kontrol amacıyla başvurdu
- Öyküsünde ilk olarak tıp fakültesi öğrencisi iken (20 yaş) AKŞ'ni 110 mg/dl ölçmüştü
- Sonraki ölçümlerde AKŞ:100-120 mg/dl ve TKŞ:100-140 mg/dl
- Boy:170 cm, VA:59 Kg, VKİ:20 Kg/m<sup>2</sup>
- Anne: 45 yaşında DM tanısı almış, gliclazid ve metformin tedavisi altında diyabeti regüle
- Anneanne:35 yaşında ex
- 5 kardeşler, kardeşlerde bilinen diyabet yokmuş
- Dede ve ninelerde bilinen DM öyküsü yok

## Vaka 3

- AKŞ:115 ve 127 mg/dl, TKŞ:120 mg/dl
- A1C:%5.93
- Glikozüri(-)
- T.Kolesterol:203 mg/dl
- TG:117 mg/dl
- HDL:78 mg/dl
- LDL:102 mg/dl

# OGTT sonuçları

Dak.	0	30	60	90	120
Glukoz (mg/dl)	107	189	149	139	136
İnsülin ( $\mu$ U/ml)	5.60	3.94	1.76	1.81	3.17



# Gebelik takibi

Tarih	Gebelik ayı	AKŞ (mg/dl)
03/2009	1. ay	116
07/2009	5. ay	101
09/2009	7. ay	96

7. ay OGTT (100 gr)

Saat	0.	1.	2.	3
Glukoz (mg/dl)	98	189	106	90

- 35. haftada ikiz bebek doğuran hastanın bebek doğum ağırlıkları:2400 ve 2500 gr

## Vaka 3: MODY özellikleri

- 20 yaşında: tesadüfen AKŞ yüksek, sonrası AKŞ sürekli hafif yüksek, TKŞ ve A1C:N
- Anne DM, 4 kardeş, nine ve dede ?
- VKİ:20 Kg/m<sup>2</sup> , dislipidemi ve AN yok
- Non progressif hafif AKŞ ↑ ve OGTT 2. saat glukoz artışı <60mg/dl (MODY2 -Glukokinaz)
- Glukokinaz geni

