



Diyabette C-peptit, antiGAD ve HbHbA1c ile tanı - tedavi yönetimi

H. Esra Ataođlu



Tanım

- Diyabetes mellitus, pankreas tarafından insülin üretiminde kalıtsal ve/veya edinilmiş veya üretilen insülinin etkisizliğinden kaynaklanan kronik bir hastalıktır.
- Böyle bir eksiklik, kandaki glikoz konsantrasyonlarının artmasına neden olur ve bu da vücudun birçok sistemine, özellikle de kan damarlarına ve sinirlere zarar verir

Vaka GB Kadın 51 yaşında

- 5 yıl önce DM tanısı aldığını ifade ediyor Ek olarak bipolar bozukluğu mevcut (ilaç kullanmıyor 2013 te Lityum raporu var). Hasta **Diyabetik ketoasidoz** ve sırt bölgesinde olan yaygın cilt enfeksiyonu ile yatırıldı. Hasta diyabet sebebiyle poliklinik takipleri sırasında tanısının değiştiğini söylüyor.
- Tip 2 → Tip 1 denmiş
- Hastanın düzensiz ilaç kullanımı mevcut.
- Raporları arasında 2022 senesine ait insülin – pioglitazon+metformin – gliklazid – 2021 senesinde sitagliptin+metformin – emfaglifozin
- Kilo:53 kg Boy:155 cm **VKi:21 kg/m²**
- Yatışta bakılan
 - **c peptid : 0,47ng/ml**
 - aynı anda açlık kan şekeri (serum) :246 mg/dl
 - HbA1c : %11,6
 - **Anti GAD : -**

**Doğru tedavinin esası
önce
Doğru tanı koymak,
ve sonra
Doğru sınıflandırma yapmaktır.**

DM Tanısı için

- Açlık random kan şekeri
- HbA1c

Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizma bozuklukları tanı kriterleri



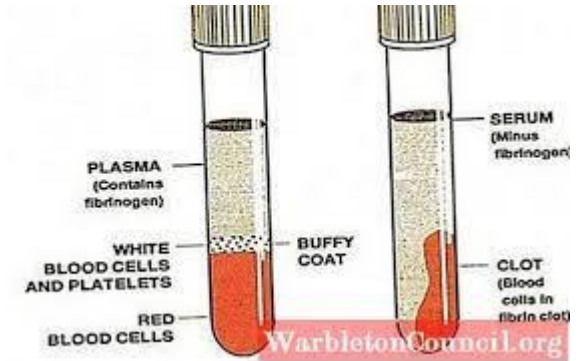
	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşkar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glukozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

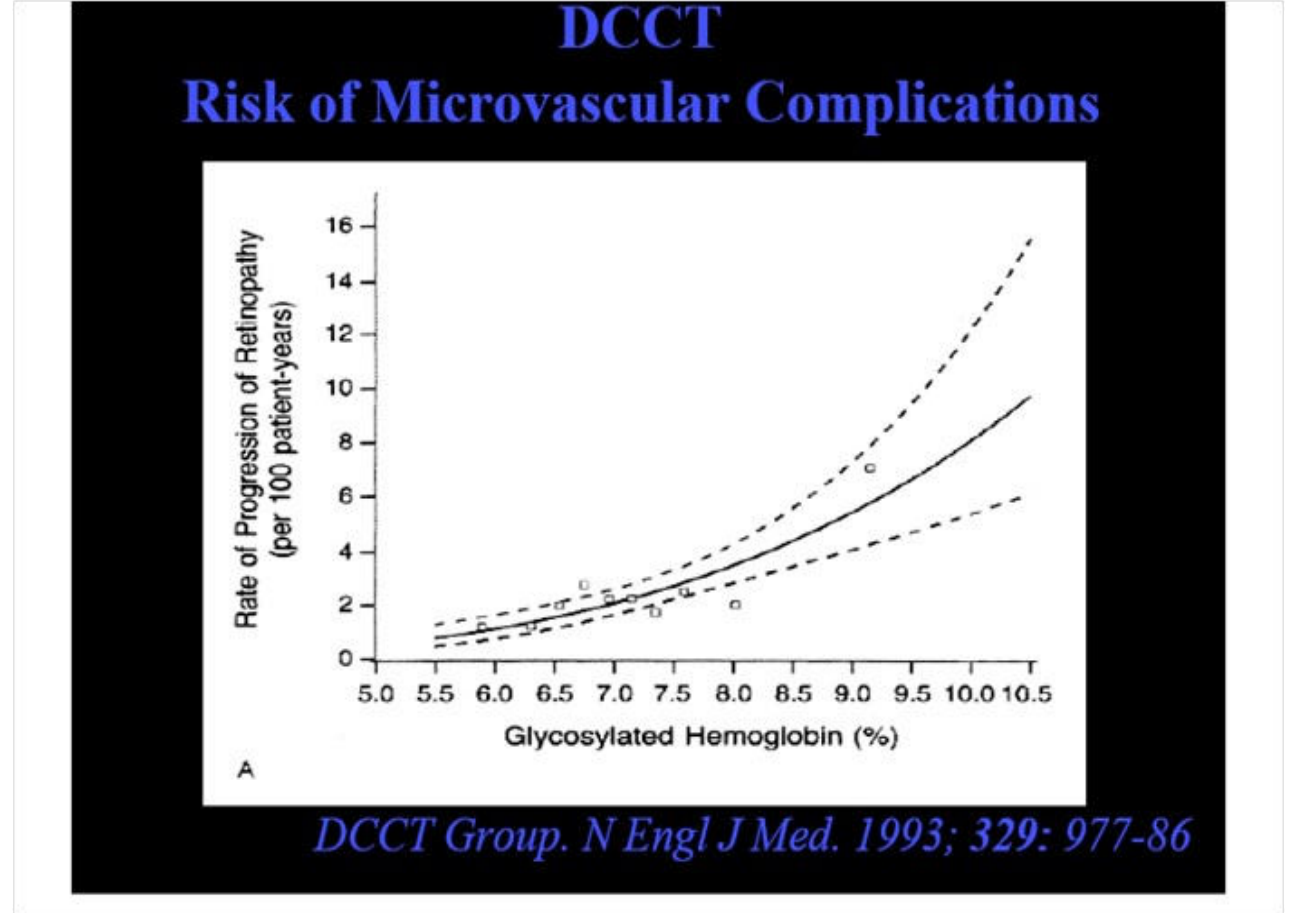
Açlık kan glukozunda ölçüm yöntemine göre farklılıklar

Venöz Plazma	126 mg/dl	
Tam Kan glukoz	112 mg/dl	\cong % 11 ↓
Kapiller kan glukoz	118 mg/dl	\cong % 7 ↓
Serum glukoz	120 mg/dl	\cong % 5 ↓



HbA1c

- Glikoz, eritrositlerde hemoglobine irreversibl olarak bağlanarak HbA1c oluşur
- Glikoz ne kadar yüksekse HbA1c o kadar yüksektir.
- HbA1c, önceki 2-3 ay boyunca hakim olan kan şekerini yansıtır.



HbA1c

- Eritrositler hemoliz edilip kromatografi uygulandığında, ana HbA dalgası öncesinde beliren daha küçük 3 öncü HbA1 türevi daha vardır: HbA1a, b, c
- Hızlı HbA1 türevleri olarak da bilinir
- Toplam üçünün birden (HbA1a + b + c) ölçülmesi halinde: "HbA1"
- DM seyrinde her üçü de artar

HbA1c

- Ölçümden önceki ortalama 8-10 haftalık glukoz kontrolünü yansıtır.
- Ölçüm için açlık gerekmez.
- Günlük glukoz değişimlerinden etkilenmez.
- Yılda en az 2-4 kez kontrol edilmelidir.

HbA1c Değerine Göre Ortalama Tahmini PG

(Ortalama Tahmini PG: $28.7 \times \text{HbA1c} - 46.57$)

HbA1c (%)	Ortalama PG (mg/dl)	Ortalama PG (mmol/L)
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

$$\text{'IFCC-HbA1c (mmol/mol) = [DCCT-HbA1c (\%) - 2.15] x 10.929'}$$

HbA1c

- Ölçümden önceki ortalama 8-10 haftalık glukoz kontrolünü yansıtır.
- Ölçüm için açlık gerekmez.
- Günlük glukoz değişimlerinden etkilenmez.
- Yılda en az 2-4 kez kontrol edilmelidir.

HbA1c Değerine Göre Ortalama Tahmini PG

(Ortalama Tahmini PG: $28.7 \times \text{HbA1c} - 46.57$)

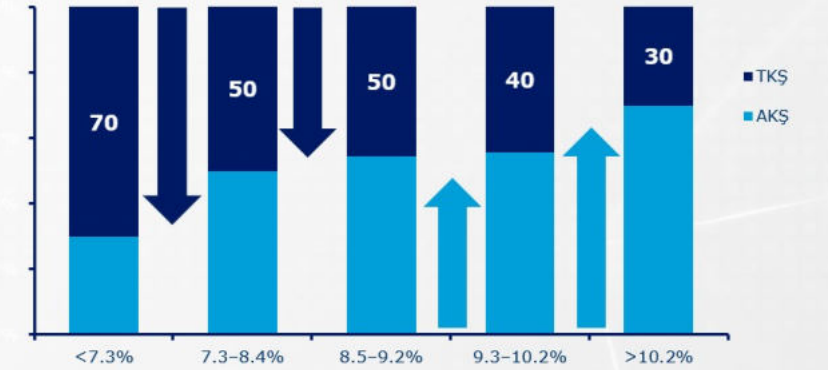
HbA1c (%)	Ortalama PG (mg/dl)	Ortalama PG (mmol/L)
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

$$\text{Predikte HbA1c} = 5.249 + 0.383 * \text{APG}$$

HbA1c

- HbA1c'nin %50'si son bir ayda, %30'u ölçümden önceki ikinci ayda ve geri kalan %20'si ölçümden önceki üçüncü ayda oluşan glisemik değişiklikleri yansıtır.
- HbA1c arttıkça açlık gliseminin katkısı daha çok artar. Buna karşılık HbA1c normale yakınsa tokluk gliseminin katkısı daha ön plandadır.
- **HbA1c glisemik değişkenlik (varyabilite) ve hipoglisemileri yansıtmaz.**
- Tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde yapılan çalışmalar, özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin glisemik kontrol derecesi ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. HbA1c normale ne kadar yakın ise komplikasyon riski o derece düşüktür.

HbA1c normale yaklaştıkça TKŞ'nin hiperglisemiye katkısı artmaktadır.¹



AKŞ, açlık kan şekeri; TKŞ, tokluk kan şekeri

¹ Monnier et al. *Diabetes Care* 2003;26:881-5

HbA1c

- HbA1c düzeyi normal yaşam süresine sahip eritrositlerde değerlidir.
- Eritrosit yaşam süresini kısaltan tüm durumlarda ölçüm metodundan bağımsız olarak HbA1c düzeyi azalır.
- Hemolitik anemiler yada son dönemde ciddi kan kaybı geçiren hastalarda genç eritrositlerin artmasına bağlı olarak HbA1c düzeyi yanlış olarak düşük bulunur
- Fe eksikliği anemisinde yaşlı eritrositlerin oranının artmasına bağlı olarak yüksek HbA1c düzeyleri bulunabilir.

HbA1c düzeyini deęiřtiren nonglisemik faktörler

Yüksek

- Yaş
- Etnisite: Afrikan Amerikalı
- Eritrosit turnoverının azaldığı anemiler:
demir, vit. B12, folat eksikliği
- Ciddi hipertrigliseridemi
- Ciddi hiperbilirubinemi
- Kronik alkol kullanımı
- Kronik salisilat kullanımı
- Kronik opioid alımı

Düşük

- Gebelik (2. veya 3. trimester)
- Kronik hastalık anemisi
- Hemolitik anemi
- Splenomegali ve splenektomi
- Akut kan kaybı
- Böbrek yetmezliği
- Vitamin E kullanımı
- Ribavirin ve interferon α
- Eritrosit transfüzyonu
- İlaçlar: Dapson ve trimetoprim/sulfometaksazol

Yüksek veya düşük

- Hemoglobinopatiler
- Vitamin C kullanımı

Takip

- HbA1c düzeyi bu hastalarda da glisemi moniterizasyonunda kullanılabilir ancak sonuçlar referans aralığa göre değil, hastanın önceki düzeyine göre değerlendirilir.
- Sürekli cilt altı glukoz izlem sensörleri (CGM: continuous glucose monitoring). Hedefte geçirilen zaman (Time in range-TIR): Bireyin hedeflenen glukoz aralığında (genellikle 70-180 mg/dl) geçirdiği zamanın oranı ve süresidir. Güncel tedavide anahedeflerden biridir. Gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabette TIR >%70 (>16 saat 48 dk) hedeflenir. Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda hedef >%50 (>12 saat) yeterli kabul edilir.

