

## Yeni Tanı Diyabetes Mellitus Hastalarında Sınıflandırma ve Tedavi Yönetimi

### Classification and Treatment Management in New Diagnosed Diabetes Mellitus Patients

Şeyma KÖKSAL ATIŞ<sup>1</sup> ORCID No: 0000-0002-8597-8889, Aşan ÖNDER<sup>2</sup> ORCID No: 1200-6220-1420-1437

<sup>1</sup> İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

<sup>2</sup> İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 09.05.2020

**Kabul Tarihi/Accepted:** 01.10.2020

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

Şeyma KÖKSAL ATIŞ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Dr. Erkin Caddesi Göztepe,

Kadıköy, İSTANBUL.

Tel: 05322473129

E-posta: seyma.koksal@ogr.iu.edu.tr

#### Anahtar Sözcükler:

Otoantikör

Diyabet

Sınıflama

#### Key Words:

Autoantibody

Diabetes

Classification

#### ÖZ

**Amaç:** Diyabetes mellitus insulin salgılanması, aktivitesindeki bozulmaya bağlı olarak ortaya çıkan kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bozukluktur. Tip 1 diyabet insülin salınmasında bozukluk ile, tip 2 diyabet ise insülin direnci ile karakterizedir. Bunun dışında tek gen bozukluklarına, ilaç kullanımlarına, genetik sendromlara bağlı diyabet sınıfları da görülebilmektedir. Bu çalışmada yeni tanı diyabetli hastalarda başvuru semptom ve bulgularının araştırılması, sınıflamanın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2016-Ocak 2019 döneminde kliniğimize başvurup diyabet tanısı almış 113 hastada aile öyküleri, geliş bulguları, diyabet antikörleri (anti GAD, adacık hücre antikörü ve anti-insulin antikörü), HbA1c düzeyleri retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 113 hastanın yaş ortalaması 10,4 idi. 72'sinde (%63,7) aile öyküsü mevcuttu. 16'sında (%14,1) obezite mevcuttu. HbA1c ortalaması %11,6, C-peptid düzeyleri 0,74 ng/mL idi. 8 hastada tip 2 diyabetes mellitus, 2 hastada Prader Willi ve 2 hastada monogenik diyabet mevcuttu. Tüm hastaların 65'i (%57,5) ketoasidoz tablosu ile, 11'i (%9,7) ketoz ve 37'si (%32,7) hiperglisemi ile başvurmuştu. Hastaların 40'ında (%35,3) diyabet antikörleri negatifti. Diyabet antikörleri negatif olan 40 hastanın 21'inde (%52,5) ketoasidoz, 3'ünde (%7,5) ketoz ve 16'sında (%40) hiperglisemi mevcuttu.

**Sonuç:** Çalışmamızda, diyabet tanısı alan olguların %57,5 gibi önemli bir kısmının halen ketoasidoz gibi ağır bir klinik tablo ile başvurduğu dikkati çekmekteydi. Ayrıca, tip 1 DM tanısı konulan ve ketoasidoz ile başvuran olguların yaklaşık yarısında diyabet antikörlerinin negatif sonuçlandığı gözlemlendi. Diyabet yönetiminde doğru sınıflama yapmak, hastanın yönetiminde ve doğru tedavinin planlanmasında büyük önem taşımaktadır.

#### ABSTRACT

**Objective:** Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia. Type 1 diabetes is characterized by impaired insulin secretion, and type 2 diabetes is characterized by insulin resistance. In addition, other diabetes types related to single gene disorders, drug use, and genetic syndromes can be seen. In this study, it was aimed to investigate the symptoms and findings of the patients with new diagnosed diabetes and evaluate the classification.

**Material and Method:** Family history, clinical findings, diabetes antibodies (anti GAD, islet cell antibody and anti-insulin antibody), HbA1c levels were evaluated retrospectively in 113 patients who were admitted to our clinic between December 2016 and January 2019.

**Results:** The mean age of 113 patients included in the study was 10,4±4,3 (1,0-17,1) years. 72 (63,7%) had a family history. Obesity was present in 16 (14,1%). The average of HbA1c was %11,6 and C-peptid level was 0,74 ng/mL. Type 2 diabetes mellitus was present in 8 patients, Prader Willi Syndrome was present in 2 patients and monogenic diabetes in 2 patients. All of patients, 65 (57,5%) were presented with ketoacidosis, 11

(9,7%) with ketosis and 37 (32,7%) with hyperglycemia Antibodies were negative in 40 patients (35,3%). Of the 40 patients with negative diabetes antibodies, 21 (52,5%) had ketoacidosis, 3 (7,5%) had ketosis and 16 (40%) had only hyperglycemia.

