

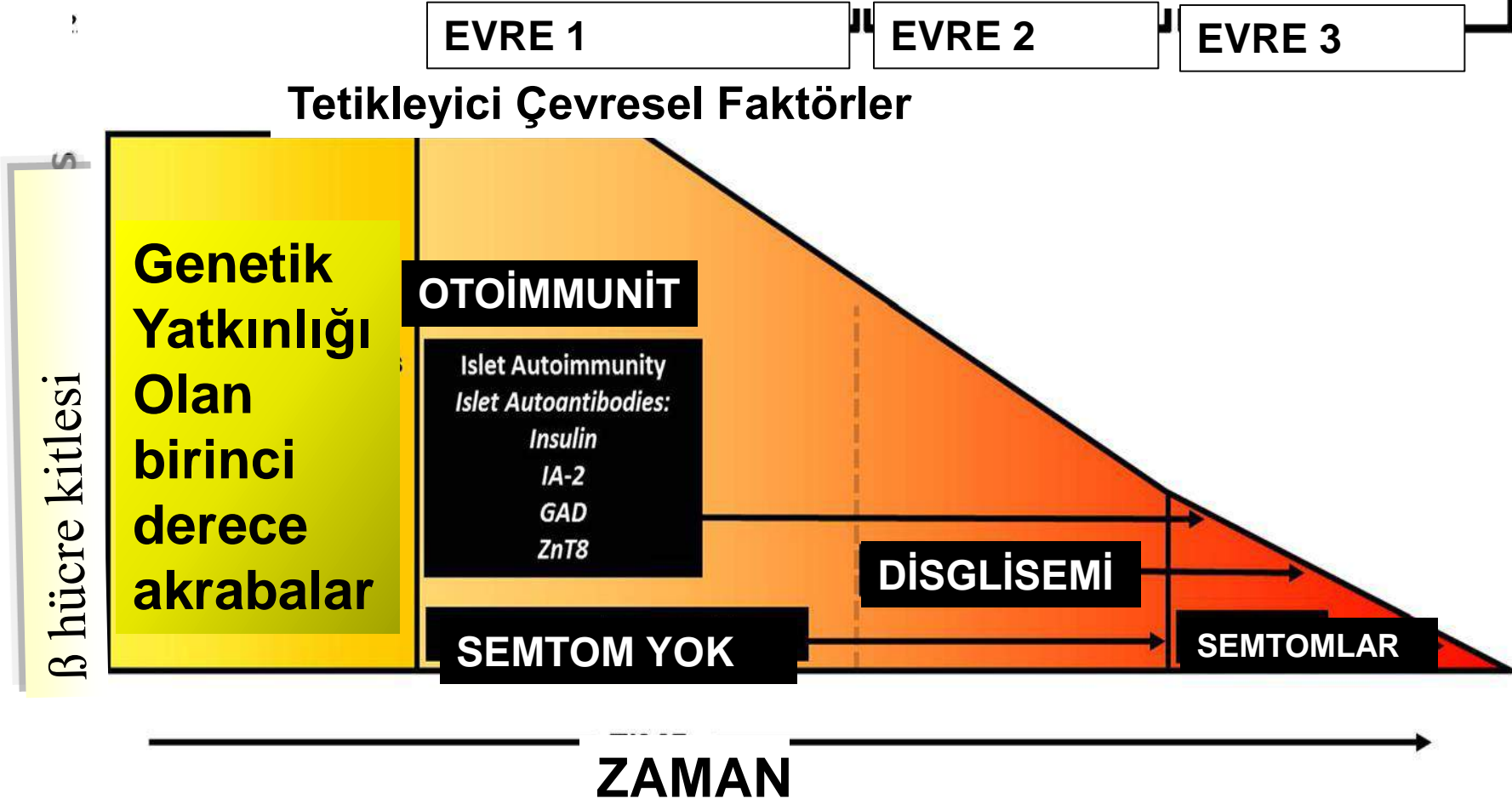
Tip 1 Diyabetin Önlenmesinde Yapılanlar ve Beklentiler



Prof.Dr. R veyde Bundak
Girne  niversitesi
ve

İ. . İstanbul Tıp Fakültesi
 ocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
Pediyatrik Endokrin BD





