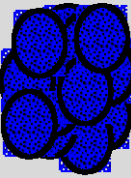
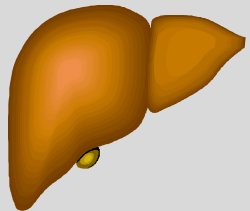
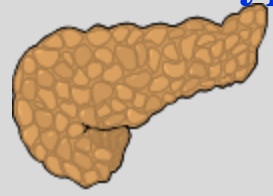




Docteur,
est-ce un Diabète de Type 1?

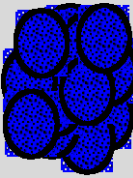
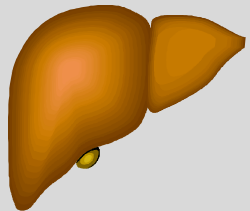
S. John Weisnagel, MD, FRCPC
Endocrinologue, Départements de Pédiatrie et
de Médecine du CHUL, CHU
Professeur de clinique, Faculté de Médecine,
Université Laval

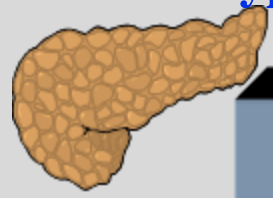




Objectifs

- I) Différencier la physiopathologie du diabète de type de 1 (DB1) de celle des autres types de diabète chez l'adolescent
- II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique
- III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent





Conflits d'Intérêts

SUPPORT FINANCIER

**Subventions de Recherche/Présentation/Formation
médicale continue/Comités Aviseurs:**

Novo Nordisk

Diabète Québec

Novartis

IRSC

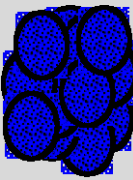
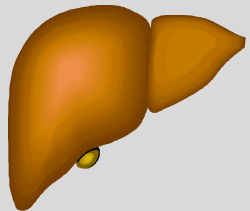
Amgen

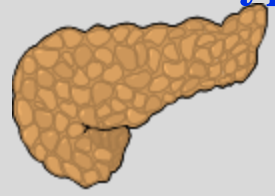
Dexcom

Inversago

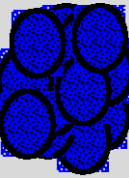
Abbott

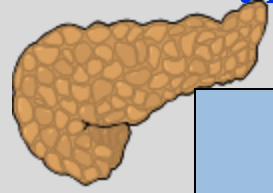
(MAIS PEU DE RAPPORT AVEC LA PRÉSENTATION ACTUELLE)





I) Différencier la physiopathologie du Db1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent





I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

Un petit cas clinique pour réfléchir...

Adolescent de 17 ans d'origine d'Asie du Sud-est

Se présente pour polyurie/polydipsie/perte de poids

IVRS depuis quelques jours avec fièvre

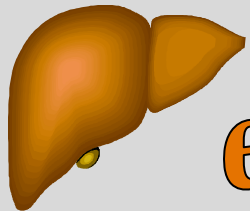
93 kg, IMC à 28.8 kg/m²

Glycémie au hasard à 18.1 mmol/l, HbA1c 9.6%

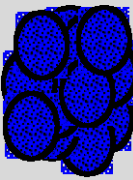
Glycosurie +++ et cétonurie ++

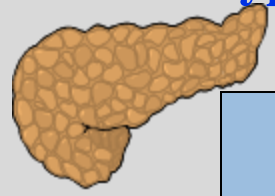
Gaz capillaire: pH 7.37, BIC 24, beta-OH-butyrate neg

ATCD fam: père avec DB1 dx à 20 ans, mère avec Db2 dx à 40 ans



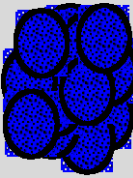
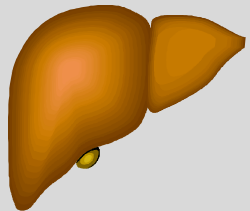
**Docteur,
est-ce un Diabète de Type 1?**





I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

**D'abord,
l'Épidémiologie**



I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

D'abord, l'Épidémiologie:



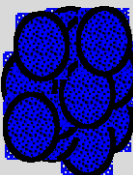
International Journal of Public Health
ORIGINAL ARTICLE
published: 14 February 2024
doi: 10.3389/ijph.2023.1606491



The Burden of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Adolescents and Young Adults in 24 Western European Countries, 1990–2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019

Benedetta Armocida^{1,2}, Lorenzo Monasta^{3}, Susan M. Sawyer⁴, Flavia Bustreo⁵, Graziano Onder^{6,7}, Giulio Castelpietra⁸, Flavia Pricci², Valentina Minardi⁹, Claudia Giacomozzi², Cristiana Abbafati¹⁰, Lauryn K. Stafford¹¹, Maja Pasovic¹¹, Simon I. Hay^{11,12}, Kanyin Lian Ong¹¹, Pablo Perel¹³, David Beran¹⁴ and GBD 2019 Europe Adolescent Diabetes*

OPEN ACCESS



I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

D'abord, l'Épidémiologie:

10-24 ANS

A

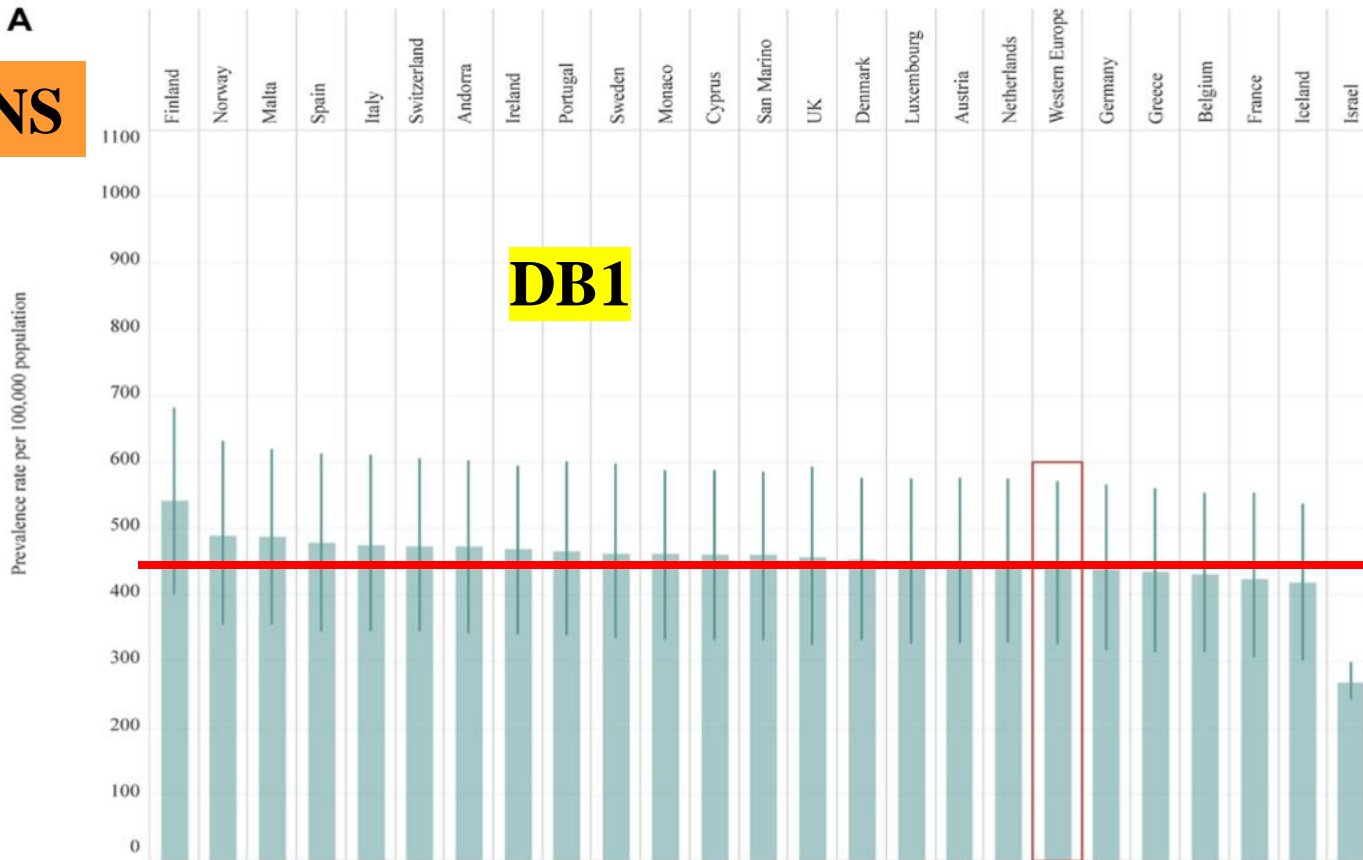
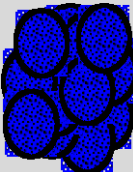


FIGURE 1 | Prevalence rate per 100,000 population (uncertainty intervals), both sexes, 10–24 years old, in 2019, by country: Type 1 Diabetes Mellitus (Panel **(A)**); Type 2 Diabetes Mellitus (Panel **(B)**). Abbreviations: T1DM, diabetes mellitus type 1; T2DM, diabetes mellitus type 2; UK, United Kingdom. Legend: T1DM ■ T2DM ■ (Global Burden of Disease Study, 24 Western Europe countries, 2019).



I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

D'abord, l'Épidémiologie:

B

10-24 ANS

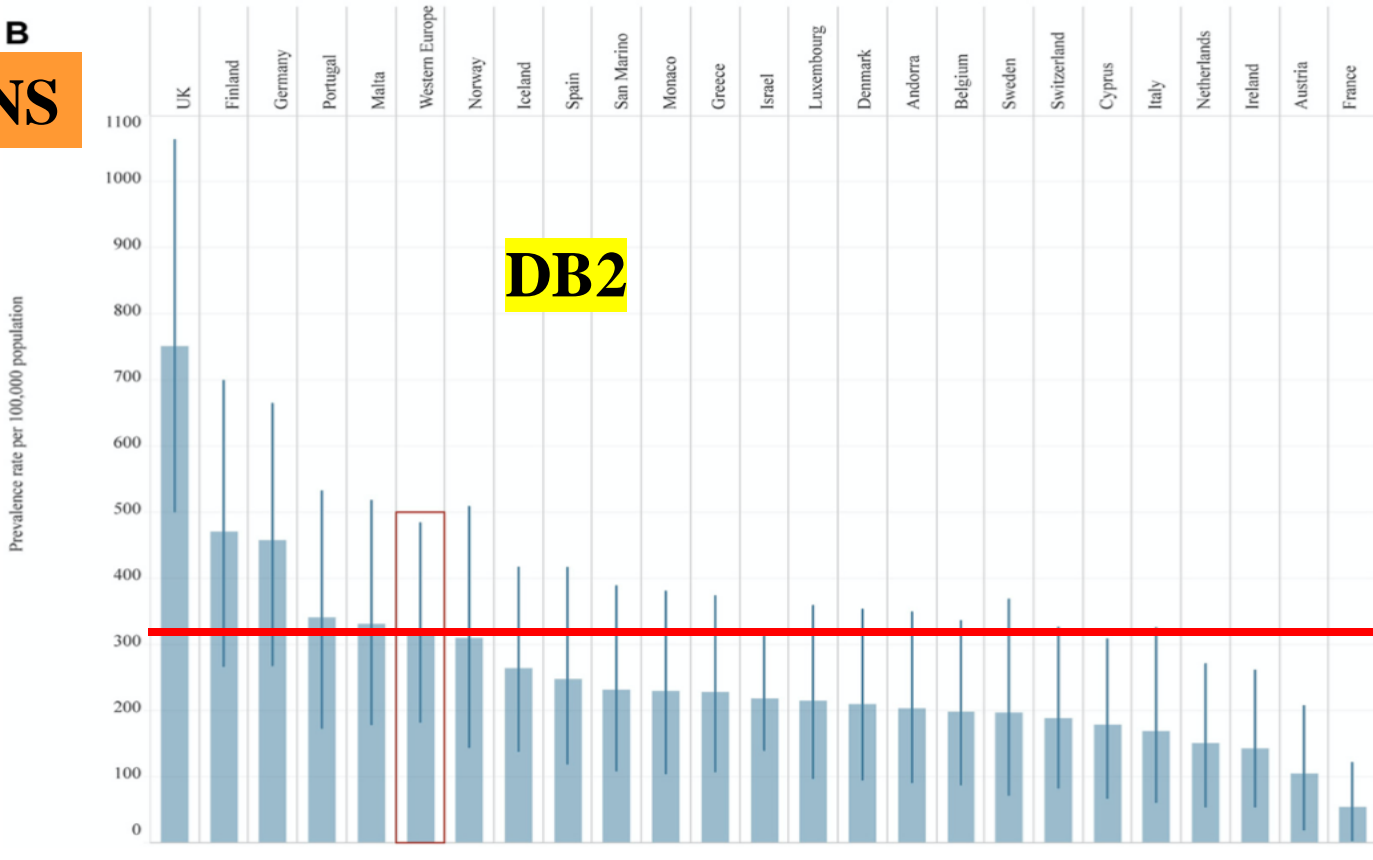
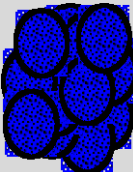


FIGURE 1 | Prevalence rate per 100,000 population (uncertainty intervals), both sexes, 10–24 years old, in 2019, by country: Type 1 Diabetes Mellitus (Panel (A)); Type 2 Diabetes Mellitus (Panel (B)). Abbreviations: T1DM, diabetes mellitus type 1; T2DM, diabetes mellitus type 2; UK, United Kingdom. Legend: T1DM ■ T2DM ■ (Global Burden of Disease Study, 24 Western Europe countries, 2019).



I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

D'abord, l'Épidémiologie:

10-24 ANS

TABLE 1 | Type 1 Diabetes Mellitus and Type 2 Diabetes Mellitus prevalence rate per 100,000 population (uncertainty intervals), in adolescents aged 10–24 years, in Western Europe and by countries, in 1990 and 2019, and percentage of change from 1990 to 2019 (uncertainty intervals) (Global Burden of Disease Study, 24 Western Europe countries, 1990–2019).