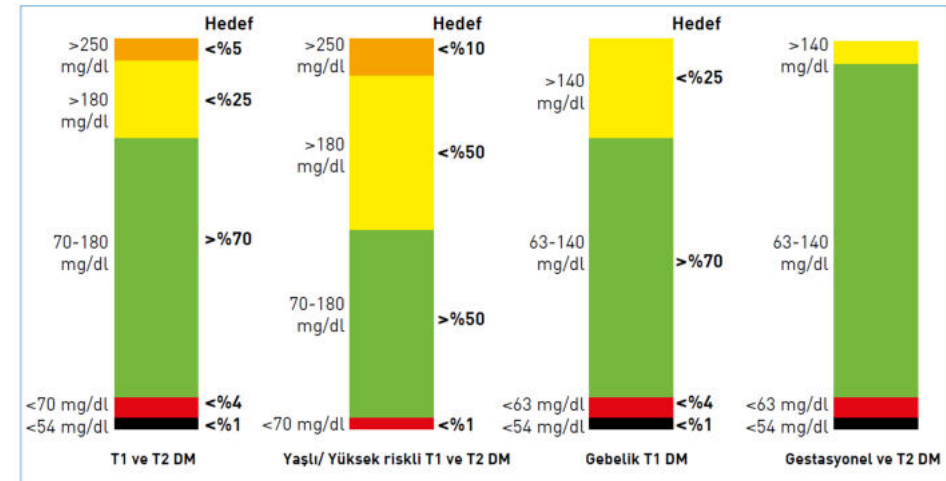
	Hedef*	Gebelikte
A1C	≤%7 (53 mmol/mol)	%6-6.5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	<95 mg/dl
1.st PPG**	-	<140 mg/dl*** (tercihen <120 mg/dl)
2.st PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

*Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşam beklentisi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları, renal fonksiyonlarda azalma ve eşlik eden diğer hastalıklarına göre belirlenmeli, gerekirse daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.

**PPG ölçümü için öğüne başladıktan sonraki süre dikkate alınır (öğünü bitirdikten sonraki değil)

***Gebelerde öğün sonrası 1.st PG takip edilmelidir.

[A1C: HbA1c, APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PPG ve 2.st PPG: 1.st ve 2.st postprandiyal plazma glukoz]



Tanı testi olarak HbA1c

- Diyabetes mellitus, bir glikoz metabolizması bozukluğudur.
- **Diyabetes mellitus HbA1c değildir**
- Çok sayıda tuzak göz önüne alındığında, diyabetes mellitus veya prediyabet teşhisi içintek başına HbA1c düzeylerinin kullanılması tavsiye edilmez.

PERSPECTIVES

OPINION

Pitfalls in the use of HbA_{1c} as a diagnostic test: the ethnic conundrum

Samuel Dagogo-Jack

Abstract | The purpose of a diagnostic test is to identify individuals who have a disorder and reassure those who do not. An HbA_{1c}-based diagnosis of diabetes mellitus or prediabetes fails to meet that purpose. Diabetes mellitus is a disorder of glucose, not HbA_{1c}, metabolism. Microvascular complications in diabetes mellitus are driven by chronic hyperglycemia. The correlation of these complications with HbA_{1c} levels is convenient; however, unlike the direct information provided by glucose, HbA_{1c} values reflect glycemic and nonglycemic factors. The latter include modulators of glucose transport across the erythrocyte membrane, intracellular protein glycation and deglycation, erythrocyte turnover, systemic illness and hematological and medical disorders, among others. Genetic rather than glycemic factors explain most of the variance in HbA_{1c} levels. Finally, HbA_{1c} values are misleading as a measure of average blood glucose among persons of African, Asian, Hispanic and other non-European ancestry. Given the numerous pitfalls, the use of HbA_{1c} levels for diagnosing diabetes mellitus or prediabetes is ill-advised.

Dagogo-Jack, S. *Nat. Rev. Endocrinol.* 6, 589–593 (2010); published online 3 August 2010; doi:10.1038/nrendo.2010.126

and the convenience factor, as the patient is not required to undergo an overnight fast. Moreover, the intraindividual biological variability of HbA_{1c} is <2%, compared with 4.8–6.9% for FPG and ~15% for 2-h OGTT glucose levels.³ Given its poor reproducibility and demanding methodology, the OGTT is used infrequently in routine clinical practice. Thus, the diagnostic use of HbA_{1c} could fill the OGTT 'gap'. Also, landmark clinical trials on incident diabetes-related complications^{2,3} were based on serial measurements of HbA_{1c} levels. Other advantages are summarized in Box 1. Indeed, the HbA_{1c} level has emerged as a robust predictor of the risk of diabetes-specific microvascular complications.^{1,2} Defining diabetes mellitus on the basis of the risk of developing specific complications, such as retinopathy, seems sensible. However, data from Pima Indian, Egyptian and US populations show superimposable curves for the risk of retinopathy versus rising FPG, 2-h OGTT glucose or HbA_{1c} levels.³ Thus HbA_{1c} is a more convenient, but not a better predic-

Tanı testi olarak HbHbA1c

Avantajları

- Gliseminin akut ölçümünden ziyade kronik değerlendirme
- Açlık gerektirmiyor
- Kan glukozuna göre preanalitik stabilite daha fazla
- Günlük streslerden daha az etkilenir

PERSPECTIVES

OPINION

Pitfalls in the use of HbA_{1c} as a diagnostic test: the ethnic conundrum

Samuel Dagogo-Jack

Abstract | The purpose of a diagnostic test is to identify individuals who have a disorder and reassure those who do not. An HbA_{1c}-based diagnosis of diabetes mellitus or prediabetes fails to meet that purpose. Diabetes mellitus is a disorder of glucose, not HbA_{1c}, metabolism. Microvascular complications in diabetes mellitus are driven by chronic hyperglycemia. The correlation of these complications with HbA_{1c} levels is convenient; however, unlike the direct information provided by glucose, HbA_{1c} values reflect glycemic and nonglycemic factors. The latter include modulators of glucose transport across the erythrocyte membrane, intracellular protein glycation and deglycation, erythrocyte turnover, systemic illness and hematological and medical disorders, among others. Genetic rather than glycemic factors explain most of the variance in HbA_{1c} levels. Finally, HbA_{1c} values are misleading as a measure of average blood glucose among persons of African, Asian, Hispanic and other non-European ancestry. Given the numerous pitfalls, the use of HbA_{1c} levels for diagnosing diabetes mellitus or prediabetes is ill-advised.

Dagogo-Jack, S. *Nat. Rev. Endocrinol.* 6, 589–593 (2010); published online 3 August 2010; doi:10.1038/nrendo.2010.126

and the convenience factor, as the patient is not required to undergo an overnight fast. Moreover, the intraindividual biological variability of HbA_{1c} is <2%, compared with 4.8–6.9% for FPG and ~15% for 2-h OGTT glucose levels.³ Given its poor reproducibility and demanding methodology, the OGTT is used infrequently in routine clinical practice. Thus, the diagnostic use of HbA_{1c} could fill the OGTT 'gap'. Also, landmark clinical trials on incident diabetes-related complications^{2,3} were based on serial measurements of HbA_{1c} levels. Other advantages are summarized in Box 1. Indeed, the HbA_{1c} level has emerged as a robust predictor of the risk of diabetes-specific microvascular complications.^{1,2} Defining diabetes mellitus on the basis of the risk of developing specific complications, such as retinopathy, seems sensible. However, data from Pima Indian, Egyptian and US populations show superimposable curves for the risk of retinopathy versus rising FPG, 2-h OGTT glucose or HbA_{1c} levels.³ Thus HbA_{1c} is a more convenient, but not a better predic-

Tanı testi olarak HbA1c

Dezavantajları

- HbA1c seviyeleri güçlü genetik etkiye tabidir
- HbA1c seviyeleri glukozdan bağımsız etnik varyasyonlar sergiler
- HbA1c seviyeleri biyolojik değişkenler tarafından değişebilir (örneğin, yaşlanma)
- Çeşitli hematolojik koşullarda güvenilirmez
- Gebelik ve diğer tıbbi durumlarda güvenilirmez
- Sayısız faktörden kaynaklanan test etkileşimi popülasyonlar arasında değişken tahlil hassasiyeti ve özgüllüğü
- Açlık glikozundan daha pahalıdır

PERSPECTIVES

OPINION

Pitfalls in the use of HbA_{1c} as a diagnostic test: the ethnic conundrum

Samuel Dagogo-Jack

Abstract | The purpose of a diagnostic test is to identify individuals who have a disorder and reassure those who do not. An HbA_{1c}-based diagnosis of diabetes mellitus or prediabetes fails to meet that purpose. Diabetes mellitus is a disorder of glucose, not HbA_{1c}, metabolism. Microvascular complications in diabetes mellitus are driven by chronic hyperglycemia. The correlation of these complications with HbA_{1c} levels is convenient; however, unlike the direct information provided by glucose, HbA_{1c} values reflect glycemic and nonglycemic factors. The latter include modulators of glucose transport across the erythrocyte membrane, intracellular protein glycation and deglycation, erythrocyte turnover, systemic illness and hematological and medical disorders, among others. Genetic rather than glycemic factors explain most of the variance in HbA_{1c} levels. Finally, HbA_{1c} values are misleading as a measure of average blood glucose among persons of African, Asian, Hispanic and other non-European ancestry. Given the numerous pitfalls, the use of HbA_{1c} levels for diagnosing diabetes mellitus or prediabetes is ill-advised.

Dagogo-Jack, S. *Nat. Rev. Endocrinol.* 6, 589–593 (2010); published online 3 August 2010; doi:10.1038/nrendo.2010.126

and the convenience factor, as the patient is not required to undergo an overnight fast. Moreover, the intraindividual biological variability of HbA_{1c} is <2%, compared with 4.8–6.9% for FPG and ~15% for 2-h OGTT glucose levels.³ Given its poor reproducibility and demanding methodology, the OGTT is used infrequently in routine clinical practice. Thus, the diagnostic use of HbA_{1c} could fill the OGTT 'gap'. Also, landmark clinical trials on incident diabetes-related complications^{2,3} were based on serial measurements of HbA_{1c} levels. Other advantages are summarized in Box 1. Indeed, the HbA_{1c} level has emerged as a robust predictor of the risk of diabetes-specific microvascular complications.^{1,2} Defining diabetes mellitus on the basis of the risk of developing specific complications, such as retinopathy, seems sensible. However, data from Pima Indian, Egyptian and US populations show superimposable curves for the risk of retinopathy versus rising FPG, 2-h OGTT glucose or HbA_{1c} levels.³ Thus HbA_{1c} is a more convenient, but not a better predic-

Yanıtıcı HbHbA1c sonuçları ve potansiyel mekanizmalar

OPINION
Pitfalls in the use of HbA_{1c} as a diagnostic test: the ethnic conundrum
 Samuel Dagogo-Jack

Abstract | The purpose of a diagnostic test is to identify individuals who have a disorder and measure those who do not. An HbA_{1c}-based diagnosis of diabetes mellitus or prediabetes fails to meet that purpose. Diabetes mellitus is a disorder of glucose, not HbA_{1c}, metabolism. Microvascular complications in diabetes mellitus are driven by chronic hyperglycemia. The correlation of these complications with HbA_{1c} levels is consistent; however, unlike the direct information provided by glucose, HbA_{1c} values reflect genetic and nongenetic factors. The latter include modulators of glucose transport across the erythrocyte membrane, intracellular protein glycation and degradation, erythrocyte turnover, systemic illness and hematological and medical disorders, among others. Genetic rather than glucose factors explain most of the variance in HbA_{1c} levels. Finally, HbA_{1c} values are misleading as a measure of average blood glucose among persons of African, Asian, Hispanic and other non-European ancestry. Given the numerous pitfalls, the use of HbA_{1c} levels for diagnosing diabetes mellitus or prediabetes is inadvisable.