Eisenbarth G M. N Engl J Med 1986
Kawasaki E. J Diabetes Investig. 2016

Önleme Çalışmalarını Ne Zaman Yapalım

BİRİNCİL

İKİNCİL

ÖNLEME

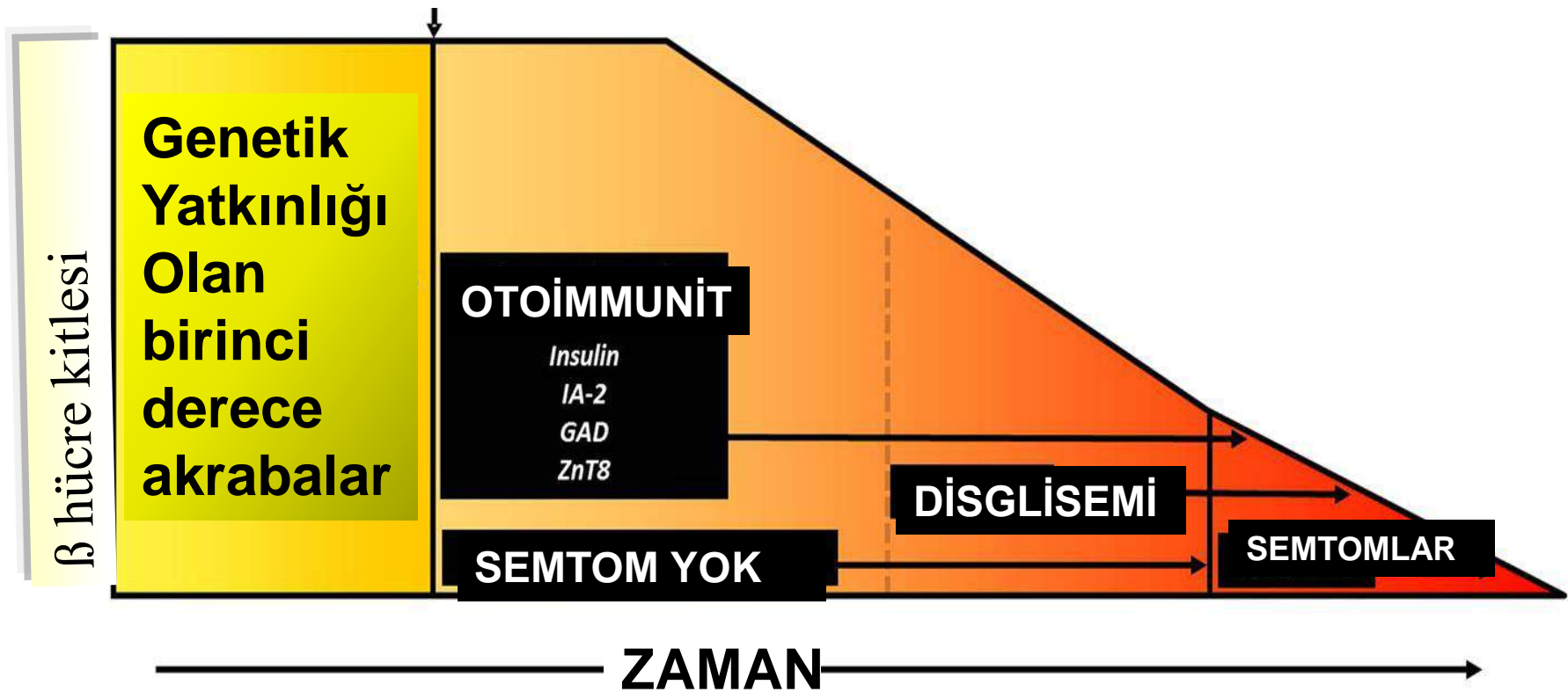
ÜÇÜNCÜL

EVRE 1

EVRE 2

EVRE 3

Tetikleyici Çevresel Faktörler



Eisenbarth G M. N Engl J Med 1986
Kawasaki E. J Diabetes Investig. 2016

Tip 1 Diyabet ve Önleme Yaklaşımı

- **Birincil önleme :**

Risk gruplarının tanımlanması,
otoimmunitiyi tetikleyici çevresel
faktörlerin engellenmesi

- **İkincil önleme :**

Otoimmünite gelişmiş kişilerde diyabetin
engellenmesi

- **Üçüncül önleme:**

Diyabet gelişmiş kişilerde beta hücre
kapasitesini koruma

BİRİNCİL ÖNLEME ÇALIŞMALARI

Birincil Önleme Çalışmaları

BİRİNCİL

İKİNCİL

ÖNLEME

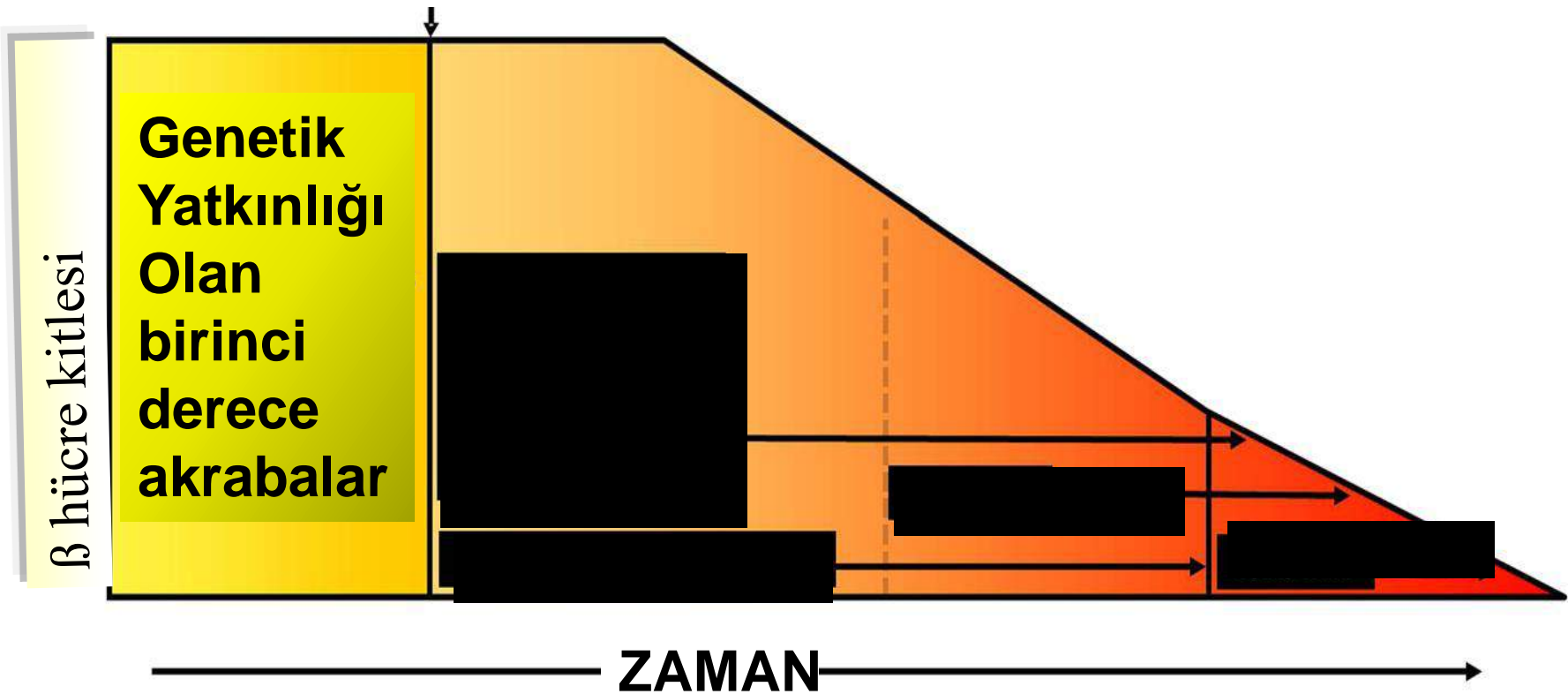
ÜÇÜNCÜL

EVRE 1

EVRE 2

EVRE 3

Tetikleyici Çevresel Faktörler



Eisenbarth G M. N Engl J Med 1986
Kawasaki E. J Diabetes Investig. 2016

Birincil Önleme Çalışmaları

- Antijene spesifik olmayan bu çalışmalar 1990'lı yıllarda başladı
- Tip 1 DM lu yakınları olan yüksek riskli yenidoğanlarda yabancı proteinler ve gluten ile temasın engellenmesi gibi daha çok beslenme düzenlenmesi ile ilgili
- Oral insulin uygulanarak tolerans geliştirilmesi

Birincil Önleme Çalışmaları

Beslenme Düzenlemesi

- TRIGR
- BABYDIET
- FINDIA
- TrialNet

Oral/İnhaler İnsulin kullanılan (Tolerans)

- Pre-POINT

TRIGR ÇALIŞMASI

(Knip M, et al, TRIGR JAMA. 2014.)

- 2002-2007, çalışma sonu 2013, 15 ülkede, HLA Gr.
- 1078 bebek yoğun hidrolize kazein içeren formula,
- 1081 geleneksel inek sütü bazlı formula
(%20 hidrolize kazein)
7 yıl izlem
- **Antikorlar:** ICA-IAA-IA-2-GAD

SONUÇ : Antikor gelişimi engellenemiyor.

