

Yeni Bir Diyabet Sınıflaması Gerekli mi?

Prof. Dr. İlhan SATMAN

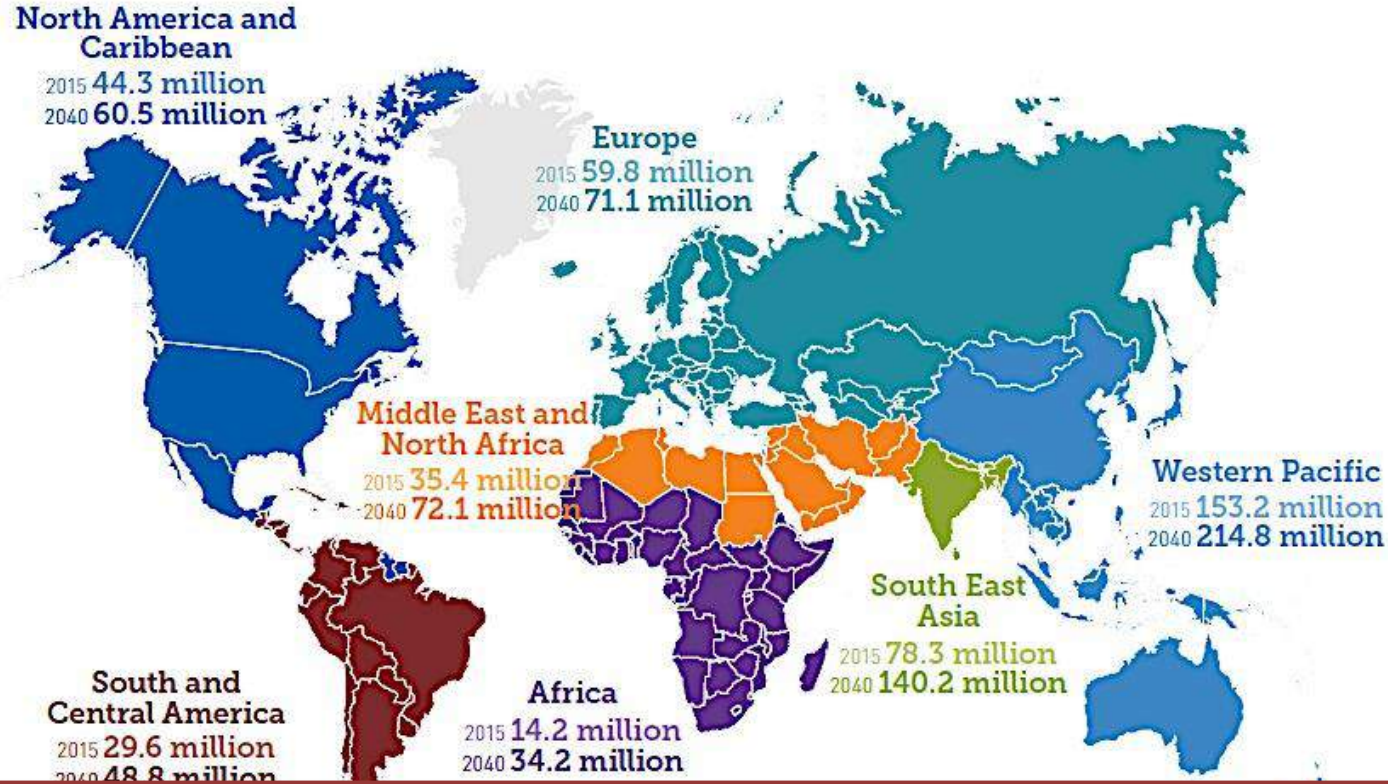
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

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

IDF 7. Diyabet Atlası: 2015 ve 2040 Dünya Diyabet Nüfusu (20-79 yaş)



**NCD-RisC Platformu:
DÜNYA'DA ERİŞKİN (>18 Yaş) DİYABET NÜFUSU
1980'de 108 milyon iken 2014'de 422 milyona ulaştı!...**

Glisemi Bozuklukları: Etiyolojik Tipleme ve Evreleme

Evrerler Tipler	NORMO-GLİSEMİ	HİPERGLİSEMİ		
	Normal Glukoz Regülasyonu	BGT veya BAG	İnsülin-yok	Kontrol-insülin Yaşam-insülin
• T1DM*	←	→	→	→
• T2DM*	←	→	→	→
• Diğer Spesifik Tipler**	←	→	→	→
• GDM**	←	→	→	→

*DKA ile başlasa bile bu hastalar tedavisiz normoglisemiye dönebilir (ör. balayı remisyonu)

**Nadir vakalarda insülin gereksinimi olabilir (ör. Vacor toksisitesi, gebelikte başlayan T1DM)

T1DM: Tip 1, T2DM: Tip 2, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

Yeni Diyabet Sınıflaması Gerekli mi?

Diyabet Sınıflaması

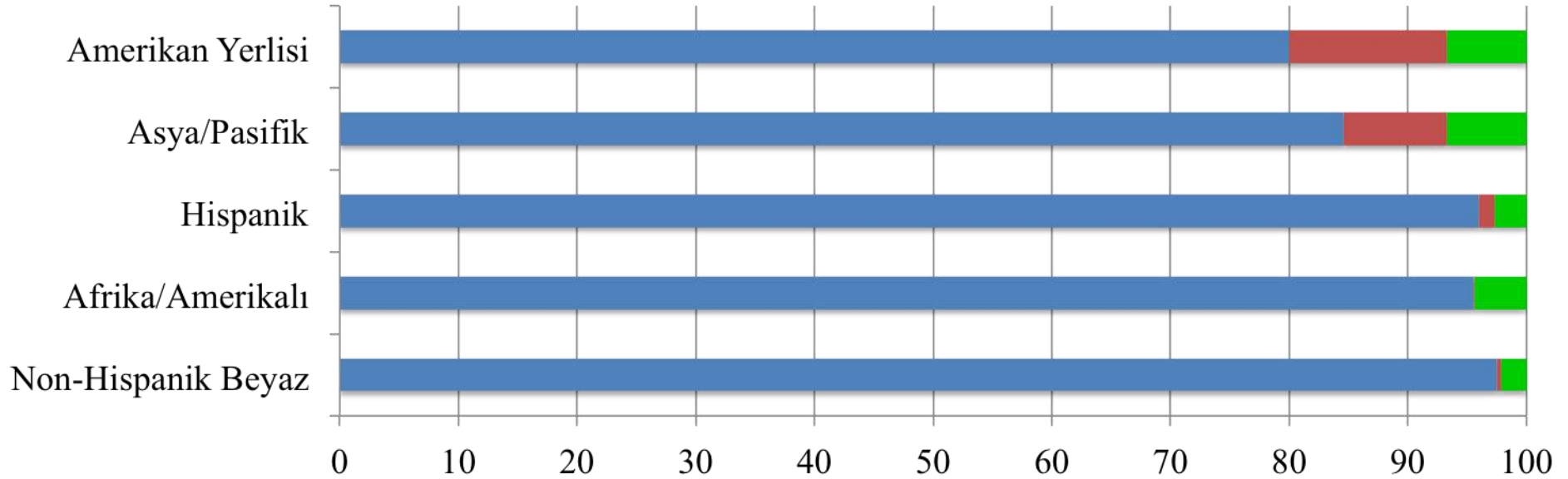
- Tip 1: İmmun destrüksiyon
- Tip 2: İnsülin rezistansı
- Tip 1.5
- Tip 3
- Prediyabet?
- İnsülin rezistansı olan hastaların yalnızca 1/3'ünde diyabet gelişiyor, niye diğerlerinde değil?

Beta Hücre Hasar Mekanizmaları

- Genetik faktörler
- Çevresel faktörler
- Disregülasyon
- İnflamatuvar faktörler
- İnsülin rezistansı
 - İnflamasyon
 - İmmun etkiler
 - Barsak-biom
 - Yüksek yağ asitleri
 - Yüksek glukoz
 - Genetik faktörler
 - Diğer?

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

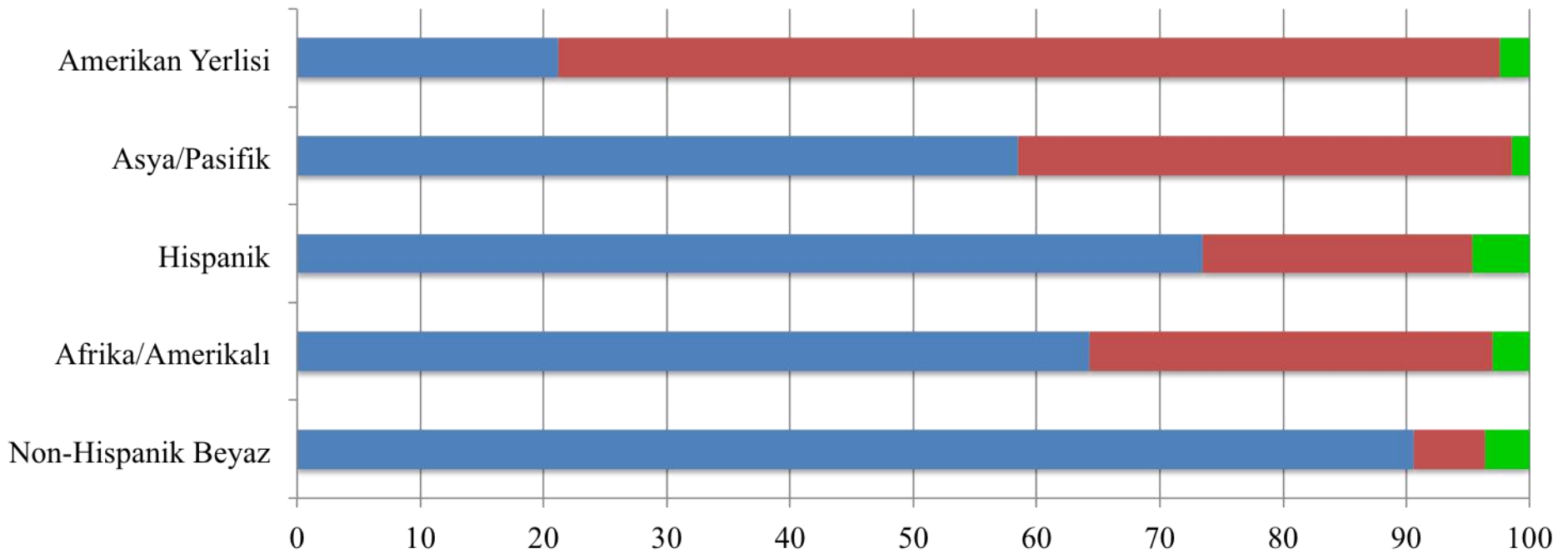
Prevalans (%)



	Non-Hispanik Beyaz	Afrika/Amerikalı	Hispanik	Asya/Pasifik	Amerikan Yerlisi
■ Tip 1 DM	97,5	95,5	96	84,6	80
■ Tip 2 DM	0,4	0,1	1,3	8,7	13,3
■ Diğer	2,1	4,4	2,7	6,7	6,7

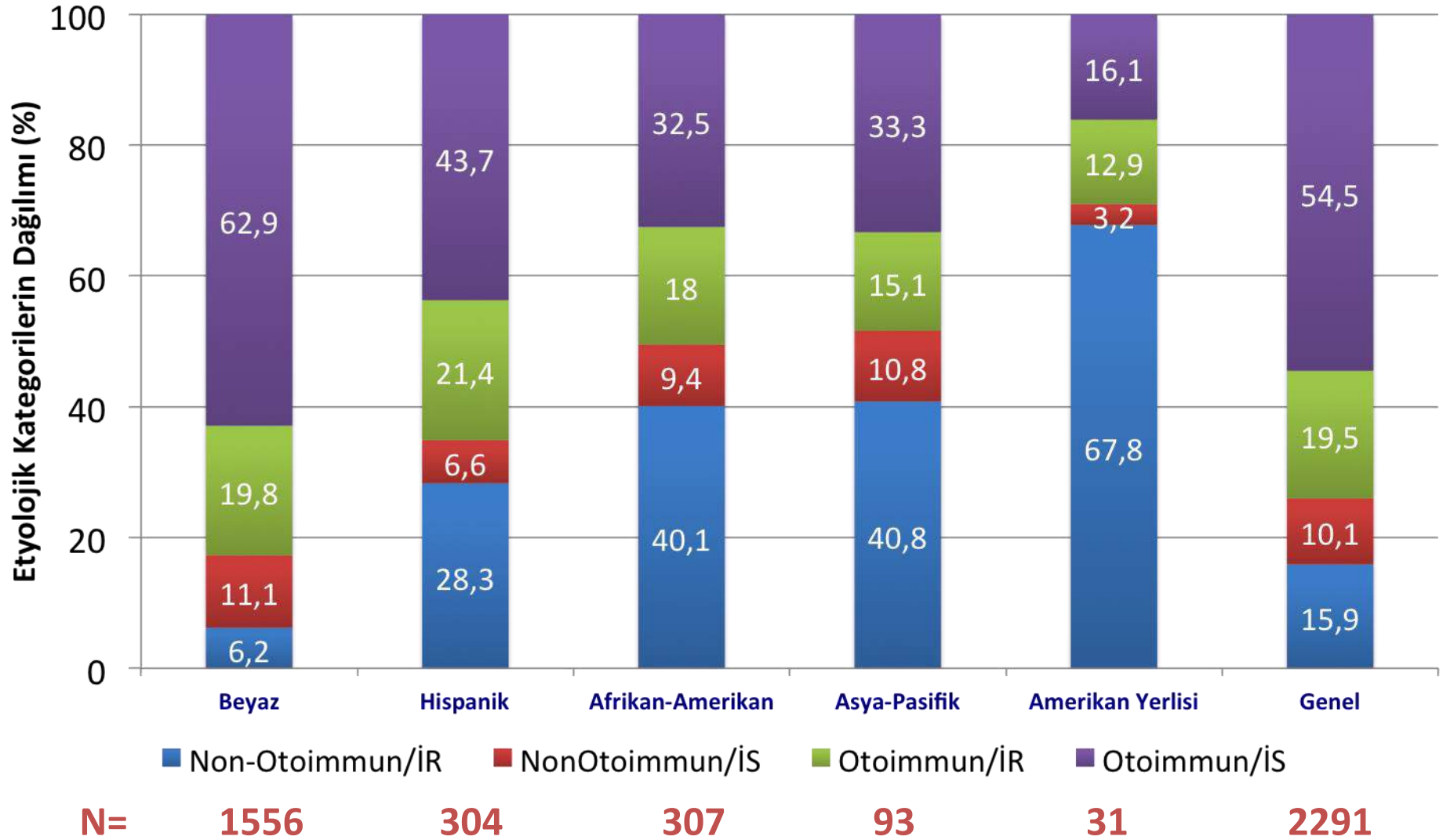
A.B.D.'de 10-19 Yaş Çocuklarda ırk ve Etnik Gruplara göre Diyabet Sıklığı (SEARCH for Diabetes in Youth Çalışması)

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

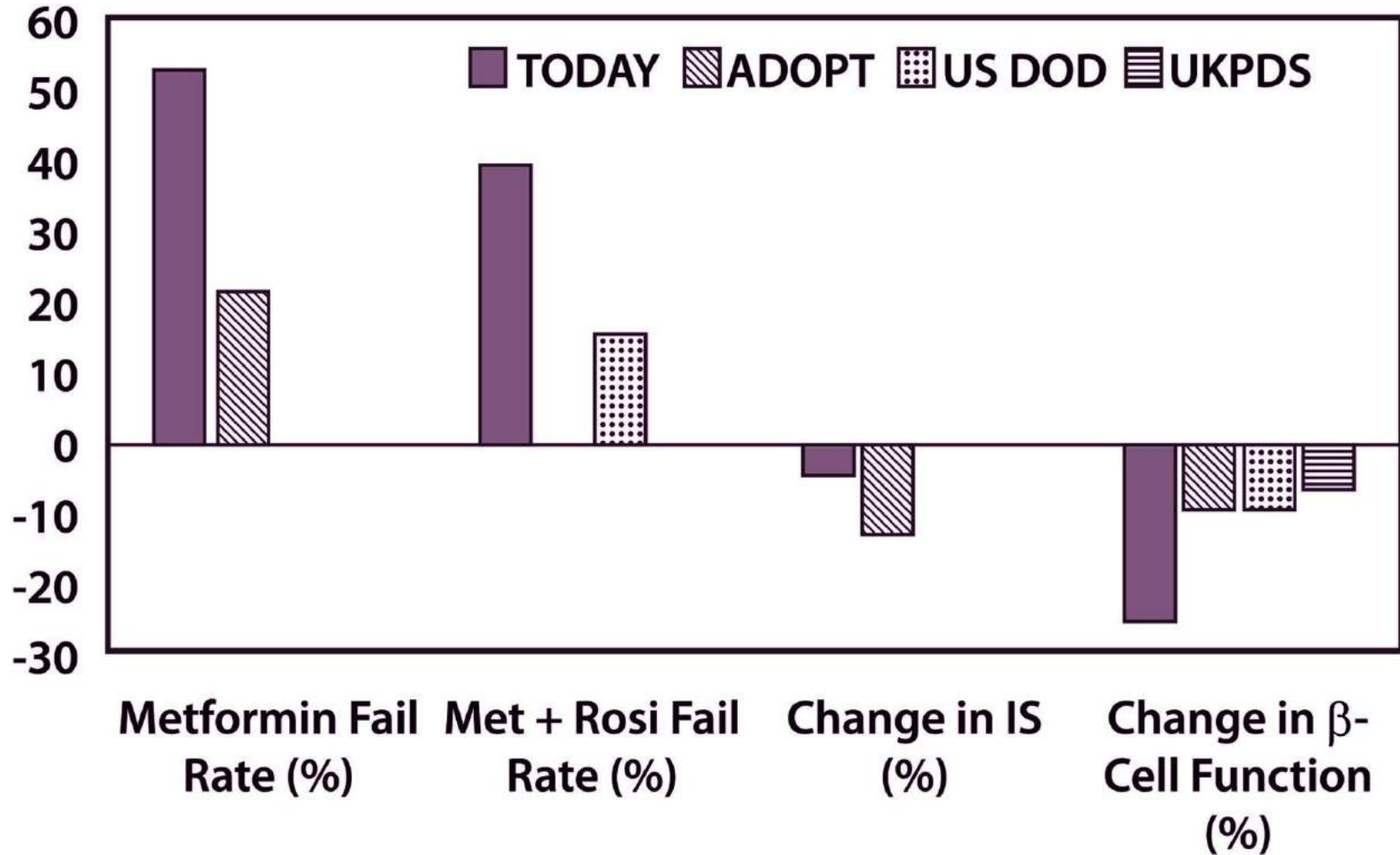
Çocuk - Adolesan Diyabetlilerde Irk/etnik Özelliklere göre Etiyolojik Sınıflama (SEARCH Çalışması)