Diabetologia 2016; 59: 1001–1010. Published online 3 August 2016
 DOI:10.1007/s00125-016-1333-2

and the convenience factor, as the patient is not required to undergo an overnight fast. Moreover, the intracardiac biological variability of HbA_{1c} is <5%, compared with 4.8–6.0% for FPG and <15% for 2-h OGTT glucose levels.¹⁴ Given its poor reproducibility and demanding methodology, the OGTT is used infrequently in routine clinical practice. Thus, the diagnostic use of HbA_{1c} could (HbA_{1c} OGTT) (pg. 1001) mark clinical trials on incident diabetes-related complications¹⁵ even based on serial measurements of HbA_{1c} levels. Other advantages are summarized in Box 1. Indeed, the HbA_{1c} level has emerged as a robust predictor of the risk of diabetes-specific microvascular complications.¹⁶ Including diabetes mellitus on the basis of the risk of developing specific complications, such as nephropathy, seems sensible. However, data from Fima India, Egyptian and US populations show representative curves for the risk of retinopathy versus rising FPG, 2-h OGTT glucose or HbA_{1c} levels.¹⁷ Thus HbA_{1c} is a more convenient, but not a better predic-

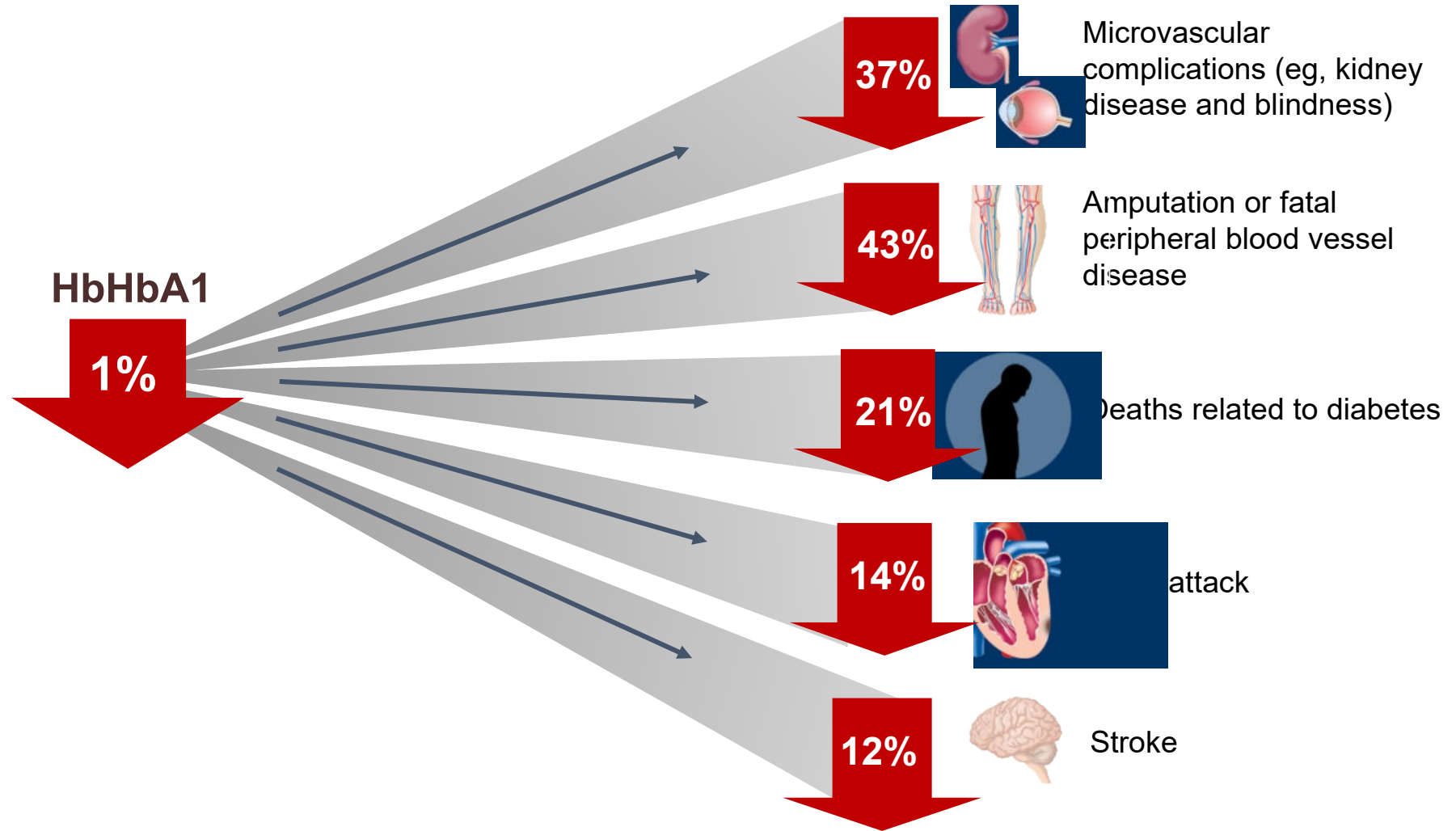
Disease or condition	Effect on HbA _{1c} level	Potential mechanism
Rapid erythrocyte turnover	Falsely low	Unstable erythrocyte pool
Hemolytic states	Falsely low	Unstable erythrocyte pool
Iron deficiency anemia	Falsely high	Unknown
Hemoglobin SS, SC or CC disease	Falsely low	Unstable erythrocyte pool
Variant hemoglobin trait	Variable	Assay interference
Fetal hemoglobin	Variable	Assay interference
Blood transfusions	Falsely low	Unstable erythrocyte pool
Aging	Falsely high	Unknown
Cirrhosis	Falsely low	Unknown
Uremia	Falsely low	Carbamylated hemoglobin
Hemodialysis	Falsely low	Multiple
HIV infection	Falsely low	Occult hemolysis
Pregnancy	Falsely low	Hemodilution?
Dyslipidemia	Variable	Assay interference
Hyperbilirubinemia	Variable	Assay interference
Aspirin use (large doses)	Variable	Acetylated hemoglobin
Vitamin C	Variable	Interference with glycation
Vitamin E	Falsely low	Interference with glycation
Alcohol excess	Variable	Assay interference
Opiate use	Variable	Assay interference



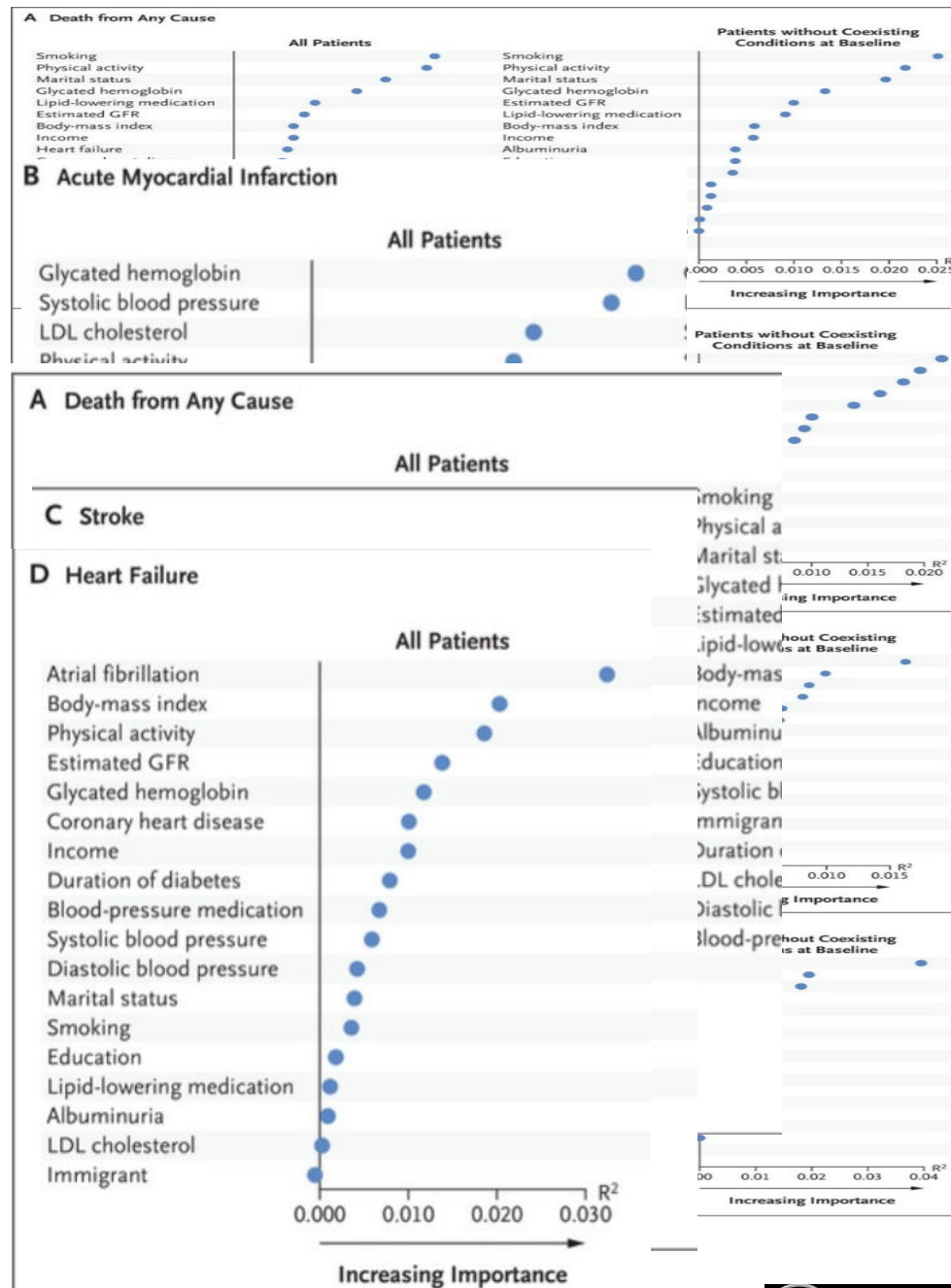
- HbA1c testi yaşlı popülasyondaki diyabetes mellitus prevalansını potansiyel olarak olduğundan fazla tahmin edilmesine sebep olabilir
- Rancho Bernardo çalışmasında (katılımcıların ortalama yaşı 69), ≥%6,5'lik bir HbA1c sınırı, normal kan şekeri seviyelerine sahip çalışma katılımcılarının **%34'üne** diyabetes mellitus olarak yanlış teşhis konulmasına sebep olduğunu tespit etmiş.

UKPDS

HbHbA1c1% azalma komplikasyonları:



Relative Importance of Risk Factors for Predicting Death from Any Cause, Acute Myocardial Infarction, Stroke, and Hospitalization for Heart Failure among Patients with Type 2 Diabetes, with or without Preexisting Conditions.





The Legacy Effect in Type 2
Diabetes: Impact of Early Glycemic
Control on Future Complications
(The Diabetes & Aging Study)

Neda Laiteerapong,¹ Sandra A. Ham,²
Yue Gao,¹ Howard H. Moffet,³
Jennifer Y. Liu,³ Elbert S. Huang,¹ and
Andrew J. Karter²

Diabetes Care 2019;42:416–426 | <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>

- Yeni tanı Tip 2 DM, 13 yıllık izlem, prospektif, kohort çalışma N= 34737
- İlk yıl maruz kalınan HbA1c düzeyi
- HbA1c (%) <6,5 Komplikasyon (-), Mortalite (-)
- HbA1c (%) 6,5 - < 7 Komplikasyon (Mikro + Makro) , Mortalite (-)
- HbA1c (%) 7 - < 8 Komplikasyon (Mikro + Makro) , Mortalite (+)
- HbA1c (%) 8 - < 9 Komplikasyon (Mikro + Makro) , Mortalite (+)
- HbA1c (%) \geq 9 Komplikasyon (Mikro + Makro) , Mortalite (+)

Erken glisemik kontrolün miras etkisi



Is HbA1c a valid surrogate for mortality in type 2 diabetes? Evidence from a meta-analysis of randomized trials

Christina Baechele^{1,4} · Wiebke Scherler¹ · Alexander Lang¹ · Tim Filla² · Oliver Kuss^{1,3,4}

Received: 1 March 2022 / Accepted: 29 March 2022 / Published online: 9 May 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Aims Hemoglobin A1c (HbA1c) has been repeatedly questioned as a valid surrogate marker, especially for patient-relevant outcomes. The aim of this study was to validate the HbA1c value as a surrogate for all-cause mortality in people with type 2 diabetes.

Methods The effect estimates for HbA1c lowering after treatment as well as reductions in all-cause mortality of randomized trials were extracted from a systematic review and updated. For the measurement of actual surrogacy, weighted linear regression models with a random intercept for the study effect were used with the all-cause mortality estimate (risk difference and log relative risk) as the outcome and the estimate for HbA1c difference as the covariate. Surrogacy was assessed according to the criteria of Daniels and Hughes.

Results A total of 346 HbA1c-mortality-pairs from 205 single randomized trials were included in the analysis. Regarding the risk difference of all-cause mortality, there was no evidence for surrogacy of the HbA1c value. For the log relative risk, a small positive association between HbA1c and the all-cause mortality estimate (slope 0.129 [95% confidence interval -0.043; 0.302]) was observed. However, there was no sign of valid surrogacy.

Conclusions Based on the results of more than 200 randomized trials, HbA1c is not a valid surrogate marker for all-cause mortality in people with type 2 diabetes.