En az 2 antikor pozitifliği;
Çalışma grubunda %13.4
Kontrol grupta %11.4

Çalışma Tip 1 Diyabet riskini saptamak için devam ediyor

BABYDIET

Hummel, S. DiabetesCare, 2011

- Tip 1 Diyabetlilerin yüksek riskli akrabalarında gluten alımının geciktirilmesi ile adacık otoimmüncesinin azaltılacağı amacı ile açık randomize kontrollü (BABYDIAB ve DAISY çalışmalarına dayanarak)
- 2 grup (6ay ve 1 yıl glutensiz)
- 3 yıl takip

• Sonuç

- %30 aile önerilenden erken veya geç glutene başlamış
- Bu durum; Açık beslenmeye dayalı önleme çalışmalarına uyumun iyi olmadığı sonucunu doğurmuş

**Sonuç başarısız
otoimmünite
engellenemiyor**

FINDIA

Vaarala O at al. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012

- Genetik eğilimi olan 1104 bebek, çift kör randomize çalışma, 6 ay :
- Anne sütü+ klasik formula
- Anne sütü+Whey protein hidrolize formula
- Anne sütü+sığır insülini içermeyen whey protein hidrolize formula
- 3 yıl takip

• Sonuç; Otoantikör pozitifliği

- % 6.3 klasik formula
- % 4.9 whey protein hidrolize formula
- % 2.6 whey protein hidrolize sığır insülini içermeyen

Sonuç: Bu bebeklerin diyabet geliştirme yönünden takibi

TrialNet -Nutritional Intervention to Prevent T1D (NIP)

Dokosaheksaenoik asit kullanımı

Chase HP et al. Pediatr Diabetes 2015

- Omega-3 poliansature yağ asitleri inflamatuvar cevabı düzenler
- Omega-3 yağ asitlerinin rölatif eksikliği artmış inflamatuvar reaksiyona dolayısıyla otoimmün hastalıklara neden olabilmektedir.
- 2 grup
 - 5 aydan küçük bebekler
 - 3.trimestirde hamileler

• Dokosaheksaenoik asit (DHA) verilmiş

- 3 yıl takip
 - Eritrositlerde DHA artışı
 - Periferik kanda inflamatuvar sitokin azalması gözlenmedi.

Sonuç başarısız

Geçmiş Birincil Önleme Çalışmalarından Çıkarılan Sonuçlar

- Birinci derece akrabalarda Birincil önleme çalışmaları ekonomiktir ve çok merkezli katılım mümkündür
- Kör olmayan-Açık önleme çalışmalarına uyum iyi olmuyor
- Birden fazla antikor için %10 genetik riski olan bebekler saptanabilir
- Önleme çalışmalarına uygun ailelerin katılım oranı %38- %97

Oral/İnhaler İnsulin Kullanımı

Pre-POINT Çalışması (2015;J Am Med Ass)

- Ağız mukozasını güvenilir ortamda immun sistemi uyaracak tolere edilebilir düzeyde antijen (oral insulin) vermek ve immun toleransı sağlamak
- Genetik riski olan çocuklara otoimmunitate gelişmeden önce otoantijen verilen ilk çalışma
- 3.5 yıl, Plasebo kontrollu-çift kör
- 2-7 yaş plasebo 10 olgu, oral insulin 25 olgu
- İnsulin, GAD65, IA-2 antikor negatif
- Yüksek risk genetiği (HLADR4-QB10302veya0304)

Oral/İnhaler İnsulin Kullanımı

Pre-POINT Çalışması

- Plasebo gr, 2.5 mg insulin ,7.5 mg insulin , 22.5 mg insulin ve 67.5 mg insulin
- 67,5 NOD farelerde diabet gelişmesini önleyen doza eşdeğerti

SONUÇ

- Hiçbir dozda hipoglisemi gelişmedi
- 67,5 mg insulin alan gurupta regülator T hücre ekspresyonu diğer guruplara göre daha özeldi
- Almanyada yüksek doz ile çalışma 2018 ocağında sonuç çıkacak

İKİNCİL ÖNLEME ÇALIŞMALARI

- Evre 1 :Antikor pozitif
- Evre 2 :Antikor pozitif +Metabolik değişiklikler - klinik bulgu yok

İkincil Önleme Çalışmaları

BİRİNCİL

İKİNCİL

ÖNLEME

ÜÇÜNCÜL

EVRE 1

EVRE 2

EVRE 3

Tetikleyici Çevresel Faktörler

β hücre kitlesi

- İnsülin
- GAD 65
- IA-2
- ZnT8
- Adacık hücre antikorları

*ICA (+) <20 JDF Ü

5-7 yılda % 40-60 risk

*Antikor çeşidi fazla

IAA+GADA+ICA =% 70 5 yılda

IVGTT ye ilk faz insulin yanıtı <1 p (45μU/mL) 5 yıl içinde%100

DISGLİSEMI

SEMTOM YOK

ZAMAN

NOD FARELERİ



İkincil Önleme Çalışmaları

- **Antijene Özgü Olmayan Tedaviler**
 - Antienflamatuvar tedaviler
(Sitokinler;anti-TNF α ,anti-interlökin-1v.b)
 - İmmun Modülatör tedaviler
(monoklonal anti-CD3 ,anti-CTLA-4 v.b)
- **Antijene Özgü tedaviler (Aşılama)**