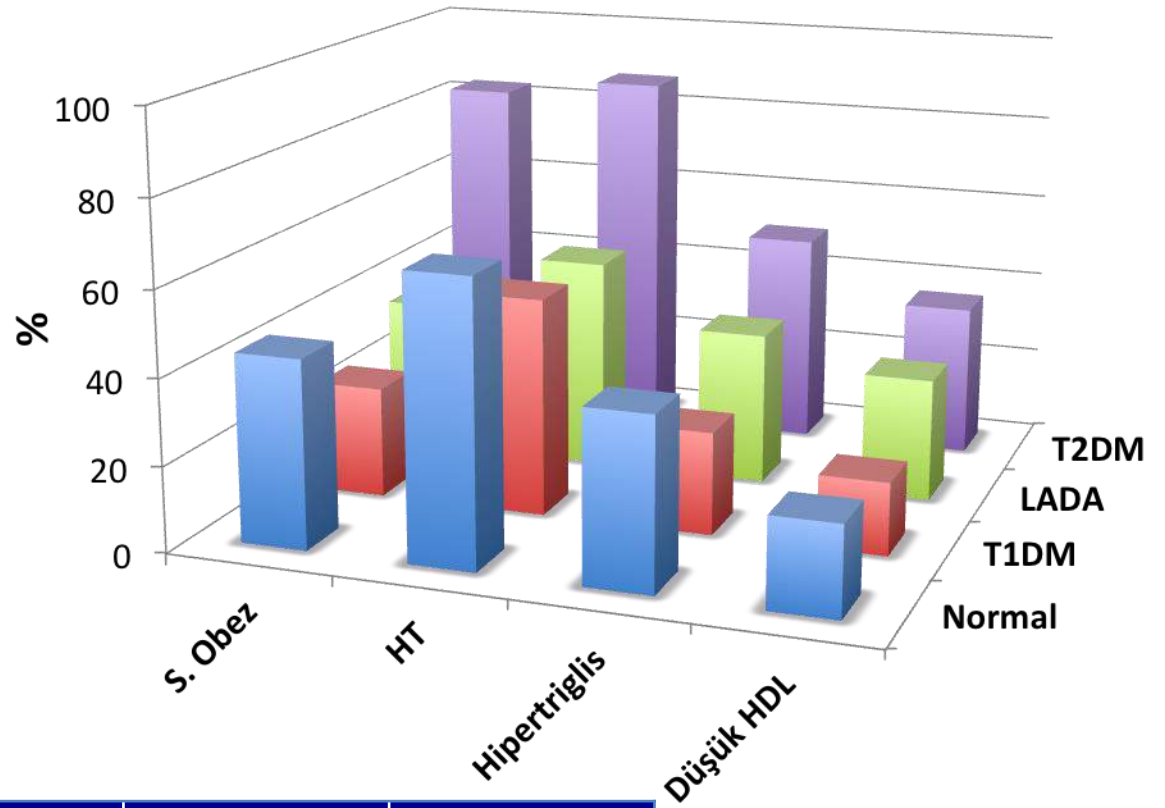
IS = $\exp(4.647252 - 0.02032 \times \text{bel (cm)} - 20:09779 \times \text{HbA1c (\%)} - 20:00235 \times \text{Triglis (mg/dL)})$

İR = IS < 8.15; **İnsülin eksik.** = Açlık C-peptid < 0.4 ng/mL; **Otoimmün.** = GADA(+) ve/veya IA-2A(+)

Genç ve Erişkin Tip 2 Diyabetlilerde Beta Hücre Yetersizliği

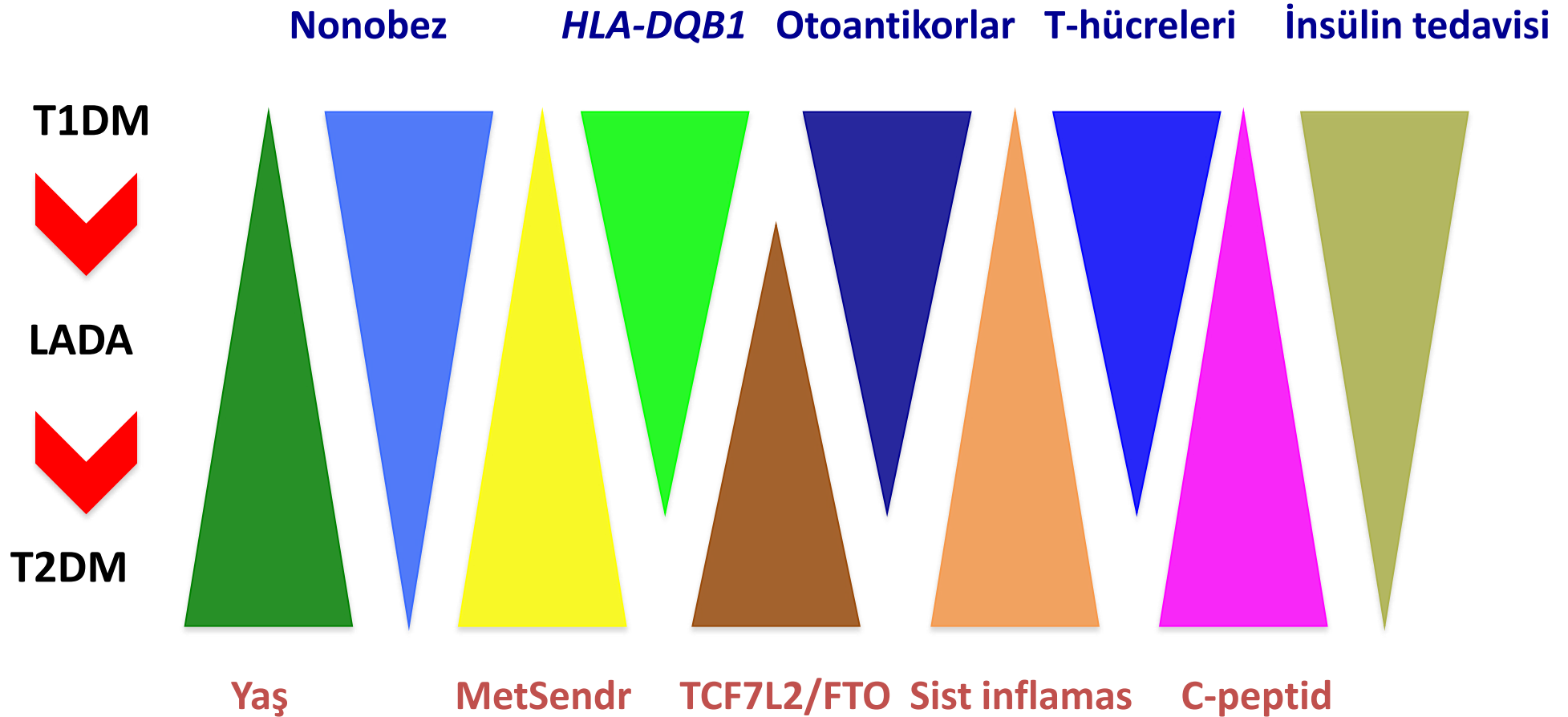


Diyabet Tiplerinde Metabolik Sendrom Komponentleri



	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



Duble (Hibrid) Diyabet

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

Zayıf, Ketoza Dirençli Diyabet

'Ketosis Resistant Diabetes of the Young= KRDY'

(Proteinden Yoksun Pankreatik Diyabet)

- Çocukluk çağında malnütrisyon öyküsü veya hastalık başlangıcında malnütrisyon
- Düşük sosyoekonomik durum (SES)
- Zayıf ya da hastalık başlangıcında aşırı kilo kaybı
- Diyabet başlangıcı: 30 yaşından önce
- İnsülin kesilmesine rağmen ketoz gelişmemesi
- Hastaların %15-20'sinde pankreasta ekzokrin yetersizlik veya pankreas kalsifikasyonu bulguları ya da karın ağrısı vardır (fibrokalkülöz pankreatik diyabet ile örtüşür!!)
- Değişik sıklıkta adacık-spesifik otoantikorlar saptanması (tip 1 diyabete göre antikorlar düşük titrelidir)
- HLA ilişkisi (bazı populasyonlarda otoimmün tip 1 diyabettekine benzer, bazı toplumlarda farklı HLA ilişkisi)

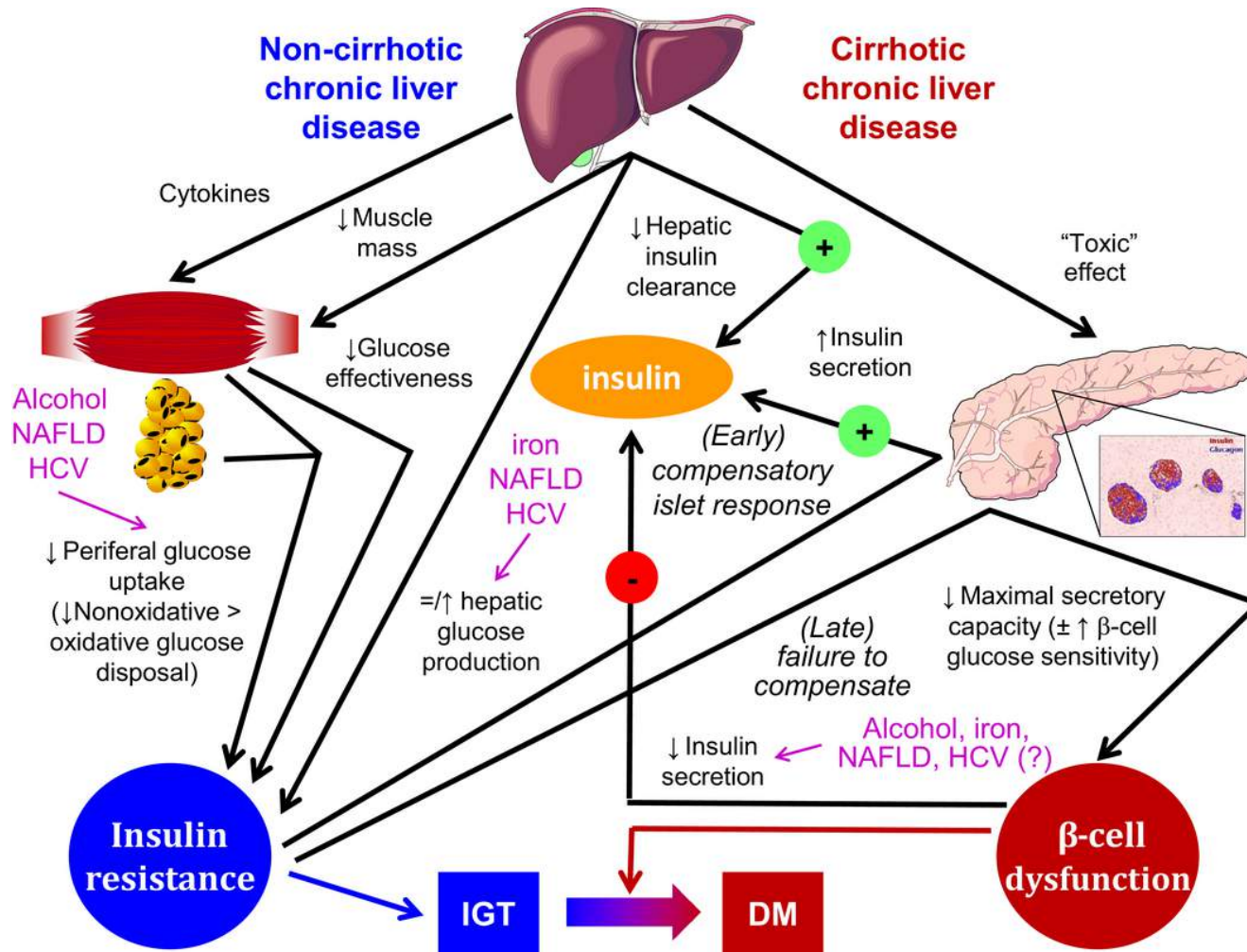
Obez, Ketoza Yatkın Diyabet

'Ketosis-prone diabetes= KPD'

(Unprovoked A⁻ β⁺ KPD; Ketoza Yatkın Tip 2 Diyabet)

- Avrupa kökenli olmayan/Beyaz ırka mensup popülasyonda daha sık görülür.
- Diyabet başlangıcı: 40 yaşından sonra
- Obez olmakla birlikte, hastalık başlangıcında ketoz veya ketoasidoz ile birlikte akut kilo kaybı vardır.
- Erkeklerde daha sık görülür. kadınlarda görüldüğünde östrojen eksikliği ile ilişkilidir.
- İnsülin kesilmesine rağmen yıllarca ketoz gelişmeden iyi glisemik kontrol sağlanabilir. Bununla beraber geç nüks görülebilir. Nüks ikinci bir remisyona sonlanabilir.
- Adacık-spesifik otoantikolar saptanamaz.
- HLA ilişkisi var. Provoke A⁻ β⁺ KPD'e veya etnik spesifik toplumlara göre; otoimmün tip 1 diyabetten koruyucu HLA alelleri yüksek oranda; tip 1 diyabete yatkınlık alelleri ise düşük oranda görülür.

Hepatojen Diyabet: Tip 2 Diyabetten Farklı mı?



Klinik ve Immunolojik Kanıtlara göre Tip 1 Diyabette Yeni Sınıflama Önerisi

- Hastalığın başlangıç şekli ve insülin eksikliği:
 - F – Fulminan başlangıç
 - A – Akut başlangıç
 - S – Yavaş seyirli ve insülin eksikliği olan
 - N – Yavaş seyirli ve insülin eksikliği olmayan
- Adacık otoantikorları:
 - a – Otoimmünite pozitif
 - b – Otoimmünite negatif (İdiyopatik)

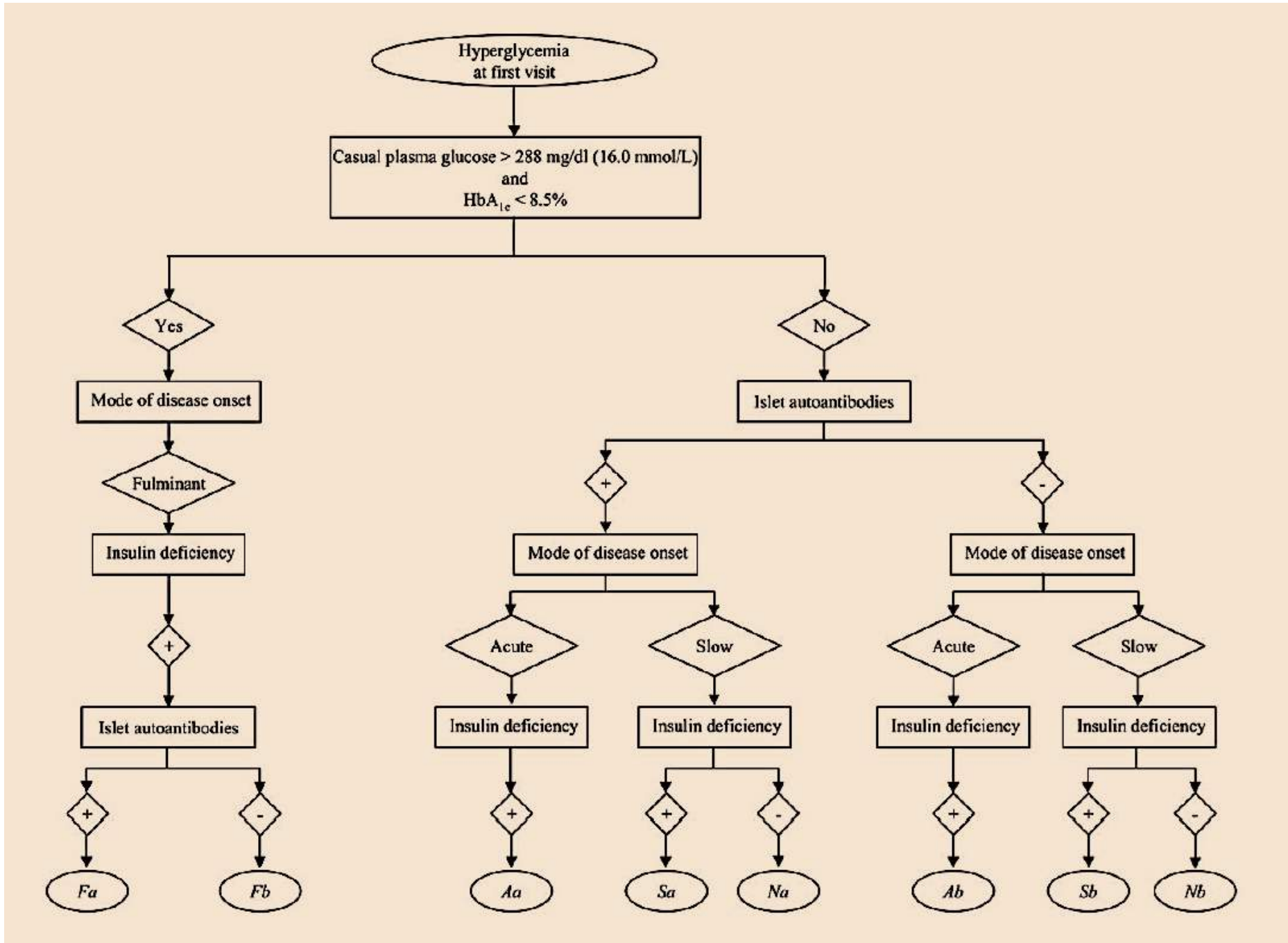
Adacık Otoantikörleri, Hastalığın Başlangıç Şekli ve İnsülin Eksikliğine göre Diyabet Sınıflaması