Location	T1DM						Percentage change (1990–2019) (%)			T2DM						Percentage change (1990–2019) (%)		
	1990		2019				%	95% UI		1990		2019				%	95% UI	
	Rate	95% UI	Rate	95% UI	Rate	95% UI		Rate	95% UI	Rate	95% UI	Rate	95% UI					
Western Europe	288.9	230.8	353.8	447.4	327.6	570.3	57.0	40.1%	72.4%	144.4	75.9	229.0	317.5	183.0	483.3	122.9	90.8%	177.5%
Andorra	295.9	212.8	397.1	473.5	344.1	601.4	61.1	36.0%	75.9%	126.6	40.2	235.0	203.7	91.6	348.5	61.9	18.1%	191.8%
Austria	237.7	183.6	306.4	448.5	329.0	575.1	89.8	57.7%	123.3%	58.4	14.4	107.8	104.3	19.9	206.6	79.6	-28.2%	230.8%
Belgium	256.3	192.1	338.2	431.8	315.9	552.5	69.5	44.4%	90.5%	117.2	46.0	202.6	198.8	88.2	335.4	70.6	18.6%	157.3%
Cyprus	229.0	185.3	286.0	459.7	334.3	586.4	100.9	65.0%	135.5%	88.4	41.4	142.7	178.4	67.8	307.6	101.8	19.3%	197.7%
Denmark	289.1	215.6	387.5	452.9	334.3	574.9	57.6	35.4%	76.8%	128.1	47.9	226.7	210.0	95.7	352.8	64.9	18.2%	166.2%
Finland	674.0	647.9	701.9	542.7	402.9	681.0	-19.0	-39.4%	1.2%	123.0	47.2	225.8	471.0	267.4	698.5	285.4	163.6%	624.7%
France	185.8	157.2	221.5	424.7	307.6	552.6	134.5	86.6%	182.1%	35.3	12.3	61.1	54.6	3.7	121.0	58.6	-78.8%	186.0%
Germany	245.8	194.6	303.8	438.8	318.8	564.9	80.5	43.4%	123.8%	275.6	174.1	389.9	456.8	268.5	664.0	67.5	26.4%	108.9%
Greece	225.4	174.3	292.6	435.6	315.7	559.2	99.5	66.8%	132.5%	96.0	41.4	169.1	227.5	108.0	373.2	144.6	63.9%	266.0%
Iceland	264.6	190.0	355.9	418.4	303.5	536.3	59.5	34.7%	75.4%	119.6	43.1	209.8	263.4	139.0	416.1	122.0	68.4%	302.9%
Ireland	255.1	205.7	315.4	469.4	342.4	593.1	85.5	55.9%	115.3%	93.0	29.8	167.0	142.2	54.7	260.4	54.1	-6.3%	176.7%
Israel	284.0	197.7	378.6	268.6	244.6	298.1	-4.2	-25.5%	34.2%	70.9	20.7	146.1	217.6	140.4	312.4	210.7	62.2%	757.2%
Italy	409.7	297.4	529.6	475.0	347.6	609.8	17.2	8.8%	24.4%	84.8	19.8	190.4	169.4	61.9	324.6	102.0	60.3%	264.7%
Luxembourg	275.8	205.0	363.4	449.0	328.4	574.3	64.3	43.1%	82.0%	152.5	68.1	262.6	215.5	97.8	358.2	42.7	-2.5%	109.0%
Malta	296.9	215.2	398.4	488.3	357.6	618.6	64.1	40.1%	80.5%	235.5	123.8	362.3	331.9	179.1	517.1	40.6	5.2%	90.7%
Monaco	302.9	220.1	399.5	461.7	334.5	586.7	53.5	31.0%	67.5%	146.0	52.8	257.5	229.2	104.9	380.1	58.1	20.1%	172.5%
Netherlands	274.7	211.6	354.9	447.6	330.0	574.1	63.4	41.1%	86.9%	85.3	27.0	160.9	151.4	54.7	270.1	78.1	8.6%	231.0%
Norway	425.7	309.8	541.8	489.5	357.6	630.9	15.0	4.3%	24.4%	232.3	95.7	406.6	309.7	144.5	508.2	33.3	15.9%	63.5%
Portugal	270.3	204.0	353.1	466.2	341.2	599.9	73.0	47.9%	98.0%	220.4	117.3	341.5	340.9	173.8	531.8	55.1	9.5%	114.0%
San Marino	291.9	210.2	389.9	459.4	334.3	584.0	58.0	34.5%	73.1%	133.4	44.1	245.0	230.9	109.5	388.0	73.7	27.1%	207.9%
Spain	277.8	243.0	315.6	478.9	346.9	611.6	75.9	37.2%	112.5%	93.1	46.1	152.2	247.9	119.7	415.8	171.6	83.4%	318.2%
Sweden	456.7	337.0	584.9	462.5	336.9	596.5	2.5	-3.8%	9.5%	148.9	32.5	302.3	196.1	72.6	367.8	33.3	-3.4%	162.9%
Switzerland	300.8	218.7	405.1	473.6	347.0	604.2	58.9	35.1%	72.1%	115.0	27.4	216.8	187.9	83.4	325.4	64.9	19.1%	230.0%
United Kingdom	305.3	232.4	392.0	456.3	327.0	591.9	50.8	31.0%	67.5%	239.5	116.6	391.3	751.0	501.2	1,063.3	216.4	151.4%	371.3%

I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

D'abord, l'Épidémiologie:



HHS Public Access

Author manuscript

Curr Diab Rep. Author manuscript; available in PMC 2019 June 22.

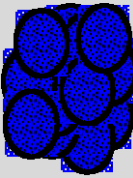
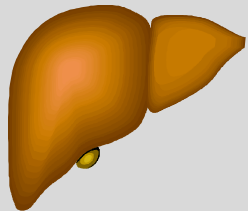
Published in final edited form as:

Curr Diab Rep. ; 18(8): 58. doi:10.1007/s11892-018-1024-2.

Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options

May Sanyoura¹, Louis H. Philipson¹, and Rochelle Naylor¹

¹Section of Adult and Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, The University of Chicago, 5841 S. Maryland Ave., MC 1027, Chicago, IL 60637, USA



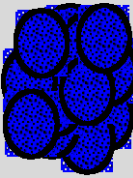
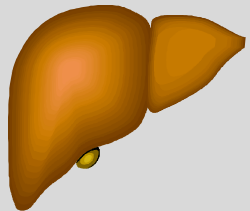


I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

D'abord, l'Épidémiologie:

Prevalence of Monogenic Diabetes in Children and Adolescents

Several studies have systematically screened for monogenic diabetes or MODY in the pediatric population, with an estimated prevalence of 1.1–4.2% [6–10]. The SEARCH for Diabetes in Youth Study, a US multicenter population-based study, identified a minimum MODY prevalence of 1.2% and a further 0.2% with neonatal diabetes [9, 11]. A systematic population screening from UK pediatric clinics reported the prevalence of monogenic diabetes in cases diagnosed under the age of 20 years as 2.5% [10••]



I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent











D'abord, l'Épidémiologie:

Hindawi
Pediatric Diabetes
Volume 2024, Article ID 5907924, 10 pages
<https://doi.org/10.1155/2024/5907924>

WILEY | Hindawi

Research Article

High Prevalence of $A^{-}\beta^{+}$ Ketosis-Prone Diabetes in Children with Type 2 Diabetes and Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis: Evidence from the Rare and Atypical Diabetes Network (RADIANT)

Elizabeth Kubota-Mishra ¹, Xiaofan Huang ², Charles G. Minard ²,
Marcela Astudillo ¹, Ahmad Refaey,³ Graciela Montes,⁴ Stephanie Sisley ^{1,5}, Nalini Ram,⁴
William E. Winter ⁶, Rochelle N. Naylor ⁷, Ashok Balasubramanyam ⁴,
Maria J. Redondo ¹, Mustafa Tosur ^{1,5} and RADIANT Study Group⁸

¹Department of Pediatrics, The Division of Diabetes and Endocrinology, Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

²Institute for Clinical and Translational Research, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

³University of Houston, Houston, TX, USA

⁴Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

⁵USDA/ARS Children's Nutrition Research Center, Houston, TX, USA

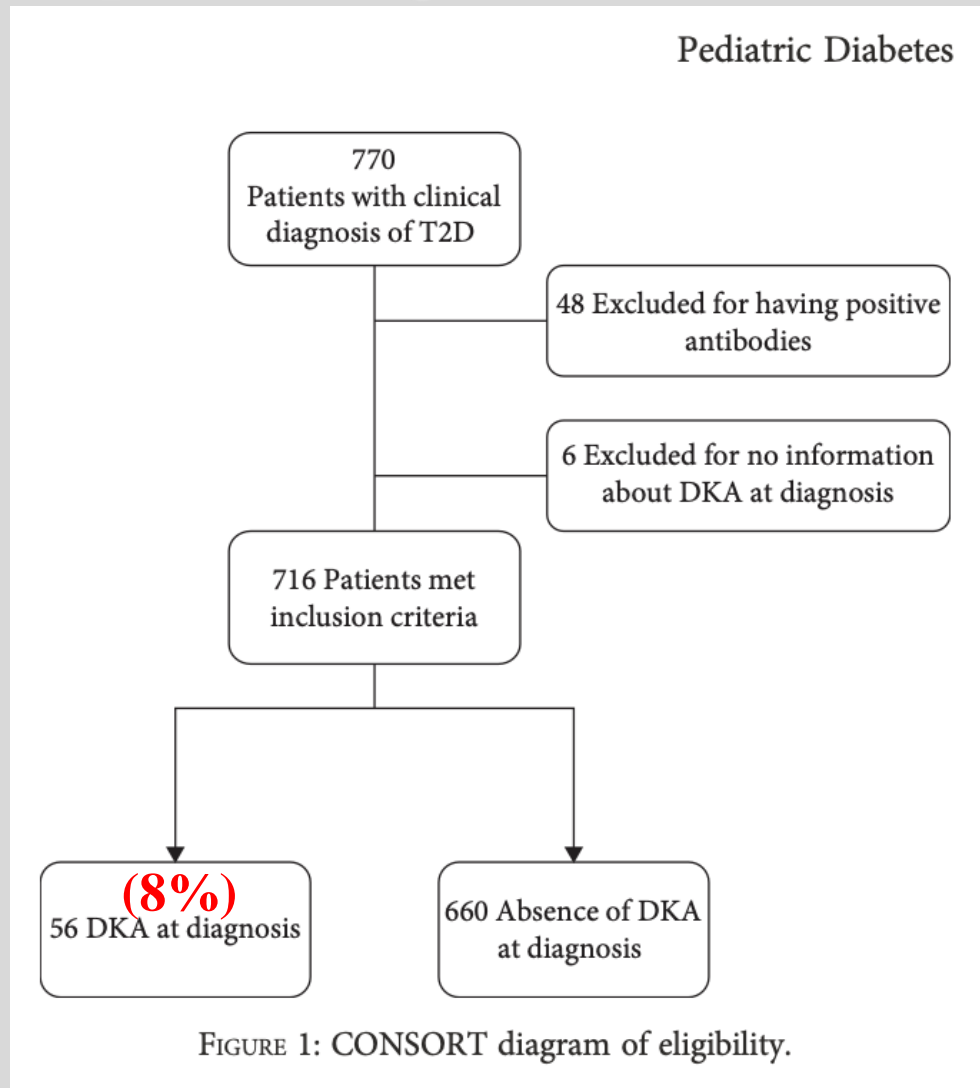
⁶Department of Pathology, University of Florida, Gainesville, FL, USA

⁷Section of Adult and Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Departments of Pediatric and Medicine, University of Chicago, Chicago, IL, USA

⁸The RADIANT Data Coordinating Center, Health Informatics Institute, University of South Florida, Tampa, FL, USA

I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

D'abord, l'Épidémiologie:



I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

D'abord, l'Épidémiologie:

TABLE 1: Baseline characteristics of the entire cohort (n = 716) and subgroups (those with DKA at diabetes diagnosis (n = 56) vs. not (n = 660)).

	(n)	Entire cohort (n = 716)	DKA at diagnosis (n = 56)	No DKA at diagnosis (n = 660)	p-Value (DKA vs. no DKA)
Age ⁱ (years), median (Q1–Q3)	716	13.7 (12.5–15.5)	14.6 (12.5–16.3)	13.6 (11.9–15.4)	0.01
Sex, n (%)	716	—	—	—	—
Female	—	449 (63%)	22 (39%)	427 (65%)	<0.001
Male	—	267 (37%)	34 (61%)	233 (35%)	
Race/ethnicity, n (%)	702	—	—	—	—
Non-Hispanic White	—	64 (9%)	3 (5%)	61 (9%)	0.094
Hispanic	—	411 (59%)	26 (47%)	385 (60%)	
African American/Black	—	205 (29%)	25 (45%)	180 (28%)	
Asian/other	—	22 (3%)	1 (2%)	21 (3%)	
African American/Black, n (%)	702	—	—	—	—
Yes	—	205 (29%)	25 (45%)	180 (28%)	0.006
No	—	497 (71%)	30 (55%)	467 (72%)	
Tanner stage, n (%)	375	—	—	—	0.44
1	—	34 (9%)	1 (4%)	33 (9%)	—
2	—	40 (11%)	4 (17%)	36 (10%)	—
3	—	74 (20%)	5 (21%)	69 (20%)	—
4	—	87 (23%)	8 (33%)	79 (23%)	—
5	—	140 (37%)	6 (25%)	134 (38%)	—
HbA1c ⁱ (%), median (Q1–Q3)	632	9.5 (7.2–11.8)	12.2 (11.3–13.1)	9.1 (7.1–11.4)	<0.001
Acanthosis nigricans ⁱ , n (%)	632	580 (92%)	51 (100%)	529 (91%)	0.027
Random C-peptide ⁱ (ng/mL), median (Q1–Q3)	470	3 (1.8–4.9)	1.2 (0.8–1.7)	3.2 (2.1–5.2)	<0.001
Glucose ⁱ (mg/dL), median (Q1–Q3)	623	234 (158–299)	317 (257–428)	228 (153–294)	<0.001
BMI Percentile ⁱⁱ (%ile), median (Q1–Q3)	707	99 (98–99.5)	99.1 (98.5–99.6)	99 (98–99.5)	0.021
BMI z-score ⁱⁱ , median (Q1–Q3)	707	2.34 (2.01–2.58)	2.44 (2.17–2.65)	2.33 (2.01–2.57)	0.032
HbA1c at last visit (%), median (Q1–Q3)	717	7.6 (6.2–10.5)	6.3 (5.7–8.3)	7.7 (6.3–10.6)	<0.001

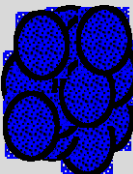
ⁱAt diagnosis, ⁱⁱat first office visit.

I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

D'abord, l'Épidémiologie:

TABLE 2: Multivariable regression model of presence of DKA at diagnosis with age, sex, race (African American vs. not), C-peptide, glucose, HbA1c, and overweight/obesity at diagnosis in children with T2D ($n = 458$).

	Odds ratio	95% Confidence interval	<i>p</i> -Value
African American (vs. not African American)	1.6	0.6–3.9	0.34
Male (vs. female)	1.4	0.6–3.4	0.50
Age at diagnosis	1.3	1.1–1.6	0.006
C-peptide at diagnosis	0.2	0.1–0.3	<0.001
Glucose at diagnosis	1.005	1.002–1.009	0.0007
HbA1c at diagnosis	0.85	0.65–1.12	0.25
Overweight or obesity	1.37	0.1–37.53	0.82



I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

La physiopathologie du DB1:

Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 4789

6 of 26

Diabète de type 1
=
maladie auto-immune

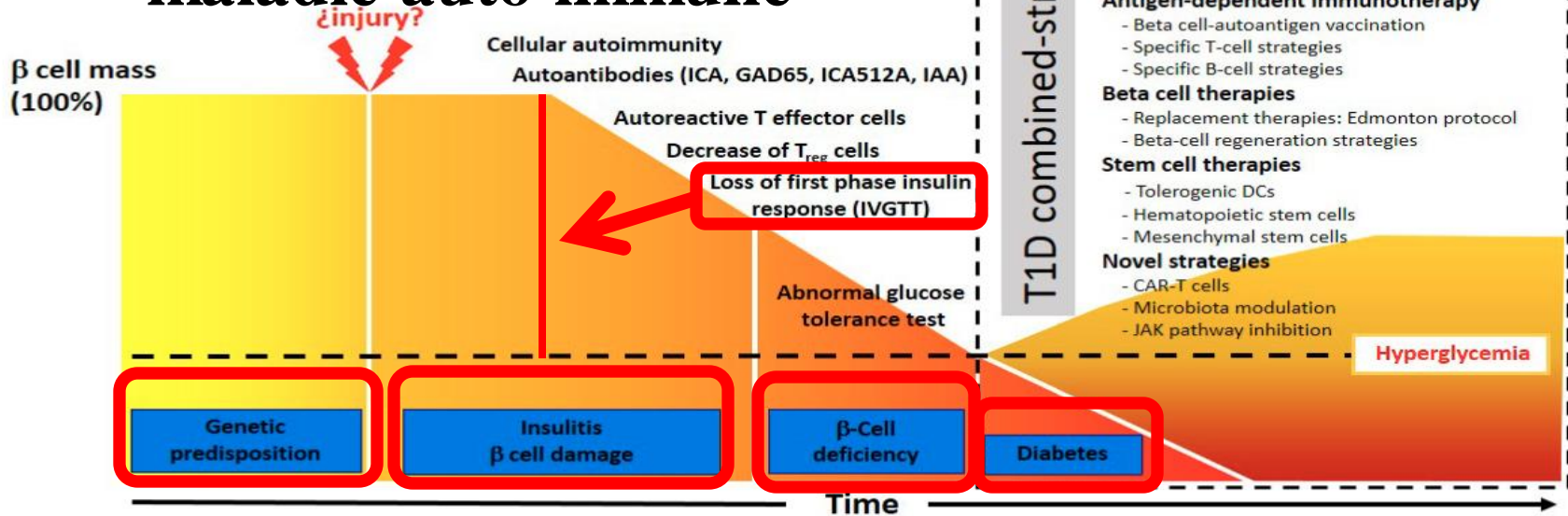


Figure 1. Progression of T1D and combined-strategies for T1D treatment.