Bu çalışmaların çoğu önce üçüncül önleme çalışması olarak kullanılmış

Tip1 Diyabeti Önlemede Farklı Mekanizmalar Hedefleniyor

Oral İnsülin
GAD-aşısı

Anti-CD3
Timoglobülin

Anti-CD20

Anti-TNF α

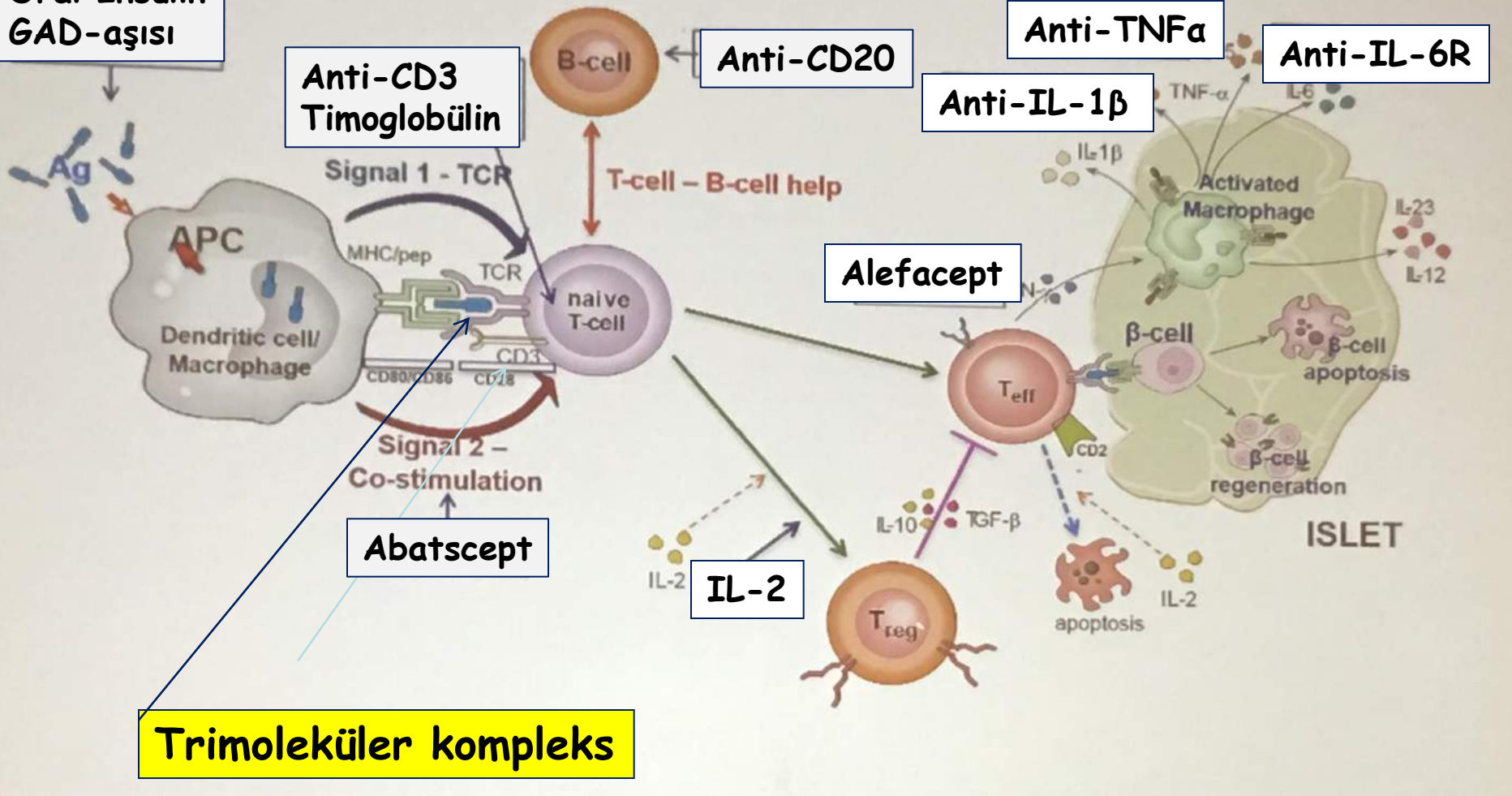
Anti-IL-6R

Anti-IL-1 β

Alefacept

Abatscept

Trimoleküler kompleks



Antienflamatuvar Tedaviler

- **Nikotin amid**
- **Monoklonal anti-TNF α antikoru**
- **Monoklonal anti-İL-1 antikoru**
- **Monoklonal anti-İL-6 antikoru**

Antienflamatuar alıřmalar

Çalışma-Yıl	İlaç		Değerlendirme
DENIS 1998	Nikotinamide		Etkinlik yok
ENDIT 2004	Nikotinamide		Etkinlik yok
TrialNet	anti-İL-1-β		Geçici etkinlik

İmmun Modölatör Tedaviler

- Hedef antijen'e karşı immün yanıtı azaltmak

İmmün Modülasyon Çalışmaları

Çalışma	İlaç	Sonuç	Değerlendirme
TrialNet Teplizumab	Anti CD3	Tip1 DM tanı	Geçici etki
TrialNet Abatacept	CTLA-4 Ig	Tip1 DM tanı	Geçici etki
TrialNet Riluximab	Anti-CD20	Tip1 DM tanı	Geçici etki

Antijene Özgü Tedaviler

- Hedef immün sisteme zarar vermeden otoreaktif T hücrelerini inaktive etmek,regulatuvar T hücrelerini artırarak tolerans geliştirmektir (Aşılama)
- İnsülin otoimmün sürecin başlamasında belirgin rol alan sıklıkla ilk ortaya çıkan antijen olduğundan ilk çalışmalar insülinle başlanmış daha sonra GAD65 vs.ile devam
- İnsulin Oral,Nazal, İV, SC gibi farklı yollar

Antijene Özgü Çalışmalar

Çalışma-Yıl	İlaç	Sonuç	Değerlendirme
DIAPREV-İT (EU)	Alum-GAD(Diamyd)	Tip DM tanı	Etkinlik yok
DIAPREV-İT (US)	Alum-GAD(Diamyd)	Tip DM tanı	Etkinlik yok
DPT-1 Parenteral Insulin 2002	İnsulin enjeksiyonu-IV	Tip DM tanı	Etkinlik yok
DPT-1 Oral Insulin 2005	Oral insulin	Tip DM tanı	Etkinlik yok
Belçika parenteral insulin 2009	Injected insulin	Tip DM tanı	Etkinlik yok
DIPP birth cohort 2008	Nasal insulin	Tip DM tanı	Etkinlik yok
DIPP sibling cohort 2008	Nasal insulin	Tip DM tanı	Etkinlik yok