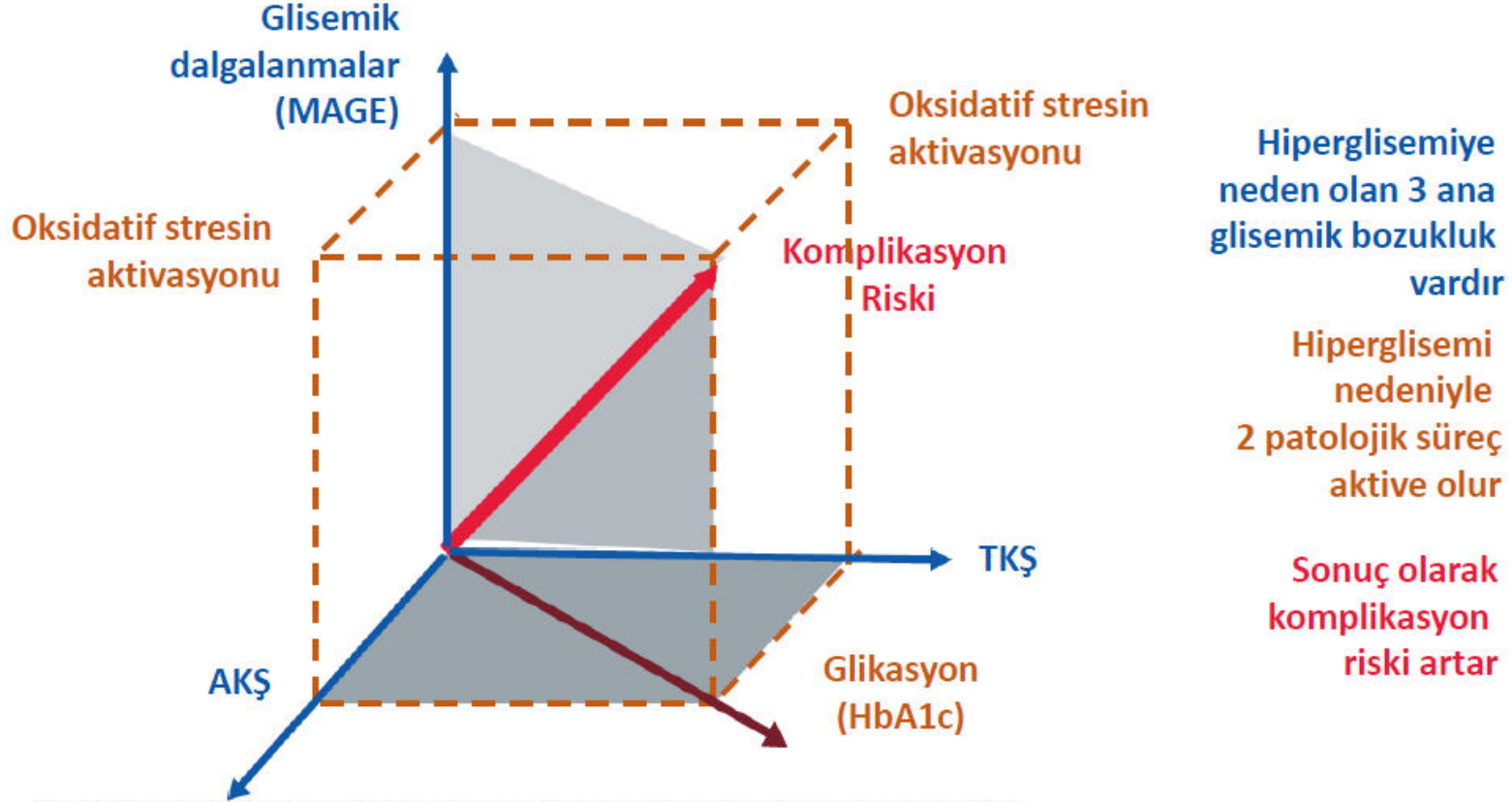
Glycated hemoglobin as a surrogate for evaluating the effectiveness of drugs in diabetes mellitus trials: a systematic review and trial-level meta-analysis

Published online by Cambridge University Press: 22 December 2021

Paola Andrea Rivera  Milton J. M. Rodríguez-Zúñiga, José Caballero-Alvarado and Fabián Fiestas [Show author details](#) 

Conclusions The evidence from multiple placebo-controlled RCTs does not support the use of HbA1c as a surrogate to measure the effectiveness of antihyperglycemic drugs in DM studies.

Kronik komplikasyonları belirleyen faktörler



Glisemik dalgalanmalar kan glukoz düzeyinin açlık ve toklukta normal kabul edilen değerlerin üzerinde ve altında seyretmesi olarak tanımlanmaktadır.

MAGE: Glisemik dalgalanmaların ortalama büyüklüğü.

1. Monnier L, Colette C. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl. 2):S150-S154.

Komplikasyon riskini azaltmak için HbHbA1c'nin ötesinde tüm faktörler kontrol edilmelidir

HbA1c

- HbA1c testi, diyabetes mellitus yönetimini izlemek ve mikrovasküler komplikasyonları tahmin etmek için altın standarttır.
- Bununla birlikte, diabetes mellitus veya prediyabet için bir tanı aracı olarak yararlılığı sorgulanabilir. HbA1c testiyle ilişkili pek çok tuzaktan kaçınmak için, diyabetes mellitus ve prediyabet tanısı HbA1c düzeylerinden ziyade öncelikle gerçek glukoz ölçümlerine dayanmalıdır.
- Teşhis sonrası takipte tüm faktörler birlikte değerlendirilmelidir

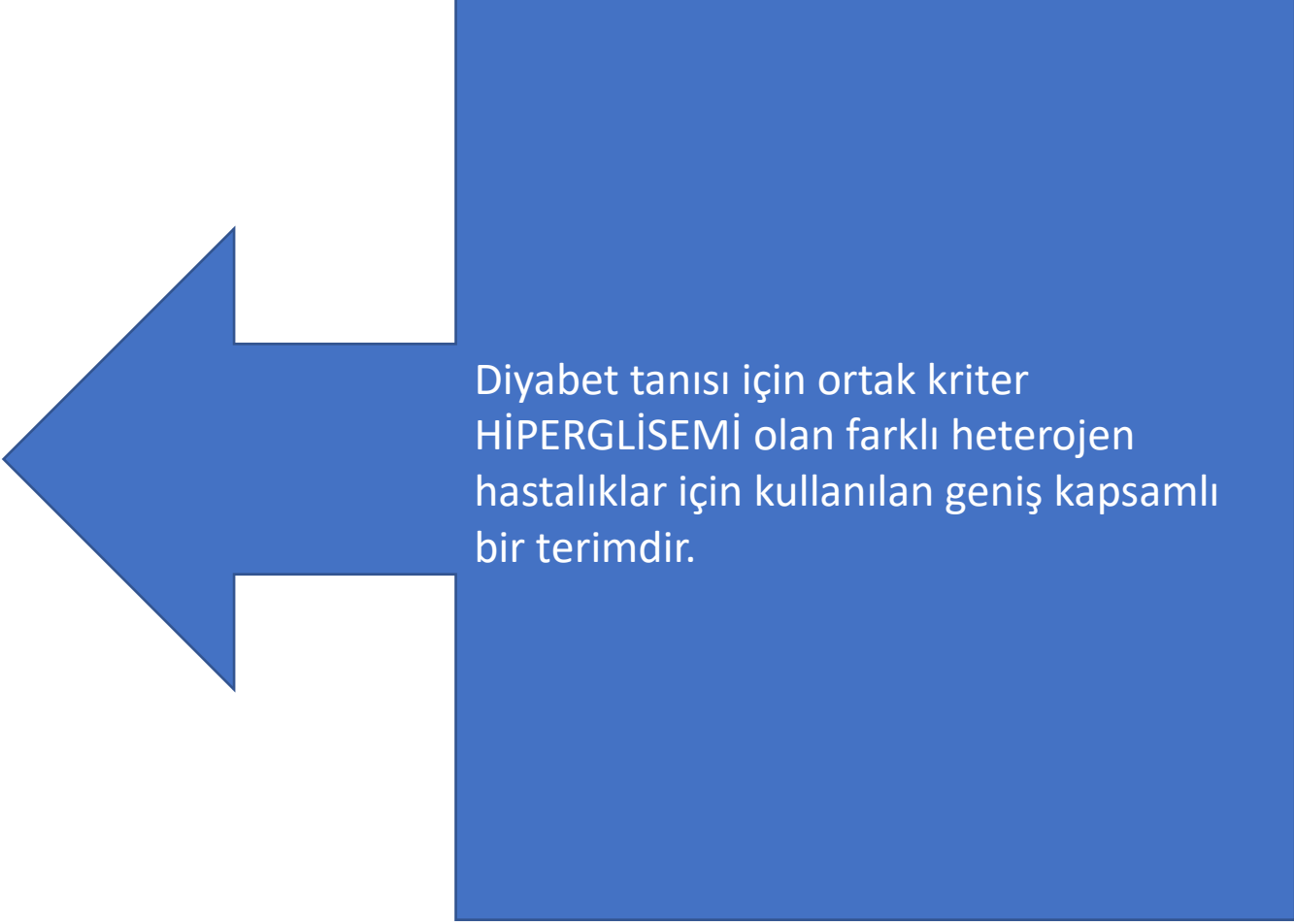
Vaka GB Kadın 51 yaşında

- 5 yıl önce DM tanısı aldığını ifade ediyor Ek olarak bipolar bozukluğu mevcut (ilaç kullanmıyor 2013 te Lityum raporu var). Hasta **Diyabetik ketoasidoz** ve sırt bölgesinde olan yaygın cilt enfeksiyonu ile yatırıldı. Hasta diyabet sebebiyle polklinik takipleri sırasında tanısının değiştiğini söylüyor.
- Tip 2 → Tip 1 denmiş
- Hastanın düzensiz ilaç kullanımı mevcut.
- Raporları arasında 2022 senesine ait insülin – pioglitazon+metformin – gliklazid – 2021 senesinde sitagliptin+metformin – emfaglifozin
- Kilo:53 kg Boy:155 cm **VKi:21 kg/m²**
- Yatışta bakılan
 - **c peptid : 0,47µ/L**
 - aynı anda açlık kan şekeri (serum) :246 mg/dl
 - HbHbA1c : %11,6
 - **Anti GAD : -**

Hastamızın tanısı diyabet peki yeterlimi!!

Hiperglisemi

- Tip 1 DM
- Tip 2 DM
- LADA
- MODY
- GDM
- İkincil DM
- Hemokromomatozis
- Leprechaunism
- Cushing



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

Doğru Tanı ve Sınıflama Amacı

- Diyabetin Sebebi
- Doğal seyri
- Genetik özellikleri
- Kalıtım riski
- Klinik fenotipini ortaya koymak ve bulgulara göre de uygun tedavisini belirlemek

Doğru Tanı ve Sınıflama Amacı

- Diyabetin Sebebi
- Doğal seyri
- Genetik özellikleri
- Kalıtım riski
- Klinik fenotipini ortaya koymak ve bulgulara göre de uygun tedavisini belirlemek

Bütün gelişmelere rağmen monojenik diyabetes mellitusu olan hastaların %90 ında hala teşhis konulamamaktadır

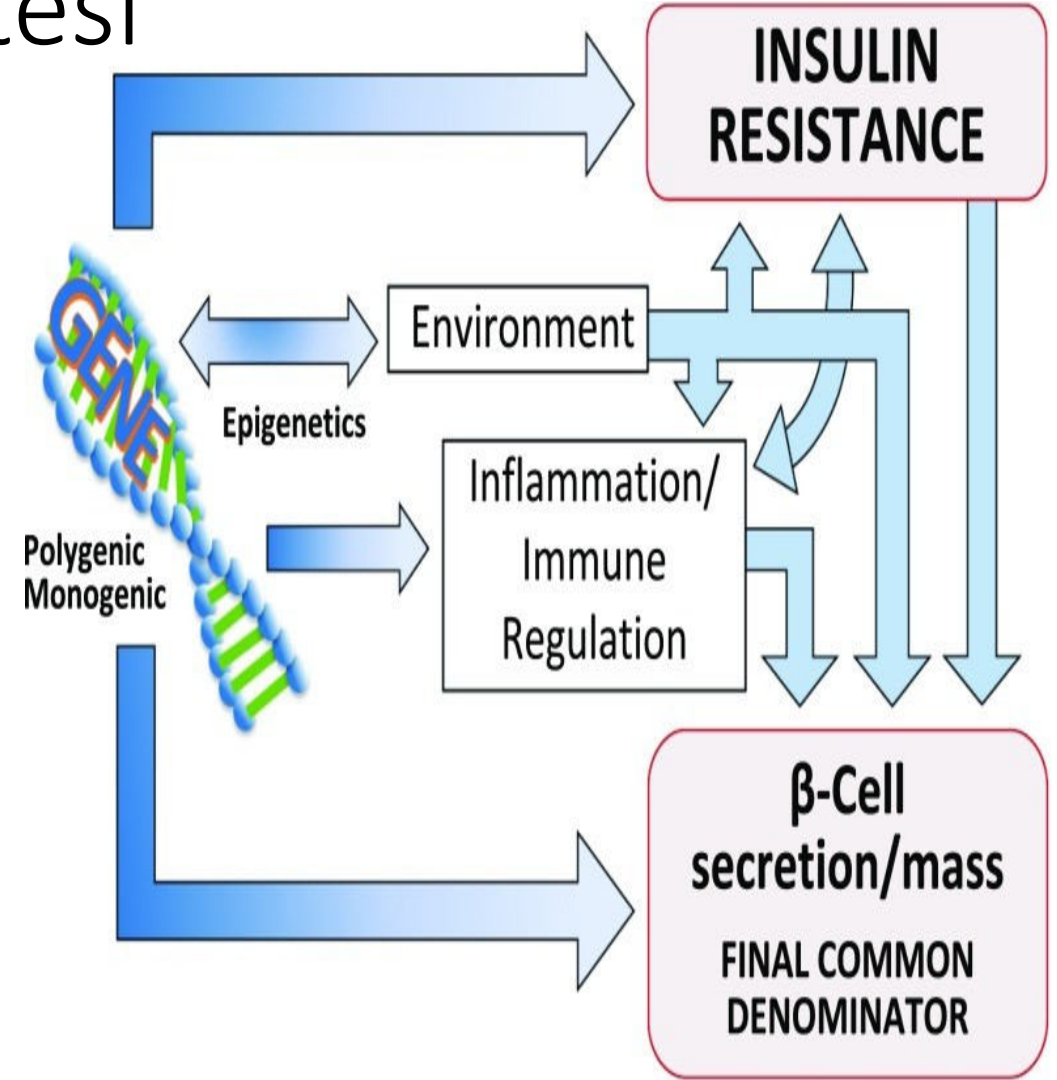
Thommas CC Philipson LH. Med Clin N Am. 99 1-16 2015