**Conclusion:** In our study, it was noteworthy that 57.5% of the patients who were diagnosed with diabetes still presented with a severe clinical status such as ketoacidosis. In addition, it was observed that diabetes antibodies were negative in approximately half of the patients who were diagnosed with type 1 DM and presented with ketoacidosis. Making the correct classification in diabetes management is of great importance in the management of the patient and planning the right treatment.

## Giriş

Diyabetes Mellitus (DM) insülin salgılanması ve aktivitesindeki bozulmaya bağlı olarak ortaya çıkan kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bozukluktur (1, 2). Tip 1 DM insülin salgılanmasında bozukluk ile, tip 2 DM ise insülin direnci ile karakterizedir. Bunun dışında tek gen bozukluklarına, ilaç kullanımlarına, genetik sendromlara bağlı diyabet sınıfları da görülür. Tip 1 DM pankreas beta ( $\beta$ ) adacık hücrelerinin yıkımı ile seyreden, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Genellikle çocuklukta ya da adölesan çağda tanısı konulur. Çoğunlukla otoimmün pankreas  $\beta$  hücre yıkımına bağlı olduğu bilinmektedir, bazı vakalarda ise etioloji saptanamamaktadır (3). Amerikan Diyabet Birliği (ADA) etiolojik kriterleri hastalığın tip 1A (immün aracılı) ve tip 1B (diyabetin ağır insülin yetersizliği ile seyreden diğer formları) olmak üzere iki ana başlıkta incelenmesini önermektedir. Tip 1 DM hem yetişkinlerde hem de çocuklarda giderek daha büyük bir sorun haline gelmekte olup 2017'de 1,1 milyondan fazla çocuk tip 1 DM olarak tanımlanmıştır. Bu çocuklar tip 1 DM'nin komplikasyonlarıyla başa çıkabilmek için çeşitli tedavi modalitelerine ihtiyaç duymaktadır. Glisemik kontrol; halen çocuklar, adölesanlar ve genç erişkinler için diyabet tedavisinde altın standarttır.

Obezitenin bir sonucu olarak tip 2 DM gençlerde dünyanın birçok bölgesinde yaygınlaşmakta olup, çocuklarda tip 2 DM insidansı, coğrafyaya bağlı olarak ve çoğunlukla çocukluk çağı obezitesi salgınının bir sonucu olarak 10 kattan fazla artmıştır. Tip 2 DM, özellikle obez Afrikalı-Amerikalı ve Meksikalı-Amerikalı ergenlerde yeni diyabet vakalarının %80'ini oluşturur (4, 5). Tip 2 DM tipik olarak Tip 1 DM'den daha sinsidir.

Bu çalışmada yeni tanı diyabetli hastalarda başvuru semptom ve bulgularının araştırılması, sınıflamanın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Aralık 2016-Ocak 2019 tarihleri arasında hastanemize başvurarak diyabet tanısı almış 113 hasta dahil edildi.

Hastalar klasik diyabet semptomları, açlık kan şekerinin  $\geq 126$  mg/dl veya oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2. Saatinde kan şekerinin  $\geq 200$  mg/dl olması veya HbA1c  $\geq 6,5\%$  olması ile diyabet tanısını aldı (1, 2).

Obezite, vücut kitle indeksi (VKİ) yaşa ve cinsiyete göre  $\geq 95$  persantil olarak tanımlandı ve bu kriterlere uygun hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm analizler SPSS Sürüm 22.0 (IBM SPSS, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Kategori değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılıma sahip değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ve normal dağılımı olmayan değişkenler için medyan (minimum-maksimum) kullanıldı. Normal dağılım Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

Çalışmanın etik kurul onayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Etik Kurul Komitesi'nden alındı (2020/0334).

## Bulgular

Çalışmaya katılan 50 (%44,2) hasta kız iken 63 (%55,7) hasta erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $10,4 \pm 4,3$  (1,0-17,1) bulundu. 72'sinde (%63,7) aile öyküsü mevcuttu. Çalışmaya alınan olguların 16'sında (%14,1) obezite vardı. Tüm olguların 65'i (%57,5) ketoasidoz, 11'i (%9,7) ketoz, 37'si (%32,7) hiperglisemi ile başvurdu. Tanı anındaki ortalama HbA1c  $11,6 \pm 2,3$  (6,1-16,7) ve C-peptit düzeyleri  $0,74$  ng/mL (0,1-3,68) idi. Olguların 40'ında (%35,3) tüm diyabet antikorları negatifti. Diyabet antikorları negatif olanların 21'i (%52,5) ketoasidoz, 3'ü (%7,5) ketoz ve 16'sı (%40) hiperglisemi tablosu ile başvurdu (Tablo 1).