	İNSÜLİN EKSİKLİĞİ			
	Insulin-dependent			Non-insulin-dependent
Başlangıç şekli	Fulminan (F)	Akut (A)	Yavaş (S)	Yavaş (N)
Adacık otoantikörleri				
a) Pozitif (Otoimmün)	Fa	Aa	Sa	Na
b) Negatif (İdiyopatik)	Fb	Ab	Sb	Nb

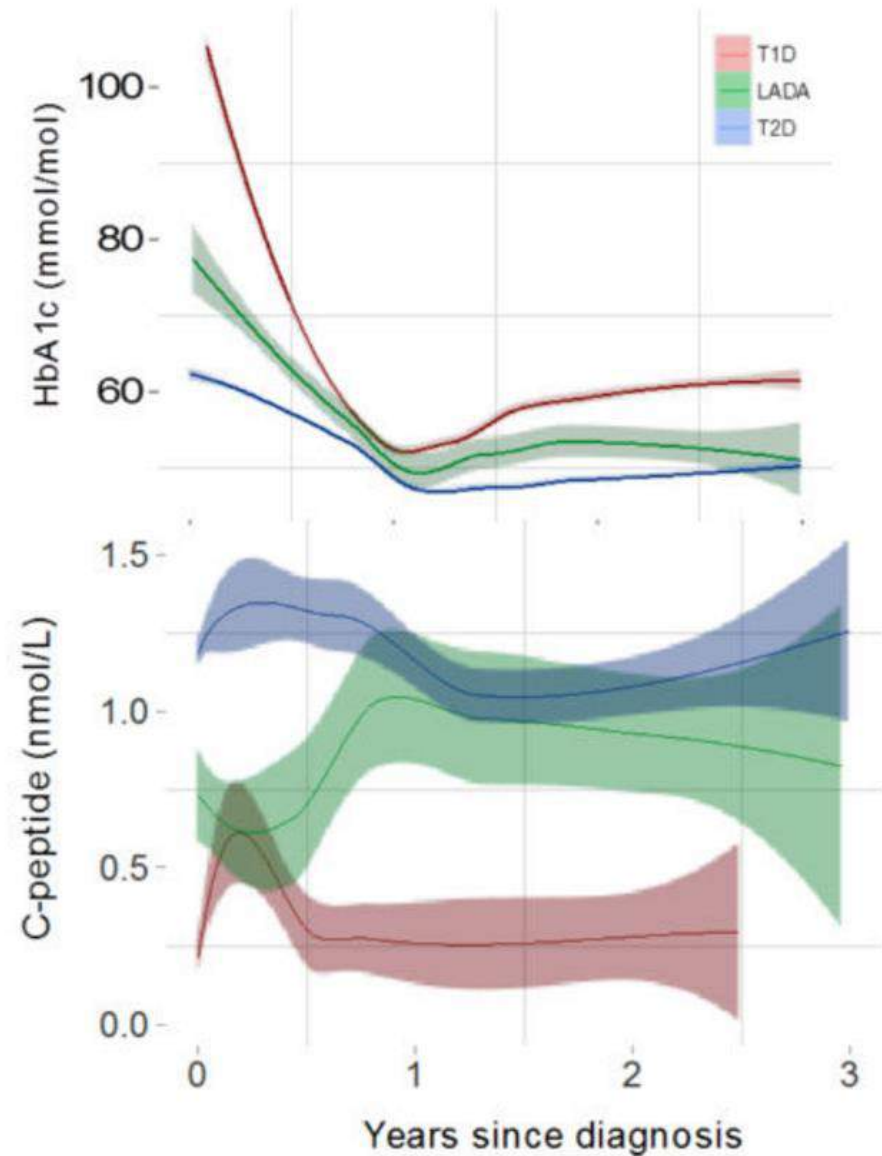
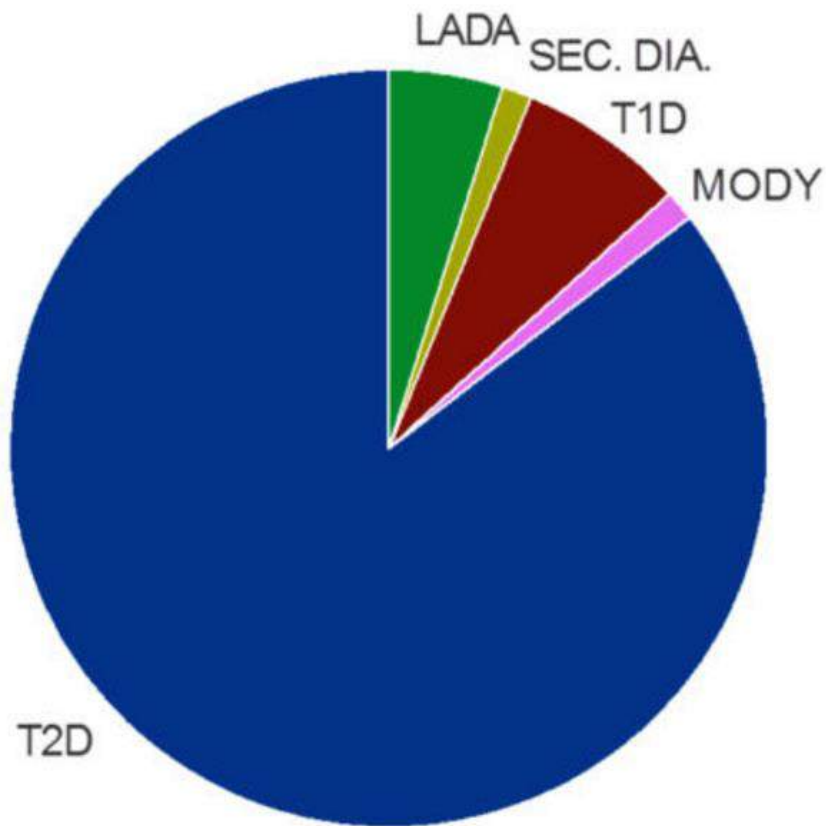
Tip 1 Diyabette Önerilen ve Eski Sınıflama Sistemleri

Eski Sınıflama	Yeni Sınıflama
• Fulminan tip 1 diyabet	$Fa + Fb$
• Nonotoimmün fulminan tip 1 diyabet	Fb
• Klasik tip 1 diyabet	$Fa + Aa$
• Akut başlangıçlı tip 1 diyabet	$Aa + Ab$
• İnsulin bağımlı diabetes mellitus (IDDM)	$Fa + Fb + Aa + Ab$
• Otoimmün tip 1 diyabet (tip 1A diyabet)	$Fa + Aa + Sa + Na$
• İdyopatik tip 1 diyabet (tip 1B diyabet)	$Fb + Ab$
• Non-otoimmün nonfulminan (kronik) tip 1 diyabet	Ab
• Yavaş seyirli IDDM (Slowly progressive; SPIDDM)	$Sa + Sb$
• Erişkinde latent otoimmün diyabet (LADA)	$Sa + Na^*$
• Tip 1 diyabet	$Fa + Fb + Aa + Ab + Sa$
• Non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)	$Na + Nb$
• Tip 2 diyabet	$Sb + Nb$

Önerilen Tip 1 Diyabet Sınıflamasının Klinik Basamakları

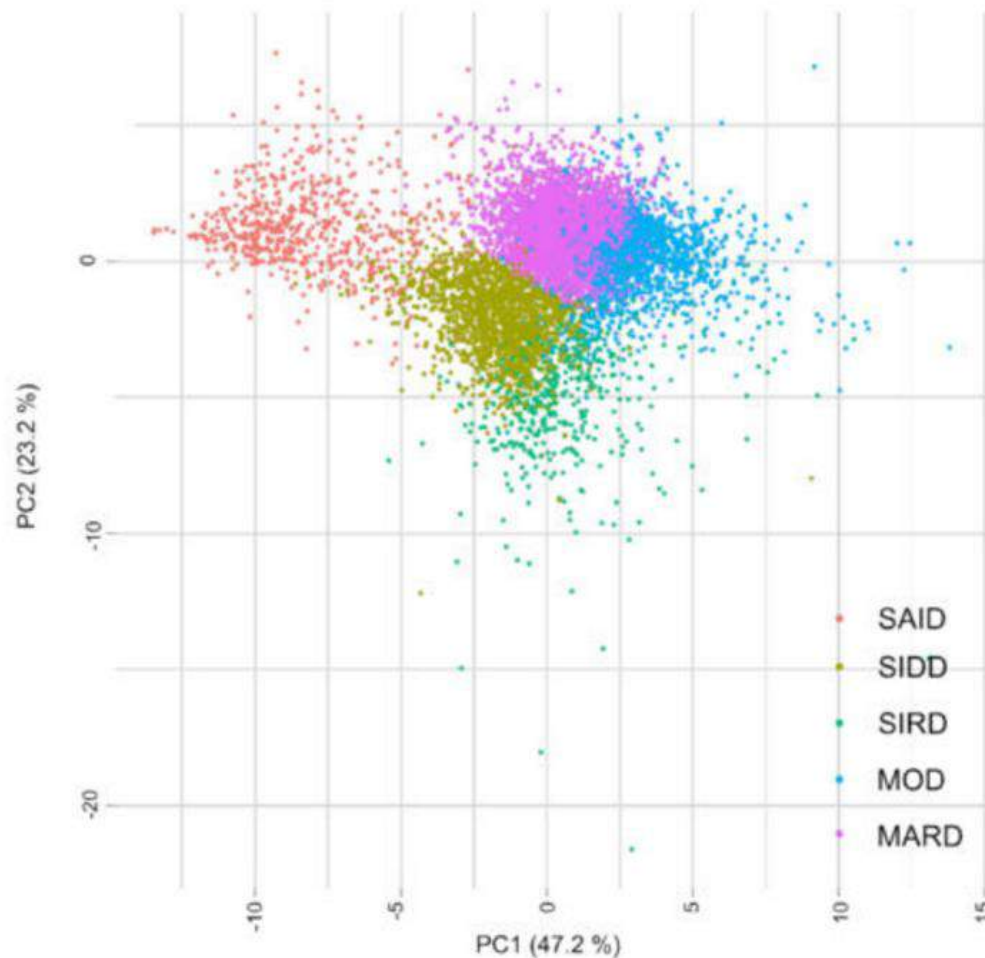


All New Diabetics in Scania (ANDIS) Geleneksel Sınıflama



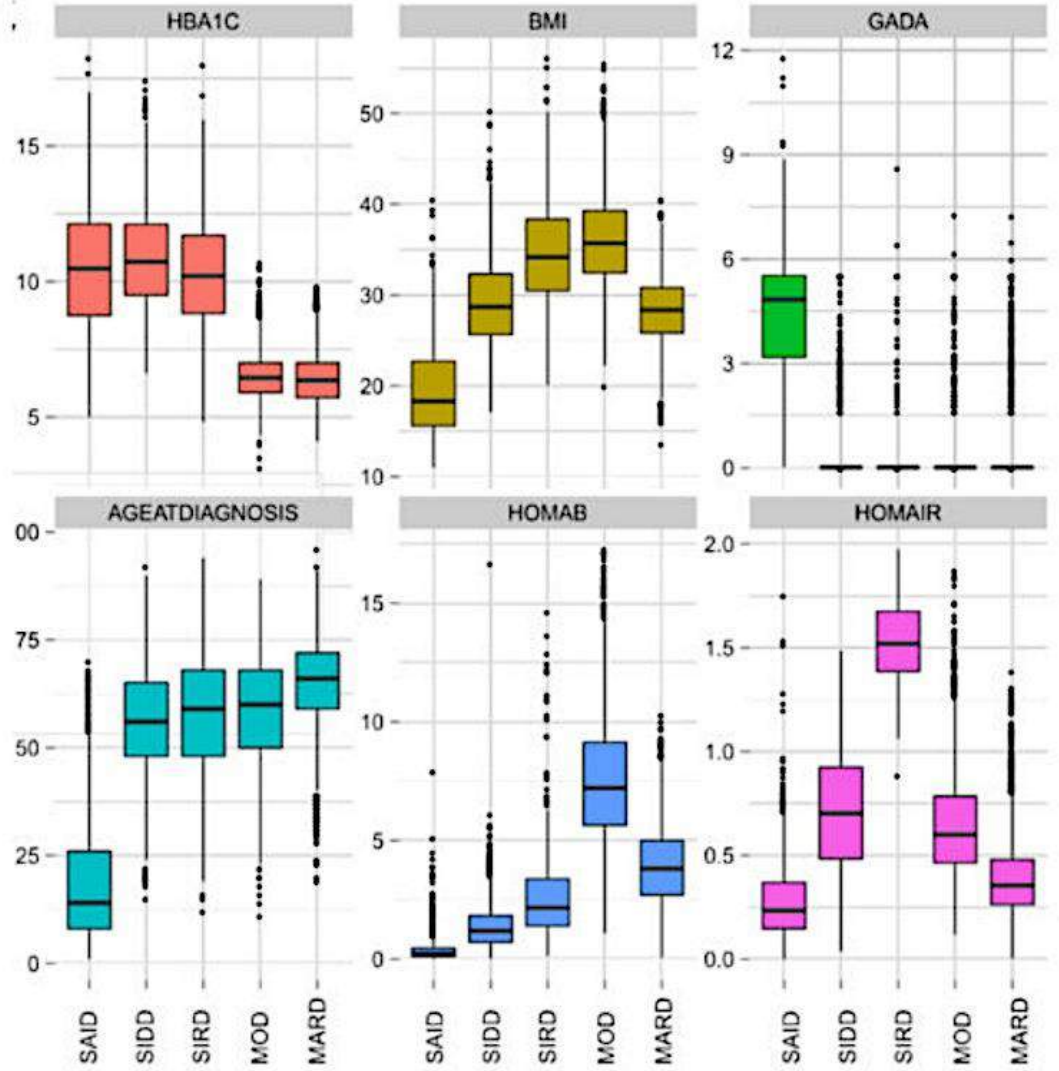
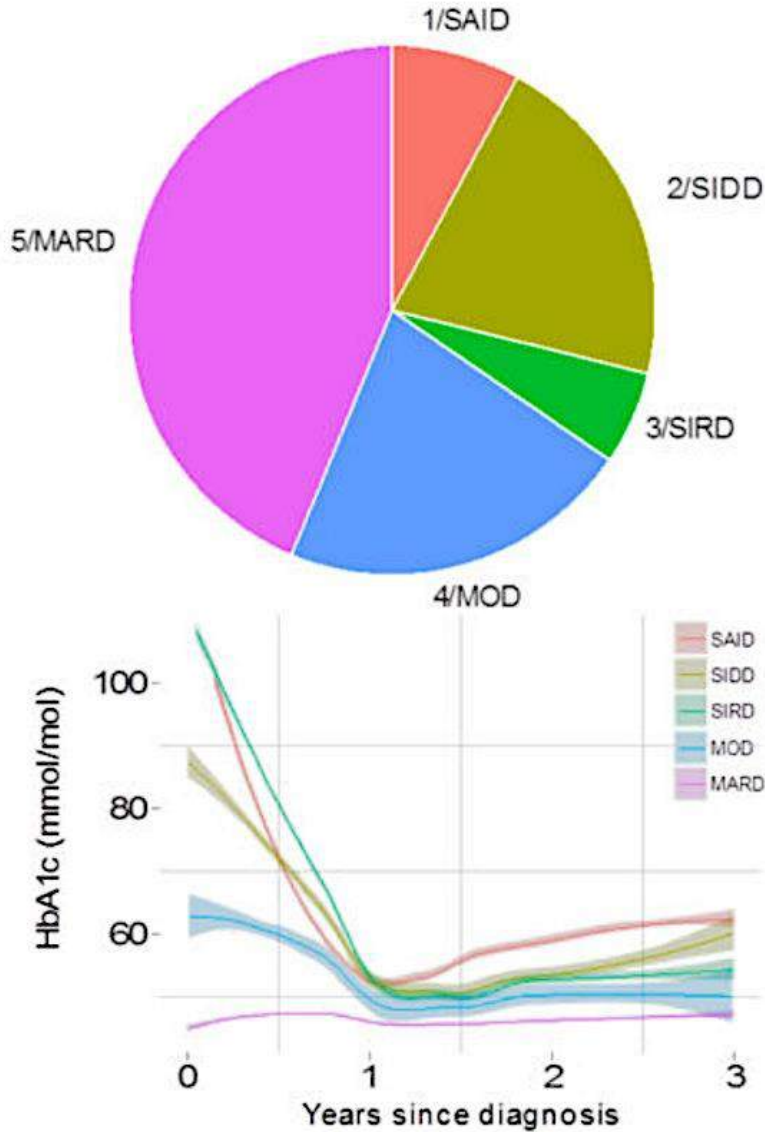
ANDIS Çalışması: Yeni Diyabet Subtipleri