DM iki farklı metabolik bozukluğa bağlı olarak oluşur

- İnsülin direnci
- İnsülin yetersizliđi

İnsülin Sekresyon Kapasitesi

- Beta Hücre Fonksiyonu
- Beta Hücre Kitlesi





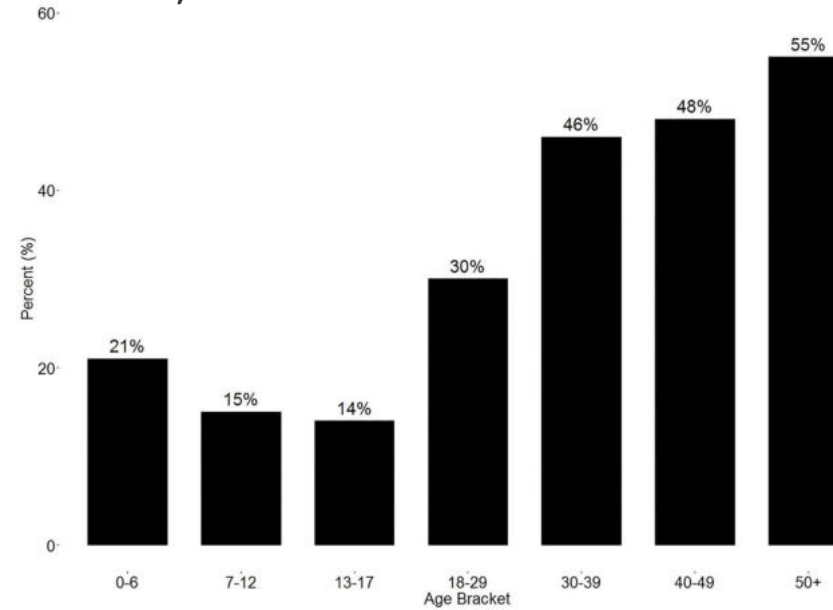
Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank



Nicholas J Thomas, Samuel E Jones, Michael N Weedon, Beverley M Shields, Richard A Oram*, Andrew T Hattersley*

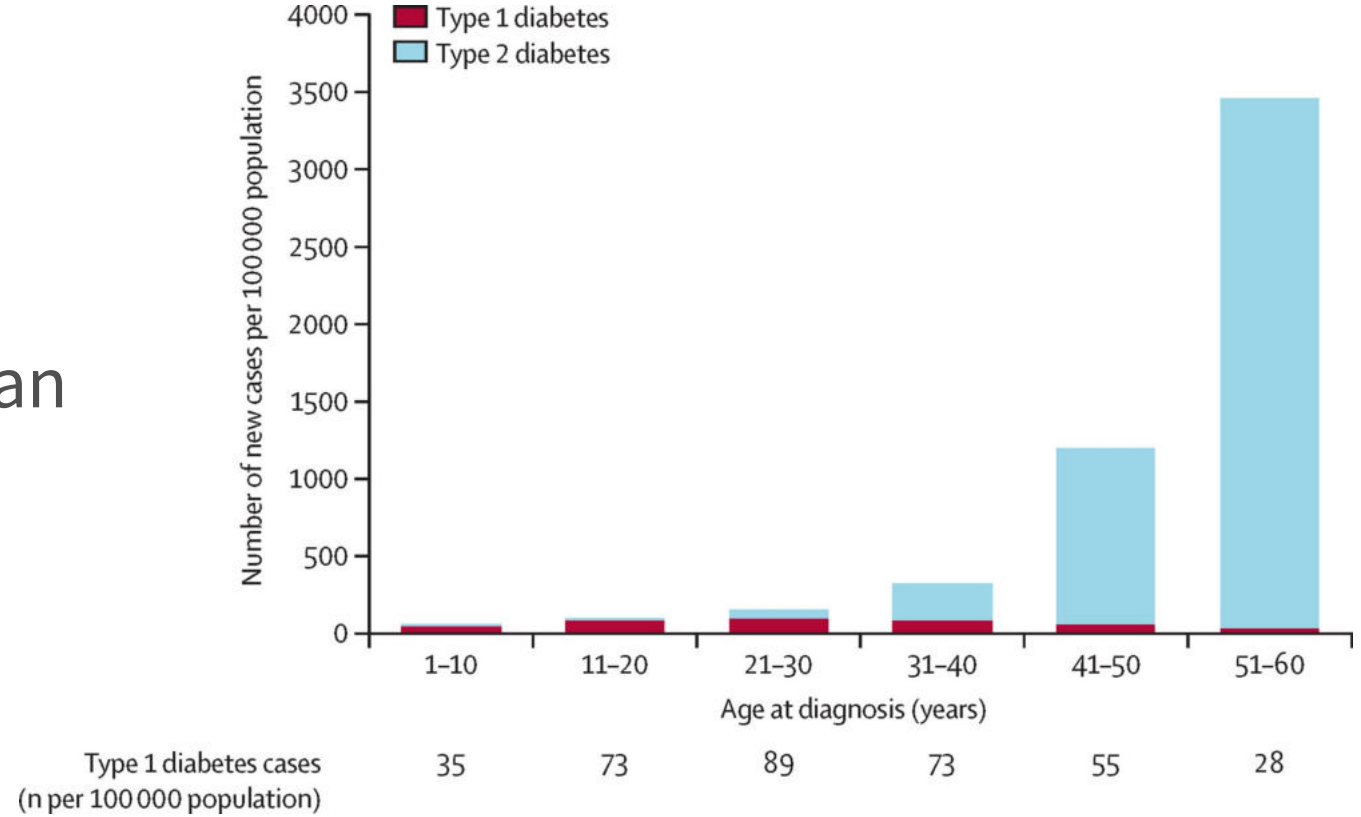
- Gençlerde (<20 yaş) tip 1 diyabetin doğru teşhisi genellikle basittir çünkü bu popülasyondaki diyabet vakalarının çoğundan ($\geq 85\%$) sorumludur.
- Buna karşılık, 30 yaşından büyük erişkinlerde tip 1 diyabetin tanımlanması, tip 2 diyabet prevalansının yaşlı erişkinlerdeki tip 1 diyabete göre çok daha yüksek olması nedeniyle zordur
- 35 yaşından sonra tip 1 diyabet teşhisi konan hastaların %50'sinden fazlasının uzun süreli takiplerde tip 2 diyabet olduğu gösterilmiştir.
- Tersine, başlangıçta tanı yaşı nedeniyle tip 2 diyabet olduğuna inanılan birçok yaşlı hasta hızla insülin ihtiyacı gösterir ve daha sonra tip 1 diyabet olduğu anlaşılır

- <18 yaşında tanı konularının %16'sında
- ≥ 18 yaşında tanı konularının %38,6'sında tanı atlandığı tespit edilmiş

**Figure Legend:**

Percentage of patients misdiagnosed, by age-group.

- Tip 1 diyabetin yaşamın ilk altmış yılı boyunca ortaya çıktığı gösterilmiştir; tip 1 diyabetin %42'si 30 yaşından sonra ortaya çıkar
- 30 yaşından sonra teşhis edilen diyabetli tüm hastaların %4'ünü temsil eder.





Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes

Nicholas J. Thomas^{1,2} · Anita L. Lynam¹ · Anita V. Hill¹ · Michael N. Weedon¹ · Beverley M. Shields¹ · Richard A. Oram^{1,3} · Timothy J. McDonald^{1,4} · Andrew T. Hattersley^{1,2} · Angus G. Jones^{1,2}

Table 1 Comparison of the characteristics of study participants by diabetes classification and age of diagnosis

Variable	T1D diagnosed >30 (C-peptide <200 pmol/l, time to insulin <3 years)	T2D diagnosed >30 (C-peptide ≥600 pmol/l)	T1D diagnosed ≤30 (C-peptide <200 pmol/l, time to insulin <3 years)	T1D diagnosed >30 vs T2D (<i>p</i> value)	T1D diagnosed >30 vs T1D diagnosed ≤30 (<i>p</i> value)
Participant (<i>n</i>)	123	306	220	–	–
Current age (years)	62 (51–67)	67 (62–73)	45 (33–58)	<0.001	<0.001
Age at diagnosis (years)	44 (36–54)	54 (46–60)	16 (11–22)	<0.001	<0.001
Duration of diabetes at recruitment (years)	13 (6–22)	13 (10–19)	26 (14–40)	>0.1	<0.001
BMI (kg/m ²)	25.9 (23.0–29.4)	31.6 (28.1–36.2)	26.0 (23.3–28.7)	<0.001	>0.1
Male sex (%)	55 (46, 64)	64 (58, 69)	50 (43, 57)	0.1	>0.1
White ethnicity (%)	99 (96, 100)	96 (93, 98)	95 (91, 97)	>0.1	>0.1
T1DGRS	0.268 (0.242–0.284)	0.229 (0.204–0.249)	0.279 (0.261–0.296)	<0.001	<0.001
T1DGRS >5th centile ^a of WTCCC reference [12] (%)	82 (74, 88)	45 (40, 51)	96 (92, 98)	<0.001	0.001
C-peptide (pmol/l)	7 (3–65)	1235 (836–1770)	4 (3–13)	<0.001	<0.001
Islet autoantibody positive (%)	78 (67, 87)	6 (3, 11)	62 (53, 69)	<0.001	0.02
Concurrent use of oral glucose-lowering agent (%)	15 (10, 23)	80 (75, 84)	5 (2, 8)	<0.001	0.001
Insulin at diagnosis (%)	62 (53, 70)	10 (7, 14)	96 (92, 98)	<0.001	<0.001
Time to insulin from diagnosis (months)	0 (0–3)	60 (24–120)	0 (0–0)	<0.001	<0.001
Basal bolus insulin regimen/insulin pump (%)	85 (77, 92)	16 (11, 21)	94 (90, 97)	<0.001	0.01
Insulin dose (U/kg)	0.62 (0.46–0.83)	0.50 (0.30–0.86)	0.59 (0.44–0.82)	0.02	>0.1
HbA _{1c} (mmol/mol)	69 (61–82)	62 (56–74)	66 (58–74)	<0.001	0.08
HbA _{1c} (%)	8.5 (7.7–9.7)	7.8 (7.3–8.9)	8.2 (7.5–8.9)	<0.001	0.08
Self-reported T1D (%)	79 (70, 86)	5 (3, 8)	100 (98, 100)	<0.001	<0.001
Self-reported T2D (%)	20 (13, 28)	93 (90, 96)	0 (0, 2)	<0.001	<0.001



Data are presented as % (95% CI) or median (IQR)

^aFifth centile of a young type 1 diabetes population corresponding to the 50th centile of a type 2 diabetes population [8]

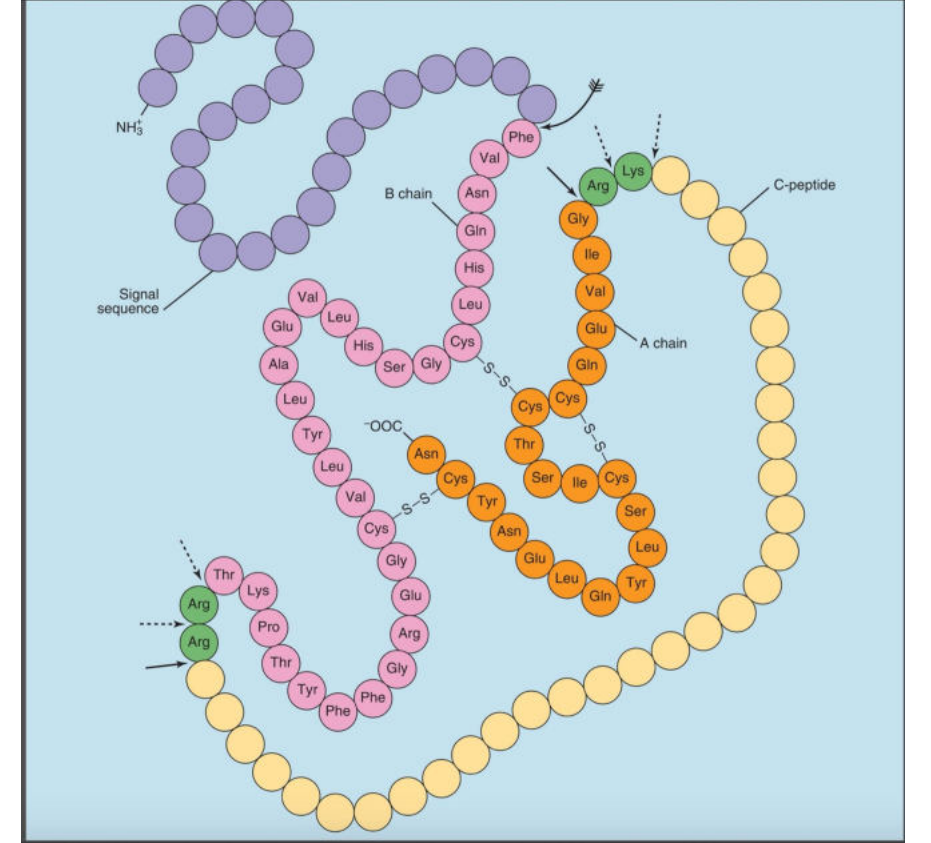
IQR, interquartile range; T1D, type 1 diabetes; T2D type 2 diabetes; WTCCC, Wellcome Trust Case Control Consortium

Diyabet sınıflamasında nelere dikkat edelim!