## Vaka 4: 10 yıl Tip 1 DM olarak izlenen hasta

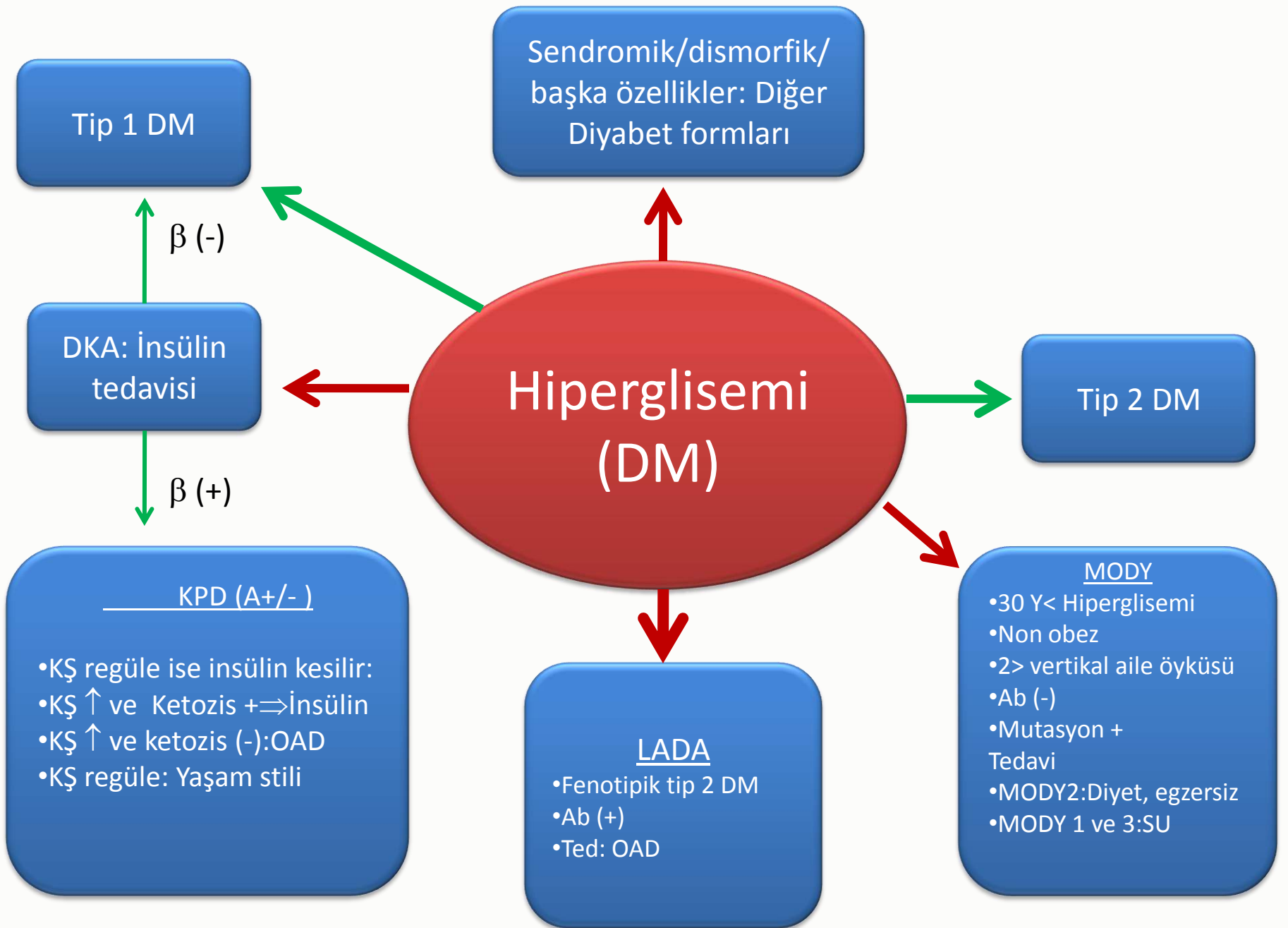
- 29 Y, K
- 80 U/gün insülin (bazal/bolus) kullanmasına rağmen AKŞ>200 ve üzerinde ölçüldüğü
- DKA öyküsü yok
- İştahı normal olmasına rağmen kilo alamıyor
- Baba ve iki amca DM
- FM: TA:100/60 mm Hg, Boy:160 cm, VA: 40 kg, VKİ: 16 kg/m<sup>2</sup>



	17 Nisan 2006 (baş vuru)	25 Temmuz 2006 (kontrol)
	Glargin ve lispro insülin: TD:150, VA:40	Metformin 2x850 mg ve fenofibrat 1x200 mg İnsülin TD:72 VA:43 Kg
Açlık kan şekeri (mg/dl)	<b>390</b>	<b>140</b>
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	<b>350</b>	<b>200</b>
Açlık insülin (µIU/ml)	<b>55</b>	
Tokluk insülin (µIU/ml)	<b>48</b>	
C peptid (ng/ml)	2.8	
A1C (%)	<b>11.2</b>	<b>8.2</b>
Serum kreatinin (mg/dl)	0.6	
Total kolesterol (mg/dl)	150	
Trigliserid (mg/dl)	<b>997</b>	<b>453</b>
LDL kolesterol (mg/dl)	27	
HDL kolesterol (mg/dl)	<b>35</b>	
AST (U/l)	<b>44</b>	<b>52</b>
ALT (U/l)	<b>56</b>	<b>76</b>
Alkalen fosfataz (U/l)	153	

## **JENERALİZE LİPODİSTROFİ**

Vücut yağ kaybı ile seyreden ciddi insülin direnci ve dislipidemi gibi metabolik bozuklukların eşlik ettiği diyabet (lipoatrofik diyabet)





Tip1 DM  
Tip 2 DM  
GDM

Glukoz toksisitesi  
Tip 1 DM (balayı dönemi)  
Tip 1 ve tip 2 dışı diyabet





Aile öyküsü

FM (AN, VKİ, Dismorfik bulgular)

Şüpheli durumlarda insülin başlamak ve takiplerde karar vermek

-B hücre fonksiyonu

-Pankreas Ab