Data driven (unsupervised) method for identification of new diabetic subtypes



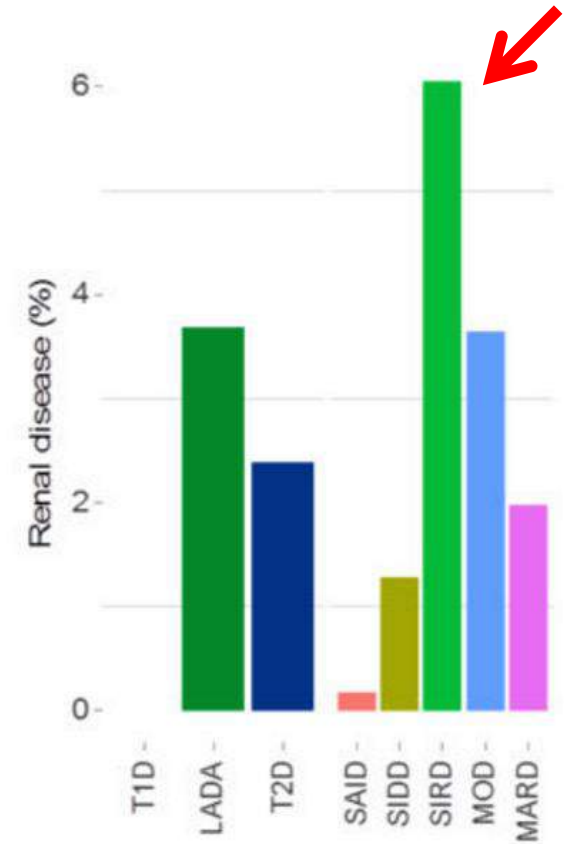
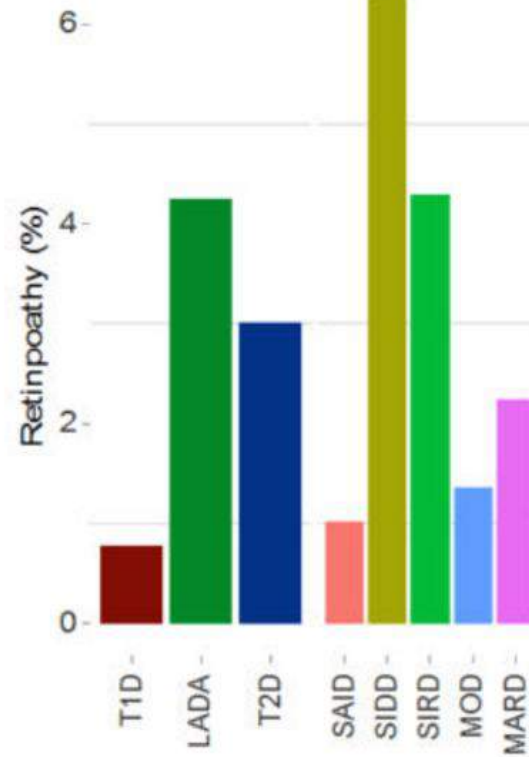
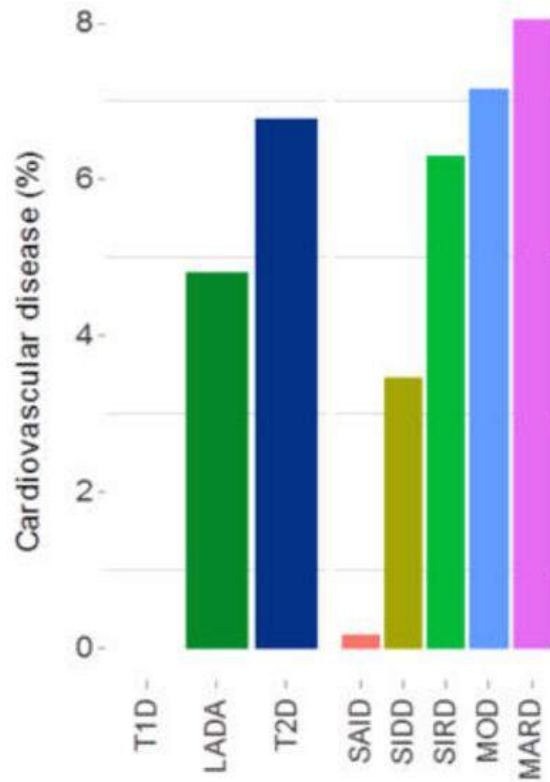
- Six variables measured at diagnosis scaled and centered: HbA1c, BMI, log-GADA, Age, HOMAIR, HOMAB
- Silhouette analysis indicated signal for 2 or 5 clusters
- K-means clustering with $k=5$
- PCA for visualization

ANDIS Çalışması: Diyabet Sınıflaması

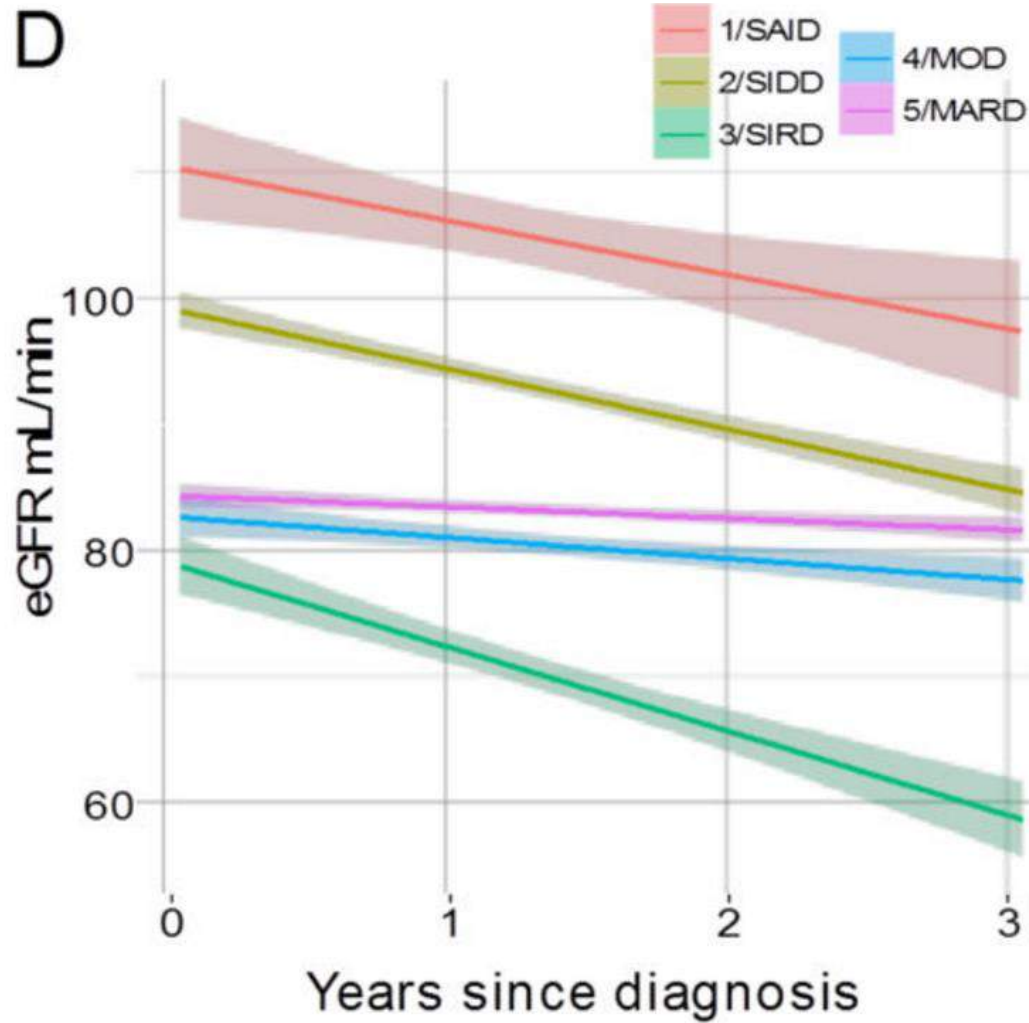


1. SAID: Ciddi otoimmün diyabet, 2. SIDD: Ciddi insülin eksikliği olan diyabet, 3. SIRD: Ciddi insülin direnci olan diyabet, 4. MOD: Obez hafif/orta diyabet, 5. MARD: Yaşlanma ile ilişkili hafif/orta diyabet

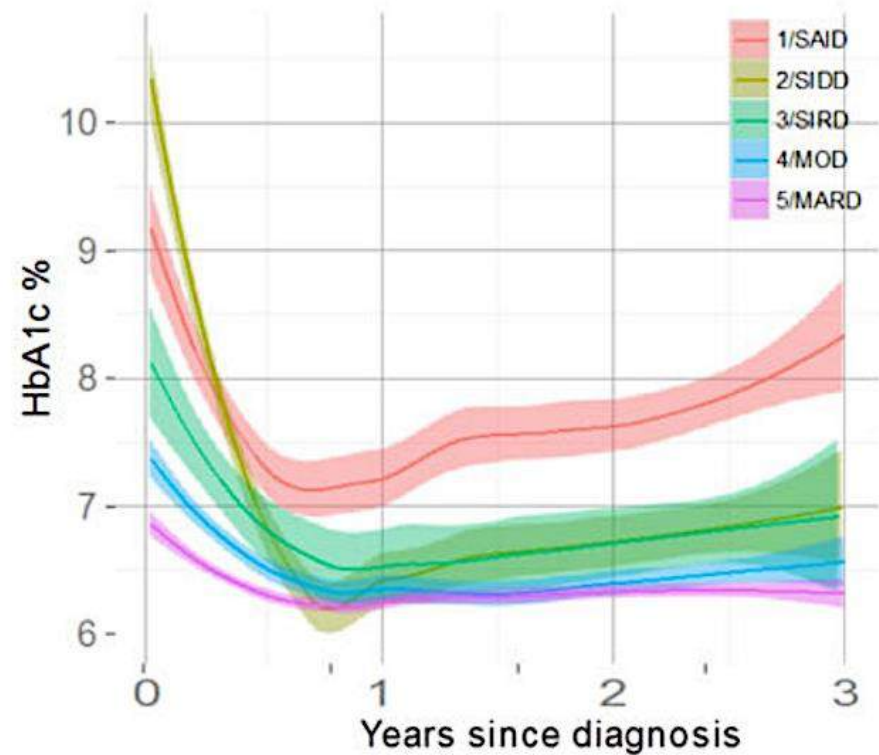
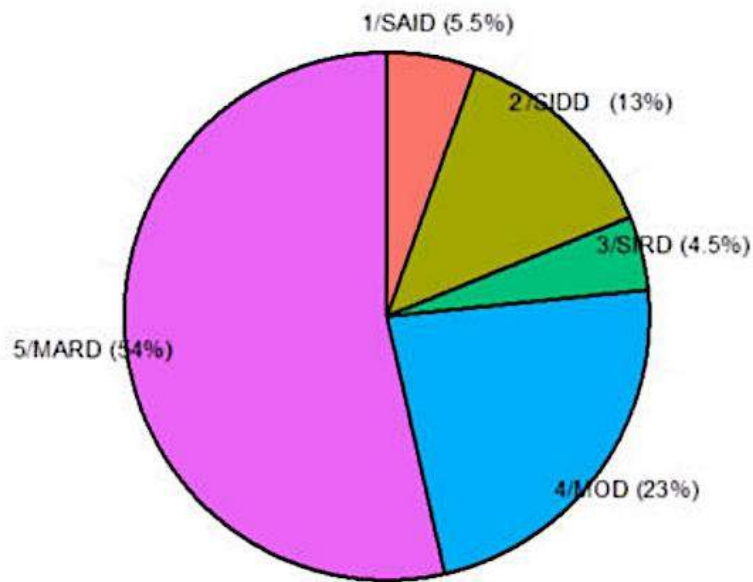
Ciddi İnsülin Direnci olan Diyabet (SIRD): Diyabetik Böbrek Hastalığı Riski Yüksek



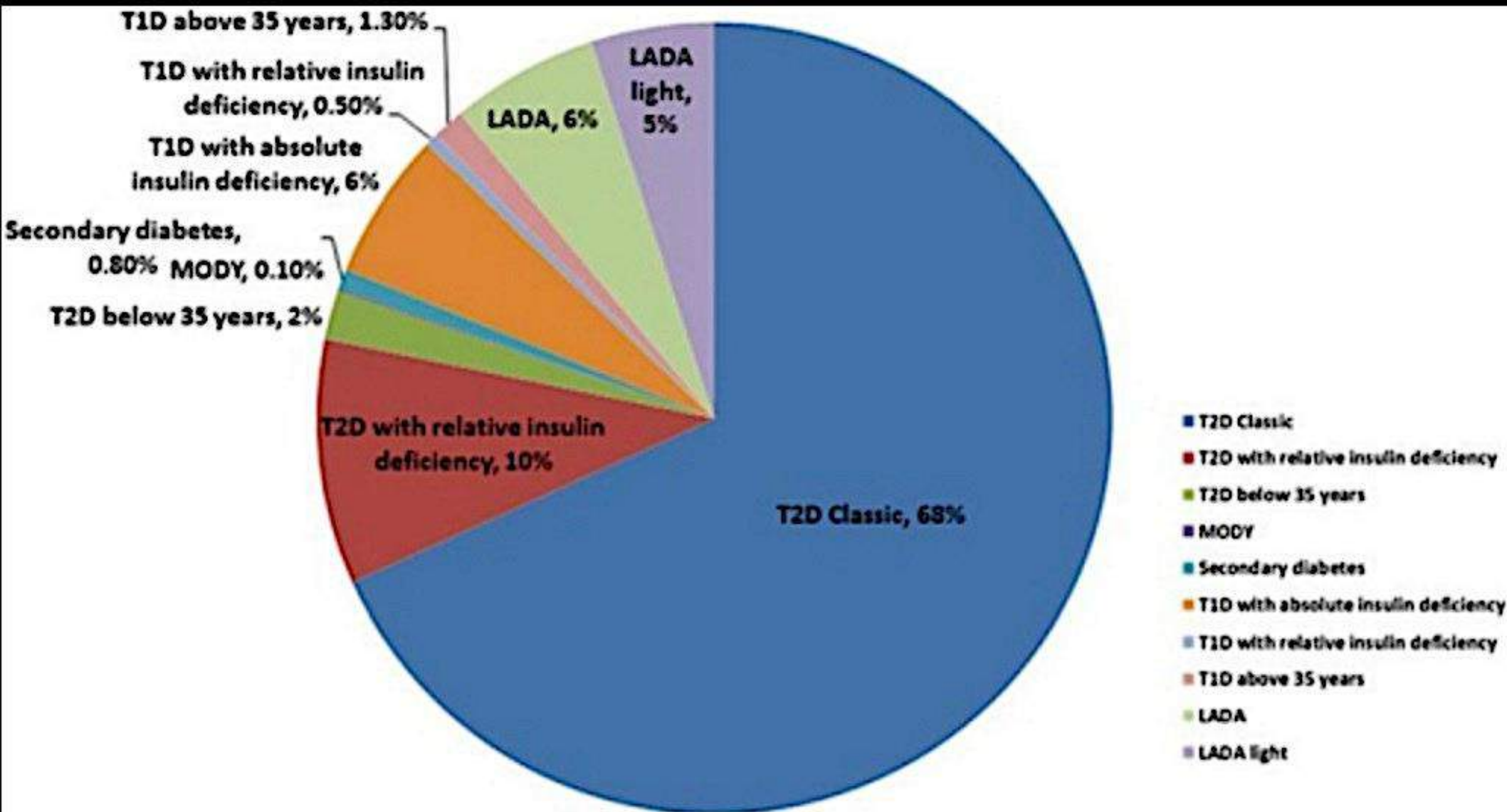
Ciddi İnsülin Direnci olan Diyabet (SIRD): eGFR Düşmesi Hızlıdır



Finlandiya Kohortu (n ≈ 5.300): Benzer Diyabet Tipleri



All New Diabetes in Scania (ANDIS)





EASD



Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History and Prognosis

October 9-11, 2015

Tartışılan Konular

- Tip 1 ve tip 2 diyabetin genetik ve çevresel belirleyicileri
- Risk ve progresyon
- Komplikasyonlar
- Fizyopatoloji, hastalığın evresi, fenotip, gereksinimler, kaynaklar ve eşlik eden sorunlara dayalı en uygun tedavi nasıl bulunur?

Önemli Sorular

- Diyabetli bireyleri uygun şekilde ayırt etmek için yeterli kanıt var mı?
- Diyabet tanısı almış insanların fenotipik özelliklerine göre uygun tedavi yapılabilir mi?
- Bireye uygun tedavi hedefleri belirlenirse, hastalar uzun ve sağlıklı yaşayabilir mi?