I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

La physiopathologie du DB1:

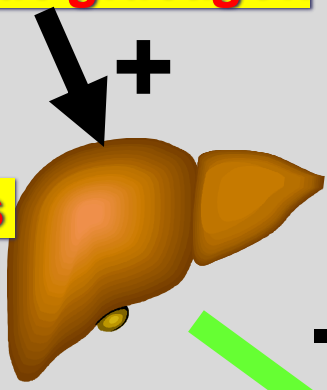
Tissus cibles

Sécrétion de glucagon



Diabète de type 1

Corps cétoniques et acidose



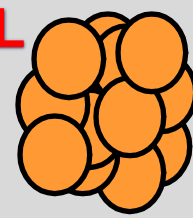
Foie production de glucose



Muscle glycogène et protéines

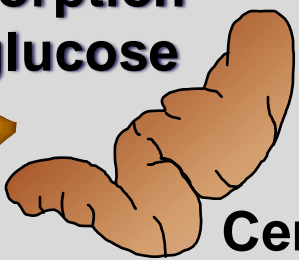


Captation périphérique de glucose

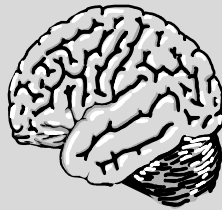


Tissu adipeux triglycérides

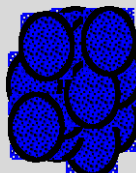
Intestin: Absorption de glucose



Cerveau et système nerveux



GLYCÉMIE

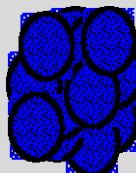
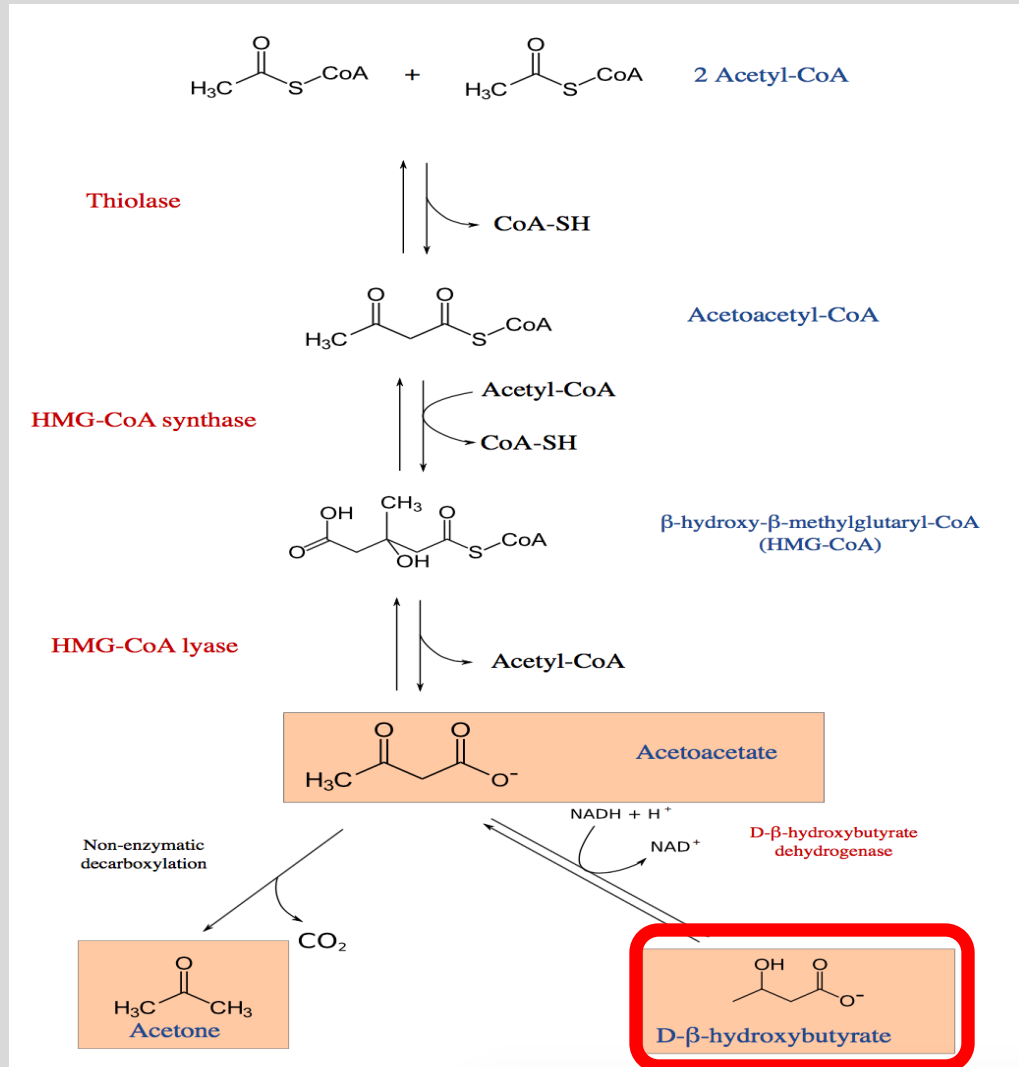


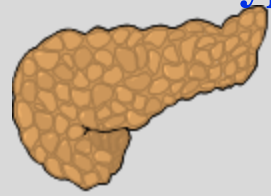


D) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

La physiopathologie du DB1:

Acidocétose:



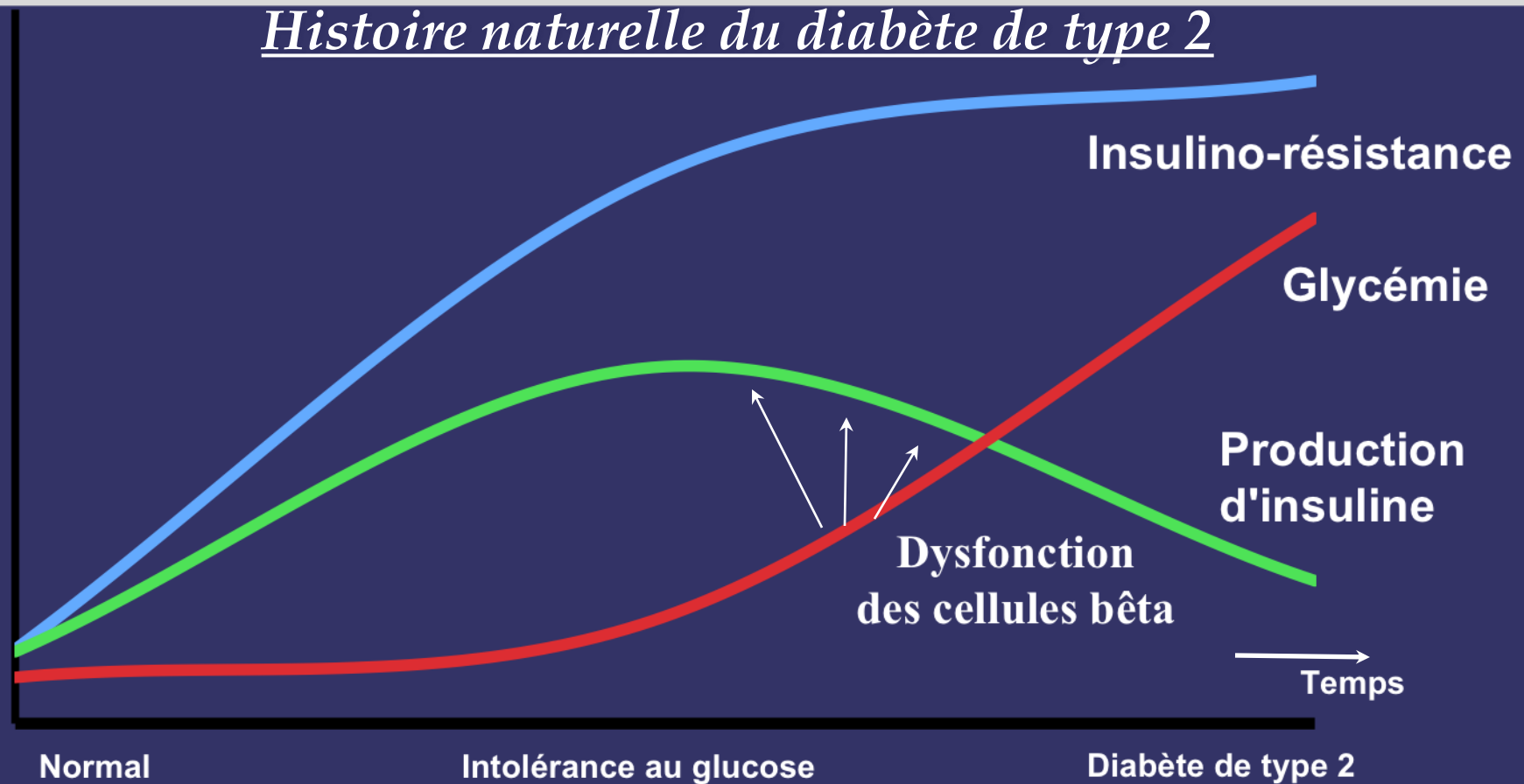


D) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent



La physiopathologie du DB2:

Histoire naturelle du diabète de type 2





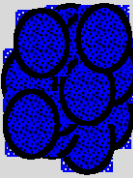
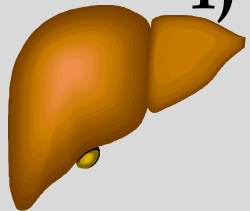
D) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent



La physiopathologie du DB2:

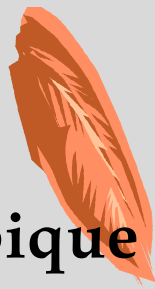
Facteurs Étiologiques: génétiques

- 1) jumeaux identiques: concordance de 58% vs 17% pour jumeaux non-identiques.**
- 2) aggrégation familiale: histoire familiale + chez ~ 80% des Afro-Américains et Pima (autochtone)**
- 3) Groupes ethniques: prévalence de Db2 de 50% chez les Pimas et les Autochtones d'Amérique du Nord, 42% chez les Nauruans, 10-25% chez les Mexicains-Américains et 15-25% chez les Indiens.**
- 4) Multiples marqueurs génétiques associés au DbT2:
Maladie polygénique**

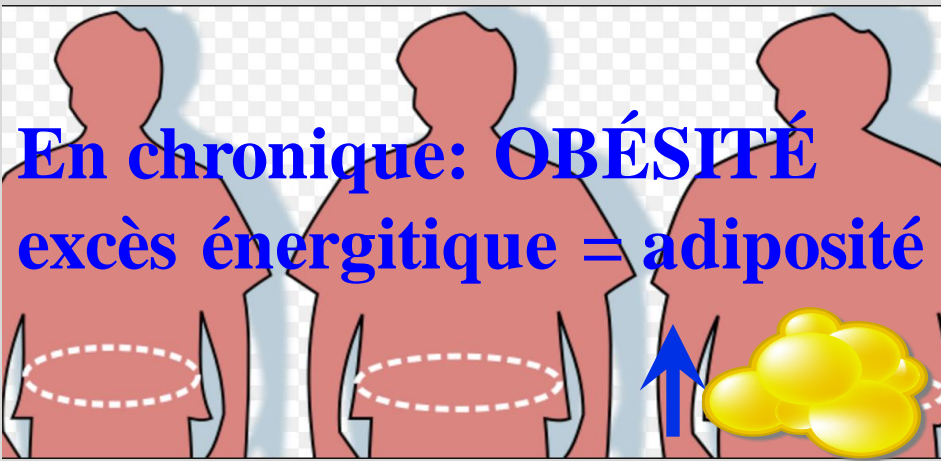




D) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent



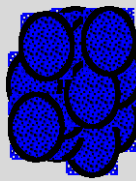
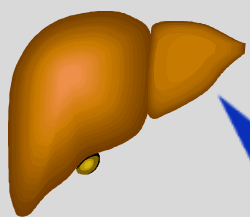
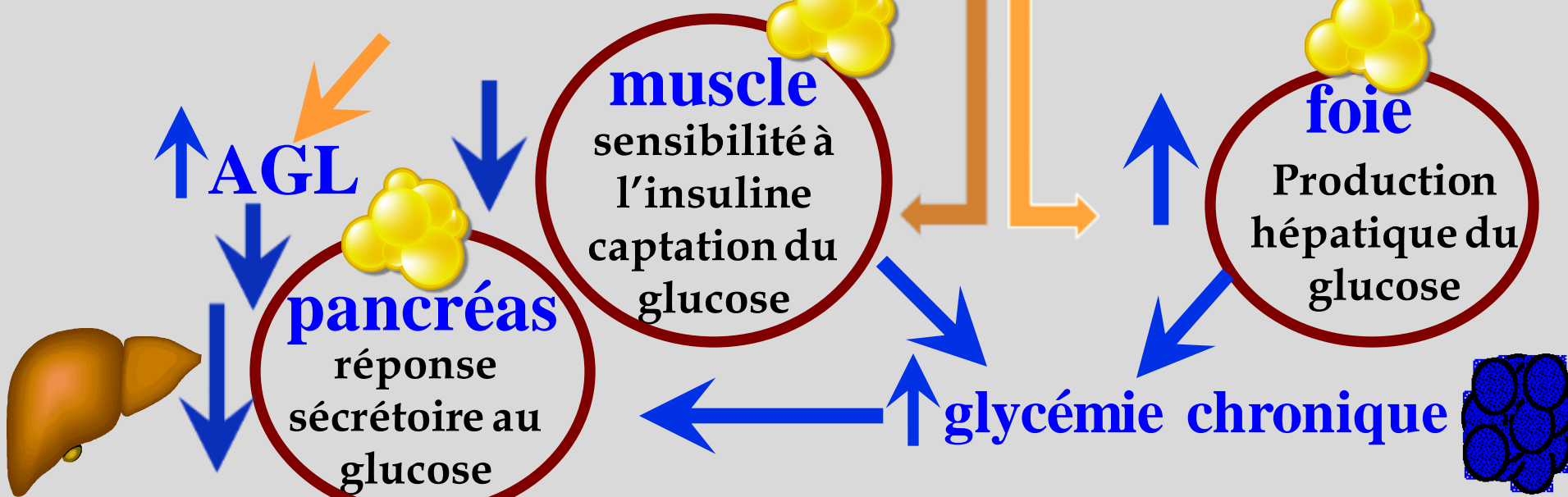
La physiopathologie du DB2: accumulation du gras ectopique



“lipotoxicité”

“glucotoxicité”

↑ AGL (acide gras libre)



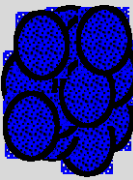
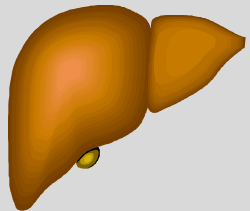


D) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent



La physiopathologie du DB2:

- 1) En général, hyperglycémie et déficit relatif de la sécrétion d'insuline mais pas de déficit absolu, donc pas d'acidocétose
- 2) Cependant, en présence de facteurs aggravants, possibilité d'acidocétose: infection, trauma, médication hyperglycémiante (glucocorticoïdes, certains antipsychotiques, etc.), inhibiteur-SGLT2
- 3) En général, acidocétose transitoire





D) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent



La physiopathologie du « ketosis-prone DB2 »:



Diabetes Care

Diabetes Care. 2023 Jun; 46(6): 1265–1270.