**Tablo 1.** Diyabet otoantikörlerinin varlığına göre başvuru şekilleri

Başvuru Şekli	Antikor (-)	Antikor (+)
<b>Ketoasidoz</b>	21 (%52,5)	43 (%59,7)
<b>Ketoz</b>	3 (%7,5)	8 (%11,1)
<b>Hiperglisemi</b>	16 (%40)	21 (%29,2)

Antikor pozitif olan hastaların 50 tanesinde (%69,4) bir, 22 tanesinde (%30,6) iki antikor pozitif saptandı. Tek antikor pozitif olanların 44'ünde (%88) Glutamik Asit Dekarboksilaza karşı antikor (anti-GAD), 6 tanesinde (%12) adacık hücre antikoru yüksek bulundu. Antikor pozitif ve negatif grupların yaşları arasında farklılık yoktu ( $p=0,742$ ). Antikor negatif sekiz obez hastanın takibine Tip 2 DM olarak devam edildi. Obez hastaların 6'sında (%37,5) ise diyabet antikörleri pozitif saptandı ve tip 1 DM olarak takiplerine devam edildi. Obez çocukların 7'si ketoasidoz, diğerleri de hiperglisemi kliniği ile tanı almıştı. Ayrıca, obez iki hastada Prader Willi Sendromu tanısı mevcuttu. Bu hastalardan bir hasta ketoasidoz, diğeri ise hiperglisemi ile başvurmuştu. Ayrıca, bu olgularda diyabet antikörleri negatif ve birinde HNF1B geninde c 1540 G>A (p.Ala514 Thr) missens varyasyonu heterozigot + saptanarak, ilgili mutasyon önemi bilinmeyen varyant olarak yorumlandı. Tüm çalışma grubunda iki olgunun izlemine ise Monogenik Diyabet (MODY) tanısı ile devam edildi.

## Tartışma

Tip 1 DM, her yaştan tüm diyabet vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur. ABD'de yeni diyabet vakalarının yıllık görülme sıklığı <10 yaş gençler arasında 100.000'de yaklaşık 19,7 iken, >10 yaşta 100.000'de 18,6'dır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 30.000 yeni vakanın meydana geldiği ve 300 çocuktan 1'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Oranlar çoğu Batı Avrupa ülkesinde benzer veya daha yüksektir (6). Kızlar ve erkekler neredeyse eşit derecede etkilenir ve bazı popülasyonlarda erkeklerde daha sık görülür. Bu çalışmada 50 (%44,2) hasta kız iken 63 (%55,7) hasta erkekti. Çocuklarda yeni başlayan Tip 1 DM'nin klasik klinik belirtileri hiperglisemik ve katabolik fizyolojik durumu yansıtır ve poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybını içerir. Diğer yaygın semptomlar arasında yorgunluk ve genel bir halsizlik hissi bulunur. Daha ilerlemiş hastalık ile başvuran hastalar, dehidratasyon, bulantı, kusma, uyuşukluk, değişen zihinsel durum ve koma dahil olmak üzere diyabetik ketoasidoz belirtileri gösterir (2, 3). Tip 1 DM'nin otoimmün kökenli olabileceğini düşündüren ilk önemli bulgu, 1965 yılında yeni tanı konulmuş diyabetli bir çocuğun otopsi-

sinde pankreasta insulinitis saptanması ile ortaya çıkmıştır. Daha sonraki yıllarda hastalığın spesifik HLA allelleri ile ilişkili olduğunun gösterilmesi, HLA-uyumlu kişilerden pankreas naklini takiben birçok vakada nüks etmesi ve yeni başlangıçlı tip 1 DM'de siklosporin-A, azatiyoprin gibi immunosupresif ilaçlarla  $\beta$  hücre fonksiyonunun korunmasının anlaşılması, tip 1 DM'nin otoimmün bir hastalık olduğunun güçlü kanıtları olarak kabul edilmiştir (7). 1990'lı yıllardan itibaren yapılan araştırmalarda hücresel ve humoral immun yanıtların hedefi olan self-antijenler ve onlara karşı gelişen otoantikörler bulunmuş, immun aktivasyon ve  $\beta$  hücre destrüksiyonunda rol alan hücre yüzey molekülleri tanımlanmış, ayrıca HLA moleküllerinin peptidleri bağlama şeklinin tip 1 DM'ye yakınlık ya da direnç durumunu belirlediği anlaşılmıştır (8).