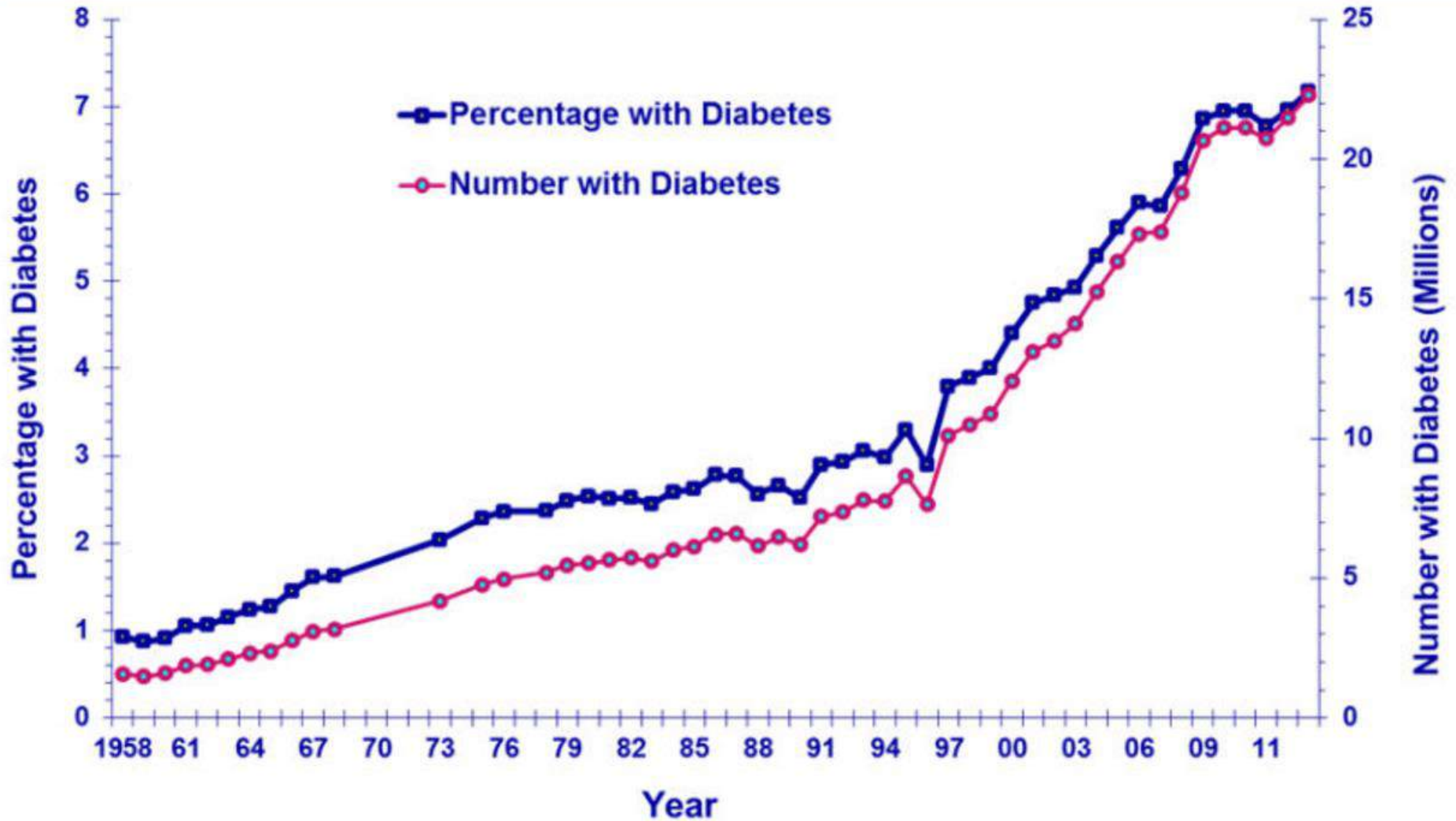
Ortak Özellikler

- Hiperglisemi
- Beta hücre kütlesi ve/veya fonksiyonunun kaybı
- Hiperglisemi ile indüklenen komplikasyonlar

İhtiyaçlar

- Diyabetin fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması
- Yeni biyobelirteçlerin tanımlanması
- Yeni terapötik müdahalelerin geliştirilmesi

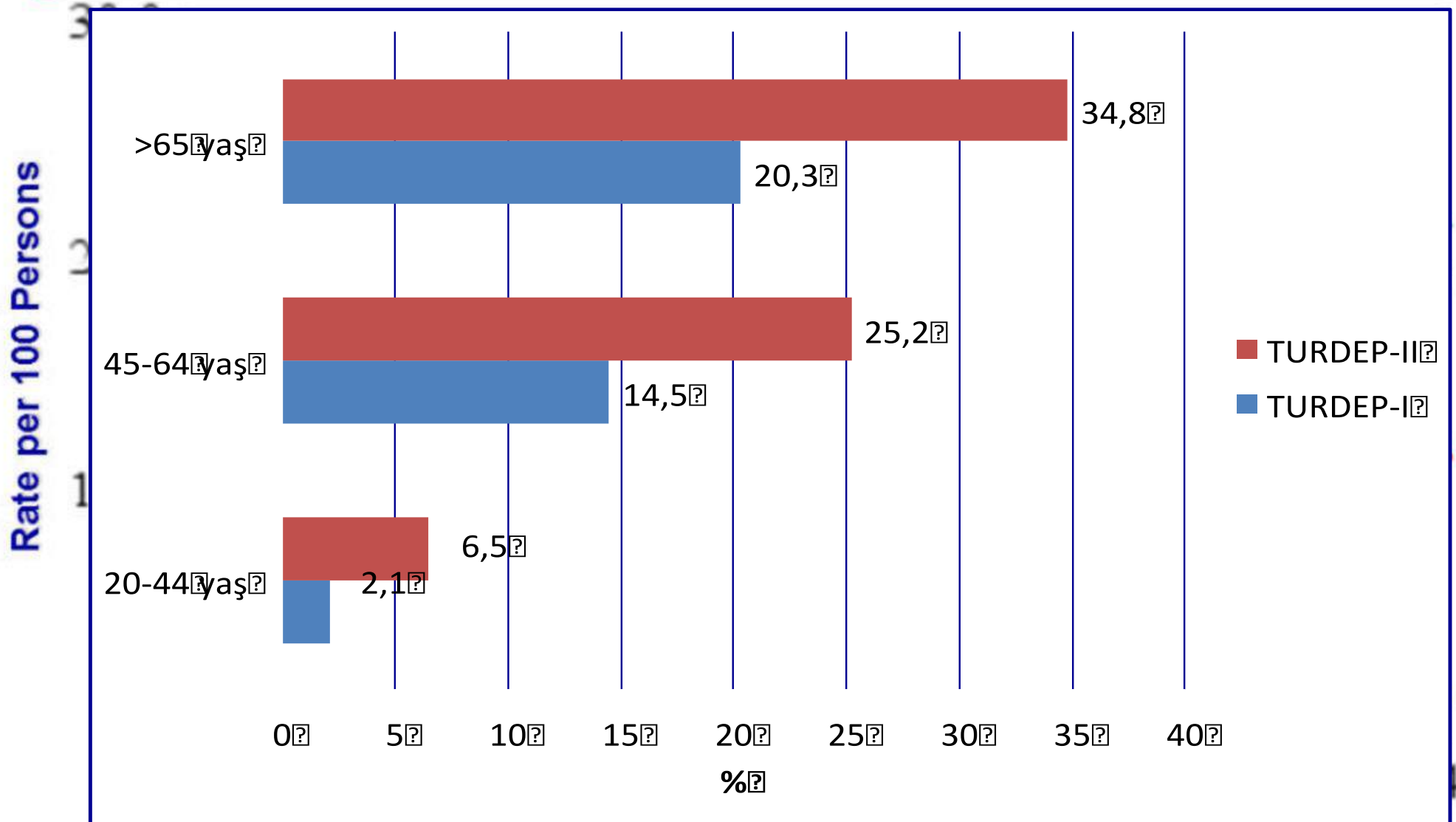
Toplumunda Diyabet: Prevalans ve Diyabetli Nüfus



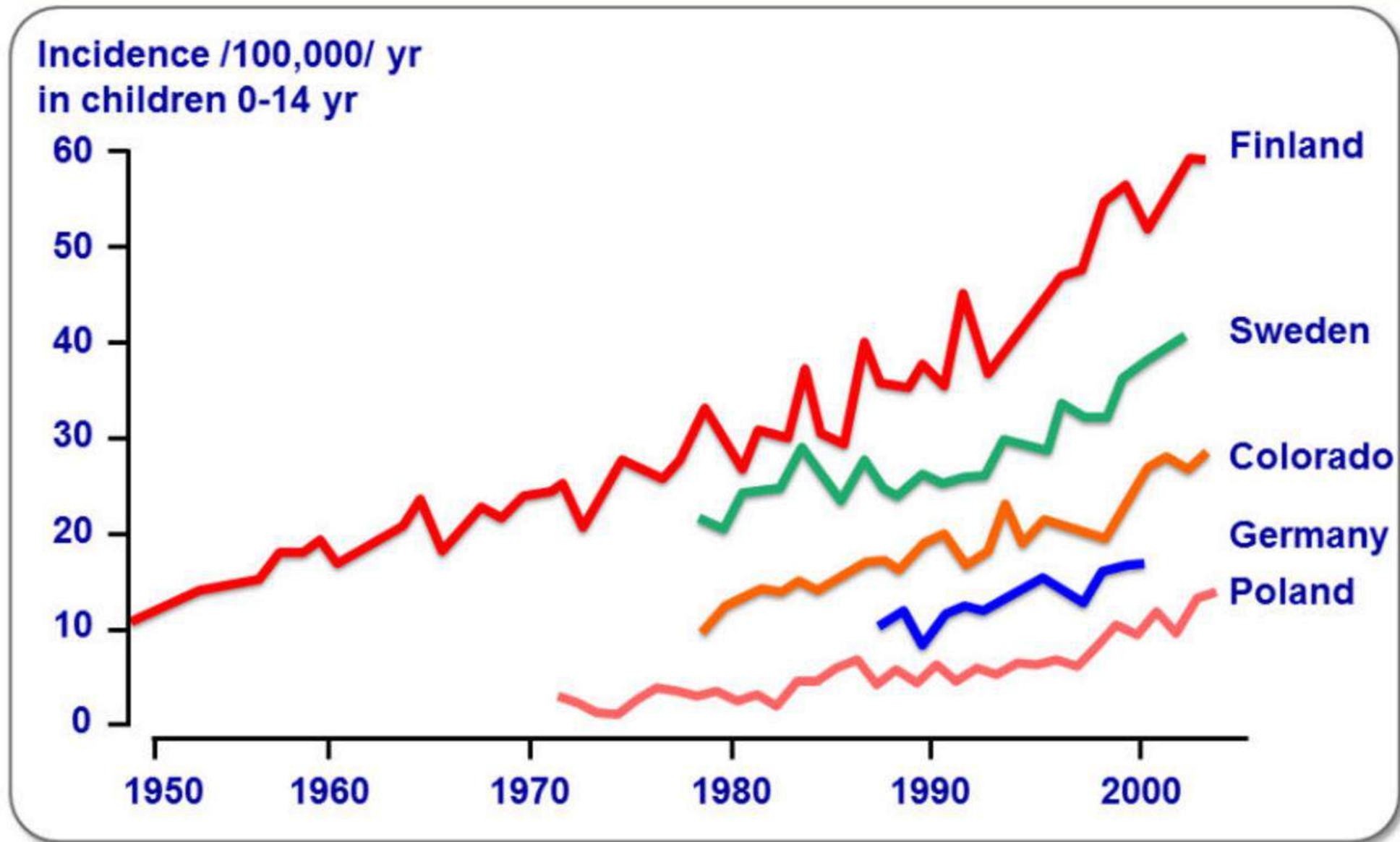
CDC's Division of Diabetes Translation. National Diabetes Surveillance System available at <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics> (ABD toplumu 1958-2013)

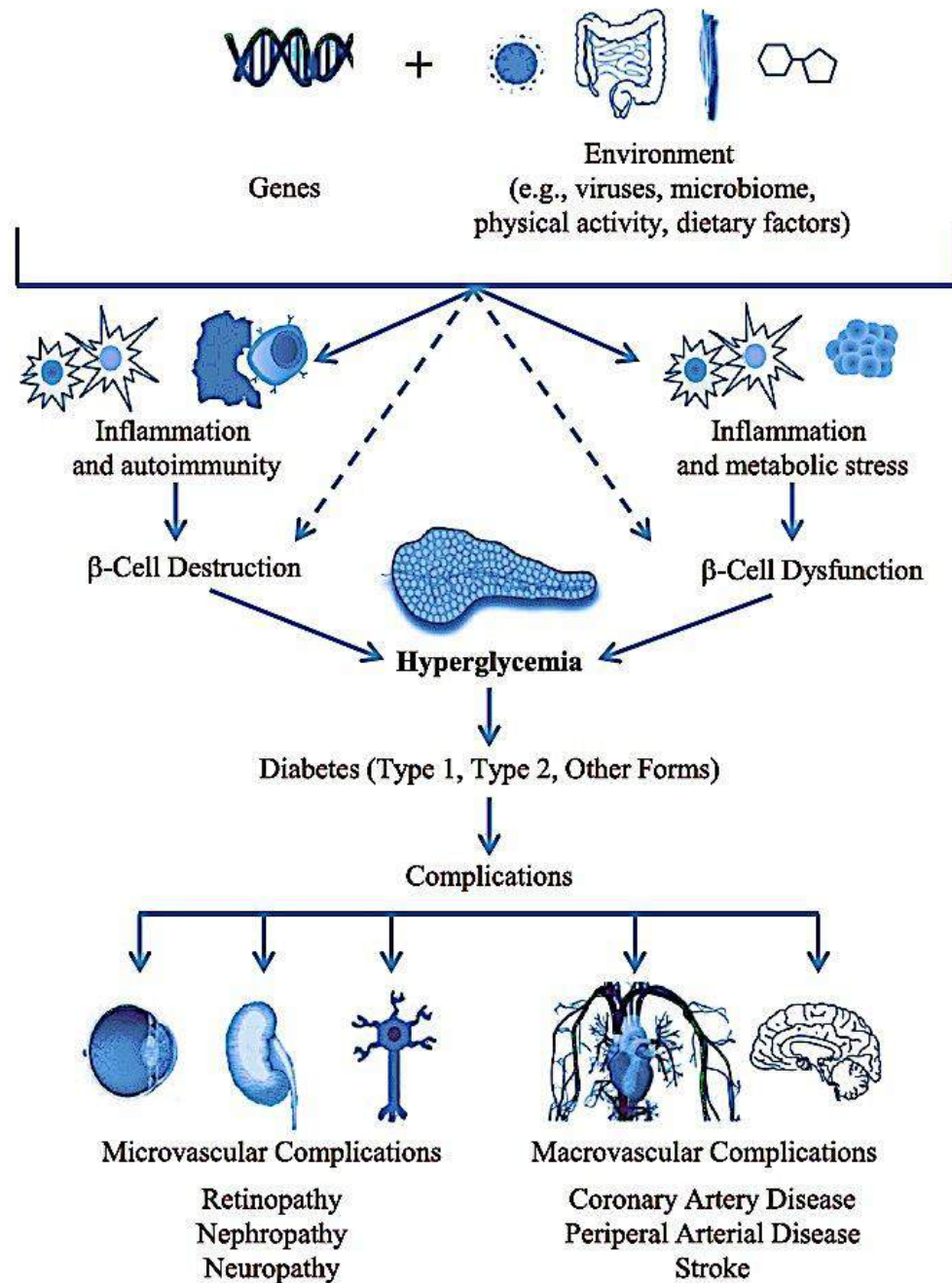


Diyabet Prevalansı Özellikle 65 Yaş ve Üzeri Toplumda Artıyor



Tip 1 Diyabet İnsidansı Yılda %3-5 Artıyor!...





Skyler J, et al. ADA, EASD, JDRF, AACE Symposium: Differentiation of Diabetes by Patho-physiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* 2017;66:241-55.

Figure 1—Genetic and environmental risk factors impact inflammation, autoimmunity, and metabolic stress. These states affect β -cell mass and/or function such that insulin levels are eventually unable to respond sufficiently to insulin demands, leading to hyperglycemia levels sufficient to diagnose diabetes. In some cases, genetic and environmental risk factors and gene–environment interactions can directly impact β -cell mass and/or function. Regardless of the pathophysiology of diabetes, chronic high blood glucose levels are associated with microvascular and macrovascular complications that increase morbidity and mortality for people with diabetes. This model positions β -cell destruction and/or dysfunction as the necessary common factor to all forms of diabetes.

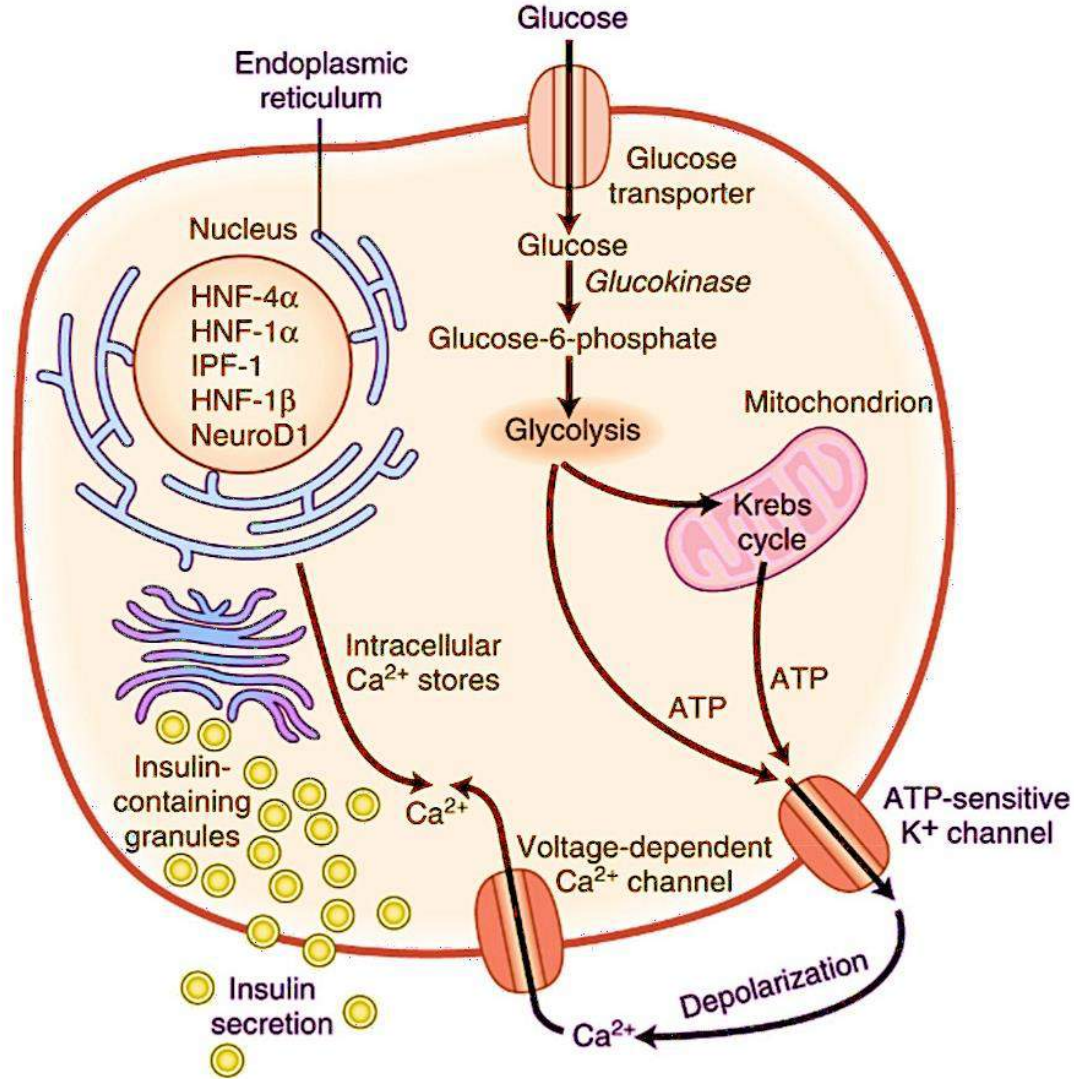
Çevresel Faktörler

- *Obezite*: T2DM gelişmesi için önemli, T1DM gelişiminde de hızlandırıcı
- *Diyetsel faktörler*: Adacık inflamasyonu ve beta hücre hasarını hızlandırabilir.
- *Endokrin bozucular ve diğer çevre kirleticiler* metabolizma ve immunitiyi etkileyebilir.
- *Otoimmünite (primer ya da sekonder)*: Çevresel tetikleyiciler (diyet, infeksiyon vb) ile birlikte, otoimmünitenin bazı T2DM alt tiplerinin (LADA, insülin eksikliği olan diyabet vb) gelişiminde rolü olabilir.
- *Barsak mikrobiyom kompozisyonu*: T1DM, T2DM ve obezite gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

Kalıtılma (*Hereditability: h^2*)

- Kardeşlerin relatif riski olarak tanımlanır.
- Tip 1 diyabet: 15
- Tip 2 diyabet: 3
- MODY: 50
- Ailede diyabetli sayısı arttıkça kalıtılma riski de artar.