- Yaş (artık önemli değil)
- Fenotipi (VKİ)
- Ailede diyabet yükü/doku grubu yatkınlığı
- Birlikte bulunan yandaş durumlar (insülin direnci = metabolik sendrom – otoimmün)
- C – peptid düzeyi
- Otoantikörlerin varlığı
- T hücreleri değişkenliği
- Sistemik inflamatuvar belirteçler
- Kontrinsüliner hormonlar

C-peptid

- C-peptid, pankreasın beta hücre fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir.
- Proinsülinin parçalanmasından sonra insülin ve 31 aminoasitli bir peptid olan C-peptid eşit miktarlarda üretilir.



Neden C-peptid?

- C-peptidin yıkılma hızı, insülinde daha yavaştır. (yarılanma ömrü C-peptid 20-30 dakika, insülin 3-5 dakika)
- Pankreas tarafından salgılanan insülinin yarısı karaciğerde ilk geçişte metabolize edilirken, C-peptidin hepatik klirensi önemsizdir.
- C-peptid, periferik dolaşımda sabit bir hızda yıkılırken, insülin değişken şekilde yıkılır ve bu da doğrudan ölçümünü daha az tutarlı hale getirir.
- Ayrıca C-peptid ölçümü, insülin ile tedavi edilen diyabetli hastalarda, eksojen ve endojen insülin arasındaki çapraz reaksiyon nedeni ile oluşacak hataları da önler.

C-Peptid: Yaş ve Diyabet Süresi

- C-peptid düzeyleri diyabet süresi ile paralel düşüş gösterir.
- Hastalık ortaya çıkış yaşı küçüldükçe (10 yaş altı) daha hızlı bir kayıp olur.
- 18 yaş üstünde tanı koyulanlarda daha fazla hastada ölçülebilir C-peptid düzeyleri görülür. (18 yaş altında tanı konanlara kıyasla)

C-Peptid Ölçümü İle İlgili Sorunlar Nelerdir?

- C-peptid büyük oranda böbreklerde metabolize edilir. %5-10'u değişmeden idrarla atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olanlarda ölçüm güvenilir değildir.
- Proinsülin ile çapraz reaksiyon < %10 olmalı (çoğu modern yöntem böyledir).
- Modern ultrasensitif C-peptid ölçüm yöntemleri ile 0,0015–0,0025 nmol/L gibi değerlerin tespiti mümkündür.
- Hem proinsülin hem de C-peptidi bağlayan yüksek titrede anti-insülin antikoru varlığı, yalancı yüksek C-peptid düzeylerine neden olabilir.
- 1 nmol/ L = 1 pmol/ml = 1000 pmol/l = 3 ng/ml

C-peptid: Ölçüm Yöntemleri

- C-peptid ölçüm yöntemleri:
 - **İdrar:**
 - İdrar düzeyi: Borik asit ile toplandığında oda ısısında üç gün kalabilir. Böbrek fonksiyonu normal olanlarda pankreas tarafından üretilen C-peptidin %5-10' unu yansıtır.
 - İdrar C-peptid/kreatinin: Normal glukoz toleransı olanlarda 24 saatlik idrar C-peptidi ile iyi koreledir.
 - **Kan:**
 - Uyarılmamış serum düzeyi: Açlık veya herhangi bir zamanda alınabilir
 - Uyarılmış serum düzeyi: Glukagon, IV/oral glukoz, tolbutamid, sülfonilüre, GLP-1, aminoasitler, miks-meal

C-peptid Ölçüm İndikasyonları

• Tanısal

- Tip 1 DM tanısı için
- Tip1-Tip2 DM ayırımında
- MODY tanısında
- LADA tanısında

• Prognostik

- Diyabet süresinin göstergesi
- Tip 1 DM'de düşük düzeyler mikrovasküler komplikasyon riski ile ilişkili
- Glisemik variabilite/HbA1c düzeyi ile ilişkili
- Düşük düzeyler artmış hipoglisemi riski ile ilişkili

C-peptid Ölçüm İndikasyonları


- **Tedavi cevabı**

- Düşük bazal değerler artmış insülin ihtiyacı ile ilişkilidir.
- Düşük bazal değerler daha kısa sürede insülin tedavi gerekliliği ile ilişkilidir.
- Yüksek düzeyi olan hastalar metformin ve sülfanilüre kombinasyonuna iyi cevap verir.
- Yüksek düzeyler tiazolidindionlara yanıtla ilişkili.

C-peptid Ölçüm İndikasyonları

- C-peptid, diyabet dışı hipoglisemilerin tanısında önemlidir:
 - İnsülinoma
 - Faktisyöz hipoglisemi

C-Peptid: Diyabet Tanı ve Sınıflamasında Kullanımı

- Endojen insülini gösterir:
 - Diyabet tipi
 - Diyabet süresi
- İnsülin kullanan hastada C-peptid değerinin;
 - Açlıkta 0.2 nmol/L (0.61 ng/ml),
 - Glukogon uyarı testinde 0.32 nmol/L (0.97 ng/ml) altındaki değerler Tip 1 DM ile uyumludur.
 - DCCT  C-peptid düzeyi miks meal sonrası 0.2 nmol/L (0.61 ng/ml)

C-Peptid: Diyabet Tanı ve Sınıflamasında Kullanımı

- LADA- Tip 2DM ayırımı: Açlık C-peptid düzeyi LADA'da daha düşüktür.
- MODY ve Tip 1 DM ayırıcı tanısı.
 - 5 yıldan uzun Tip 1 DM'da idrar C-peptid/kreatinin oranı HNF1A/HNF4A'ya göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

C-Peptid Diyabet Komplikasyonlarını Tahmin Edebilir mi?

- *Daha düşük c-peptit seviyeleri ve azalan beta hücre fonksiyonu, daha yüksek seviyelerde glikoz varyabilite ile ilişkilendirilmiştir.*
- *Glikoz varyabilitesinin diyabetli hastalarda artan komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkili olduğu bilindiğinden , c-peptidin, HbA1c düzeylerinden bağımsız olarak gelecekteki sonuçların bir göstergesi olması mümkündür*
- *C-peptid düşük olduğunda artan mikrovasküler komplikasyonlar ve yüksek olduğunda makrovasküler komplikasyonlar ile ilişkilidir*

C peptid ve mikrovasküler komplikasyonlar

- 1) Tip 1DM süresi 1 – 5 yıl olan vakalarda %50 ve daha yüksek uyarılmış c peptid düzeyleri retinopati (%25) – nefropati – nöropati riskinde azalma ile ilişkilidir
- 2) Tip 1DM ve random c peptid 0.20 nmol/L ve üstü olan vakalarda retinopati geliştirme olasılığı %50 daha düşük olarak tespit edildi
- 3) Bu gözlem daha sonra, yüksek açlık C-peptidi ile bağlantılı olarak daha düşük bir retinopati – nefropati – nöropati insidansı tip 2 diyabetli kişilerde de gösterilmiştir.
- 4) DCCT kohortundan daha yeni veriler, ortalama 35 yıllık diyabet süresinden sonra değerlendirilen, mikrovasküler komplikasyonlar ile Mix meal diyete verilen C-peptit yanıtı arasında anlamlı bir ilişki gösteremedi.

Lachin JM, McGee P, Palmer JP, DCCT/EDIC Research Group . Diabetes. 2014;63(2):739-748.

Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Diabetes Care. 2021;44(2):390-398.

Bo S, Gentile L, Castiglione A, et al. Eur J Endocrinol. 2012;167(2):173-180.

Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, Hitt S, et al. J Clin Invest. 2021;131(3):e143011.

C peptid ve makrovasküler komplikasyonlar

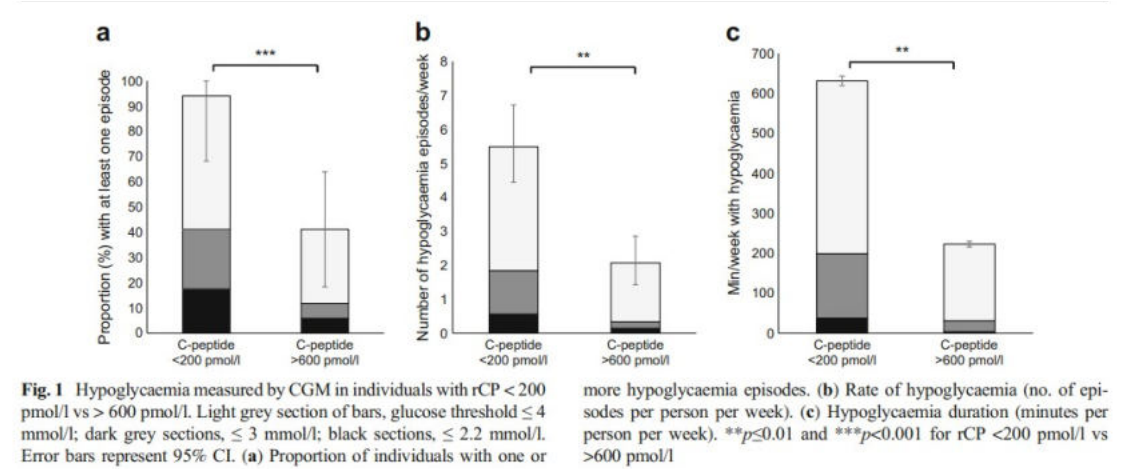
- Mikrovasküler hastalığın aksine, diyabetin C-peptit ve makrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişki tartışmalıdır
- Tip 1 diyabette yürütülen çalışmalar, korunmuş C-peptidin daha iyi metabolik kontrol ve dolayısıyla daha az kardiyovasküler olay ile ilişkili olduğunu göstermektedir.
- Beta hücre disfonksiyonu ile ilişkili faktörler LADA bireyler de kardiyovasküler olay riskini sınıflandırmaya yardımcı olmaz
- Tip 2 DM yürütülen çalışmaların çoğu, daha yüksek C-peptit düzeylerinin kardiyovasküler olaylar ve artan mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir.-

Maddaloni E, Coleman RL, Pozzilli P, Holman RR. Diabetes Obes Metab. 2019;21(9):2115-2122.

Marx N, Silbernagel G, Brandenburg V, et al. Diabetes Care. 2013;36(3):708-714.

Cardellini M, Farcomeni A, Ballanti M, et al. Diabetes Vasc Dis Res. 2017;14(5):395-399.

- *Düşük random c peptid, insülinle tedavi edilen tip 2 diyabetli hastalarda artmış glukoz varyabilitesi ve hipoglisemi ile ilişkilidir*
- *Hipoglisemi riskinin değerlendirilmesi için pratik, stabil ve ucuz bir biyobelirteçtir.*



Hope SV, Knight BA, Shields BM, Hill AV, Choudhary P, Strain WD, McDonald TJ, Jones AG. Diabetologia. 2018 Jan;61(1):66-74

Diyabet

Tanı ve Tedavi Rehberi

2019

C-peptid düzeyi

Pankreas beta hücre rezervini gösteren en iyi testdir. Tip 1 DM'de rutin ölçülmesi gerekli değildir. LADA veya Tip 1 DM'yi TİP 2 DM den ayırımında, insülin tedavisinin gerekli olup olmadığı düşünülen bazı Tip 2 DM olgularının saptanmasında plazma açık veya uyarılmış C-peptid düzeyleri faydalı olabilir.

Yüksek hiperglisemisi olan ve kronik böbrek yetmeziği durumlarında C-peptid düzeyi gerçeği yansıtmayabilir.

TİP 2 DİYABETTE TEDAVİ YAKLAŞIMI

HbA1c	BETA HÜCRE REZERVİ (C peptid: ng/ml)	TEDAVİ PLANI	TEDAVİ SEÇENEKLERİ				
<8	YETERLİ	Metformin	Yaşam Tarzı Değişikliği				
8 - 10	YETERLİ	İKİLİ KOMBİNASYON Metformin	Sülfonilüre veya Glinidler	Pioglitazon	DPP4 İnhibitörleri	SGLT2 İnhibitörleri	GLP1 RA
>10	YETERLİ	ÜÇLÜ KOMBİNASYON Metformin					
>10	SINIRDA	BAZAL İNSÜLİN KOMBİNASYONLARI Metformin	Miks insülin kombinasyonları 1'li, 2'li, 3'lü	Bazal/ Bolus, Bazal + plus Koformilasyon insülin	DPP4, SGLT2, GLP1 RA		
>10	YETERSİZ	ÇOKLU DOZ İNSÜLİN KOMBİNASYONLARI Metformin					

■ Tip 2 DM tedavisinde ilaç seçimlerinde ve kombinasyonlarında dikkat edilmesi gereken ilaç ve hasta faktörleri yan sayfadadır.