Son otuz yılda yapılan çalışmalarla, yeni başlayan Tip 1 DM'li olgularda birçok yapıya karşı otoantikör oluştuğu saptanmış ve bunlardan bazılarının karşı gelişen antikörlerin ölçümü rutin hale gelmiştir. Klinik kullanımdaki otoantikörler "adacık hücresi sitoplazmik otoantikörleri (ICA)", "Anti-GAD ya da GADA", "insülin otoantikörleri (IAA)", "anti-tirozin fosfataz antikoru (ICA-512 veya IA-2A; insülinoma ile ilişkili otoantikörler)", "anti-fogrin antikoru (IA-2b; insülinoma ile ilişkili 2b otoantikör)" ve son zamanlarda tanımlanan "çinko transporter antikörleri (ZnT8A)" olmak üzere altı adettir. ICA, Anti-GAD, IAA ve son zamanlarda IA-2A otoantikörleri ülkemizde özellikle üniversiteler olmak üzere, bazı gelişmiş laboratuvarlarda rutin olarak ölçülmektedir. Bizim çalışmamızda tek antikor pozitif olanların 44'ünde (%88) anti-GAD, 6 tanesinde (%12) adacık hücre antikoru yüksek bulundu.

Hastalık ilerlemeye devam ettiğinde ketoasitler birikmeye başlar. Bu aşamada hızlı klinik bozulma görülür. Komaya giden sonuçları nedeniyle, diyabetik ketoasidoz önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastalığın seyri açısından ketoasidoz ile başvuran Tip 1 DM'li olgularda antikor pozitif olması beklenirken, çalışmamızda diyabet antikörleri negatif olan 21 hastanın (%52,5) ketoasidoz ile başvurduğu görüldü. Bu durum; diyabet antikoru negatif olsa dahi hastaların Tip 1 DM tanısı alabileceğini gösterdi (Tablo 1).

HbA1c, serumda bulunan hemoglobinin non-enzimatik yolla glikoz ile birleşmesinden oluşmaktadır ve ortalama 8-12 haftalık serumdaki ortalama glikoz seviyesini belirlemektedir. Randomize çalışmalar iyi glisemik kontrolün diyabet komplikasyonlarını azalttığını ortaya koymuştur (9, 10). HbA1c ise iyi glisemik kontrolün en iyi gösteren parametre olarak kabul edilmektedir. Klinik pratikte tip 1 ve tip 2 DM'li hastaların serum glikoz değerlerinin takibinde

önemli bir klinik parametre olarak kullanılmaktadır (10). Çalışmamızdaki ortalama HbA1c  $11,6 \pm 2,3$  (6,1-16,7) idi ve bu çalışma ile yeni tanı diyabetli hastalarda HbA1c'nin yüksek seyrettiği gösterildi.

C-peptit, pankreas  $\beta$  hücrelerinden insülin salgılanmasının göstergesidir ve salgılanan insülin miktarı vücudun metabolik ihtiyaçlarını yansıtır. Çocuk hasta popülasyonunda C-peptiti ölçmenin ana nedenlerinden biri, diyabet alt tiplerinin doğru teşhisine yardımcı olmaktır ve bu da uygun tedavi yönetimi için gereklidir. Tip 2 DM'li çocuklarda tip 1 DM'nin aksine C-peptit seviyeleri genellikle tanı anında yüksektir (11). Hastalarımızın tanı anında ortalama C-peptit düzeyleri  $0,74$  ng/mL (0,1-3,68) idi ve 8 tip 2 DM'li hasta olması nedeniyle Tip 1 DM'li hastalarla karşılaştırma yapılmadı. Tip 2 DM, periferik insülin direnci ve  $\beta$  hücrelerinin artan insülin talebine yetişememesi ile karakterize, multifaktöriyel bir hastalıktır (12). Genellikle ketoza eğilimli değildir; ancak hastaların %5-10'u ketoasidoz ile başvurmaktadır. Spesifik etiyoloji bilinmemektedir, ancak bu hastalarda  $\beta$  hücrelerinin otoimmün yıkımı veya sekonder diyabetin bilinen nedenleri yoktur (13). Tip 2 DM, düşük fiziksel aktivite ve aşırı kalori alımı ile çevresel faktörler tarafından tetiklenmektedir. İnsülin hücrelerinin hasarı olmaması nedeniyle diyabet antikorlarının negatif olması beklenir. Çoğu hasta obezdir, ancak hastalık bazen normal kilolu bireylerde de görülebilir. Obezite ve tip 2 DM arasındaki ilişki bilinmesine rağmen bu çalışmada obez hastaların 6'sında (%37,5) diyabet antikorları yüksek saptandı ve

