

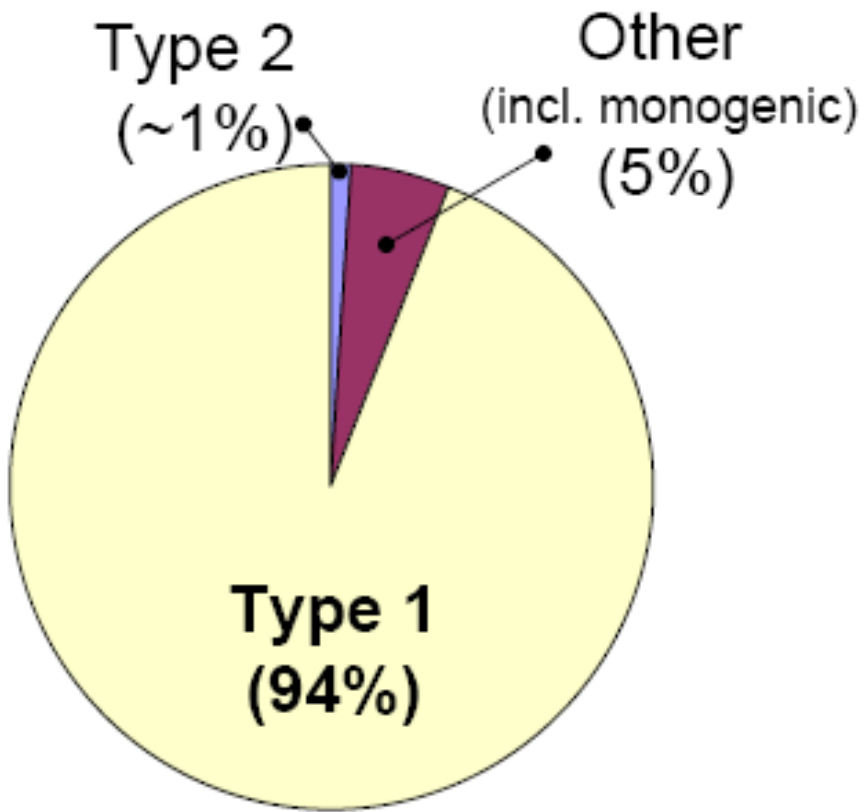


MODY

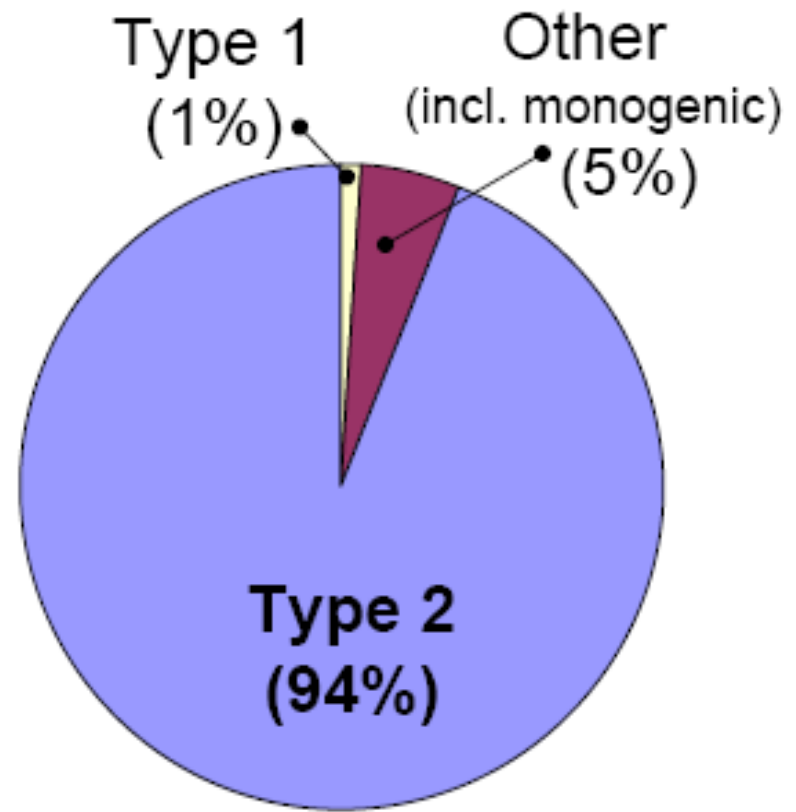
Tanım, sınıflama ve klinik özellikleri

Prof. Dr.Berrin ÇETİNARSLAN
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Diyabetes mellitus-etyoloji