PMCID: PMC10234756

Published online 2023 Apr 27. doi: [10.2337/dc22-2440](https://doi.org/10.2337/dc22-2440)

PMID: [37104866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37104866/)

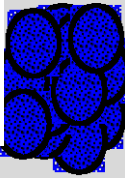
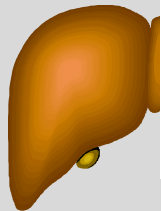
The Rare and Atypical Diabetes Network (RADIANT) Study: Design and Early Results

RADIANT Study Group *

Abstract

OBJECTIVE

The Rare and Atypical Diabetes Network (RADIANT) will perform a study of individuals and, if deemed informative, a study of their family members with uncharacterized forms of diabetes.





I) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent



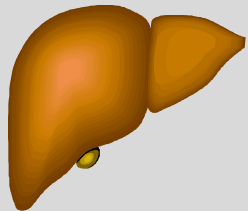
La physiopathologie du « ketosis-prone DB2 (KPDB2) »:

1) Une sous-population de patients avec DB2 ayant une prédisposition à l'acidocétose

Ketosis-Prone Diabetes

Patients presenting with DKA – often at first diagnosis of diabetes - but lacking the phenotype of autoimmune type 1 diabetes

Case reports from West Africa, Caribbean: 1960's-70's
Winter, *NEJM*: 1987
Banerji, *Diabetes*: 1994
Umpierrez, *Diabetes*: 1995
Balasubramanyam, *Arch Int Med*: 1999

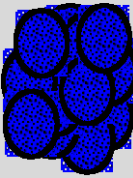


Cétones et diabète de type 2 : Comment s'y retrouver?
(Conférence offerte en anglais)

Jr Db AMEQ Jan 2024

Conférencier :

Dr Ashok Balasubramanyam, endocrinologue, États-Unis



D) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

La physiopathologie du « ketosis-prone DB2 »:

Comprehensive Characterization of Patients Presenting with DKA

- Team evaluates all patients admitted with to Ben Taub General Hospital with DKA (since 1999)
- Data Collected:
 - Detailed exam, anthropometrics, family history
 - Islet autoantibodies
 - Test of β cell functional reserve
 - Glucagon stimulation test
 - » Baseline
 - » Every 6 months
 - DNA
 - HLA analysis
 - Candidate genes
 - Immunologic Analyses
 - Long-term Outcomes – insulin requirement, glycemia relapse to ketosis...

Cétones et diabète de type 2 : Comment s'y retrouver?
(Conférence offerte en anglais)

Jr Db AMEQ Jan 2024

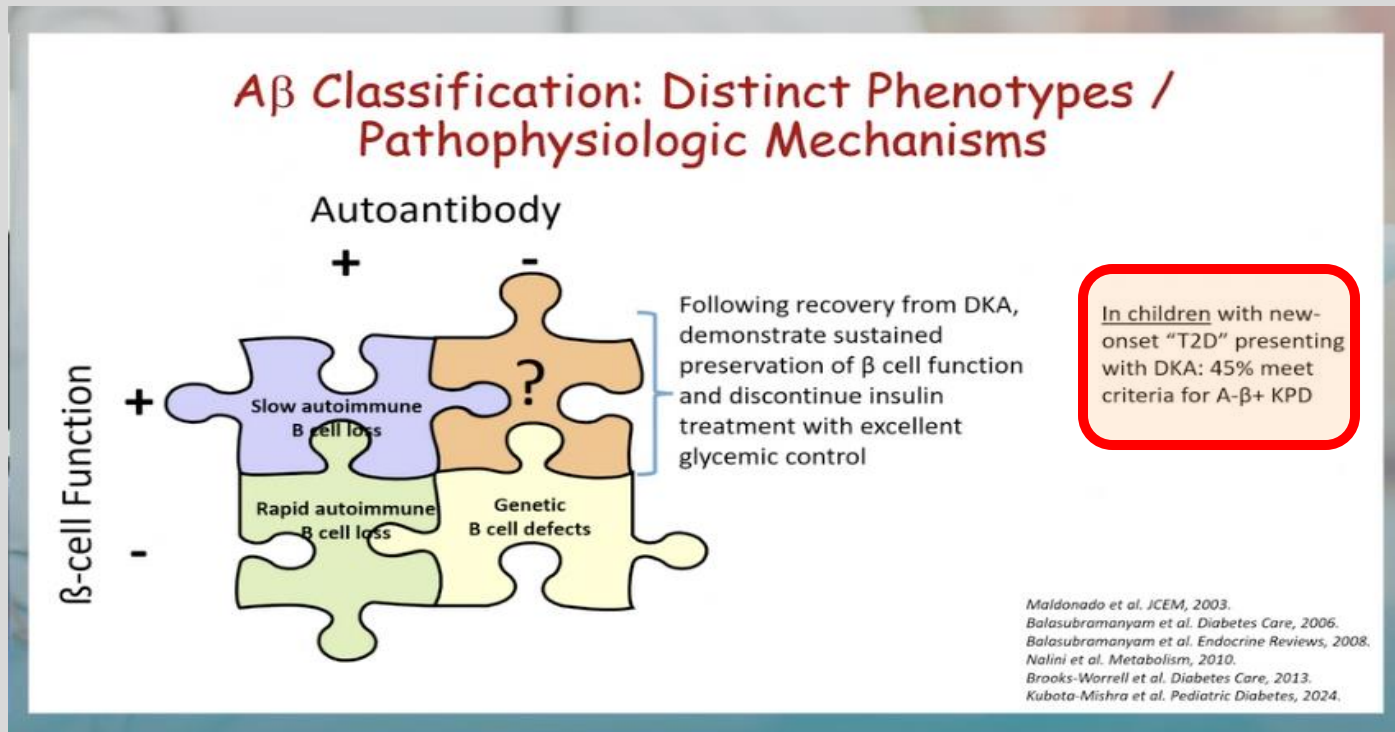
Conférencier :

Dr Ashok Balasubramanyam, endocrinologue, États-Unis

D) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

La physiopathologie du « ketosis-prone DB2 »:

1) Une sous-population de patients avec DB2 ayant une prédisposition à l'acidocétose



Cétones et diabète de type 2 : Comment s'y retrouver?
(Conférence offerte en anglais)

Jr Db AMEQ Jan 2024

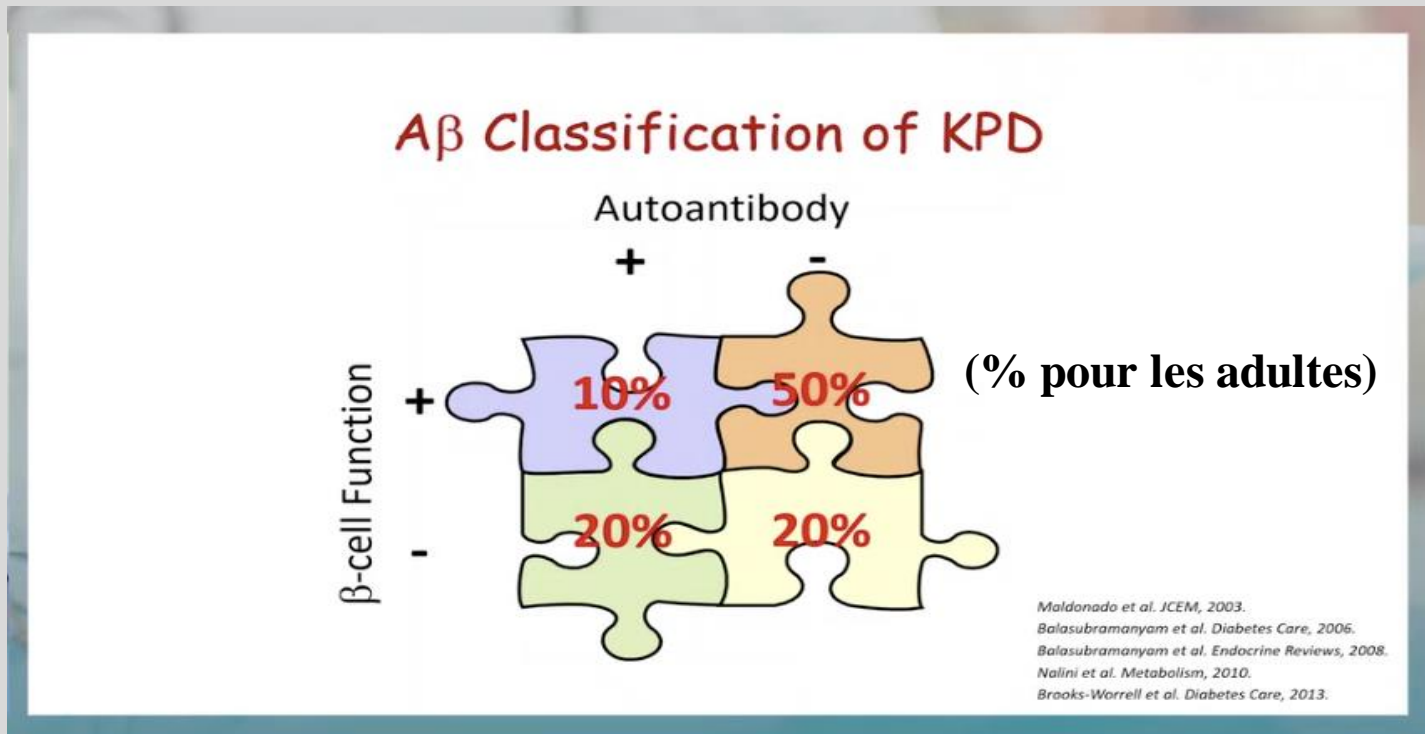
Conférencier :

Dr Ashok Balasubramanyam, endocrinologue, États-Unis

D) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

La physiopathologie du « ketosis-prone DB2 »:

1) Une sous-population de patients avec DB2 ayant une prédisposition à l'acidocétose



Cétones et diabète de type 2 : Comment s'y retrouver?
(Conférence offerte en anglais)

Jr Db AMEQ Jan 2024

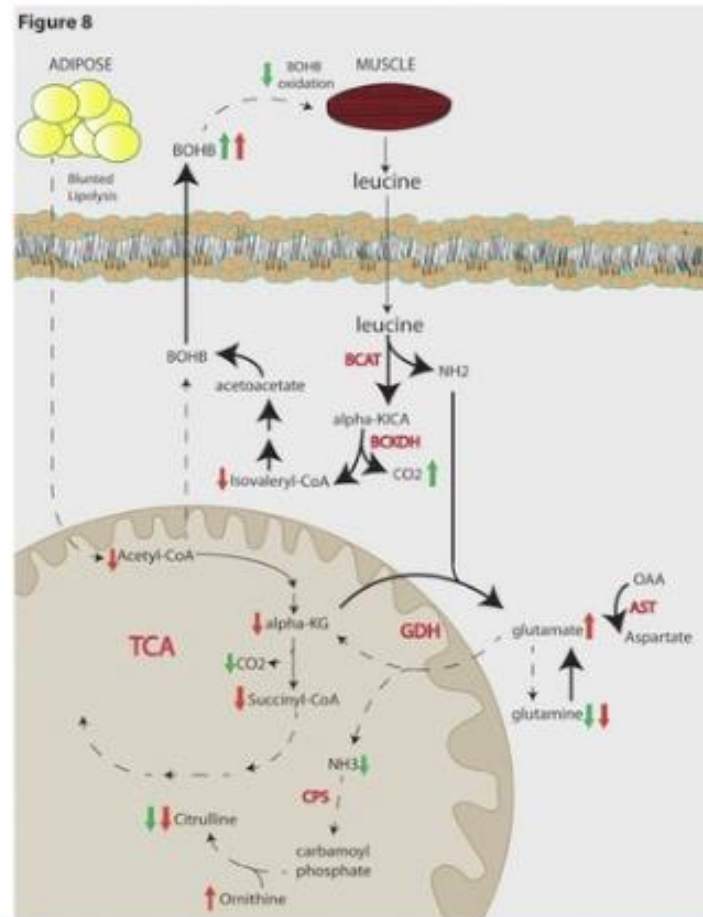
Conférencier :

Dr Ashok Balasubramanyam, endocrinologue, États-Unis

D) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

La physiopathologie du « ketosis-prone DB2 »:

Pathophysiology of A-β+ KPD: Metabolomics and Kinetics

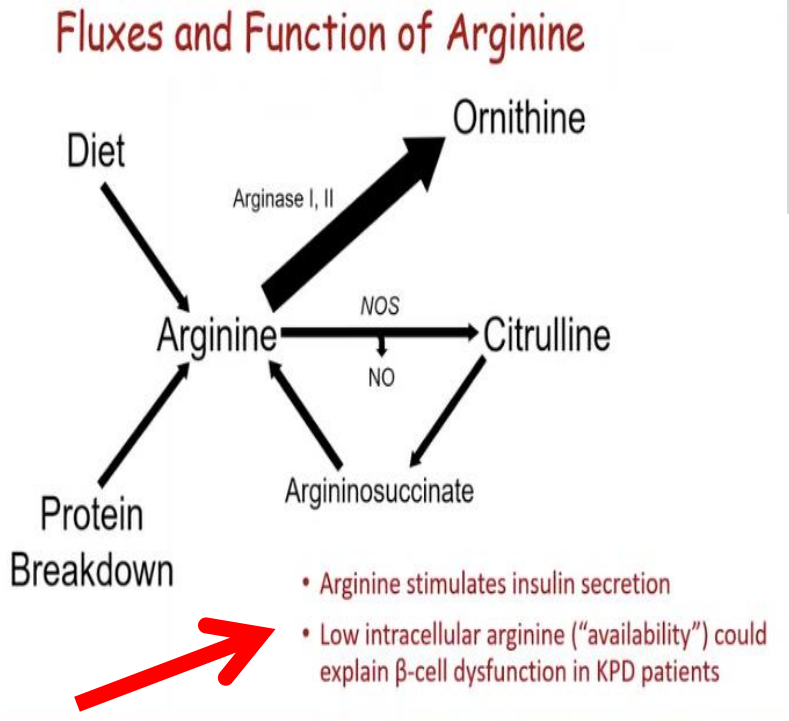


- Increased leucine catabolism
- Increased ketone production
- Decreased ketone oxidation
- Prone to DKA *without* severe beta cell dysfunction

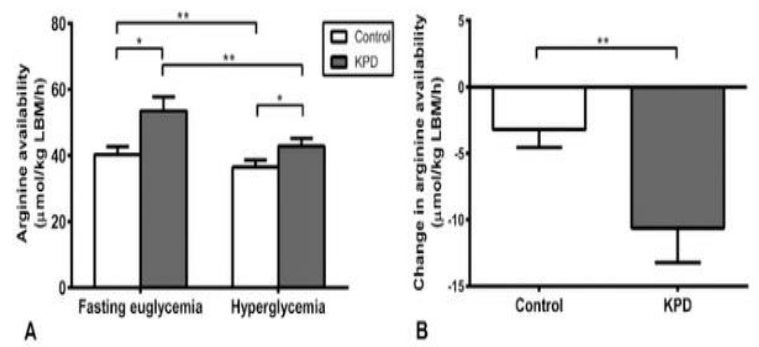


D) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

La physiopathologie du « ketosis-prone DB2 »:



Arginine "Availability" is Blunted in A- β + KPD



Cétones et diabète de type 2 : Comment s'y retrouver? (Conférence offerte en anglais)

Jr Db AMEQ Jan 2024

Conférencier : Dr Ashok Balasubramanyam, endocrinologue, États-Unis

Mulukutla et al, J Nutr 2017
Hsu et al, unpublished



D) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent



La physiopathologie du diabète monogénique:

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)

The term MODY was first used in the 1970s to describe heritable forms of diabetes distinct from insulin-dependent type 1 and noninsulin-dependent type 2 diabetes [12]. Now, MODY represents a clinically heterogeneous group of autosomal-dominant disorders caused by mutations in genes involved in beta cell development and insulin secretion and is the most common form of monogenic diabetes, estimated to account for 1–2% of diabetes cases (see Table 1) [13].