**Yazarlık Katkısı:** Fikir/Hipotez: ŞKA Tasarım: ŞKA, AÖ Veri toplama/Veri işleme: ŞKA, AÖ Veri analizi: ŞKA, AÖ Makalenin hazırlanması: ŞKA Makalenin kontrolü: ŞKA, AÖ

**Etik Kurul Onayı:** İstanbul Medeniyet Üniversitesi Etik Kurul Komitesi'nden 03.06.2020 tarihinde onay alınmıştır (2020/0334). Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür.

**Hasta Onayı:** Hastaların tümünden çalışmaya katılmaları için onam alınmıştır.

tip 1 DM olarak takiplerine devam edildi. Bu durum diyabet sınıflamasının tedavi seçimindeki önemini gösterdi.

Ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkan ailesel hafif, ketotik olmayan diyabet olan MODY, baskın olarak heterozigot mutasyonlardan kaynaklanan bir grup bozukluk olarak kabul edilmektedir. MODY'nin, 25 yaşından önce başlayan bir bozukluk olması, otozomal dominant kalıtım göstermesi ve non-ketotik diyabetes mellitus klasik tanımlamasına rağmen, MODY ile tip 1 ve tip 2 DM tanıları sıklıkla karışabilir. Bu nedenle MODY yanlış teşhis edilebilir ve yanlış tedavi edilebilir. MODY için "klasik" kriterlerin tümünü karşılayan hastalarda bile, gençlerde tip 2 DM farkındalığının artmasıyla birlikte, yanlış sınıflandırılabilir (14). Bizim çalışmamızda bir hasta tip 2 DM kliniği ile başvurmuş ve izlemde MODY tanısı almıştı.

## Sonuç

Tip 1 ve tip 2 DM multifaktöriyel kökenli hastalıklardır. Genetik dışı etmenlerin tip 1 DM patogenezindeki rolü ise giderek artmaktadır. Aynı zamanda, obezite ile başvuran hastalarda tip 2 DM öncelikli beklenirken, tip 1 diyabetin yükseliş trendinde olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamız da bu bulgular ile uyumludur. Diyabet yönetiminde doğru sınıflama yapmak, hastanın yönetiminde ve doğru tedavinin planlanmasında büyük önem taşımaktadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Organization, W.H., *Use of glycosylated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation*. 2011, World Health Organization.
2. Association, A.D., *Standards of medical care in diabetes-2014*. Diabetes care, 2014. 37: p. S14.
3. Insel, R.A., et al., *Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association*. Diabetes care, 2015. 38(10): p. 1964-1974.
4. Reinehr, T., *Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents*. World journal of diabetes, 2013. 4(6): p. 270.
5. Delva, J., P.M. O'Malley, and L.D. Johnston, *Racial/ethnic and socioeconomic status differences in overweight and health-related behaviors among American students: national trends 1986-2003*. Journal of Adolescent Health, 2006. 39(4): p. 536-545.
6. Federation, I., *IDF diabetes atlas 8th edition*. International Diabetes Federation, 2017: p. 905-911.
7. Wass, J.A. and P.M. Stewart, *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*. 2011: Oxford University Press.
8. Salman, S. and I. Satman, *Diabetes-specific antibodies and their use in clinical practice/Diyabete ozgu antikorlar ve klinik pratikte kullanımları*. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 2011: p. 8-13.
9. Control, D. and C.T.R. Group, *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. New England journal of medicine, 1993. 329(14): p. 977-986.
10. Group, U.P.D.S., *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. The lancet, 1998. 352(9131): p. 837-853.
11. Cho, M.J., et al., *Fasting serum C-peptide is useful for initial classification of diabetes mellitus in children and adolescents*. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 2014. 19(2): p. 80.
12. Pulgaron, E.R. and A.M. Delamater, *Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment*. Current diabetes reports, 2014. 14(8): p. 508.
13. Kahn, S.E., M.E. Cooper, and S. Del Prato, *Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future*. The Lancet, 2014. 383(9922): p. 1068-1083.
14. Fajans, S.S. and G.I. Bell, *MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making*. Diabetes care, 2011. 34(8): p. 1878-1884.