Pankreas β -hücrelerinde MODY'den Sorumlu Proteinler



SEARCH: DM <20 yaş, Anti-GAD/IA-2 (-) ve Açlık/stimüle C-peptid >0.8 ng/mL olan 586 olgudan 47 (%8)'sinde MODY (%55 HNF1A, %14.9 HNF4A, ve %29.8 GCK)

Tip1 Diyabetin Doğal Gelişim Süreci Heterojendir

- Genetik
- Yaş
- Adacık otoantikorları (tipi: ICA, Anti-GAD, IAA, IA-2, IA-2 β , Anti-ZnT8, epitopik özellikleri ve sayısı)
- Cinsiyet
- Çevresel tetikleyici faktörler

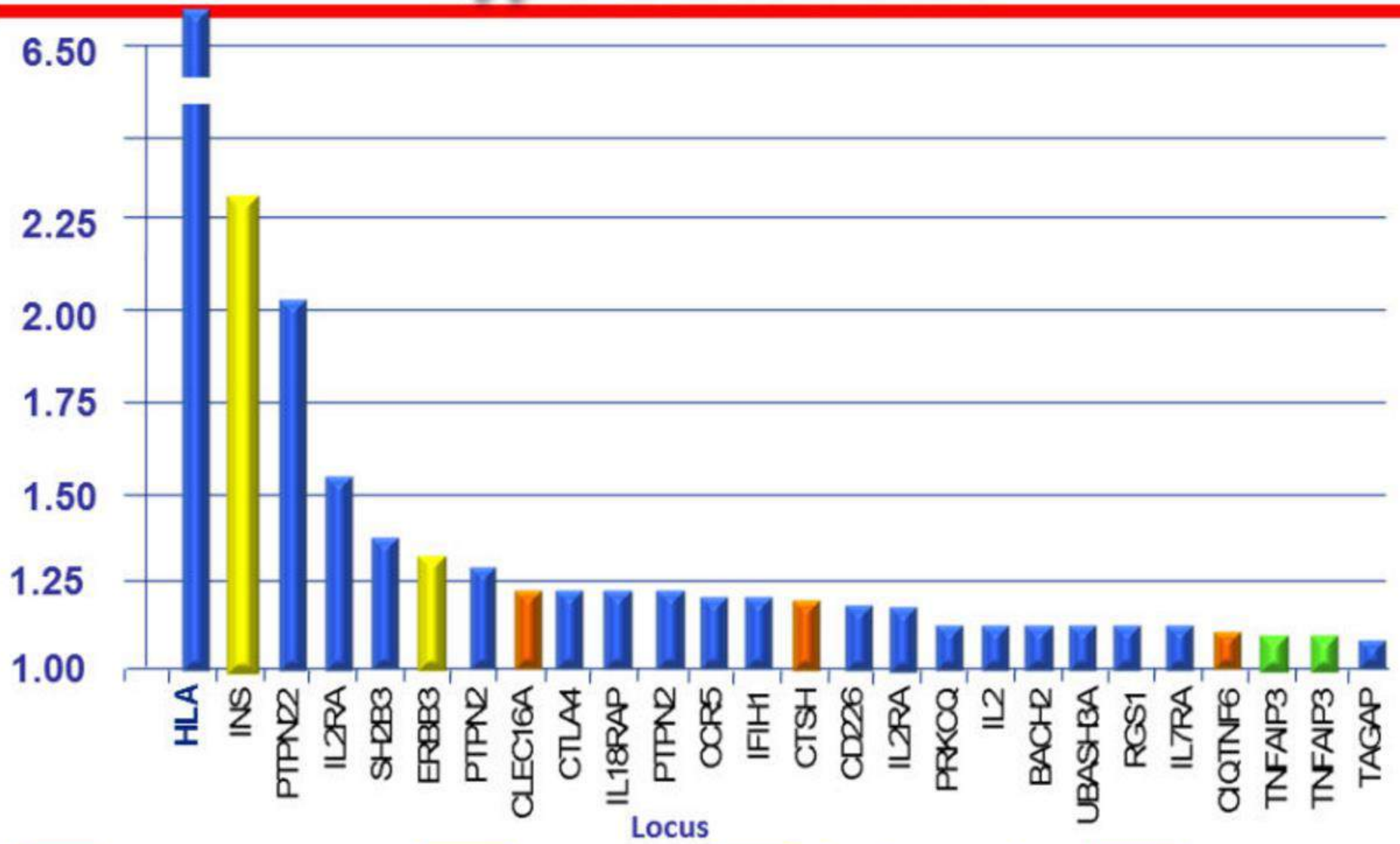
Genetik ve Tip 1 Diyabet

- T1DM hastalarının %85-90'ında ailede diyabet yok.
- Olguların %10-15'inde ailede diyabet var.
- Bazı ailelerde birinci derece akrabalarda birden fazla T1DM var (mütlepleks aileler)

AİLEDE DİYABET: YAŞAM BOYU DİYABET RİSKİ

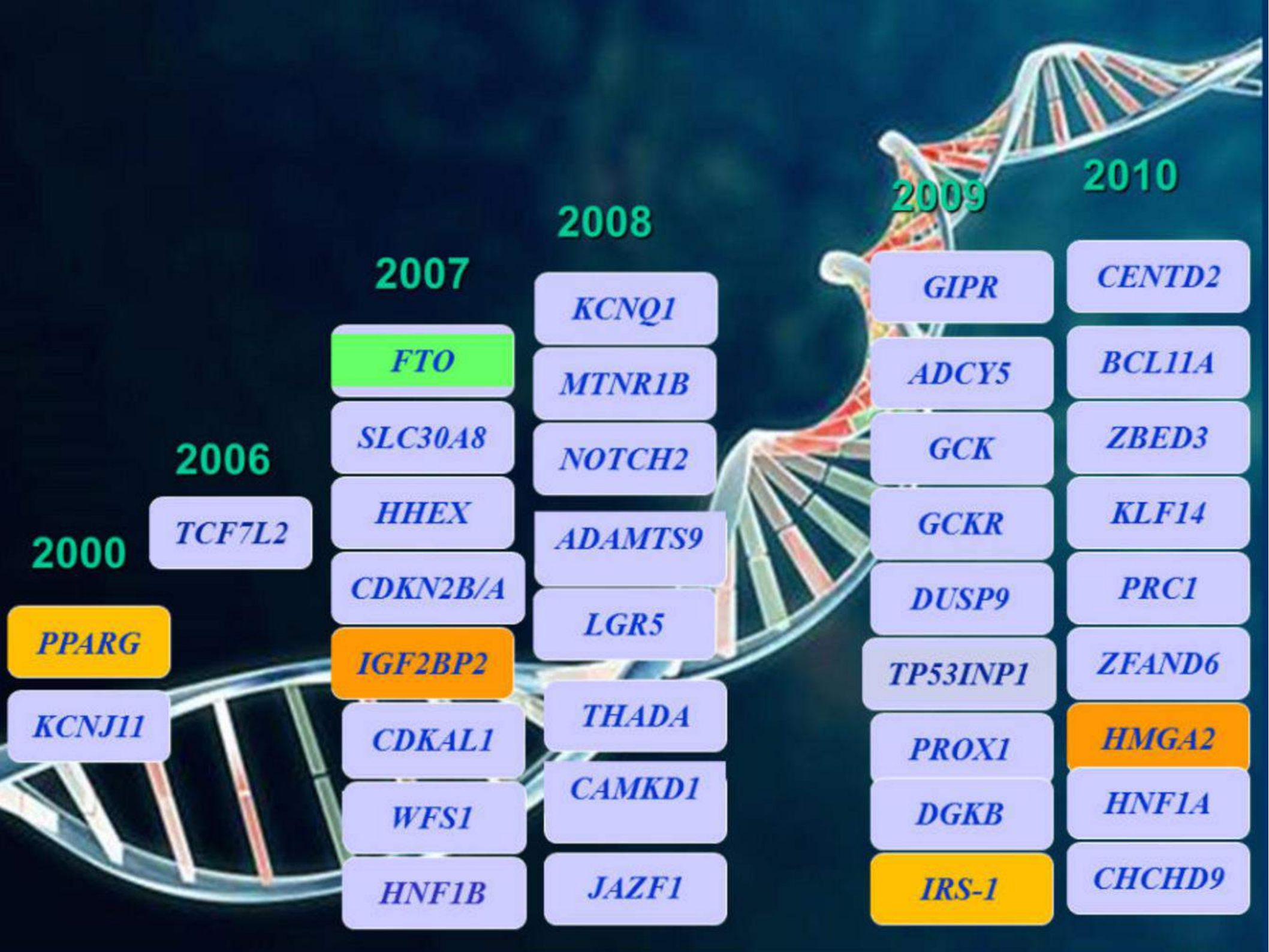
Akraba	Oran (%)
Monozigot ikizler	30-50 (bazı çalışmalarda 70)
Kardeşler	≈ 6 (1-20)
T1DM'li baba çocuğu	6-9
T1DM'li anne çocuğu	1-4
T1DM'li çocuğun ebeyeni	3
Genel toplum	0.4

Tip 1 Diyabette Genom İlişkileri

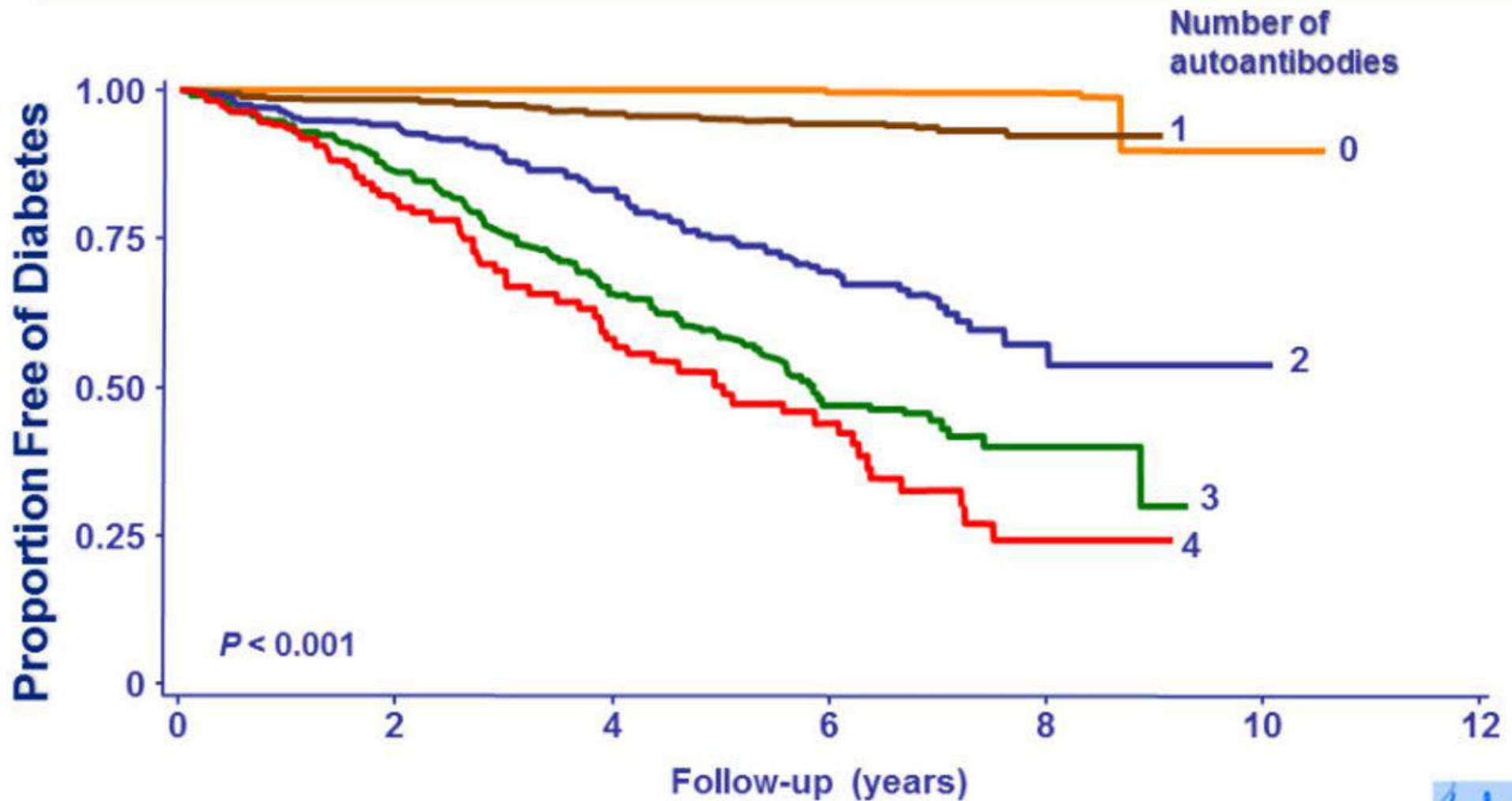


Genetik ve Tip 2 Diyabet

- Ebeveynlerden 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 ???)



Otoantikör Sayısı Arttıkça T1DM İnsidansı Yükselir (DPT-1)

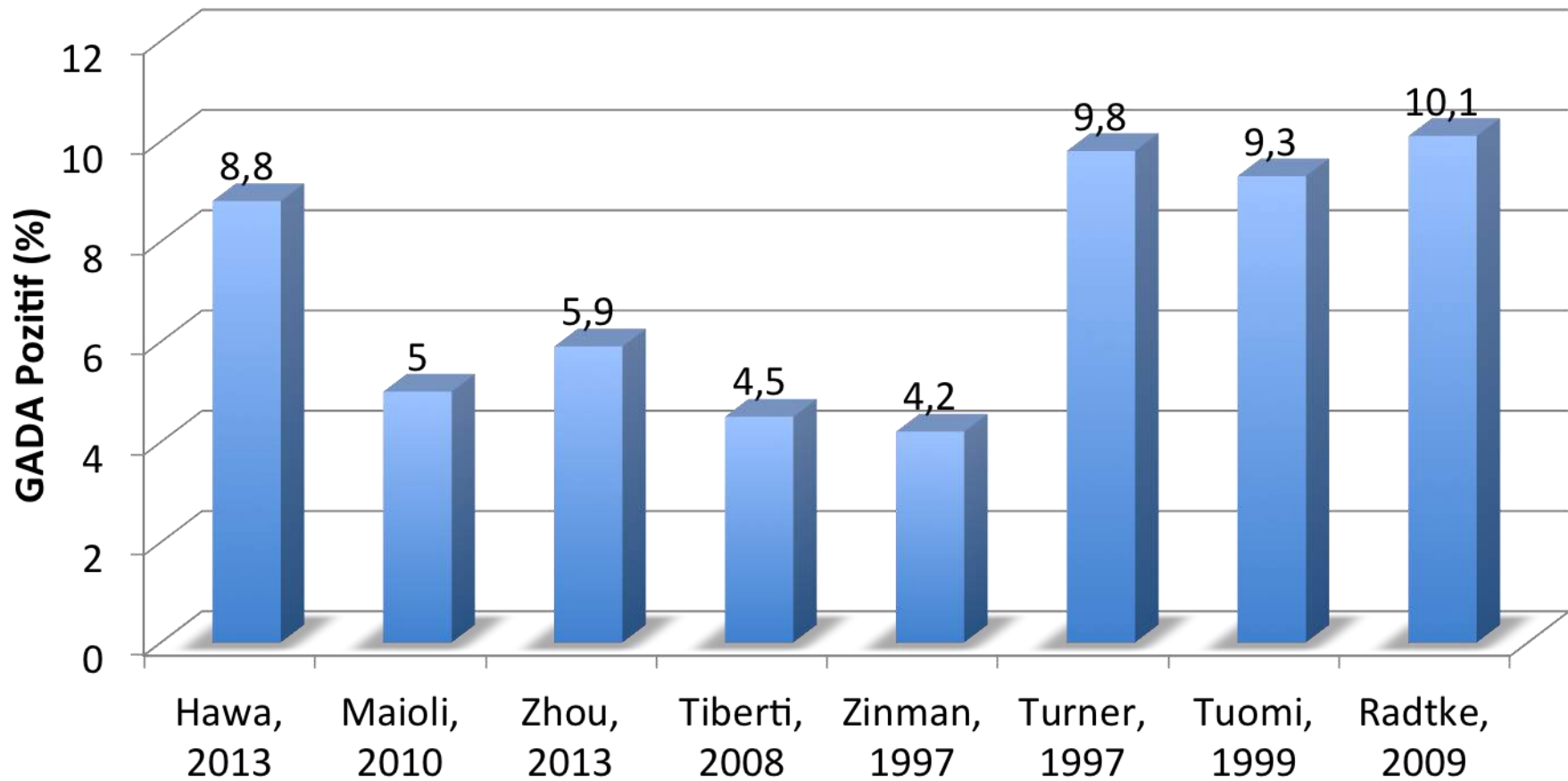


Numbers 1–4 are number of autoantibodies at screening.