Tip 2 DM tedavisinde ilaç seçimlerinde, kombinasyonlarında dikkat edilmesi gereken ilaç ve hasta faktörleri

- Yaşam şekli değişikliği tüm basamaklarda önerilmelidir.
- Akarboz tüm basamaklarda kombinasyon olarak kullanılabilir.
- Tip 2 diyabette glisemi regülasyonu sağlandıktan sonra dinamik izlem sürdürülmeli, gerekirse tekrar bir önceki basamağa dönülerek ilaçlar ve dozları azaltılmalıdır.
- C peptid beta hücre rezervinin en önemli göstergesidir. Tip 2 diyabette C peptid düzeyleri hiperglisemik koşullardan ve glukotoksisiteden negatif olarak etkilenebilir. Ancak C peptid düzeyleri hiperglisemik koşullara rağmen yüksekse tedaviye yanıt açısından önem taşır.
- Beta hücre rezervi yetersiz (C Peptid < 0.5 ng/ml) tüm hastalar HbA1c'den bağımsız olarak insülinle tedavi edilmelidir.
- Bazal insülin ve GLP-1 agonist koformülasyonu bir seçim olabilir.
- En fazla 3 aylık tedaviye rağmen HbA1c %8'in üstünde ise bir sonraki basamağa geçmelidir.
- Etkin bir oral antidiyabetik tedavisine rağmen HbA1c %10'un üzerinde ise doğrudan insülin tedavisine geçilmelidir.
- Pioglitazon serebral ve kardiyak vasküler yeni olayları önlemektedir fakat kalp yetmezliği klinik bulguları veya ejeksiyon fraksiyonu değerlendirilerek kullanılmalıdır.
- İnsülin direnci ön planda olan hastalarda tedavi seçiminde pioglitazon düşünülmelidir.
- Saptanmış vasküler olay (kardiyak, serebral veya periferik) yeni olay geçirmeyi önlemek için SGLT2 inhibitörleri veya GLP1 reseptör agonistleri (GLP1 RA) seçilebilir.
- Kalp yetmezliği olanlarda SGLT2 seçilebilir
- Renal hastalığı (GFR azalması veya albuminürisi) olanlarda öncelik SGLT2 inhibitöründe olmak üzere GLP1 RA'de seçilebilir.
- Obez olan hastalarda kilo vermeye katkısı olacak GLP1 RA öncelikli olarak seçilmelidir.
- SGLT2 inhibitörleri azda olsa kilo verdirici etkisi nedeniyle obez hastalarda oral kombinasyonlarda tercih edilebilir.
- İlaçların kullanımlarında kardiyak, renal etkiler ve maliyet yönünden en uygun ilaçlar seçilmelidir.
- İnsülin başlanan hastalarda kontrendikasyon yok ise metformine devam edilmelidir.
- Çoklu insülin kullanan hastalarda metformin dışında en fazla bir oral antidiyabetik seçilmelidir.
- İnsülin kullanan hastalarda enjeksiyon yerleri mutlaka kontrol edilmelidir.
- Bazal insülin ve GLP1 RA kombinasyonları enjeksiyon sayısını azaltması nedeniyle obez ve insülin gereken hastalarda tedavi kolaylığı sağlar.



14. Basım

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU 2020

ISBN 978-605-4011-40-7

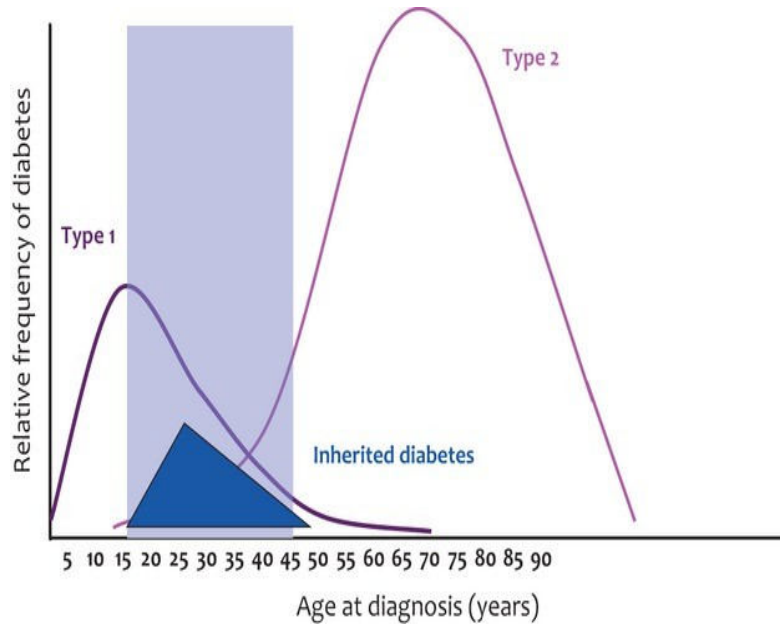
Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu

1.7.5. | DİĞER TANI TESTLERİ

C-peptid düzeyi

Pankreas beta hücre (endojen insülin) rezervini yansıtır. Ancak, aşırı hiperglisemi durumunda glukoz toksisitesinin pankreas beta hücrelerine etkisi nedeniyle, C-peptid düzeyi gerçek endojen insülin rezervini yansıtmayabilir. Böyle bir şüphe varsa glukoz toksisitesi (örneğin DKA) düzeltildikten en az 2 hafta sonra C-peptid ölçümü tekrarlanmalıdır. İnsülin veya sülfonilüre kullananlarda ölçümün son dozdan 24 saat sonra yapılması daha iyi fikir verebilir.

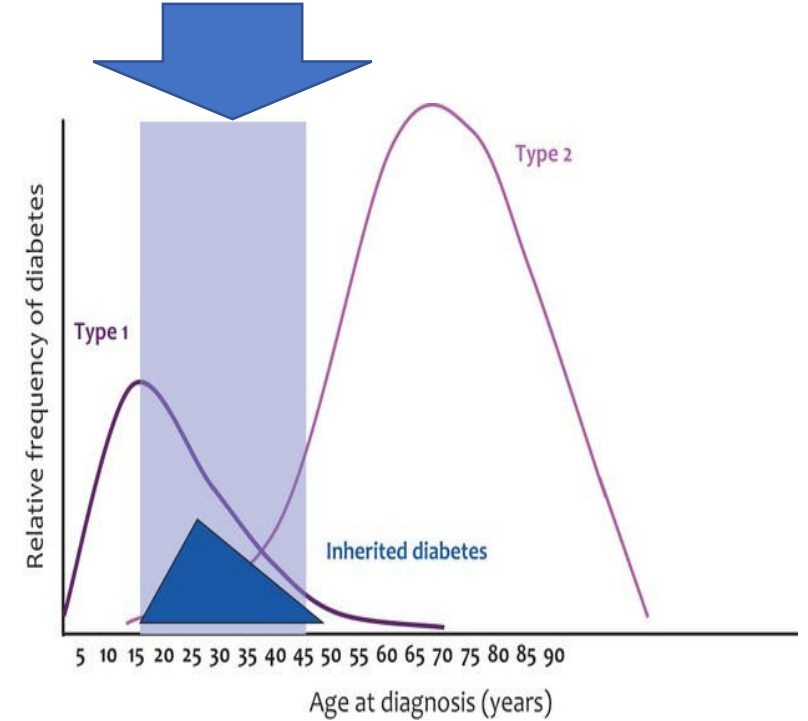
Tip 1 diyabette rutin olarak C-peptid ölçülmesine gerek yoktur. LADA gibi otoimmün diyabet formlarının tip 2 diyabetten ayrılmasında ve insülin tedavisine geçilecek tip 2 diyabet olgularının belirlenmesinde açlık ve uyarılmış C-peptid düzeyleri ölçülebilir. C-peptid düzeyinin <0.6 ng/ml olması mutlak insülin ihtiyacı olduğunu düşündürür.



	MODY	LADA	DUAL
Ailede >2 jenerasyonda DM öyküsü	Sık	Nadir	Olabilir
VKİ (kg/m ²)	≥25	<25	>25
Adacık otoantikörleri	Yok	Var	Var
Tanıdan yıllar sonra kanda C-peptid	Var	Tayin edilebilir/düşük	Var
Renal ve genital traktüs anomalileri	Bulunabilir	Tipik değil	Yok
Eşlik eden otoimmün hastalıklar	Tipik değil	Görülebilir	Olabilir
HLA-DR3 ve DR4 haplotipleri	Az oranda	>%50 vakada	yok

Gri zondaki diyabet formlarında tanı ve tedavisinde otoantikolar önemli

- GADA*/anti-GAD((Glutamik asid dekarboksilaz antikoru)
 - En anlamlı ve sık bulunan otoantikor,sensitivite ve spesifitesi yüksek
 - ELISA/RIA metodu ile ölçülür;U/ml olarak ifade edilir
 - Normaldeğeri:0-1U/ml.Değer>1 ise pozitif
- IAA*(İnsülin oto antikoru),
- IA2*(anti tirozin fosfataz),
- ZnT8 (Adacık spesifik çinko taşıyıcı 8),
- ICA**(Adacık sitoplazmik antikoru),
- TSPAN7A (tetraspanin) otoantikor



Tip 1 Diyabetes Mellitus ve LADA

- Beta hücre antijenlerine karşı otoantikör
 - Glutamik asit dekarboksilaz (Anti GAD) primer antikör
 - İnsulinoma Antijen-2 (Anti-I' tyrosin fosfatazlara karşı otoantikörler)
 - Zinc transporter 8 (ZNT8)
 - Adacık hücre antikörü (ICA) genelde önerilmiyor
- Bu otoantikörlerin 1 veya daha fazlası %85-90 hastada açlık hiperglisemisi varlığında pozitiftir.

Maahs DM West NA et al. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Sep39(3):481-97

Eurodiab ACE study group Lancet 2000355:873-876

Naik RG Palmer JP Curr Opin Endocrinol Diabetes. 19974:308-315

Tip 1 Diyabetes Mellitus

- Erişkinlerde sıklıkla T2DM ile karıştırılabilir. Çocuklar ve gençlere göre süreç daha yavaş olabilir. T2DM tanısı alanların yaklaşık %10 u T1DM
- UKPDS de %6 ICA %10 AntiGAD (+)
- Oral ilaçlar insülinopenik dönemde etkisiz insülin tedavisi gerekli
- Erişkinlerde otoimmün süreç daha yavaş
- Erişkinlerde hastaların %25 inde ilk tanı DKA ile olabilir
- Beta hücre antikoru ile tanı kesinleştirilir
- C-peptid yok

Maahs DM West NA et al. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Sep39(3):481-97

Eurodiab ACE study group Lancet 2000355:873-876

Naik RG Palmer JP Curr Opin Endocrinol Diabetes. 19974:308-315

- *Eriřkin başlangıçlı otoimmün diyabette tek başına C-peptit seviyeleri dikkate alınırđa, otoimmun diyabetli vakaların yarısından fazlası gözden kaçabilir.*

Glutamik asid dekarboksilaz antikoru

- Başlangıçta antikorların ölçülmesi, diyabetin uygun şekilde sınıflandırılmasına ve tedavisine kesinlikle katkıda bulunacaktır.
- Tanı şüphesinde GADA persistansından dolayı hastalık süresinden bağımsız olarak doğru tanı için istenebilir.

Doğru tanıya varmak için asla çok geç değildir.

GADA: autoantibody against glutamic acid decarboxylase

<0.9 ng/ml

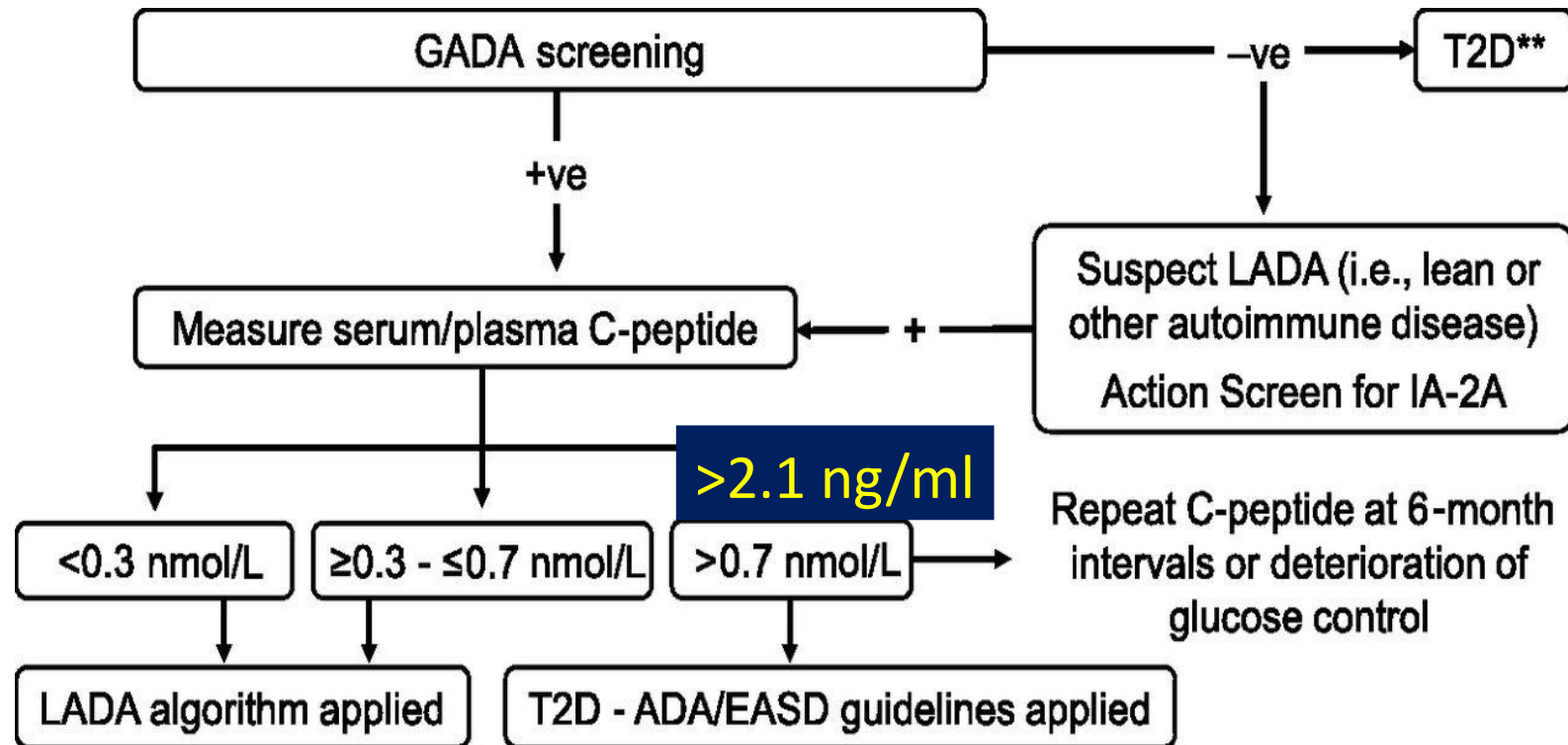


Figure Legend:

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.