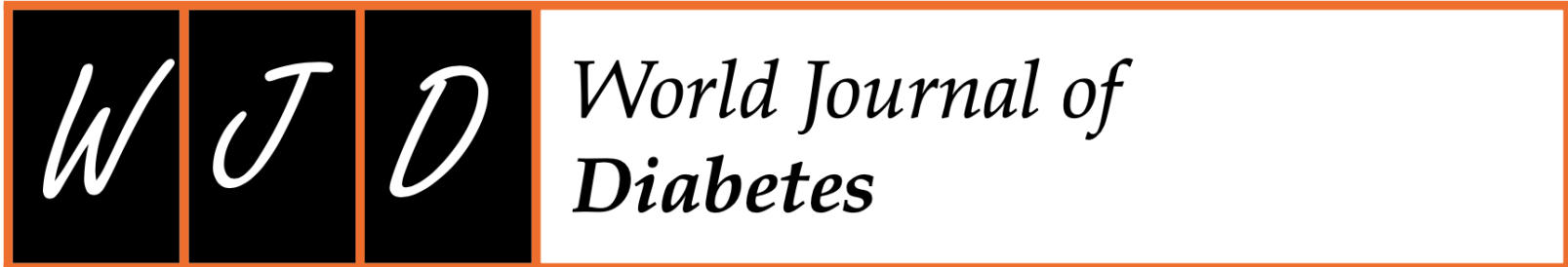
There is clinical overlap between MODY, type 1, and type 2 diabetes resulting in frequent misdiagnosis of MODY. The classic phenotype of MODY includes nonketotic noninsulin-dependent diabetes with diagnosis before age 25 years and an affected parent. However, several studies have shown that a substantial number of individuals with a confirmed genetic diagnosis of MODY do not fit the classic clinical description and it is estimated that > 80% of MODY cases are not diagnosed by molecular testing [14, 15]. Most reported cases of MODY also are nonobese. However, this likely represents ascertainment bias. The TODAY study reported that in a cohort of obese/overweight children and adolescents, 4.5% had pathogenic changes in MODY genes suggesting that monogenic diabetes should be considered in young children and adolescents regardless of body mass index [16••].



D) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent



La physiopathologie du diabète monogénique:



Submit a Manuscript: <https://www.f6publishing.com>

World J Diabetes 2023 December 15; 14(12): 1738-1753

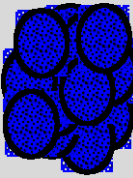
DOI: [10.4239/wjd.v14.i12.1738](https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i12.1738)

ISSN 1948-9358 (online)

REVIEW

Genetic perspectives on childhood monogenic diabetes: Diagnosis, management, and future directions

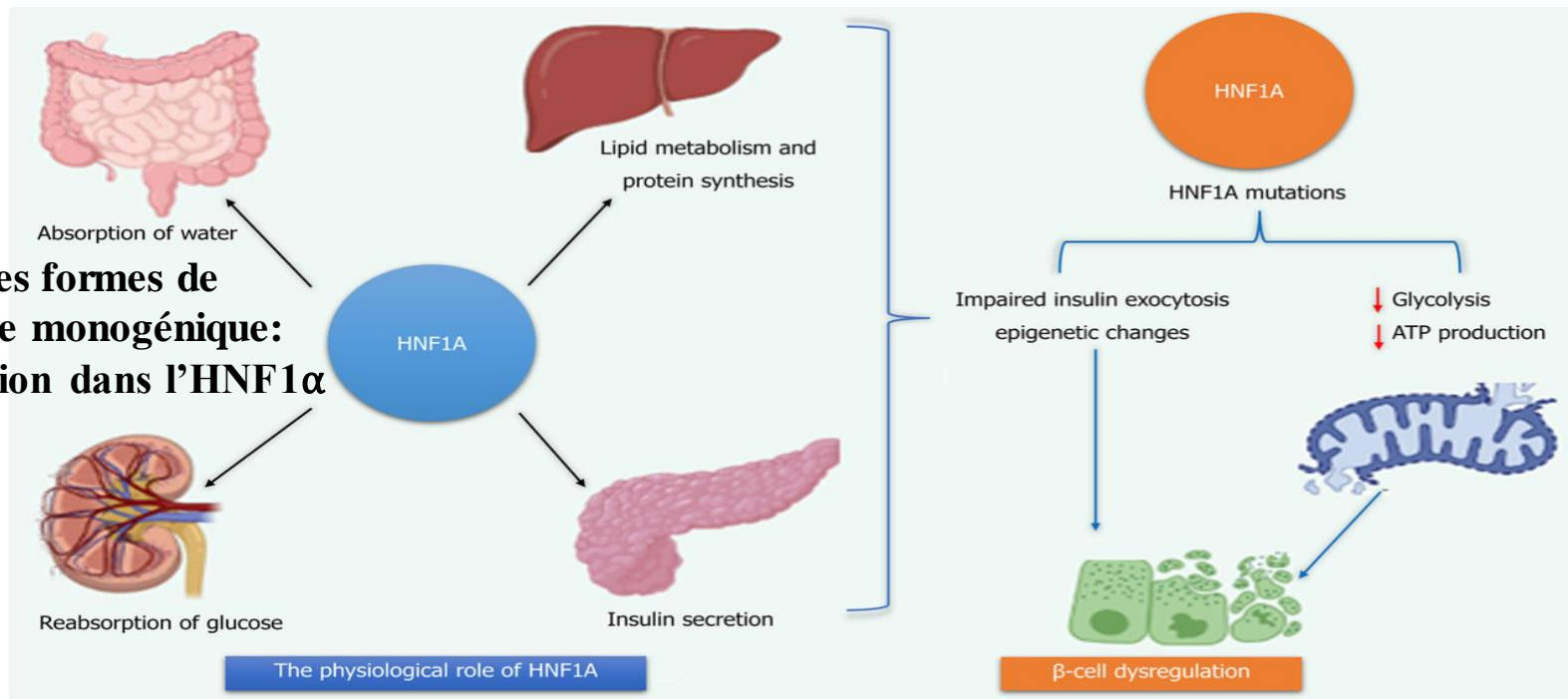
Hong-Yan Sun, Xiao-Yan Lin



D) Différencier la physiopathologie du DB1 de celle des autres types de diabète chez l'adolescent

La physiopathologie du diabète monogénique: dysfonction de la sécrétion d'insuline

Sun HY *et al.* Childhood monogenic diabetes: Genetics and future perspectives

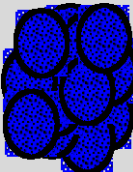


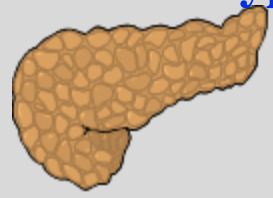
Une des formes de diabète monogénique: Mutation dans l'HNF1α

DOI: 10.4239/wjd.v14.i12.1738 Copyright ©The Author(s) 2023.

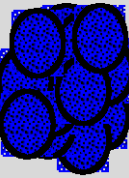
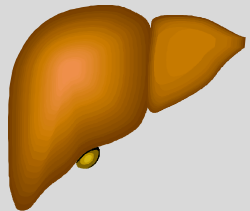
Figure 1 Hepatic nuclear factor 1α mutations cause beta cell dysfunction. hepatic nuclear factor 1α (HNF1A) controls the expression of genes essential in carbohydrates and protein metabolism, such as glycolysis, the Calvin cycle, and mitochondrial oxidation. HNF1A deficiency inhibits mitochondrial respiration in human embryonic stem cell-derived beta cells. HNF1A: Hepatic nuclear factor 1α.

World J Diabetes 2023 December 15; 14(12): 1738-1753





II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique





II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique



DB2 en âge pédiatrique « typique »:

Clinical Pediatric Endocrinology

Vol.32 / No.3
July 2023
pp 125–136

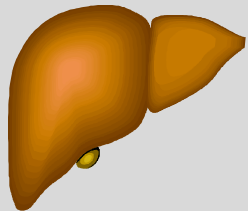
Review

Treatment strategy for children and adolescents with type 2 diabetes-based on ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022

Tatsuhiko Urakami¹
¹Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

Racial and ethnic disproportionality exists in the incidence of children and adolescents with type 2 diabetes. A high incidence has been reported in racial and ethnic minorities, such as Native American, African-American, Hispanic, East and South Asian, and Pacific Islander populations. In contrast, Caucasian youth are known to have a low incidence (1–3). The prevalence of

Obesity is a major risk factor for developing type 2 diabetes. Several studies have reported that most Caucasian children with type 2 diabetes are obese or overweight (7–10). Fifteen percent of Japanese children with type 2 diabetes are non-obese (11), and half of South Asian Urban children have normal weight (12). Obesity and insulin resistance are strongly associated





II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique



DB2 en âge pédiatrique « typique »:

1) Autres facteurs associés à la résistance à l'insuline:

Puberté

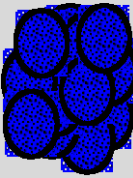
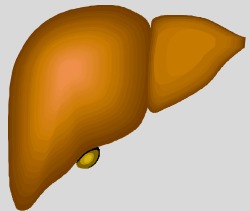
Acanthosis nigricans

Chez la fille ou l'adolescente: pubarche précoce, hirsutisme/acné/troubles menstruels (suggérant une maladie polykystique ovarienne (MPKO))

Sédentarité

Obésité abdominale/viscérale

2) Facteurs aggravants (avec possibilité d'acidocétose): infection, trauma, médication hyperglycémiante (glucocorticoïdes, certains antipsychotiques, etc.)





II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique



DB2 en âge pédiatrique:

donc, « typiquement »:

enfant/ado non-caucasien

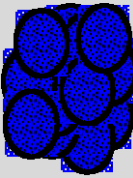
(ou si caucasien, obésité ++)

signes associés à la résistance à l'insuline

(obésité abdominale, AN, MPKO)

asymptomatique ou

symptômes d'hyperglycémie (PPN)





II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique

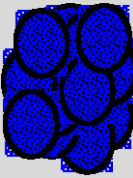
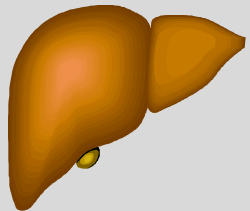


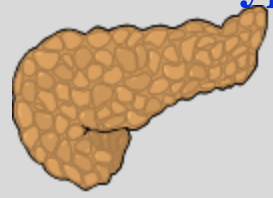
DB2 en âge pédiatrique:

parfois « atypiquement »:

**cétose ou acidocétose diabétique (ACD) avec
symptômes d'hyperglycémie ++ (PPPNP)
symptômes d'ACD (atteintes GI, atteintes neuro)
et présentation à l'Urgence avec atteinte de l'état
général**

**La grande majorité des enfants/adolescents avec DB2 et
KPDB2 qui se présente avec ACD n'aurons pas besoin
d'insuline à moyen terme**





II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique

DB2 en âge pédiatrique: parfois « atypiquement » KPDB2 cétose ou acidocétose diabétique (ACD)

adults with $A^{-}\beta^{+}$ KPD are characterized by late-onset diabetes, obesity, negative islet autoantibodies, and preserved β -cell function despite presentation with DKA. In addition, individuals with this atypical form of diabetes are able to discontinue insulin therapy within 4–12 weeks following the index episode of DKA and maintain excellent, long-term glycemic control on treatment with oral agents alone [4, 6].

In the SEARCH for Diabetes in Youth study, approximately 10% of pediatric patients with new onset T2D were found to present with DKA [7]. Among the children who

Despite presenting with DKA, up to half of the children with obesity who presented with DKA at initial diagnosis of diabetes successfully discontinued insulin therapy within a median period of 1.25 months [8]. These data suggest that

II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique

Diabète monogénique en âge pédiatrique:



HHS Public Access

Author manuscript
Curr Diab Rep. Author manuscript; available in PMC 2019 June 22.

Published in final edited form as:
Curr Diab Rep.; 18(8): 58. doi:10.1007/s11892-018-1024-2.

Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options

May Sanyoura¹, Louis H. Philipson¹, and Rochelle Naylor¹

¹Section of Adult and Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, The University of Chicago, 5841 S. Maryland Ave., MC 1027, Chicago, IL 60637, USA

Table 1

Clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young (MODY) genetic subtypes

MODY type	Gene name (locus)	Protein function	Prevalence	Other features	Treatment	OMIM ^a
MODY 1	<i>HNFA4</i> (20q12)	Transcription factor	5–10%	Neonatal hyperinsulinemia and hypoglycemia with associated macrosomia, low serum levels of cholesterol	Sensitive to sulfonylureas	125850, 600281
MODY 2	<i>GCK</i> (7p13)	Glycolytic enzyme	30–60%	Mild fasting hyperglycemia throughout life, often asymptomatic, gestational diabetes, low birth weight (with unaffected mother)	No treatment outside of pregnancy	138079, 125851
MODY 3	<i>HNFA1</i> (12q24.2)	Transcription factor	30–60%	Glycosuria	Sensitive to sulfonylureas	600496, 142410
MODY 4	<i>PDX1</i> (13q12.1)	Transcription factor	<1%	Homozygote: pancreatic agenesis	Diet, OAD, or insulin	606392, 600733
MODY 5	<i>HNFB1</i> (17q21)	Transcription factor	5–10%	Diabetes in association with renal and genito-urinary abnormalities	Insulin	137920, 189907
MODY 6	<i>NEUROD 1</i> (2q31.3)	Transcription factor	<1%	Obesity and insulin resistance	OAD or insulin	606394, 601724
MODY 7	<i>KLF11</i> (2p25)	Transcription factor	<1%	Impaired glucose tolerance to overt diabetes	OAD or insulin	603301, 610508
MODY 8	<i>CEL</i> (9p34)	Lipase enzyme	<1%	Diabetes and pancreatic exocrine. Endocrine deficiency	OAD or insulin	114840, 609812
MODY 9	<i>PAX4</i> (7q32)	Transcription factor	<1%	Ketosis prone diabetes	Diet, OAD, or insulin	167413, 612225
MODY 10	<i>INS</i> (11p15.5)	Homone	<1%	May result in neonatal diabetes, antibody-negative diabetes, and MODY	OAD or insulin	613370, 176730
MODY 11	<i>BLK</i> (8p23)	Tyrosine kinase	<1%	Obesity common	Diet, OAD, or insulin	191305, 613375
MODY 12	<i>ABCC8</i> (11p15.1)	SURI (KATP channel regulatory subunit)	<1%	Usually associated with neonatal diabetes, rare cause of MODY	Sensitive to sulfonylureas	600509
MODY 13	<i>KCNJ11</i> (11p15.1)	Kir6.2 (KATP channel regulatory subunit)	<1%	Usually associated with neonatal diabetes, rare cause of MODY	Sensitive to sulfonylureas	616329, 600937
MODY 14	<i>APPL1</i> (3p14.3)	Serine/threonine kinase	<1%	Adult-onset diabetes	Diet, OAD, or insulin	616511, 604299

ABCC8 ATP-binding cassette, subfamily C (CFTR/MRP), member 8, *APPL1* adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1, *BLK* B lymphocyte kinase, *CEL* carboxyl ester lipase enzyme, *GCK* glucokinase, *HNFA1* hepatocyte nuclear factor-1α, *HNFB1* hepatocyte nuclear factor-1β, *HNFA4* hepatocyte nuclear factor-4α, *INS* preproinsulin, *KATP* ATP-sensitive potassium channel, *KCNJ11* potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11, *KLF11* Krippel-like factor 11, *NEUROD 1* neurogenic differentiation factor 1, *OAD* oral anti-diabetic, *PAX4* paired box gene 4, *PDX1* pancreas/duodenum homeobox protein 1, *SURI* sulfonylurea receptor 1

^aThe Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM; <http://omim.org>) numbers indicate the descriptive entry of the phenotype and/or gene



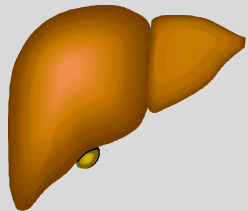
II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique



Diabète monogénique en âge pédiatrique:

1) Diabète néonatal (début < 6 mois de vie): mutations dans un de ces gènes

- KCNJ11 qui encode pour le Kir6.2 (le sous-unité « inwardly rectifying » du canal potassique ATP-dépendant) des cellules Beta
- ABCC8 qui encode pour le récepteur au sulfonylurée (SUR1) couplé au Kir6
- INS qui encode pour l'insuline



HHS Public Access

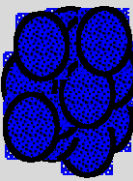
Author manuscript
Curr Diab Rep. Author manuscript; available in PMC 2019 June 22.