ÜÇÜNCÜL ÖNLEME ÇALIŞMALARI

Üçüncül Önleme Çalışmalarını

BİRİNCİL

İKİNCİL

ÖNLEME

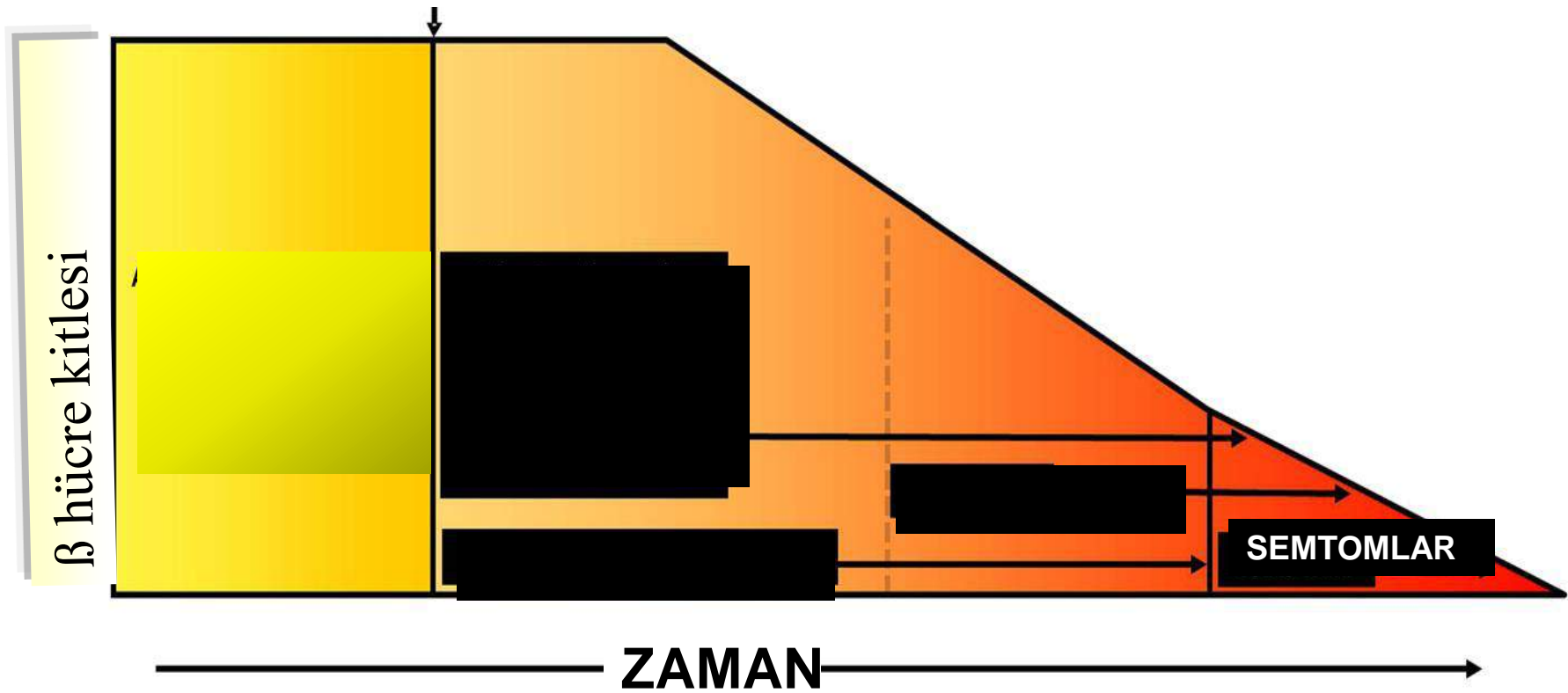
ÜÇÜNCÜL

EVRE 1

EVRE 2

EVRE 3

Tetikleyici Çevresel Faktörler



Eisenbarth G M. N Engl J Med 1986
Kawasaki E. J Diabetes Investig. 2016

Üçüncül Önleme Çalışmaları

- Amaç kalan hücrelerin korunması

Kullanılan Yöntemler

- Antienflamatuvar tedaviler
- İmmun Modülasyon
- Antijene Özgü tedaviler

Üçüncül önlem çalışmaları

İmmüosupresifler

Yıl	İlaç	Sonuç	Değerlendirme
1896	Siklosporin	Remisyon	C-peptid 0.6 nmol/l
1986	Azotiopurin +Prednisolon	Remisyon	c peptid/glukoz
1989	Azotiopurin	Çocuk-Parsiyel Remisyon	
1998	Linomide	Remisyon	Glukagon uyarılmış C-peptid

Üçüncül Önlem Çalışmaları

İmmun Modölatör

Yıl	İlaç	Sonuç	Değerlendirme
1998	BCG	Etkinlik yok	Glukagon –C peptid
1999	BCG	Parsiyel remisyon	MMTT c-peptid
2000	Oral insulin, Fransız	Etkinlik yok	Glukagon –C peptid
2000	Oral insulin, İtalyan	Etkinlik yok	Açlık C peptid
2004	Oral insulin, ABD	Subgrup yararlı	Cpeptid kaybı
2007	Diapep277	Erişkin Etkinlik var Çocuk Etkin değil	Glukagon –C peptid
2007	Diapep277	Tek doz yararlı	Glukagon –C peptid
2007	Diapep277	Erişkin- Çocuk Etkin deęi	Glukagon –C peptid
2014	Diappe –faz III		Glukagon –C peptid

Üçüncül Önlem Çalışmaları

immun modülatör

Yıl	İlaç	Sonuç	Değerlendirme
2008	GAD- aşılama	Yarar ?	Açlık C peptid
2011	GAD Trial net	Etkinlik yok	MMTT C peptid
2011	GAD U.S (DiaPrevent)	Devam	MMTT C peptid
2012	GAD Europe	Etkinlik yok	MMTT C peptid
2009	İnterferon alfa	Etkin	MMTR Cpeptid

Diabetologia (1998) 41: 1227–1232

Diabetologia
© Springer-Verlag 1998

Ingested interferon α suppresses Type I diabetes in non-obese diabetic mice

S.A. Brod¹, M. Malone¹, S. Darcan², M. Papolla⁴, L. Nelson³

¹ Department of Neurology, University of Texas-Houston, Houston, Texas, USA

² Division of Paediatric Endocrinology, Department of Paediatrics, University of Texas-Houston, Houston, Texas, USA

³ Graduate School of Biomedical Sciences, University of Texas-Houston, Houston, Texas, USA

⁴ Department of Pathology, University of South Alabama Medical Centre, Mobile, Alabama, USA

Üçüncül önlem çalışmaları

İmmunsupressif

Yıl	İlaç	Sonuç	Değerlendirme
2002, 2005 Herold	Teplizumab (antiCD3)	Etkin	MMTT C peptid
2009	B9–23 altered peptide ligand	Etkinlik yok	MMTT C peptid
2009	Proinsulin peptide	Güvenli sorunu yok	Güvenlik
2005,2010 Keymeulen	Oteliksizumab (antiCD3)	Etkin	Klampe C peptid
2011 Protege EnCore	Teplizumab (antiCD3)	Devam	İnsulin0.5 U/kg+ HbA1c< %6.5
2014 DEFEND-1	Oteliksizumab (antiCD3)	Etkinlik yok	MMTT C peptid
2014 DEFEND-2	Oteliksizumab (antiCD3)	Etkinlik yok	MMTT C peptid
AbATE (ITN study)	Teplizumab (antiCD3)	Etkin	MMTT C peptid

Üçüncül önlem çalışmaları

Immun supressif

Yıl	İlaç	Sonuç	Değerlendirme
2010	Mikofenolat mofetil +/- daklizumab	Etkinlik yok	MMTT C peptid
2011	Atorvastatin	Etkinlik yok	MMTT C peptid
2009,2014	AntiCD20 rituksimab	Etkin	MMTT C peptid
2011,2014	Abatacept	Etkin	MMTT C peptid
2013	Anti IL1B Canakinumab	Etkinlik yok	MMTT C peptid
2013 START ITN	Timoglobulin	Etkinlik yok	MMTT C peptid
2013 TIDAL ITN	Alefacept	Etkinlik yok	MMTT C peptid
2012 ITN	IL-2 , Rapamisin	Olumsuz Etki	MMTT C peptid

Üçüncül önlem çalışmaları

Immunsupressif			
2013 DELAY	Teplizumab (antiCD3)	Etkin	MMTT C peptid
2013	Anakinra	Etkinlik yok	MMTT C peptid
2014	α 1-Antitripsin	?	MMTT C peptid
2013	Plasmid-encoded proinsulin	?	MMTT C peptid
2015	ATG +GCSF	Etkin	MMTT C peptid
2009	Etanercept	Etkin	MMTT C peptid
2013	IL-2 (3 doz	Etkin	T reg
2013 REPAIR	Sitagliptin / lansoprazole	Etkinlik yok	MMTT C peptid
2009	Siklofosfamide, GCSF, ATG, AHSCT	Etkin	MMTT C peptid
2014	Siklofosfamide, GCSF, ATG, AHSCT	Etkin	CMMTT C peptid