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

1 nmol/l = 1 pmol /ml = 1000 pmol/l = 3 ng/ml

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

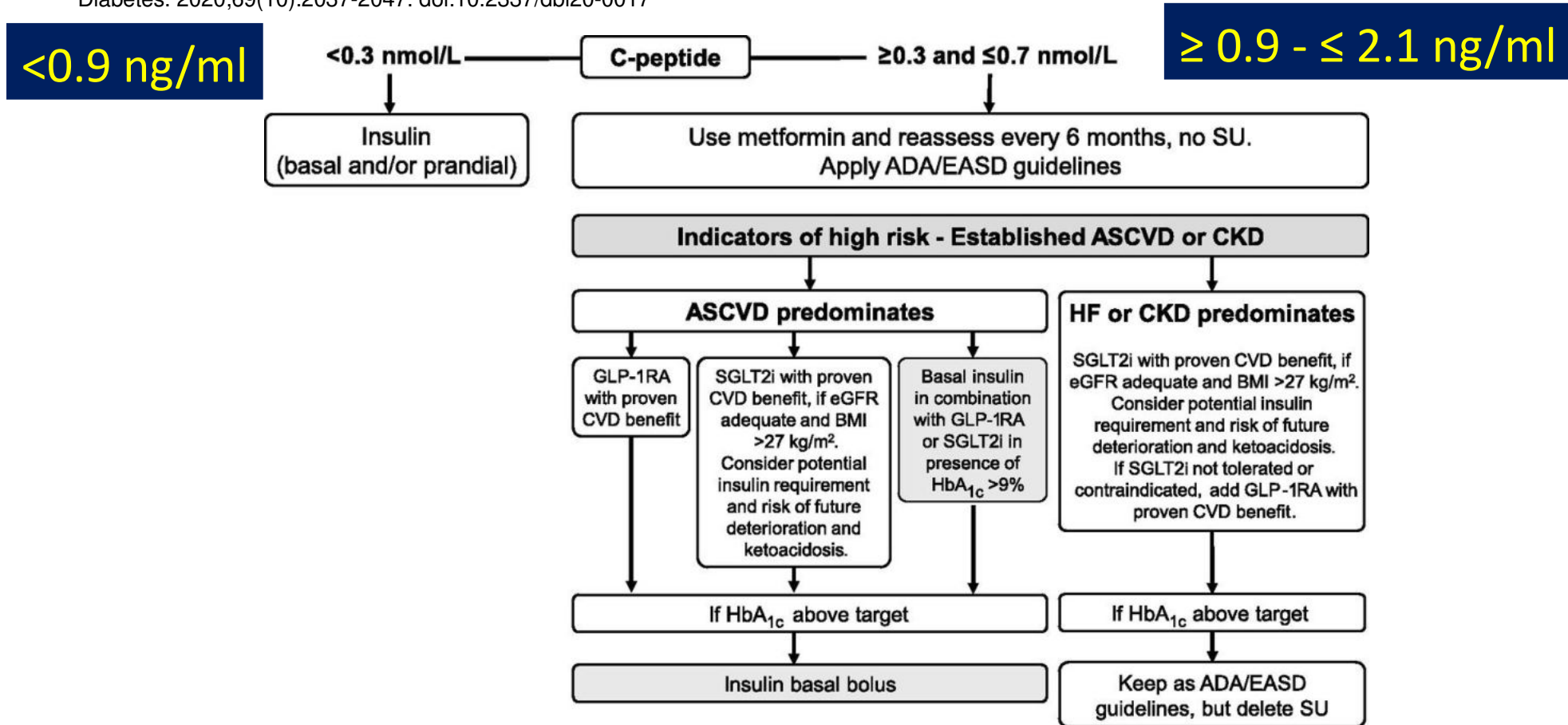


Figure Legend:

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.

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

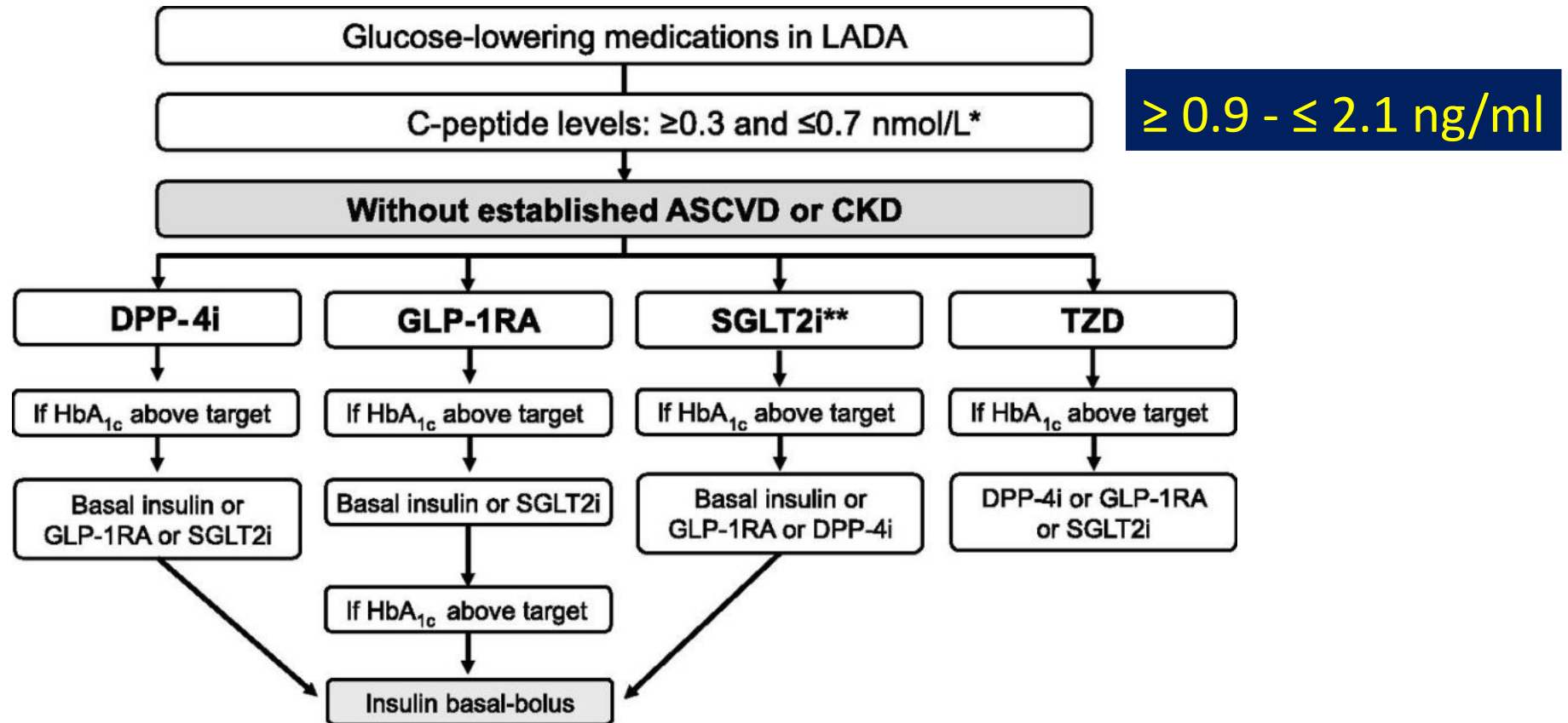
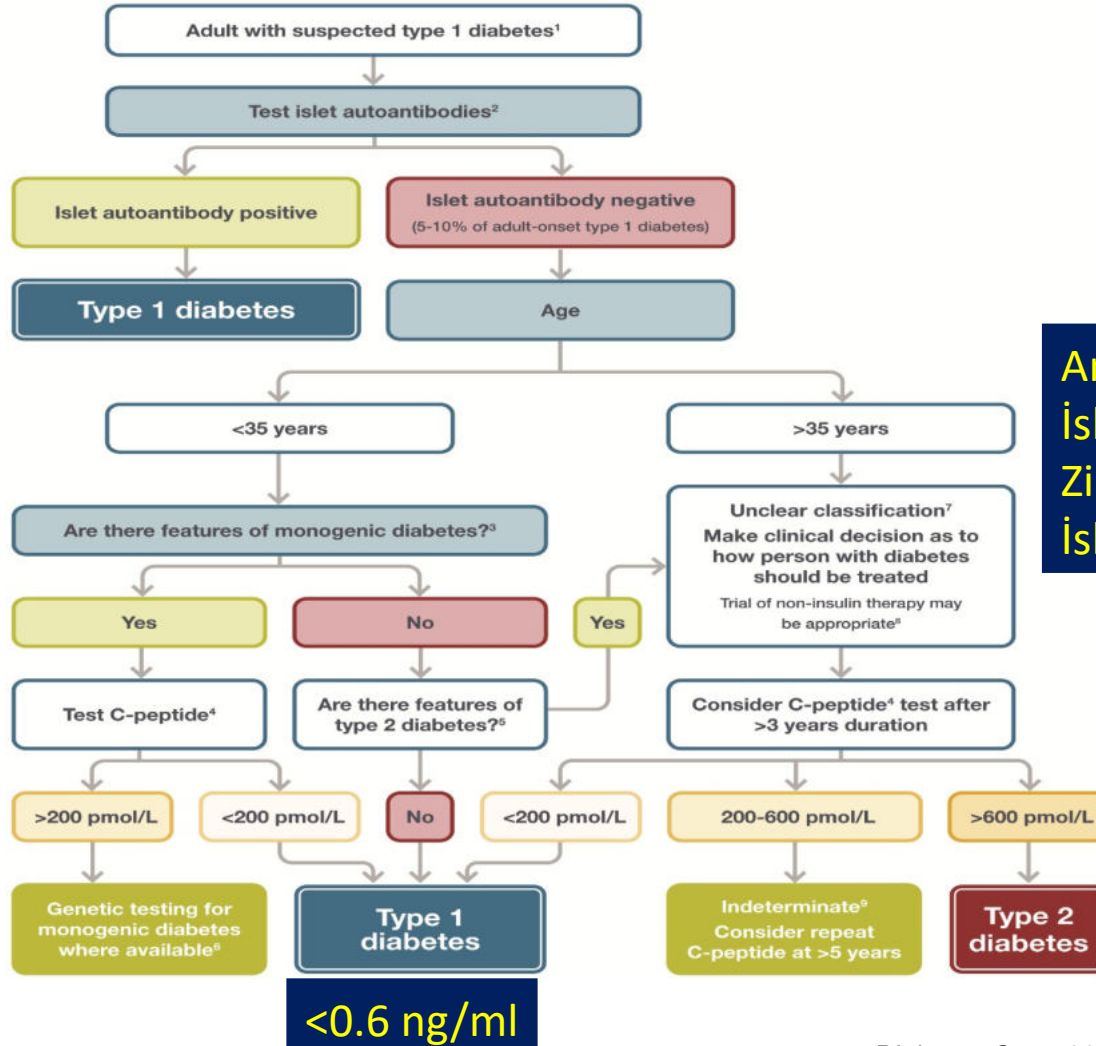


Figure Legend:

Algorithm for glucose-lowering medications in LADA patients with C-peptide levels ≥ 0.3 and ≤ 0.7 nmol/L without established ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) or CKD (chronic kidney disease). *Deviation from ADA/EASD T2D algorithm. **Increased risk of diabetic ketoacidosis, especially in patients with BMI ≤ 27 .

Flow chart for investigation of suspected type 1 diabetes in newly diagnosed adults, based on data from White European populations



Tek bir klinik bulgu T1DM dedirtmez
Genç yaşta teşhis <35 yaş
VKİ <25 kg/m²
İstemsiz kilo kaybı
Ketoasidoz
Başlangıç hiperglisemi >360 mg/dl

Anti-GAD ilk bakılacak antikor ve eğer negatifse
İslet tyrosine phosphatase 2 (IA2) ve/veya
Zinc transporter 8 (ZNT8) düzeylerine bakılması
İslet cell antibody (ICA) ölçümü artık önerilmiyor

>1.8 ng/ml

Flow chart for investigation of suspected type 1 diabetes in newly diagnosed adults, based on data from White European populations

C peptidi ne zaman bakalım :
toklukta(1-5.saat) glikozla birlikte
Yeni hiperglisemik tablo olmuşsa en az 2 hafta geçmeli





“Eğer daha uzağı görebiliyorsam bu, benden önceki devlerin omuzlarında durduğum içindir...”

Isaac Newton

Teşekkürler