Published in final edited form as:
Curr Diab Rep. ; 18(8): 58. doi:10.1007/s11892-018-1024-2.

Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options

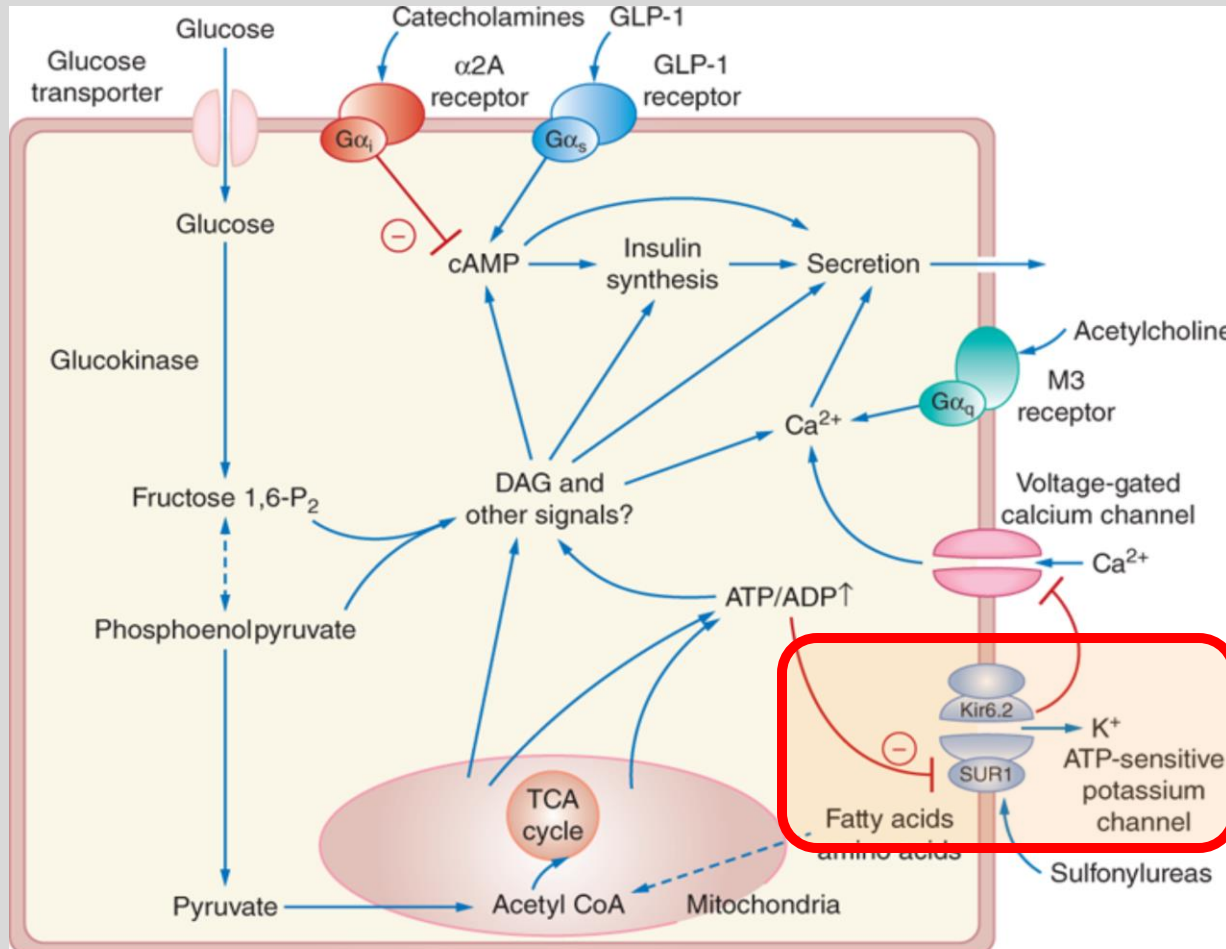
May Sanyoura¹, Louis H. Phillipson¹, and Rochelle Naylor¹

¹Section of Adult and Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, The University of Chicago, 5841 S. Maryland Ave., MC 1027, Chicago, IL 60637, USA



II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique

Diabète monogénique en âge pédiatrique:



Source: David G. Gardner, Dolores Shoback: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, Tenth Edition Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.





II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique

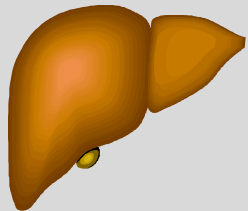


Diabète monogénique en âge pédiatrique:

1) Diabète néonatal (début < 6 mois de vie): mutations dans un de ces gènes

- KCNJ11 qui encode pour le Kir6.2 (le sous-unité « inwardly rectifying » du canal potassique ATP-dépendant) des cellules Beta
- ABCC8 qui encode pour le récepteur au sulfonylurée (SUR1) couplé au Kir6
- INS qui encode pour l'insuline

2) Certaines mutations sont associées au diabète néonatal avec besoin de traitement à l'insuline, d'autres donne un tableau clinique similaire aux mutations dans les gènes HNF1A ou HNF4A, que l'on peut traiter par sulfonylurée



HHS Public Access

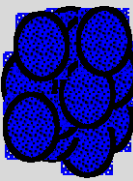
Author manuscript
Curr Diab Rep. Author manuscript; available in PMC 2019 June 22.

Published in final edited form as:
Curr Diab Rep. ; 18(8): 58. doi:10.1007/s11892-018-1024-2.

Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options

May Sanyoura¹, Louis H. Phillipson¹, and Rochelle Naylor¹

¹Section of Adult and Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, The University of Chicago, 5841 S. Maryland Ave., MC 1027, Chicago, IL 60637, USA

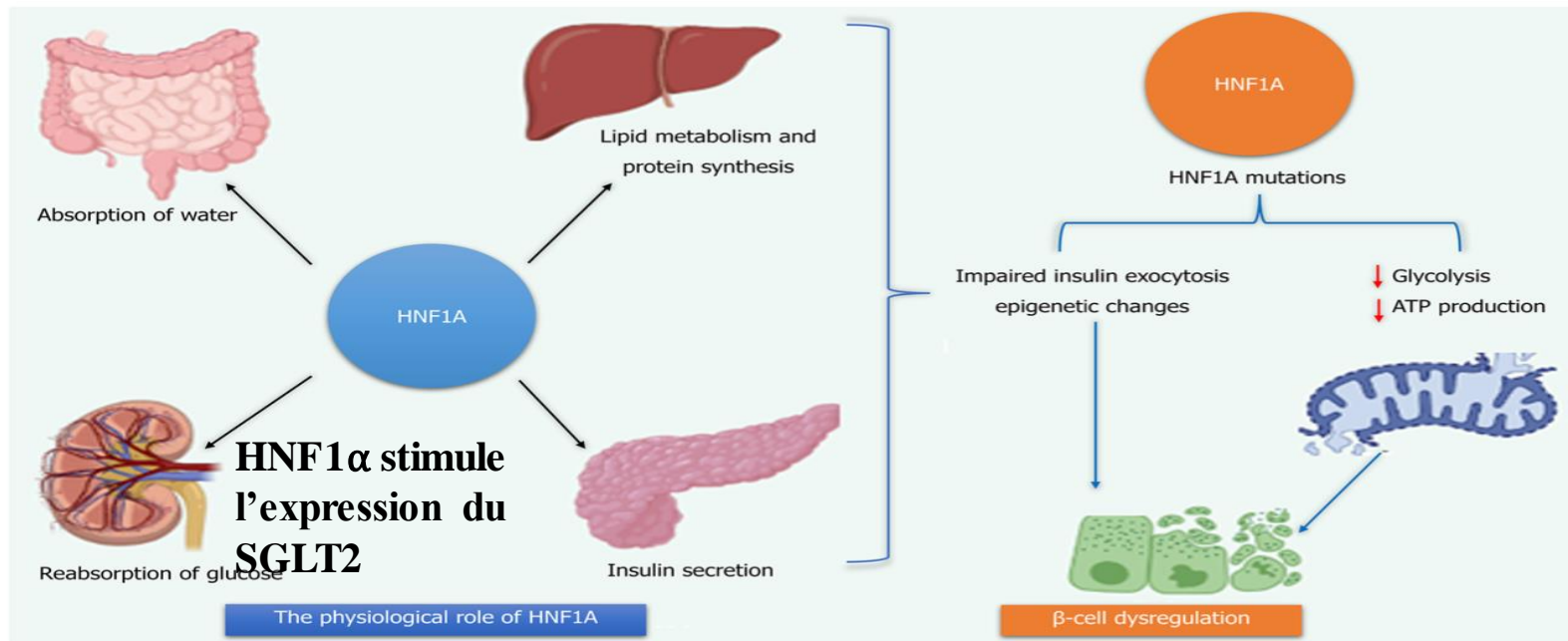


II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique

Diabète monogénique en âge pédiatrique:

Mutation dans le gène HNF1A (anciennement MODY3) la forme de MODY la plus prévalente

Sun HY *et al.* Childhood monogenic diabetes: Genetics and future perspectives



DOI: 10.4239/wjd.v14.i12.1738 Copyright ©The Author(s) 2023.

Figure 1 Hepatic nuclear factor 1 α mutations cause beta cell dysfunction. hepatic nuclear factor 1 α (HNF1A) controls the expression of genes essential in carbohydrates and protein metabolism, such as glycolysis, the Calvin cycle, and mitochondrial oxidation. HNF1A deficiency inhibits mitochondrial respiration in human embryonic stem cell-derived beta cells. HNF1A: Hepatic nuclear factor 1 α .



II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique



Diabète monogénique en âge pédiatrique:

Mutation dans le gène HNF1A (anciennement MODY3)

Cliniquement:

63% des individus se présentent avant 25 ans
hyperglycémie progressive

glycosurie (car diminution marquée de l'expression du SGLT2 a/n tubule proximal du néphron, donc diminution de la réabsorption du glucose par le rein

HDLc ↑

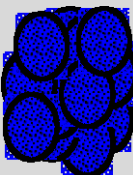
hsCRP ↓ (<0.75 mg/l)

augmentation des complications microvasculaires et macrovasculaires (MCV)

Traitement:

en 1ère ligne: Sulfonylurées ou Méglitinides (Nateglinide ou Repaglinide) à la dose minimale efficace

autres options: analogue GLP1, insuline





II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique



Diabète monogénique en âge pédiatrique:

**Mutation dans le gène HNF4A (anciennement MODY1)
moins fréquent (5-10% des cas au Royaume-Uni)
HNF4A est un régulateur clé de l'expression génique a/n
hépatique et un activateur important du HNF1A
Cliniquement (similaire au HNF1A MODY)**

**hyperglycémie progressive
glycosurie**

HDLc ↓/TG ↓, LDLc ↑

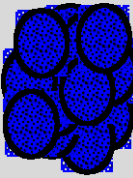
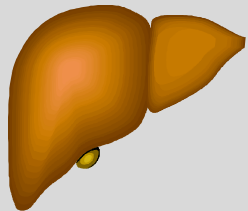
**augmentation des complications microvasculaires et
macrovasculaires (MCV)**

**hyperinsulinémie in utero avec macrosomie fœtale
et hypoglycémie néonatale**

Traitement:

**en 1ère ligne: Sulfonylurées ou Méglitinides
(Nateglinide ou Repaglinide) à la dose minimale
efficace**

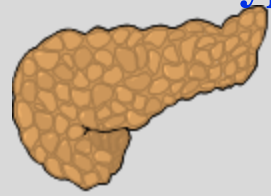
autres options: analogue GLP1, insuline



HHS Public Access
Author manuscript
Curr Diab Rep. Author manuscript; available in PMC 2019 June 22.
Published in final edited form as:
Curr Diab Rep. 18(8): 58. doi:10.1007/s11892-018-1024-2.

Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options

May Sanyoura¹, Louis H. Philipson¹, and Rochelle Naylor¹
¹Section of Adult and Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, The University of Chicago, 5841 S. Maryland Ave., MC 1027, Chicago, IL 60637, USA



II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique



Diabète monogénique en âge pédiatrique:

Mutation dans le gène GCK (anciennement MODY2)
un des plus prévalents (1 individu/1000)

le glucokinase stimule la transformation du glucose en glucose-6-phosphate dans la cellule beta (via le cycle de Krebs, génère l'ATP et favorise la sécrétion de l'insuline) et dans l'hépatocyte (glycolyse)

Cliniquement

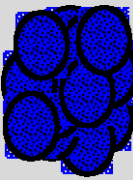
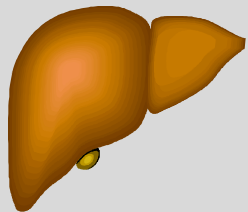
hyperglycémie à jeun car car « set-point » plus élevé pour la sécrétion de l'insuline


pas d'augmentation des complications micro ou macrovasculaires

hyperinsulinémie in utero avec macrosomie fœtale et hypoglycémie néonatale

Traitement:

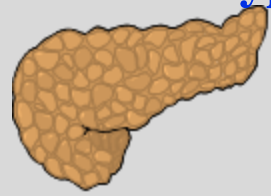
aucun nécessaire sauf pendant la grossesse



 **HHS Public Access**
Author manuscript
Curr Diab Rep. Author manuscript; available in PMC 2019 June 22.
Published in final edited form as:
Curr Diab Rep. 18(8): 58. doi:10.1007/s11892-018-1024-2.

Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options

May Sanyoura¹, Louis H. Philipson¹, and Rochelle Naylor¹
¹Section of Adult and Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, The University of Chicago, 5941 S. Maryland Ave., MC 1027, Chicago, IL 60637, USA



II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique



Diabète monogénique en âge pédiatrique:

Mutation dans le gène HNF1B (anciennement MODY5)
moins fréquent (5-10% des cas)

HNF1B joue un rôle important dans le développement embryonnaire pour plusieurs organes

Cliniquement:

dysfonction rénale souvent sévère (IRC)

kystes rénaux/malformations rénales

hyperglycémie progressive/diabète/malformations
pancréatiques

malformations a/n génital

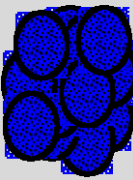
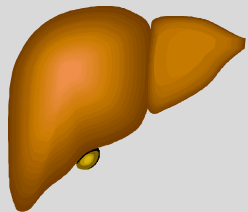
fonction hépatique anormale


hyperuricémie

augmentation du risque de certains cancers

(hépatocellulaire, pancréatique, rénal, ovarien,
de l'endomètre, de la prostate)

Traitement: Sulfonylurées mais le plus souvent Insuline



 **HHS Public Access**
Author manuscript
Curr Diab Rep. Author manuscript; available in PMC 2019 June 22.
Published in final edited form as:
Curr Diab Rep. 18(8): 58. doi:10.1007/s11892-018-1024-2.

Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options

May Sanyoura¹, Louis H. Philipson¹, and Rochelle Naylor¹
¹Section of Adult and Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, The University of Chicago, 5841 S. Maryland Ave., MC 1027, Chicago, IL 60637, USA

II) Discuter des modes de présentation clinique du diabète de type 2 (DB2) et MODY en âge pédiatrique

Diabète monogénique en âge pédiatrique:



HHS Public Access

Author manuscript
Curr Diab Rep. Author manuscript; available in PMC 2019 June 22.

Published in final edited form as:
Curr Diab Rep.; 18(8): 58. doi:10.1007/s11892-018-1024-2.

Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options

May Sanyoura¹, Louis H. Philipson¹, and Rochelle Naylor¹

¹Section of Adult and Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, The University of Chicago, 5841 S. Maryland Ave., MC 1027, Chicago, IL 60637, USA

Table 1

Clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young (MODY) genetic subtypes

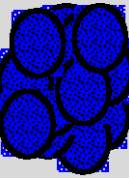
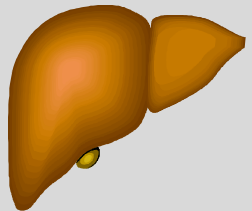
MODY type	Gene name (locus)	Protein function	Prevalence	Other features	Treatment	OMIM ^a
MODY 1	<i>HNF4A</i> (20q12)	Transcription factor	5–10%	Neonatal hyperinsulinemia and hypoglycemia with associated macrosomia, low serum levels of cholesterol	Sensitive to sulfonylureas	125850, 600281
MODY 2	<i>GCK</i> (7p13)	Glycolytic enzyme	30–60%	Mild fasting hyperglycemia throughout life, often asymptomatic, gestational diabetes, low birth weight (with unaffected mother)	No treatment outside of pregnancy	138079, 125851
MODY 3	<i>HNF1A</i> (12q24.2)	Transcription factor	30–60%	Glycosuria	Sensitive to sulfonylureas	600496, 142410
MODY 4	<i>PDX1</i> (13q12.1)	Transcription factor	<1%	Homozygote: pancreatic agenesis	Diet, OAD, or insulin	606392, 600733
MODY 5	<i>HNF1B</i> (17q21)	Transcription factor	5–10%	Diabetes in association with renal and genito-urinary abnormalities	Insulin	137920, 189907
MODY 6	<i>NEUROD1</i> (2q31.3)	Transcription factor	<1%	Obesity and insulin resistance	OAD or insulin	606394, 601724
MODY 7	<i>KLF11</i> (2p25)	Transcription factor	<1%	Impaired glucose tolerance to overt diabetes	OAD or insulin	603301, 610508
MODY 8	<i>CEL</i> (9p34)	Lipase enzyme	<1%	Diabetes and pancreatic exocrine. Endocrine deficiency	OAD or insulin	114840, 609812
MODY 9	<i>PAX4</i> (7q32)	Transcription factor	<1%	Ketosis prone diabetes	Diet, OAD, or insulin	167413, 612225
MODY 10	<i>INS</i> (11p15.5)	Homone	<1%	May result in neonatal diabetes, antibody-negative diabetes, and MODY	OAD or insulin	613370, 176730
MODY 11	<i>BLK</i> (8p23)	Tyrosine kinase	<1%	Obesity common	Diet, OAD, or insulin	191305, 613375
MODY 12	<i>ABCC8</i> (11p15.1)	SURI (KATP channel regulatory subunit)	<1%	Usually associated with neonatal diabetes, rare cause of MODY	Sensitive to sulfonylureas	600509
MODY 13	<i>KCNJ11</i> (11p15.1)	Kir6.2 (KATP channel regulatory subunit)	<1%	Usually associated with neonatal diabetes, rare cause of MODY	Sensitive to sulfonylureas	616329, 600937
MODY 14	<i>APPL1</i> (3p14.3)	Serine/threonine kinase	<1%	Adult-onset diabetes	Diet, OAD, or insulin	616511, 604299

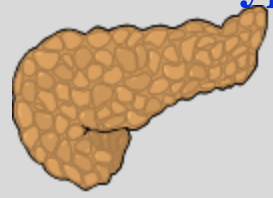
ABCC8 ATP-binding cassette, subfamily C (CFTR/MRP), member 8, *APPL1* adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1, *BLK* B lymphocyte kinase, *CEL* carboxyl ester lipase enzyme, *GCK* glucokinase, *HNF1A* hepatocyte nuclear factor-1 α , *HNF1B* hepatocyte nuclear factor-1 β , *HNF4A* hepatocyte nuclear factor-4 α , *INS* preproinsulin, *KATP* ATP-sensitive potassium channel, *KCNJ11* potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11, *KLF11* Kriippel-like factor 11, *NEUROD1* neurogenic differentiation factor 1, *OAD* oral anti-diabetic, *PAX4* paired box gene 4, *PDX1* pancreas/duodenum homeobox protein 1, *SURI* sulfonylurea receptor 1

^aThe Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM; <http://omim.org>) numbers indicate the descriptive entry of the phenotype and/or gene



III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent





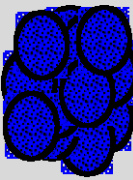
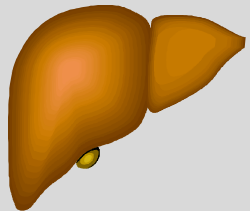
III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent



Diabète de type 1:

Traitement de l'état initial à la présentation
(acidocétose? Hydratation/Insuline IV
Correction électrolytique, etc.)

Puis évidemment, prise en charge de
l'adolescent et la famille par l'équipe « multi »
(infirmière, nutritionniste, MD-pédiatre-
endocrinologue, psychologue?, kinésiologue?)
insulino-thérapie intensive (pompe à insuline?
insuline sc basale/bolus-repas?)





III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent



Diabète de type 2 (incluant KPDB2)

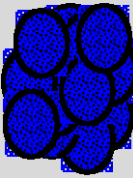
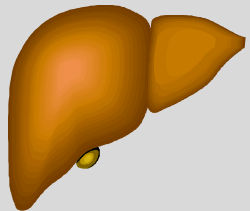
**Traitement de l'état initial à la présentation
(si acidocétose ou état hyperglycémique
hyperosmolaire:**

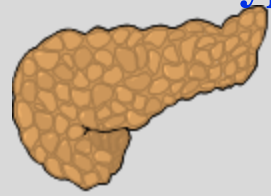
**Hydratation/Insuline IV
Correction électrolytique, etc.)**

**Puis évidemment, prise en charge de
l'adolescent et la famille par l'équipe « multi »
(infirmière, nutritionniste, MD-pédiatre-
endocrinologue, psychologue?, kinésiologue?)**

goal of eliminating insulin treatment. The Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) study demonstrated that 90% of children and

adolescents with type 2 diabetes could successfully wean off insulin and achieve glycemic targets with metformin monotherapy (23–26).





III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent



Diabète de type 2: Traitement

**Clinical
Pediatric
Endocrinology**

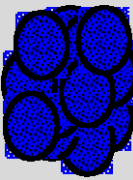
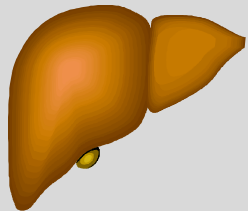
Vol.32 / No.3
July 2023
pp 125–136

Review

Treatment strategy for children and adolescents with type 2 diabetes-based on ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022

Tatsuhiko Urakami¹

¹*Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan*



III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent

Diabète de type 2: Traitement

**Clinical
Pediatric
Endocrinology**

Vol.32 / No.3
July 2023
pp 125-136

Lignes directrices de l'ISPAD 2022

Table 1. Dietary management in children and adolescents with type 2 diabetes

Diet
<ul style="list-style-type: none"> • Teaching families to interpret nutrition fact labels. • Emphasize healthy parenting practices related to diet and activity by promoting parental modeling of healthy eating habits while avoiding overly restricted food intake. • Encourage positive reinforcement of all goals achieved (i.e., no or minimal weight gain and reduction in high-calorie drinks). • Promote meals eaten on schedule in one place, preferably as a family unit, with no other activity (television, computer, studying), and minimize frequent snacking. • Maintaining food and activity logs is beneficial for raising awareness of food and activity issues and for monitoring progress.

Adapted from Reference (15).

Table 2. Exercise management in children and adolescents with type 2 diabetes

Exercise
<ul style="list-style-type: none"> • Encourage youth to participate in at least 60 min of moderate-to-vigorous physical activity daily with muscle and bone strength training for at least 3 days per week. • Reduce sedentary time, including watching television, computer-related activities, texting, and video games, to less than two hours per day. • Address sedentary time spent doing schoolwork and identifying ways to incorporate physical activity. • Promote physical activity as a family event, including daily efforts to be more physically active, such as using stairs instead of elevators, walking or bicycling to school and shop, and doing housework and yard work. • Encourage positive reinforcement of all achievements and avoidance of shaming.

Adapted from Reference (15).

III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent

Diabète de type 2: Traitement

**Clinical
Pediatric
Endocrinology**

Vol.32 / No.3
July 2023
pp 125-136

Lignes directrices de l'ISPAD 2022

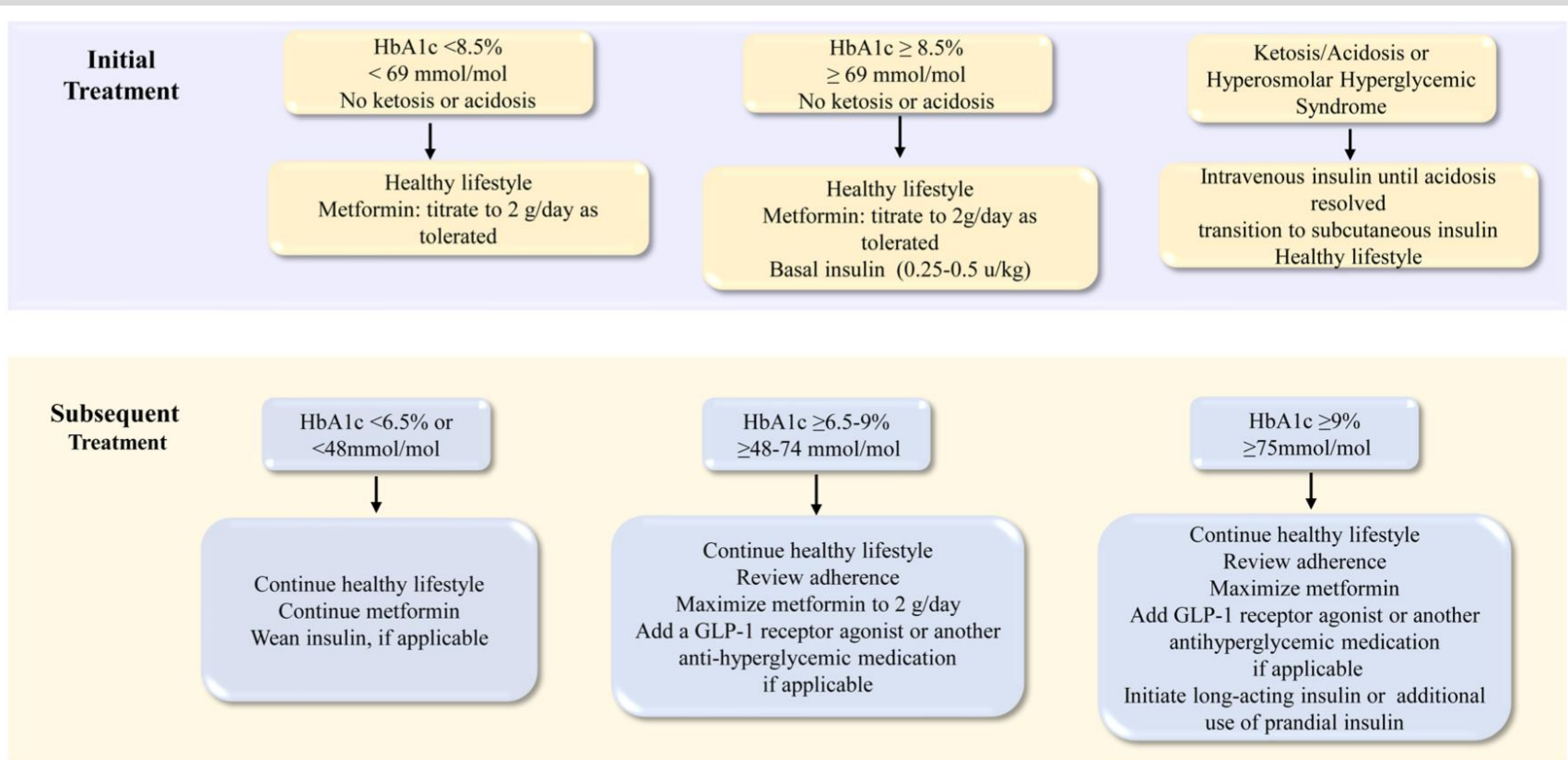


Fig. 1. Approaches to initial treatment and subsequent treatment in children and adolescents with type 2 diabetes. Adapted from Reference (15).



III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent

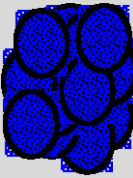
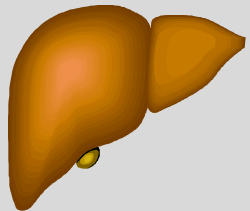


Diabète de type 2: Traitement:

en général, beaucoup moins de données d'études que chez l'adulte avec les agents hypoglycémiants après la Metformine

Use of additional antihyperglycemic drugs

Metformin is only approved for use in pediatric patients worldwide or in the majority of countries, and sulfonylureas (glimepiride) in some countries. However, other antihyperglycemic drugs may be beneficial for glycemic control and have other additional effects, even in children and adolescents with type 2 diabetes.