BEKLENTİLER

Tip Diyabeti Önlemede Farklı Mekanizmalar Hedefleniyor

Oral İnsülin
GAD-aşısı

Anti-CD3
Timoglobülin

Anti-CD20

Anti-TNF α

Anti-IL-6R

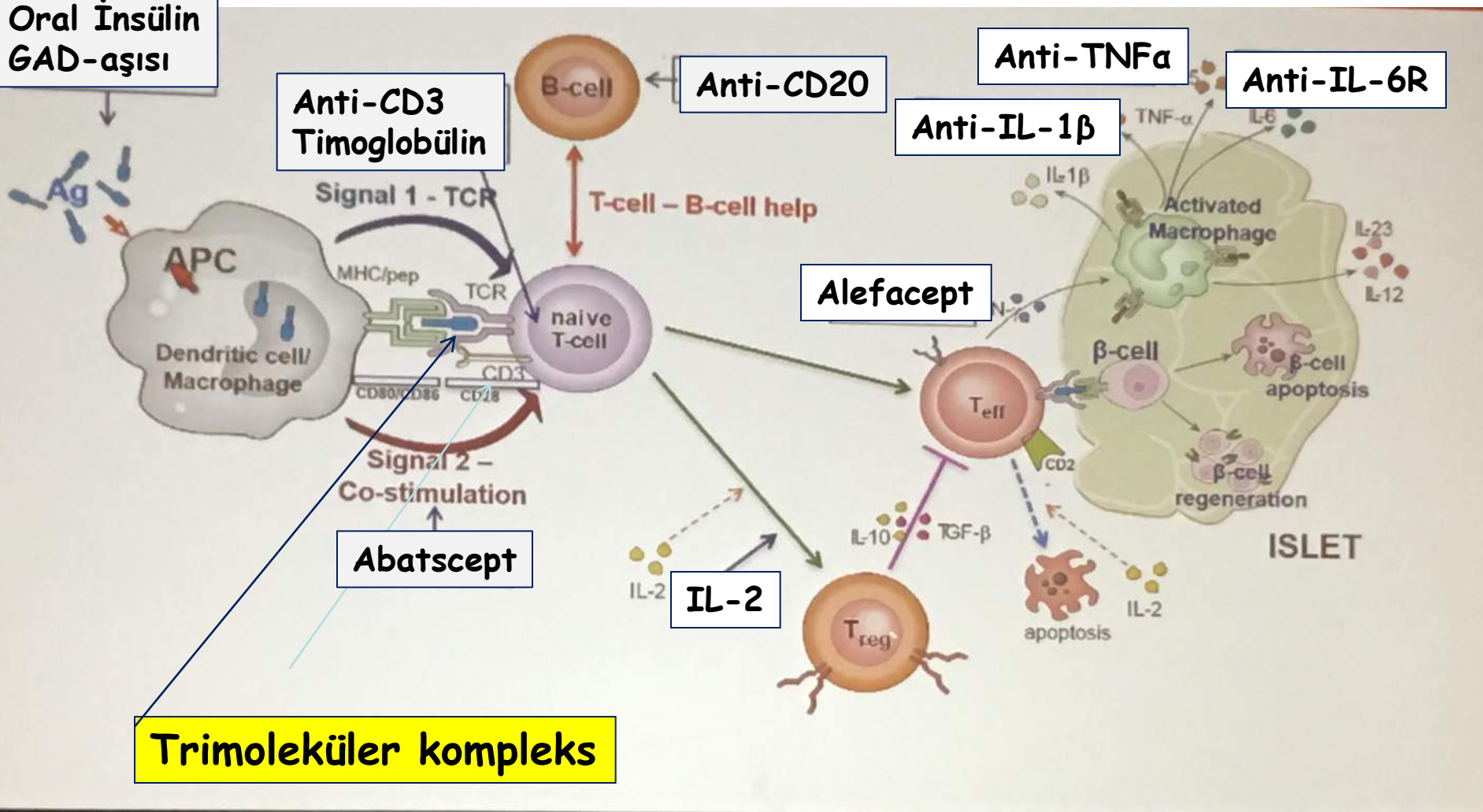
Anti-IL-1 β

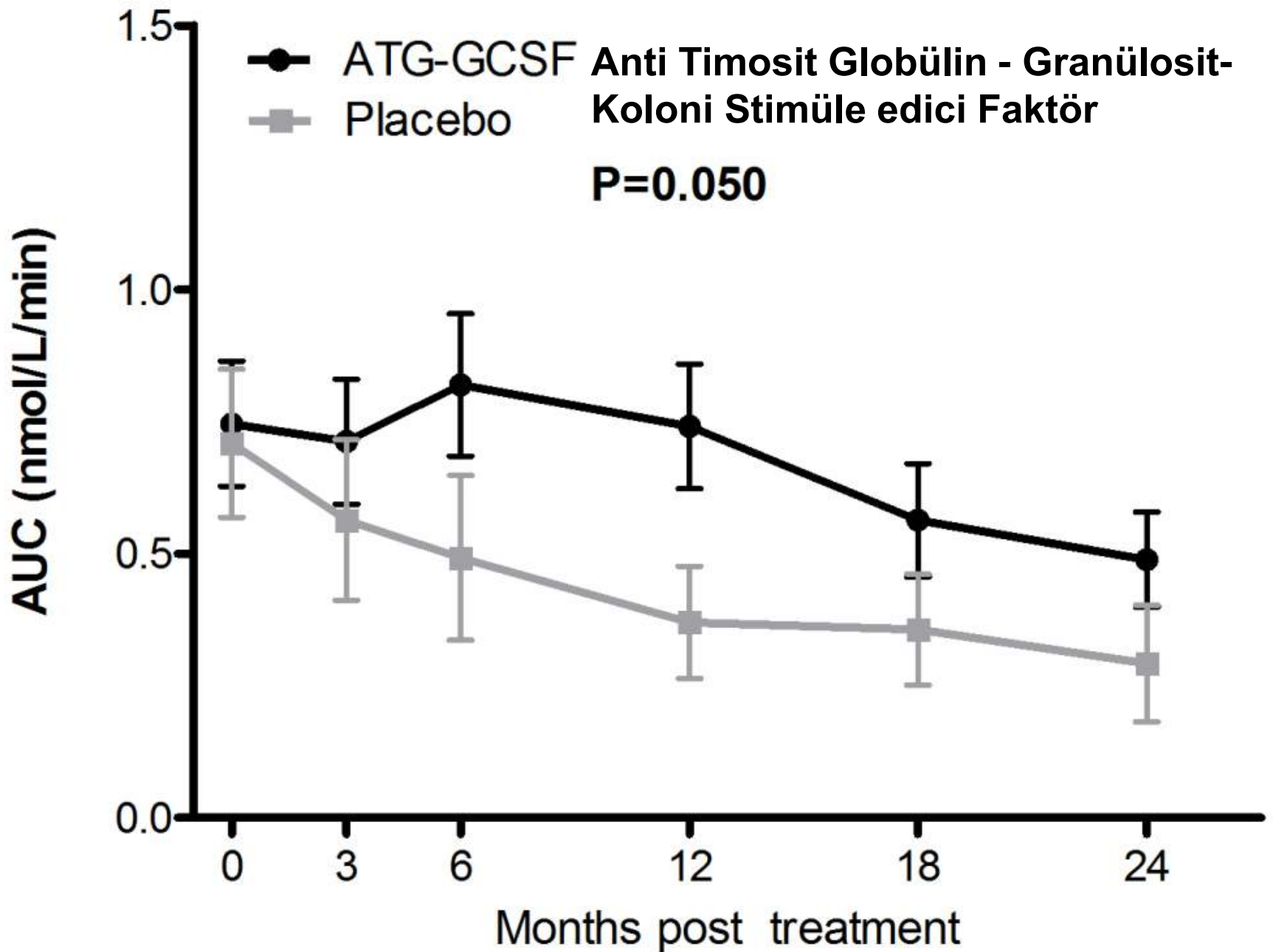
Alefacept

Abatscept

IL-2

Trimoleküler kompleks





Anti-inflammatory Agents (e.g., Targeting IL-1 β or TNF- α)