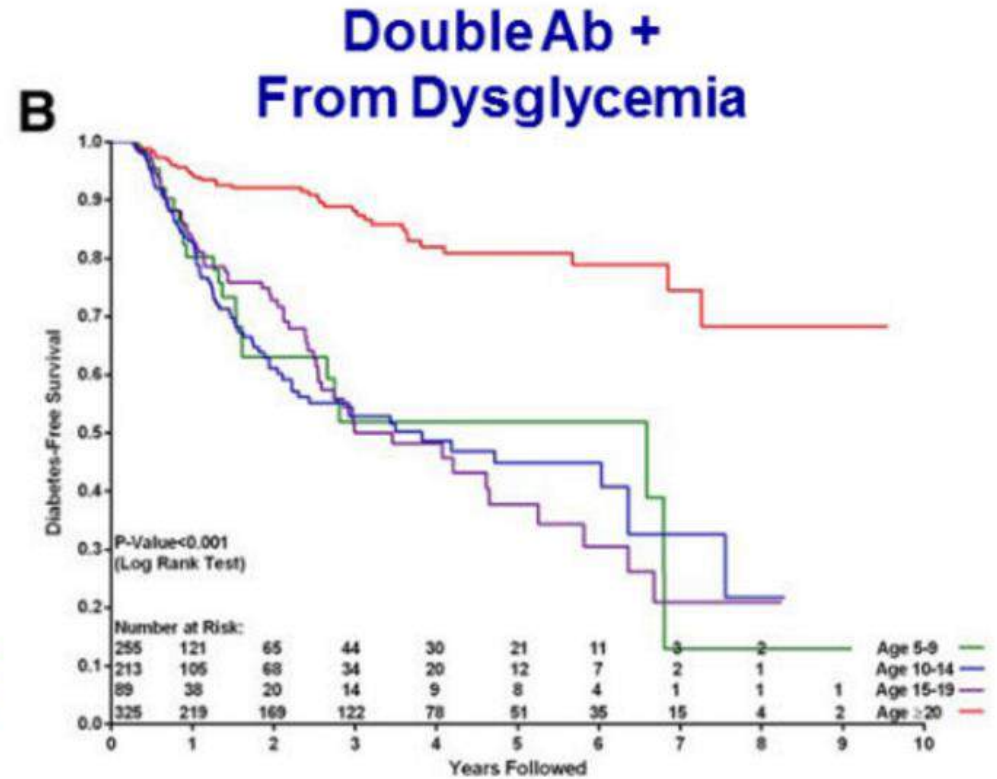
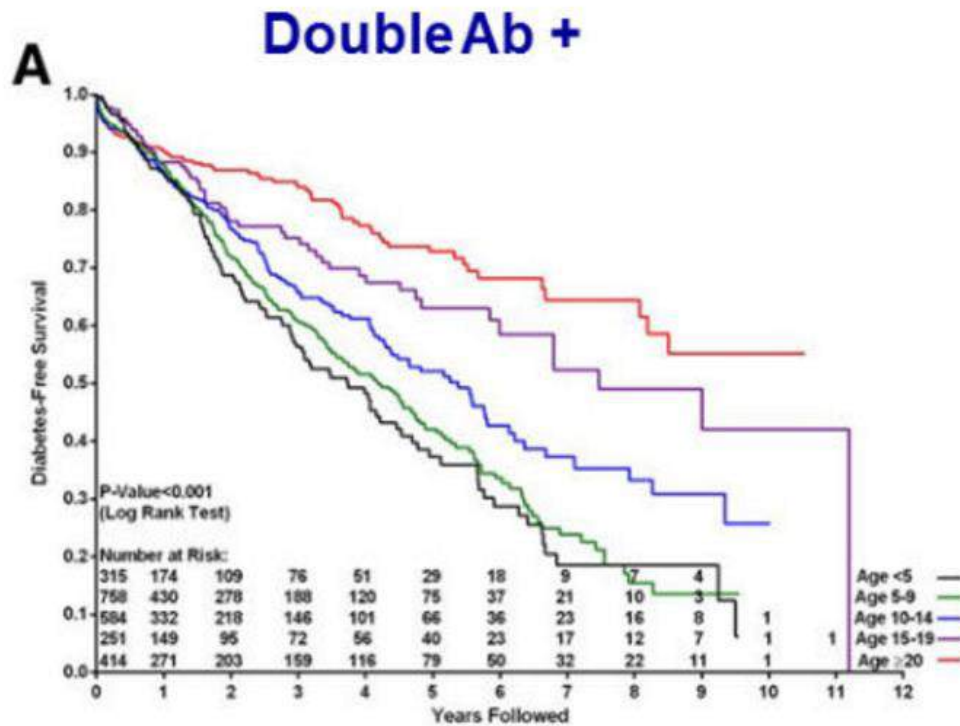
Curves indicate occurrence of type 1 diabetes over follow-up (n = 29,035). DPT-1 = Diabetes Prevention Trial–Type 1



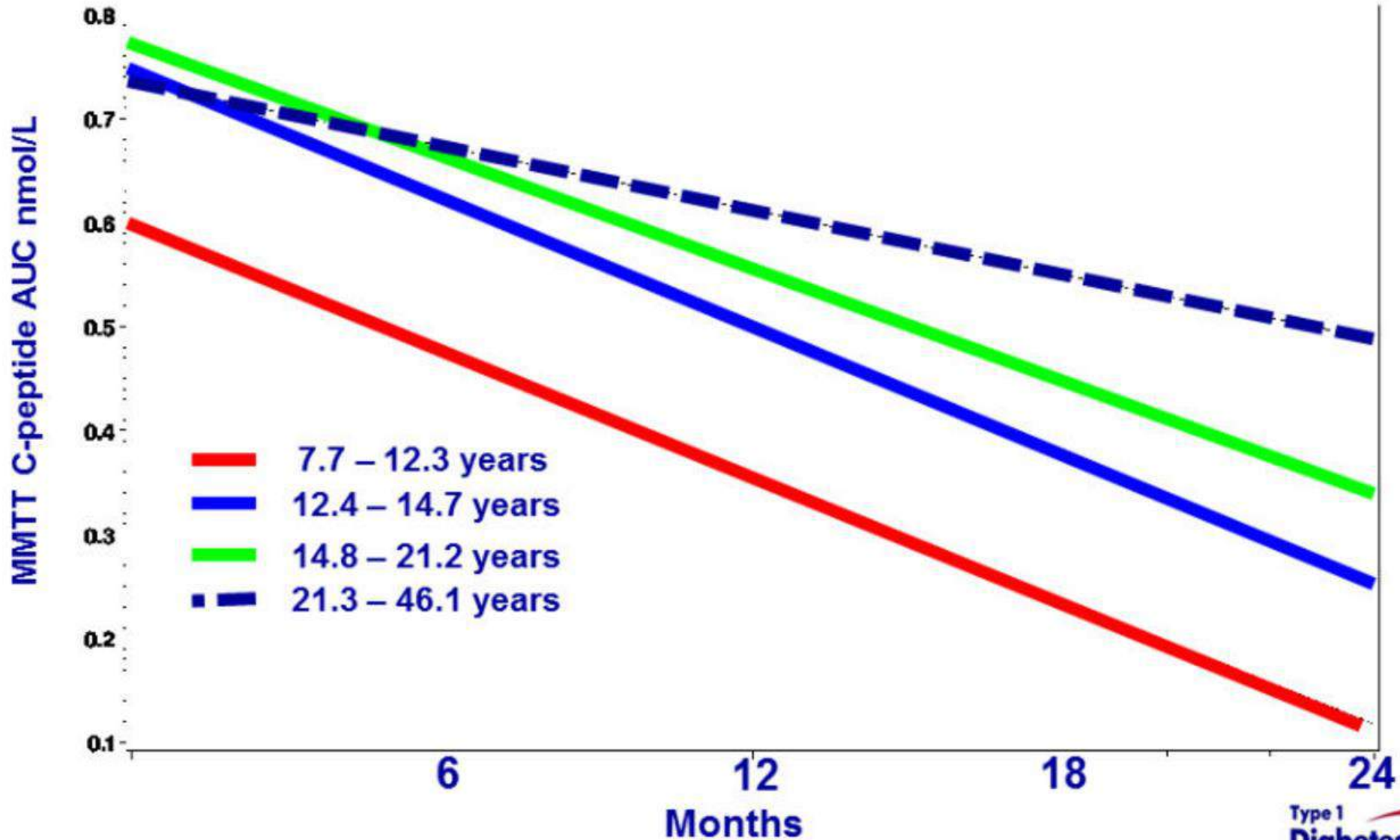
Tip 2 Diyabet Tanısı Almış Hastalarda GADA Prevalansı



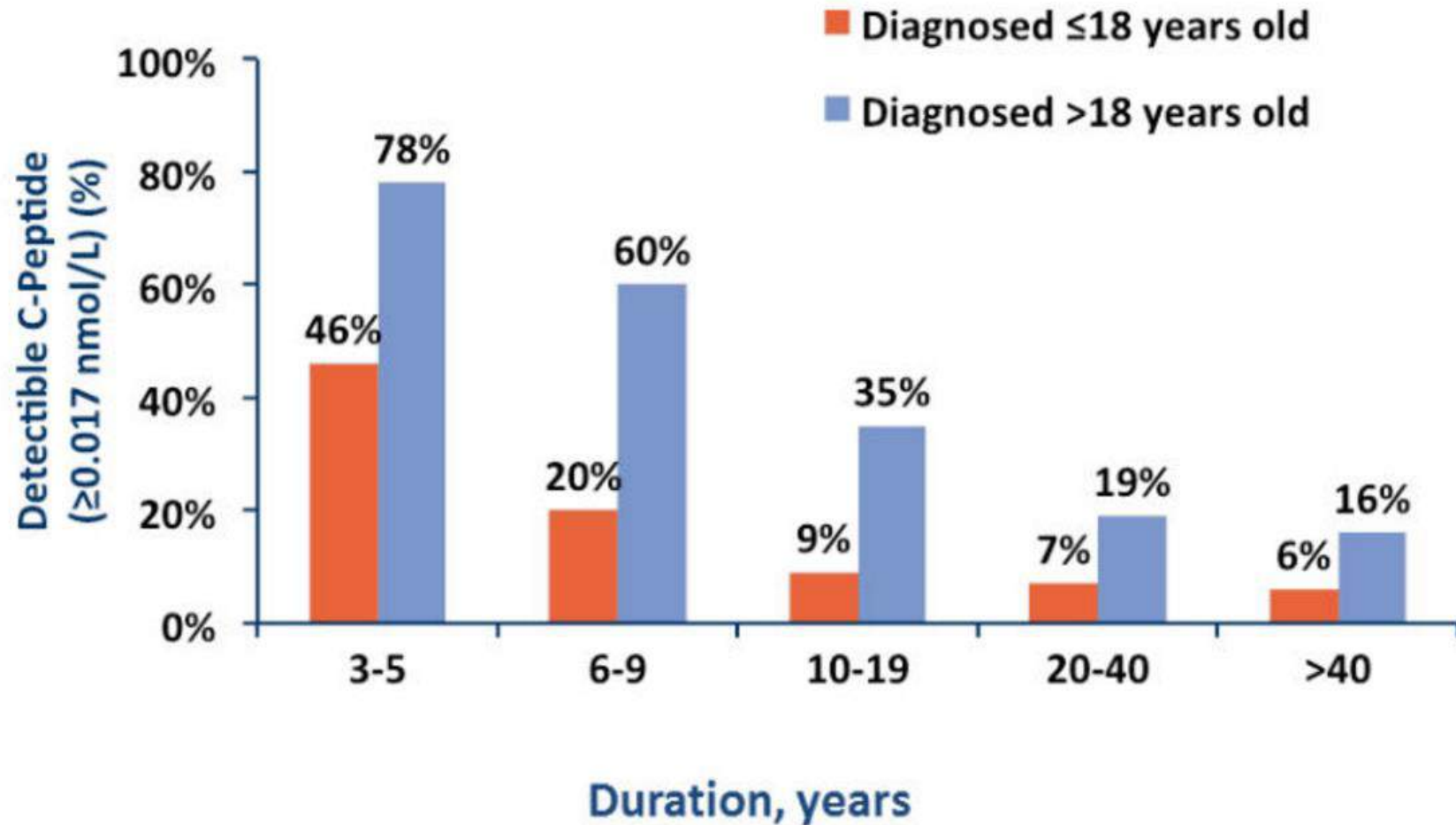
Antikor Pozitif Akrabalarda Diyabete İlerleme Riski Yaş ile Ters Orantılı Olarak Yükselir (TrialNet Pathway to Prevention Study)



Yaş Çeyreklerine göre 'AUC C-peptid' Düşme Hızı: Yaş Küçüldükçe Beta Hücre Rezervi Çabuk Tükenir



Tip 1 Diyabet Tanısından sonra Yaş ve C-peptid İlişkisi



Tip 1 Diyabette Çevresel Faktörler

- Enteroviral infeksiyon
- Diğer viruslar
- Bakteriler
- Süt çocuğunun beslenmesi
- Anne sütü ilr yetersiz beslenme
- Diğer çevresel “toksinler”
- Patojenlere maruziyetin olmaması - “hijyen hipotezi”

Araştırma Gereksinimleri-1

- Çevresel faktörler (enfeksiyon, beslenme, ektopik yağ birikimi, toplumda şeker tüketiminin kısıtlanması, fiziksel aktivite)
- T1DM insidansı neden artıyor? bölgesel farklar?
- T1DM alt grupları (LADA, hibrid DM)?
- T1DM'de β -hc rezervinin azalma hızını neler belirliyor?
- T2DM prevalansı neden artıyor? bölgesel, etnik farklar?
- Gençlerde T2DM? yaşlılıkta neler oluyor? düşük SES, gelişmekte olan ülkeler?
- T2DM'de insülin sekresyonu neden azalıyor?
- PreDM'yi taramak ve tedavi etmek gerekir mi? (randomize-kontrollü çalışma?)

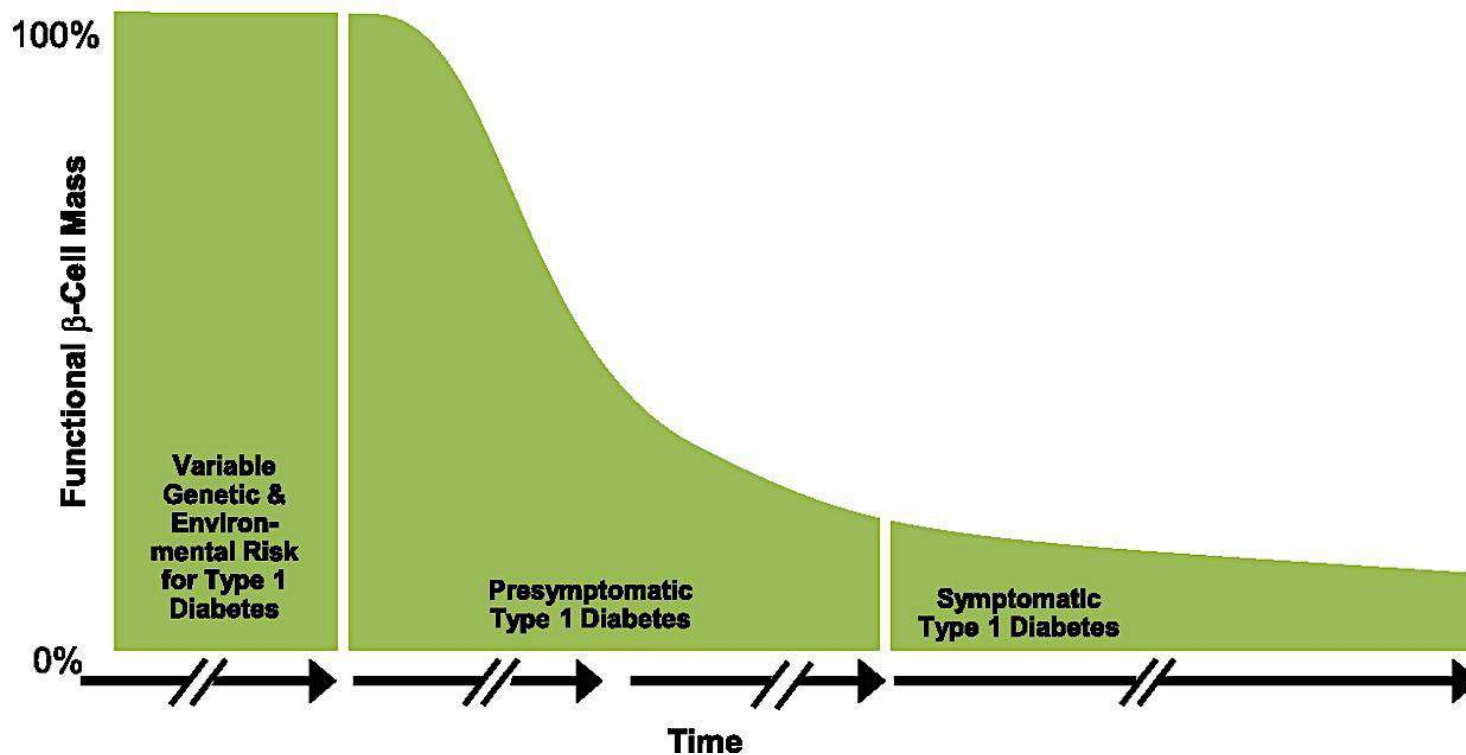
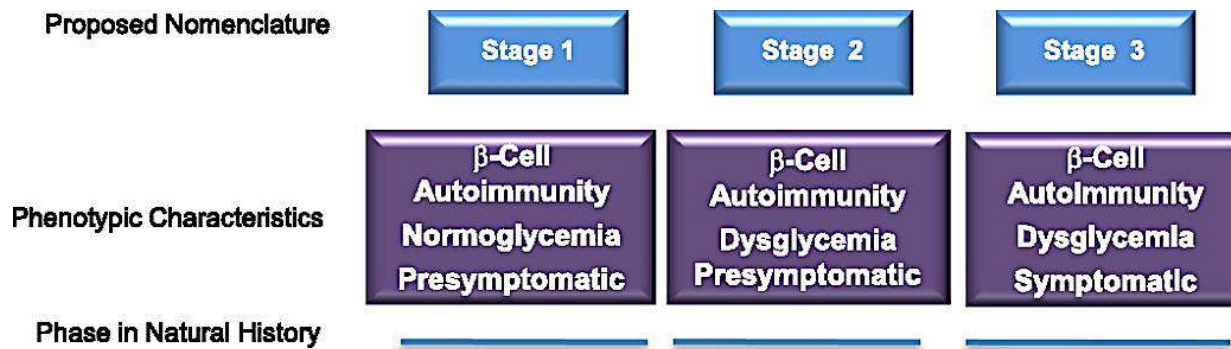
Araştırma Gereksinimleri-2