III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent

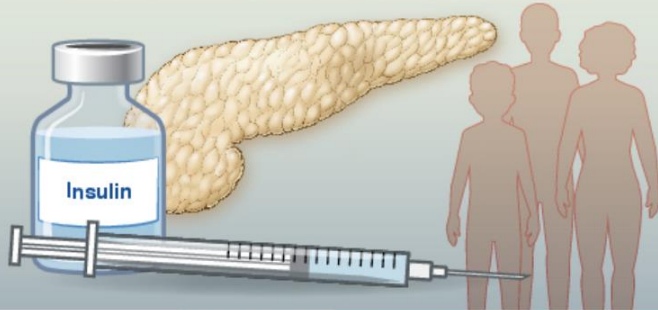
Diabète de type 2: Traitement/autres agents

Analogue
GLP-1

Liraglutide in Children with Type 2 Diabetes

MULTICENTER, RANDOMIZED TRIAL

134 Children and adolescents receiving metformin with or without insulin



Liraglutide
+
Metformin



(N=66)

Placebo
+
Metformin



(N=68)

Change in glycated hemoglobin at 26 wk

-0.64
percentage points

0.42
percentage points

(Treatment difference, -1.06; 95% CI, -1.65 to -0.46; P<0.001)

Liraglutide added to metformin with or without insulin improved glycemic control



III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent



Diabète de type 2: Traitement/autres agents: Empagliflozin (inhibiteur su SGLT2)

FDA Approves First SGLT2 Inhibitor for Use in Children With Type 2 Diabetes

June 21, 2023

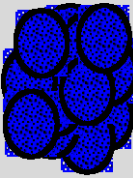
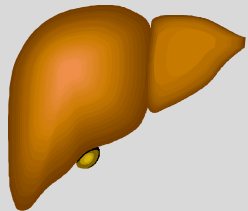
PT Staff

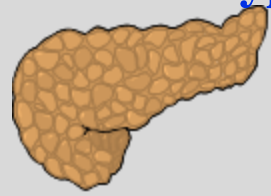
Article



Jardiance and Synjardy approved as an addition to diet and exercise to improve blood sugar control in children aged 10 years and older with type 2 diabetes.

The FDA has approved empagliflozin (Jardiance) plus empagliflozin and metformin hydrochloride (Synjardy) as an addition to diet and exercise to improve blood sugar control in children aged 10 years and older with type 2 diabetes (T2D). The FDA noted that these approvals offer a new class of oral medications that treat pediatric T2D. Prior to the FDA action, the only other oral therapy FDA-approved for children with T2D was metformin, which was initially approved for pediatric use in 2000.





III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent



Diabète de type 2: Traitement/autres agents: Empagliflozin



HHS Public Access

Author manuscript

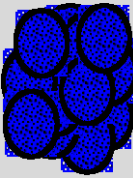
Lancet Diabetes Endocrinol. Author manuscript; available in PMC 2024 March 01.

Published in final edited form as:

Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 March ; 11(3): 169–181. doi:10.1016/S2213-8587(22)00387-4.

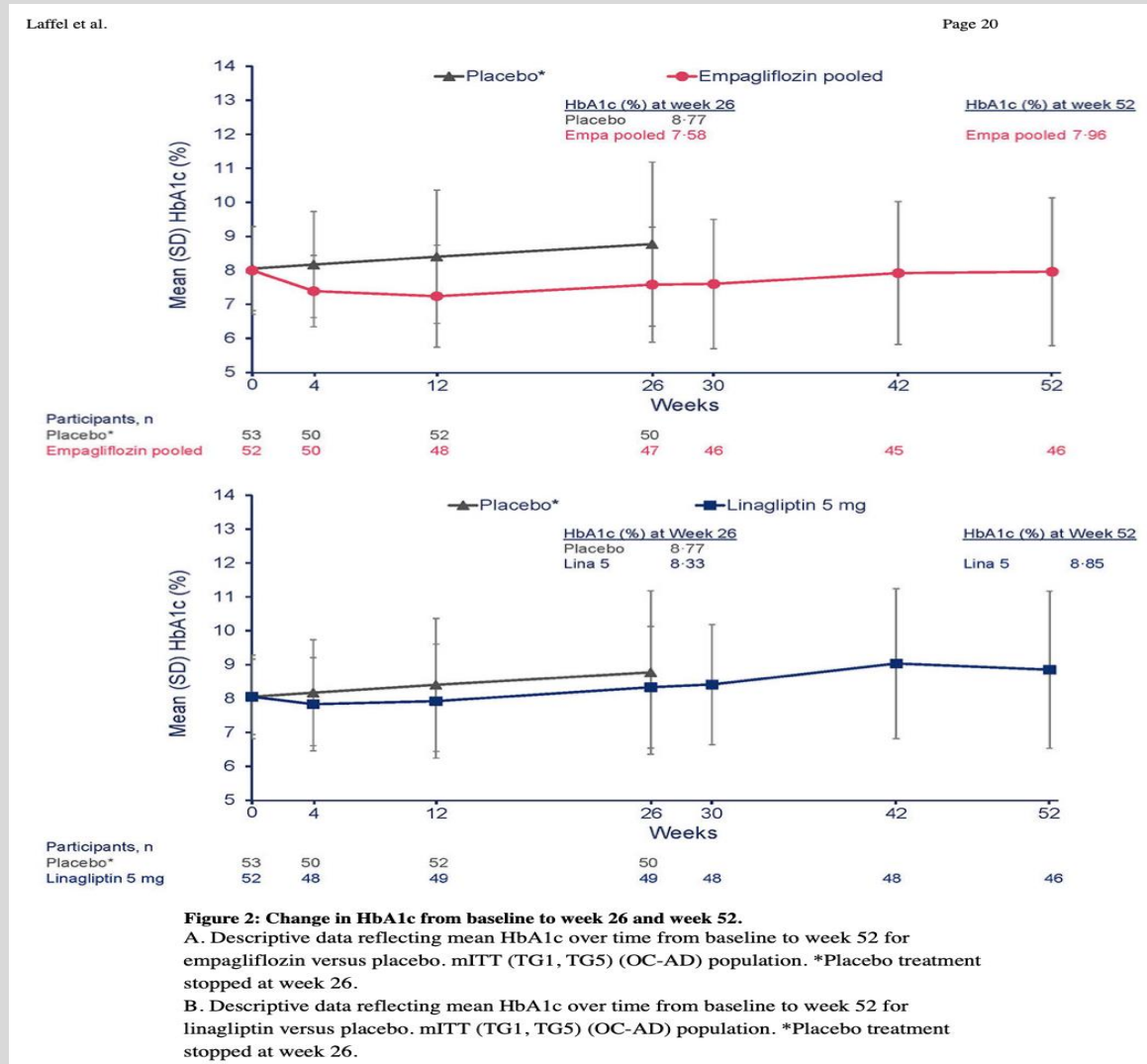
Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in youth with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial

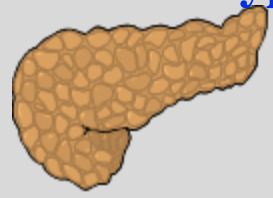
Lori M. Laffel, MD¹ [Prof], Thomas Danne, MD² [Prof], Georgeanna J. Klingensmith, MD³ [Prof], William V. Tamborlane, MD⁴ [Prof], Steven Willi, MD⁵ [Prof], Philip Zeitler, MD⁶ [Prof], Dietmar Neubacher, Dipl Stat⁷, Jan Marquard, MD⁸ DINAMO Study Group



III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent

Diabète de type 2: Traitement/autres agents: Empagliflozin





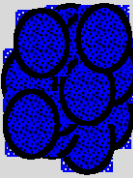
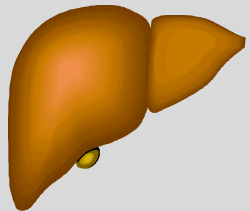
III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent



**Diabète monogénique, traitement
selon le gène affecté/mutation (HNF1A/HNF4A/HNF1B)**

**En général, traitement avec sulfonylurée à dose
minimale pour atteindre un bon contrôle glycémique
(gliclazide, glyburide)**

**Possibilité d'utiliser le Repaglinide (moins de risque
d'hypoglycémie)**





III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent



Retour sur le petit cas clinique pour réfléchir...

Adolescent de 17 ans d'origine d'Asie du Sud-est

Polyurie/polydipsie/perte de poids

IVRS depuis quelques jours avec fièvre

93 kg, IMC à 28.8 kg/m²

Glycémie (hasard) 18.1 mmol/l, HbA1c 9.6%, Glycosurie/ cétonurie ++

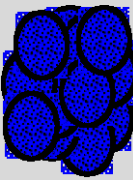
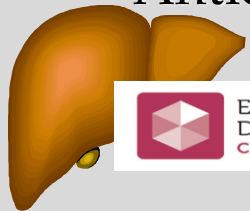
Gaz capillaire: pH 7.37, BIC 24, beta-OH-butyrate neg

ATCD fam: père avec DB1 dx à 20 ans, mère avec Db2 dx à 40 ans

Traitement initial avec la Metformine

Investigation pour diabète monogénique car: < 25 ans, Hx Fam + pour Db (jeune âge)

Anticorps anti-ilots et anti-GAD+ C-peptide demandés





III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent



Retour sur le petit cas clinique pour réfléchir...

Investigation pour diabète monogénique:

un variant hétérozygote c.[890A>G];[=] p.(Tyr297Cys) dans le gène neuronal differentiation 1 (NEUROD1) de signification indéterminée

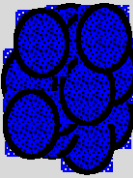
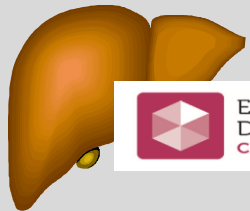
Anticorps anti-ilots et anti-GAD négatifs

C-peptide à 996 pmol/l (non-diminué) donc bonne réserve sécrétoire

Tentative de traitement avec gliclazide 80 mg bid (Metformine cessée)

Détérioration de l'HbA1c

Donc reprise de la Metformine 1 gr bid puis éventuel ajout de Dapagliflozin (inhibiteur SGLT2)



III) Élaborer un plan de prise en charge spécifique au type de diabète chez l'adolescent

Retour sur le petit cas clinique pour réfléchir...

Donc,

A-t-il un Diabète de type 1? NON (anticorps neg)

A-t-il un MODY 6 (NEUROD1)? Peut-être mais pas de réponse au sulfonylurée et pas d'autres éléments cliniques parfois associés

A-t-il un Db2/KPDB2? Fort probablement car A-B+, Obésité/Groupe ethnique à risque de Db2

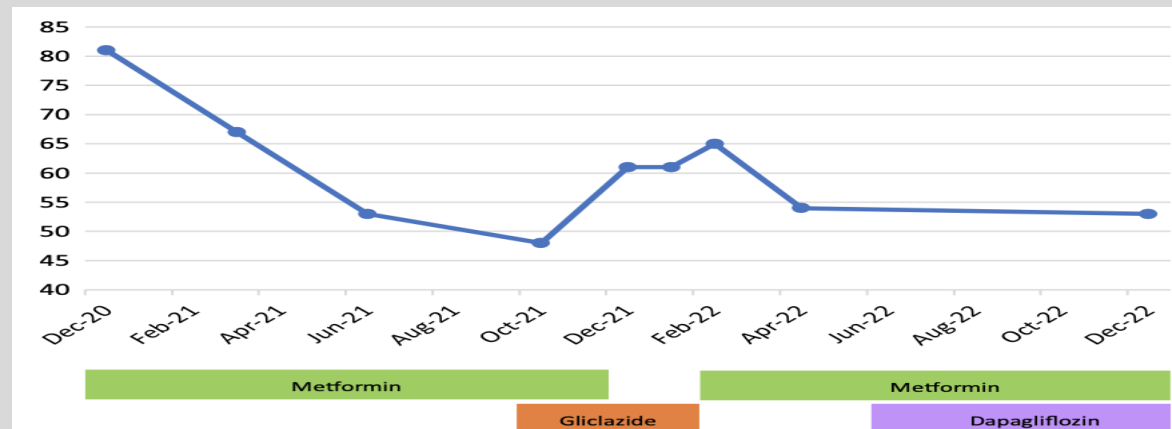
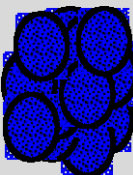


Figure 1

Timeline of HbA1c results. Graph showing the effect of different antidiabetic medications on the patient's HbA1c over time.





CONCLUSIONS



Étant donné les tendances épidémiologiques mondiales ainsi que celles au Canada et au Québec

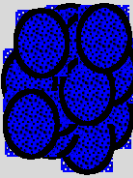
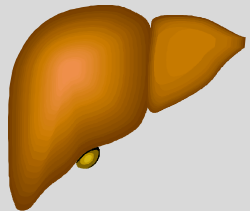
De plus en plus d'adolescents ont un surpoids ou obésité, donc de la résistance à l'insuline.

La population canadienne et québécoise se diversifie (multiethnicité, donc populations à plus haut risque de diabète de type 2).

Les adolescents avec DB1 ou MODY peuvent ressembler à leurs pairs, donc avoir un surpoids ou obésité.

Donc, la présentation clinique « classique » du DB1 ou DB2 ou MODY devient moins fréquente.

On devrait peut-être penser au « spectre de présentation du DB »

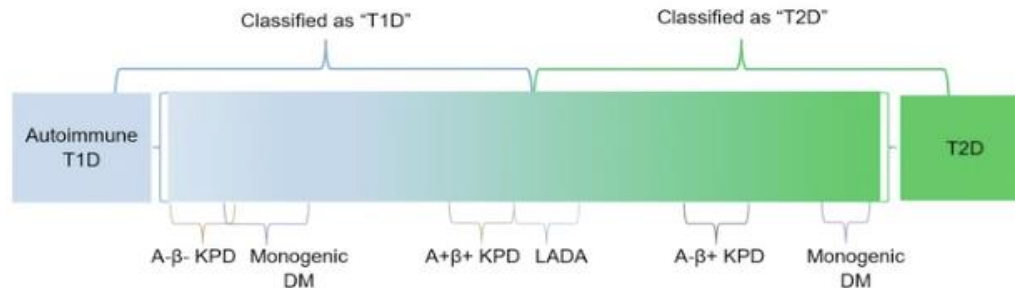


CONCLUSIONS

Donc, la présentation clinique « classique » du DB1 ou DB2 ou MODY devient moins fréquente

On devrait peut-être penser au « spectre de présentation du DB »

Atypical Diabetes in the Spectrum



Cétones et diabète de type 2 : Comment s'y retrouver?
(Conférence offerte en anglais)

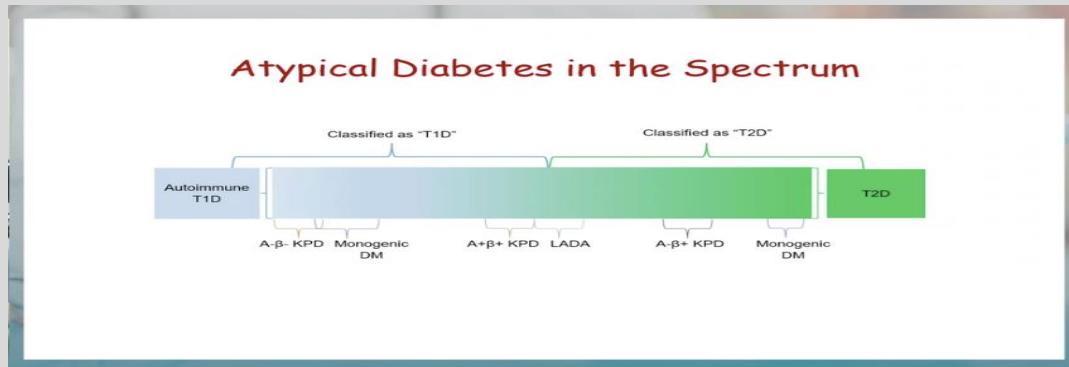
Jr Db AMEQ Jan 2024

Conférencier :

Dr Ashok Balasubramanyam, endocrinologue, États-Unis

CONCLUSIONS

On devrait peut-être penser au « spectre de présentation du DB »



Donc, maintenir une haute suspicion clinique dans les cas non-classiques
Considérer la mesure

Anticorps anti-GAD/ Anti-ilots

C-Peptide

Un panel de recherche de variants/mutations MODY

Cétones et diabète de type 2 : Comment s'y retrouver?
(Conférence offerte en anglais)

Jr Db AMEQ Jan 2024

Conférencier :

Dr Ashok Balasubramanyam, endocrinologue, États-Unis



FIN

???