**Immunomodulation
(e.g., Anti-CD3 or
Anti-CD20 or
Costimulation
Blockade or
ATG)**

**Drive T-regs
(e.g., IL-2 or
GCSF or T-reg
infusion)**

Diabetes-Related Antigen (e.g., Oral Insulin or GAD Vaccine)

Preserve β -Cell Health (e.g., GLP-1 Receptor Agonist)



Yeni alıřmalar

- Fr1da Oral insülin (Bavyera-tüm toplum)

Planlananlar

- Metil-dopa (antijen sunan hüç.ile Thüc. Arasındaki ilişkiyi bloke eder
- Proinsülininden elde edilen çoklu peptit aşısı

Yeni Çalışmalar (Endocrine Soc Şubat2017)

- Kök hücreden elde edilen adacık hücrelerinin klinik çalışmaları gelecek yıl açıklanacak
- Beta hücrelerinin yeniden programlanması

Henüz hayvan deneylerinde

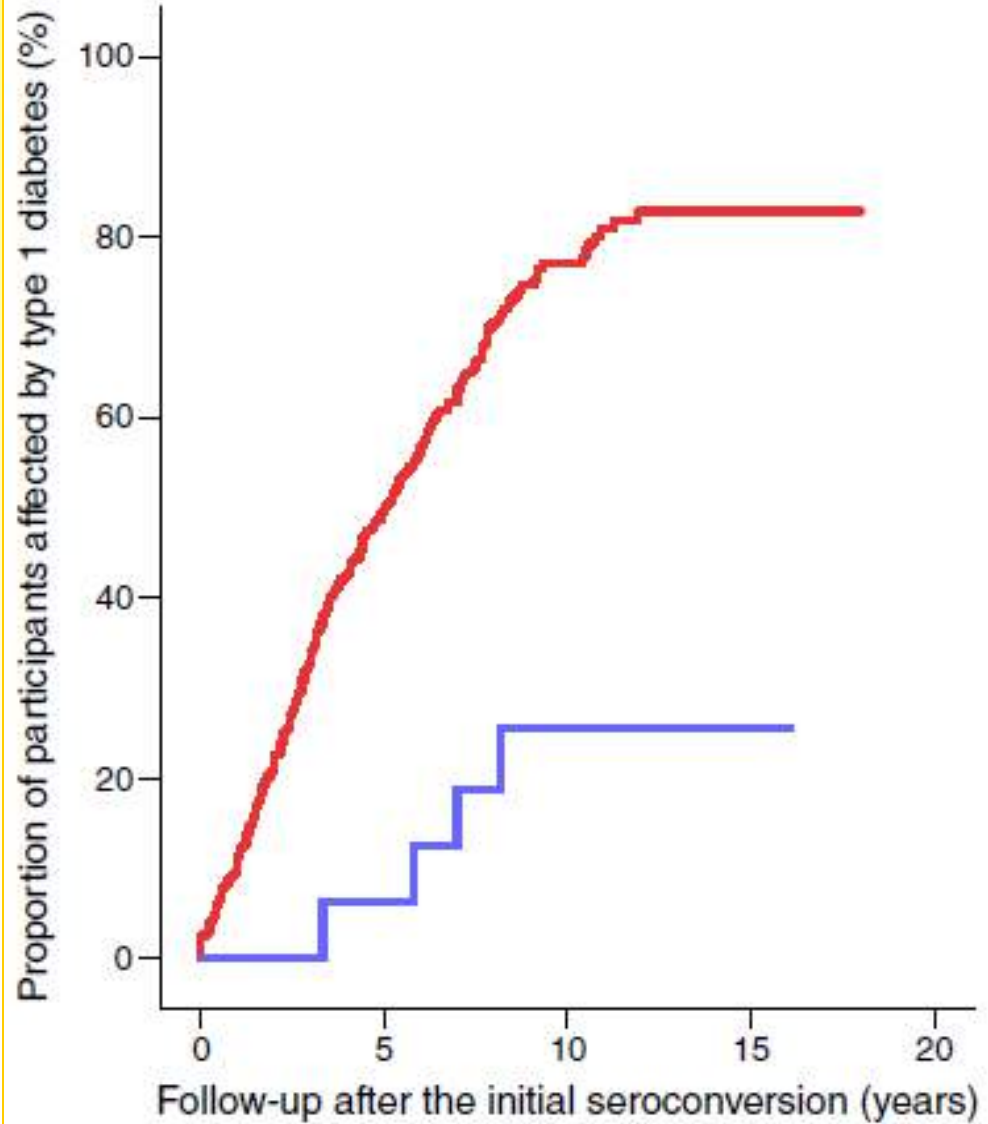
Pankreas parankim dokusuna gen (Neurogen Mafa, Pdx) enjekte ederek ekzokrin hücreleri insülin salgılayan β hücrelerine dönüştürmek)

Pax4 geni ile α hücrelerini β hücrelerine dönüştürmek

ABCD (Autoimmun β Cell Disorder)

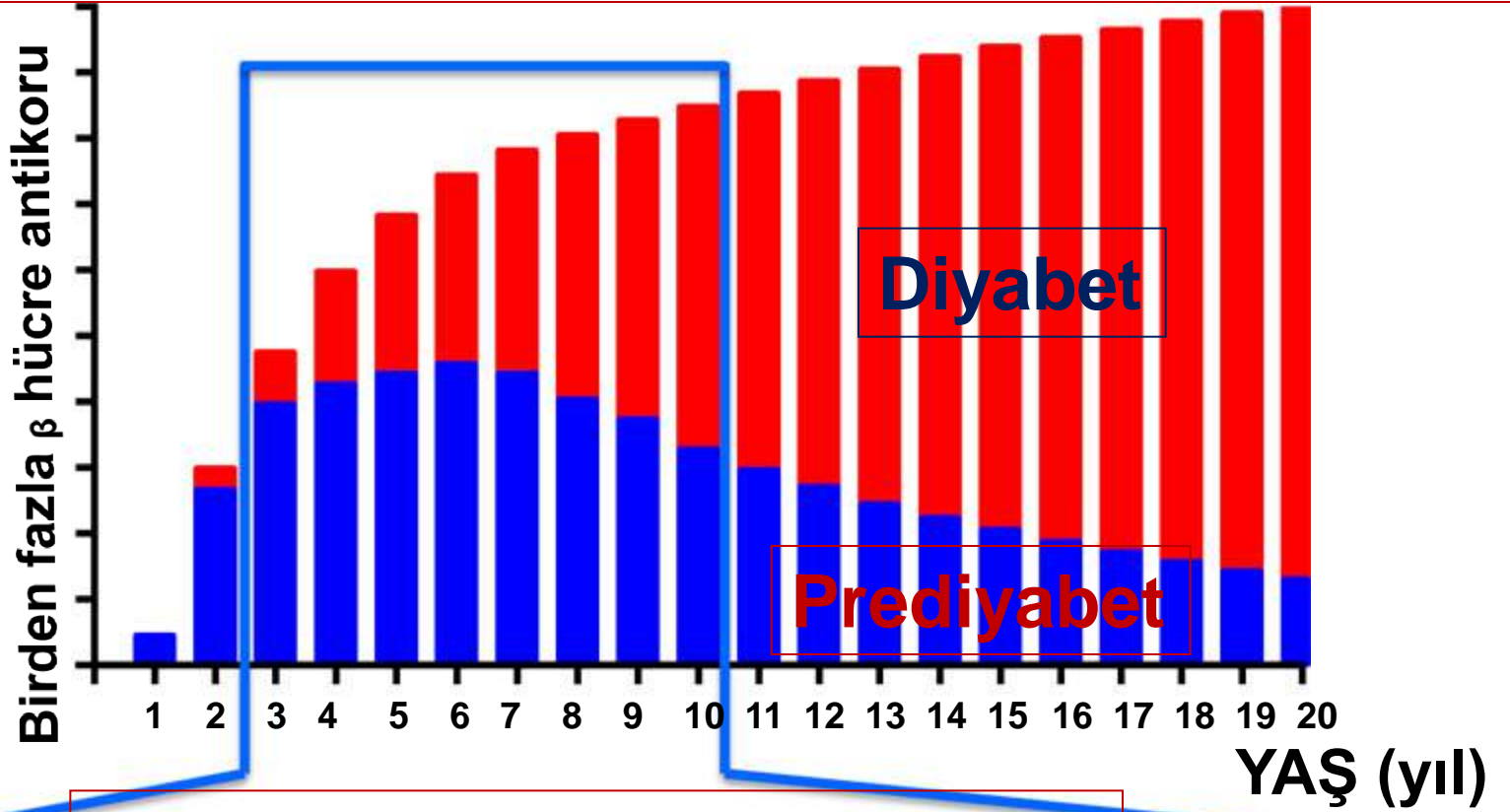
- Vakaların %85'i aile hikayesi yok
- Otoimmunitate ile başlar ve %90 hiperglisemi ile sonlanır yani metabolik hastalığa dönüşür
- ABCD tanısı almış olanlarda TEDDY çalışmasında olduğu gibi ketoasidoz önlenir ve üçüncül çalışmalara erken başlanır
- Parasal (tüm toplum) sorun ve ABCD yıllarca klinik bulgu vermeden durur.
- Toplum, akademik ve endüstriyel açıdan Asemptomatik otoimmun hastalık olarak kabul görmesi yeni ufuklar açacaktır