- T1DM'de genetik ve çevresel faktörler β -hc spesifik immun yanıtları nasıl etkiliyor?
- Tetikleyiciden başlayarak antijenik yanıtlar, tedavi ajanı geliştirilmesine yön verebilir mi?
- β -hc otoimmunitesini belirleyecek duyarlı, özgül ve ucuz yöntem geliştirilebilir mi?
- Prognozu belirleyecek biyobelirteçler, görüntüleme yöntemi?
- Tek otoantikör varsa T1DM'ye ilerleme?
- Klinik fenotip, genotip, immun yanıtları izleyeceğimiz kohortlar?
- T1DM evreleri nasıl ilerler?, immunoterapi yanıtları?
- IR, β -hc disfonksiyonunu nasıl etkiler?
- T1DM ve T2DM patogenezi ortak mı? (bazı olgularda hem IR hem de β -hc disfonksiyonunu olması)

Araştırma Gereksinimleri-3

- İR'nin komplikasyon gelişimine katkısı?
- Niye bazı T1DM olgularında DNfp geliyor? (genetik, metabolomikler, hipoksi, diğer komplikasyonlar, tedaviler)
- Albuminüri sürekli bir belirteç mi? T1DM ve T2DM'de DNfp patogenezi aynı mı?
- T1DM ve T2DM'de AS: Agresif glukoz kontrolü ve komplikasyonlar? (randomize-kontrollü klinik çalışma)
- T2DM'de lipid hedefleri, tedavi?
- Bireye spesifik hedefler, (yaşlı, düşkün, KVO, KBY hastalar)
- Tedavide öncelikler? (kilo kaybettirici ilaçlar, bariyatrik cerrahi, obst uyku-apne sendr tedavisi)

Tip 1 Diyabetin Erken Evreleri

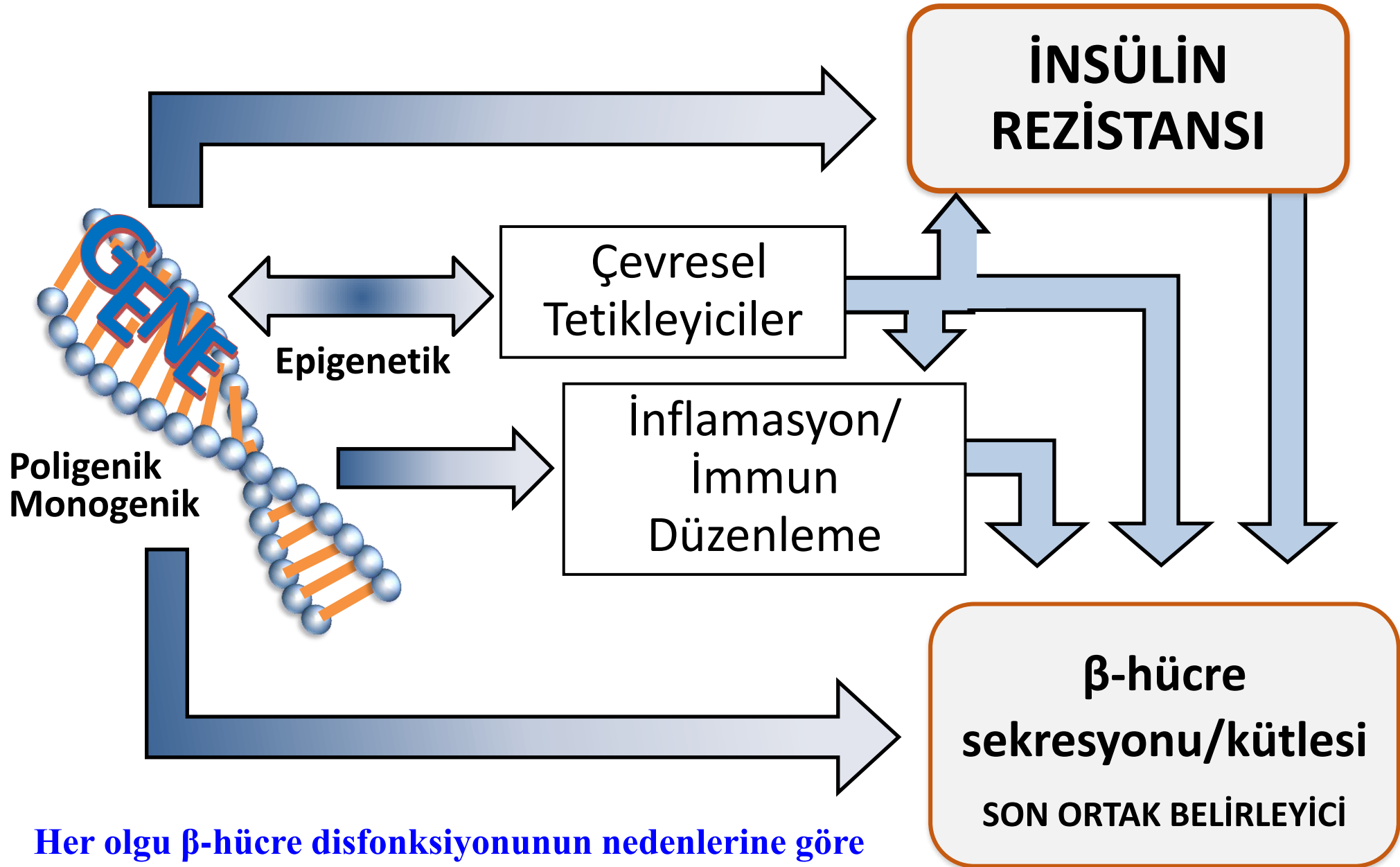


Tip 1 Diyabette Evreleme

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Fenotipik özellikler	<ul style="list-style-type: none">• Otoimmünite• Normoglisemi• Presemptomatik	<ul style="list-style-type: none">• Otoimmünite• Disglisemi• Presemptomatik	<ul style="list-style-type: none">• Yeni başlangıçlı• Hiperglisemi• Semptomatik
Tanı kriterleri	<ul style="list-style-type: none">• Çoklu otoantikor• Normal glukoz toleransı	<ul style="list-style-type: none">• Çoklu otoantikor• Disglisemi✓ IFG (APG 100-125 mg/dL) ve/veya✓ IGT (2.stPG 140-199 mg/dL) ve/veya✓ YRG (A1C %5.7-6.4 veya A1C'de %10 artış)	<ul style="list-style-type: none">• Klinik semptomlar• Standart kriterlere göre tanı alan diyabet

β -hücre Merkezli Diyabet Sınıflaması:

Sınıflama, Tanı, Korunma, Tedavi ve Araştırmalara Etkileri

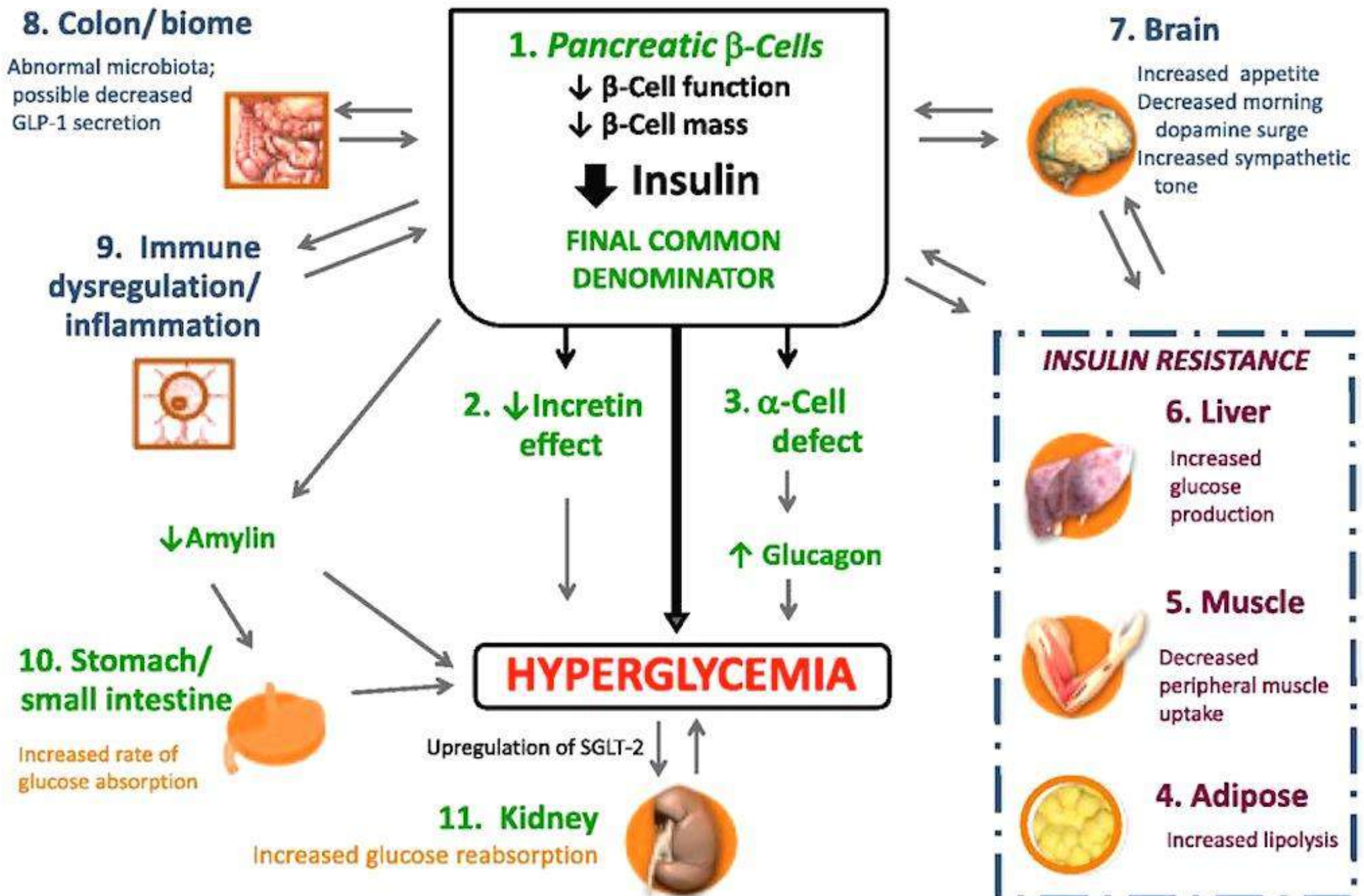


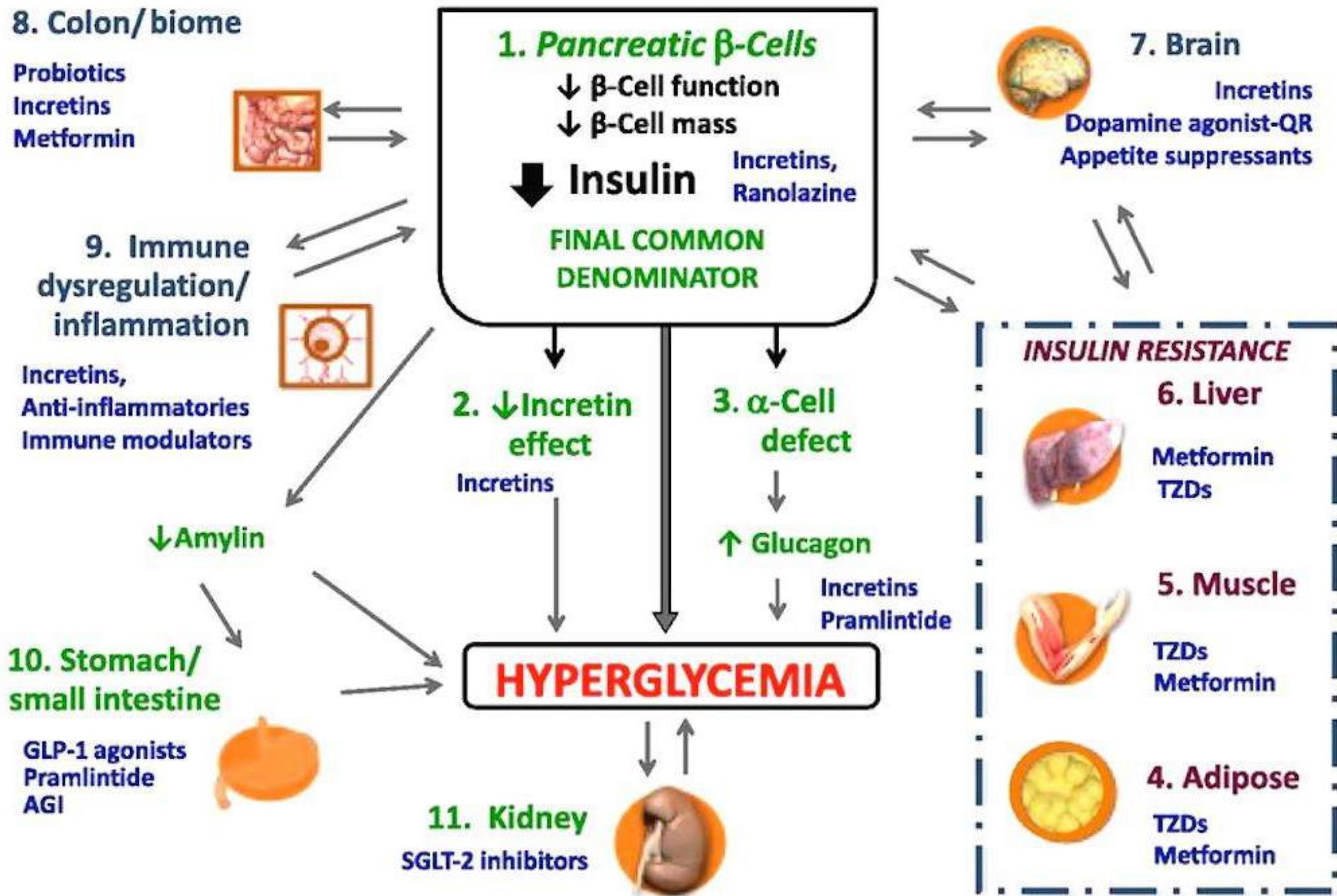
Her olgu β -hücre disfonksiyonunun nedenlerine göre sınıflanır.

A

β -Cell-Centric Construct: Egregious Eleven

The β -Cell is the FINAL COMMON DENOMINATOR of β -Cell Damage



B **β -Cell-Centric Construct: Egregious Eleven****Targeted Treatments for Mediating Pathways of Hyperglycemia**

Erişkinde Diyabet Sınıflaması

Diyabet alt tipi	Erişkin Yaşta Başlayan Otoimmün Diyabet			Tip 2 Diyabet
	Tip 1 Diyabet	Erişkinde Latent Otoimmün Diyabet	Otoimmün Antikor Negatif Diyabet	
Otoantikorlar	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
Adacık-reaktif T hücreleri	Var	Var	Var	Yok
Tanıda insülin gereksinimi	Var	Yok	Yok	Değişken

Erişkinde Diyabet Sınıflaması¹

	Otoimmün Diyabet			Non-otoimmün Diyabet
	T1DM	T1DM/LADA ²	T2DM ³ (otoimmün T hc reaktivitesi)	T2DM
Sıklık	%2.5	%8	%0-40	%50-90
Otoantikörler	+++	++	-	-
T-hc reaktivitesi	++	+	+	-
Başlangıçta insülin tedavisi	Evet	Evet/Hayır	Hayır	Hayır

T1DM: Tip 1 diabetes mellitus, T2DM: Tip 2 diabetes mellitus, LADA: Latent autoimmune diabetes of adult (erişkinin latent otoimmün diyabeti), T hc: T hücresi.

¹Leslie RD et al. Diabetologia 2016;59:13-20; ²Hawa MI et al. Diabetes Care 2013;36:908–13; ³Brooks-Worrell BM et al. Diabetes Care 2011;34:168–73.