- DIPP'de Genetik eğilimi olanların %9.3'ünde invers serokonversion.
- 20 yılda klinik diyabet
- Psikolojik sorun ve damgalanmak
- Henüz etkili tedavi yok
- Ketoasidozu önlemek için Disglesemik dönemi araştırılabilir(AKŞ. HbA1c, OGTT).
CGM'de olabilir



Knip M. E.Diabetologia 2017;60:39

Antikor pozitifliği olan küçük çocukların %15 ,büyük çocukların %10 'nda 1 yıl içinde klinik diyabet gelişiyor

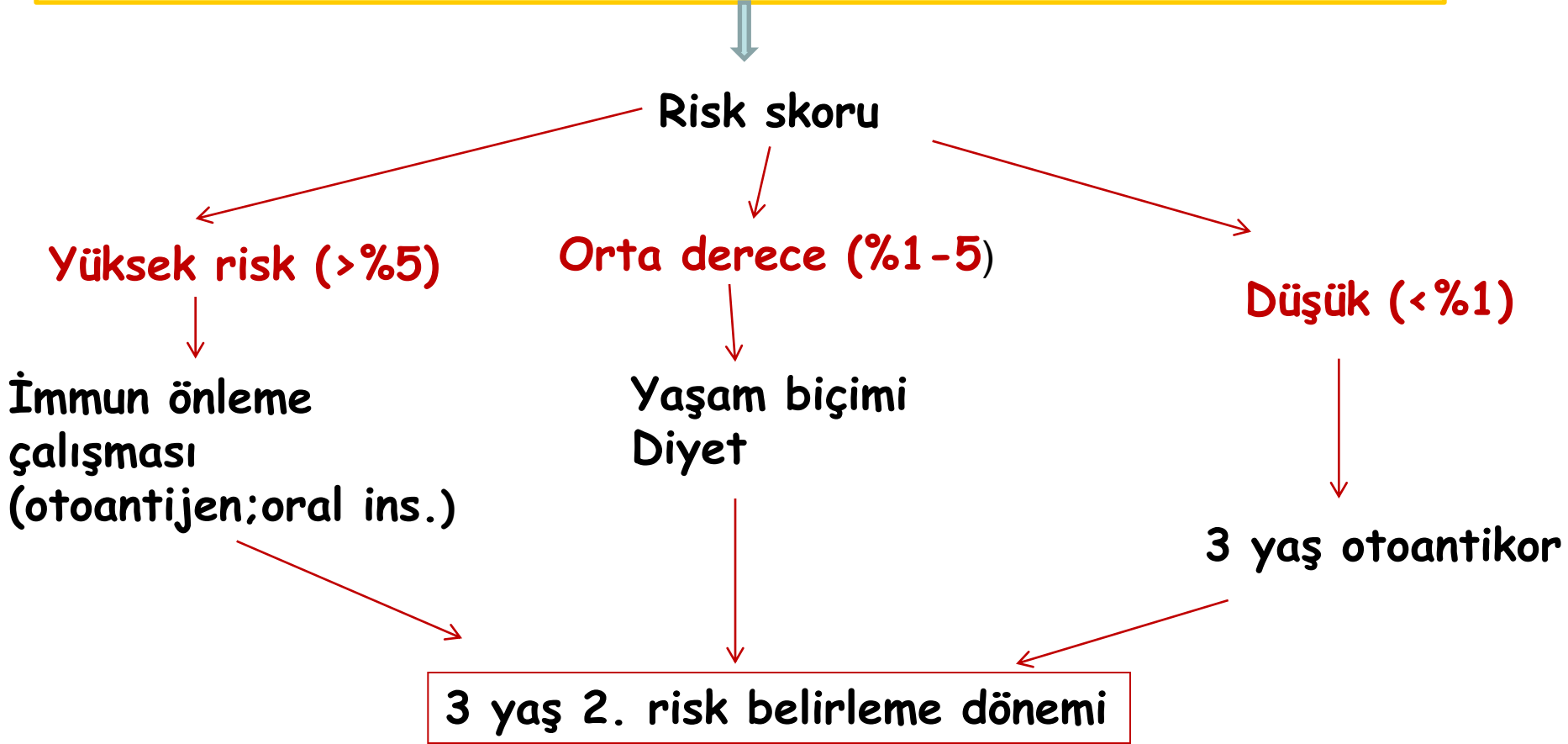


6 ay-5yaş %70 çocukta çoklu antikor var

3-10 yaş tanı ve önleme için uygun dönem

Tip 1 DM ile ilgili risk altındaki kişiler için gelecekteki olası yaklaşım

Yenidoğan-Genetik Test:
Tip1D Aile öyküsü, HLA DR-DQ genotip, diğer risk genleri



©2015 by American Diabetes Association

**Yenidoğan dönemindeki skora bakmadan
3 yaş -otoantikor test**

>1 antikor

Metabolik değerlendirme

Patolojik glukoz

İkincil nlem alışmaları

Normal glukoz

1 otoantikor

Yüksek riskli

Düşük risk

Otoantikor (-)

İzlem yok





TEŞEKKÜR EDERİM