Childhood

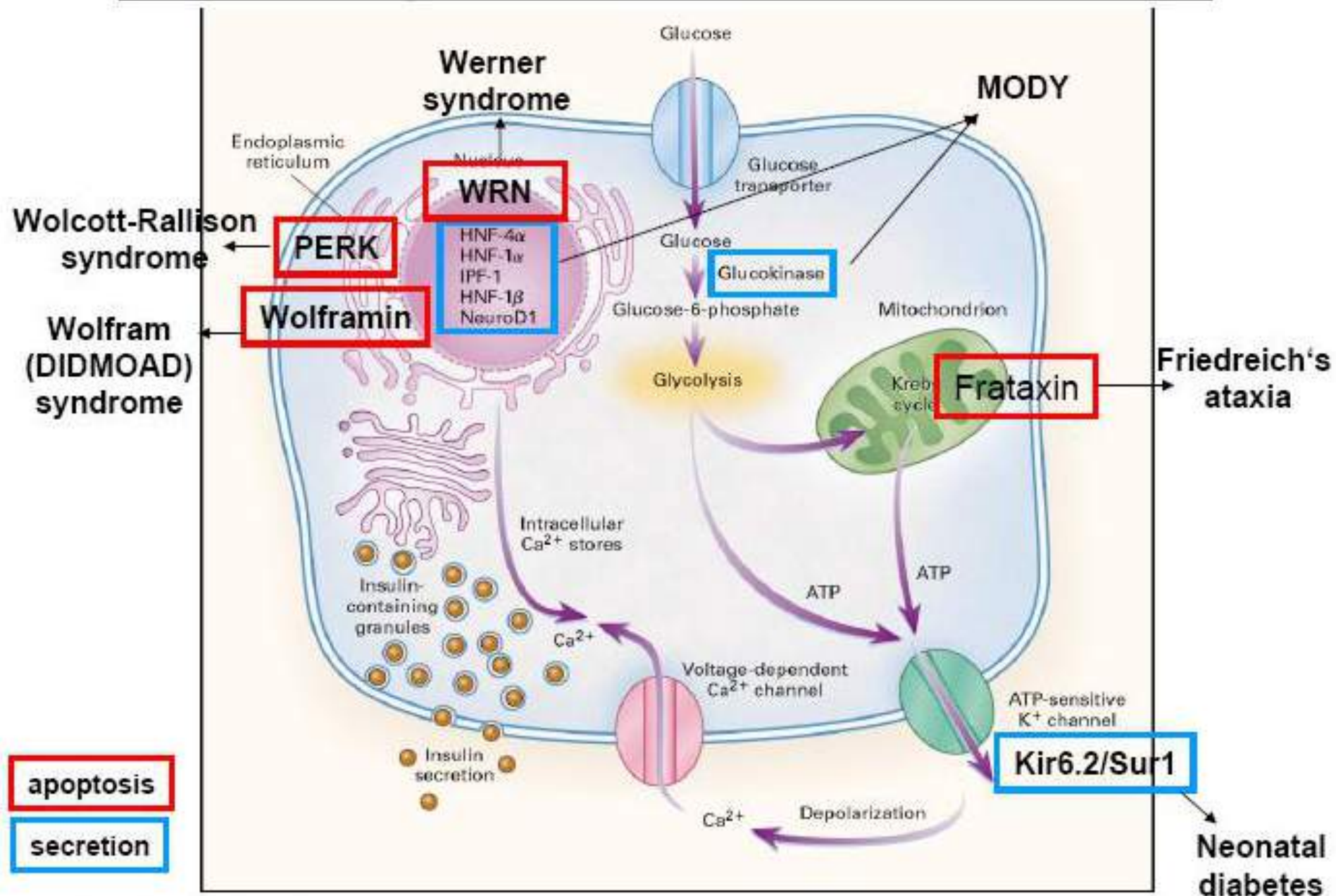


Adulthood

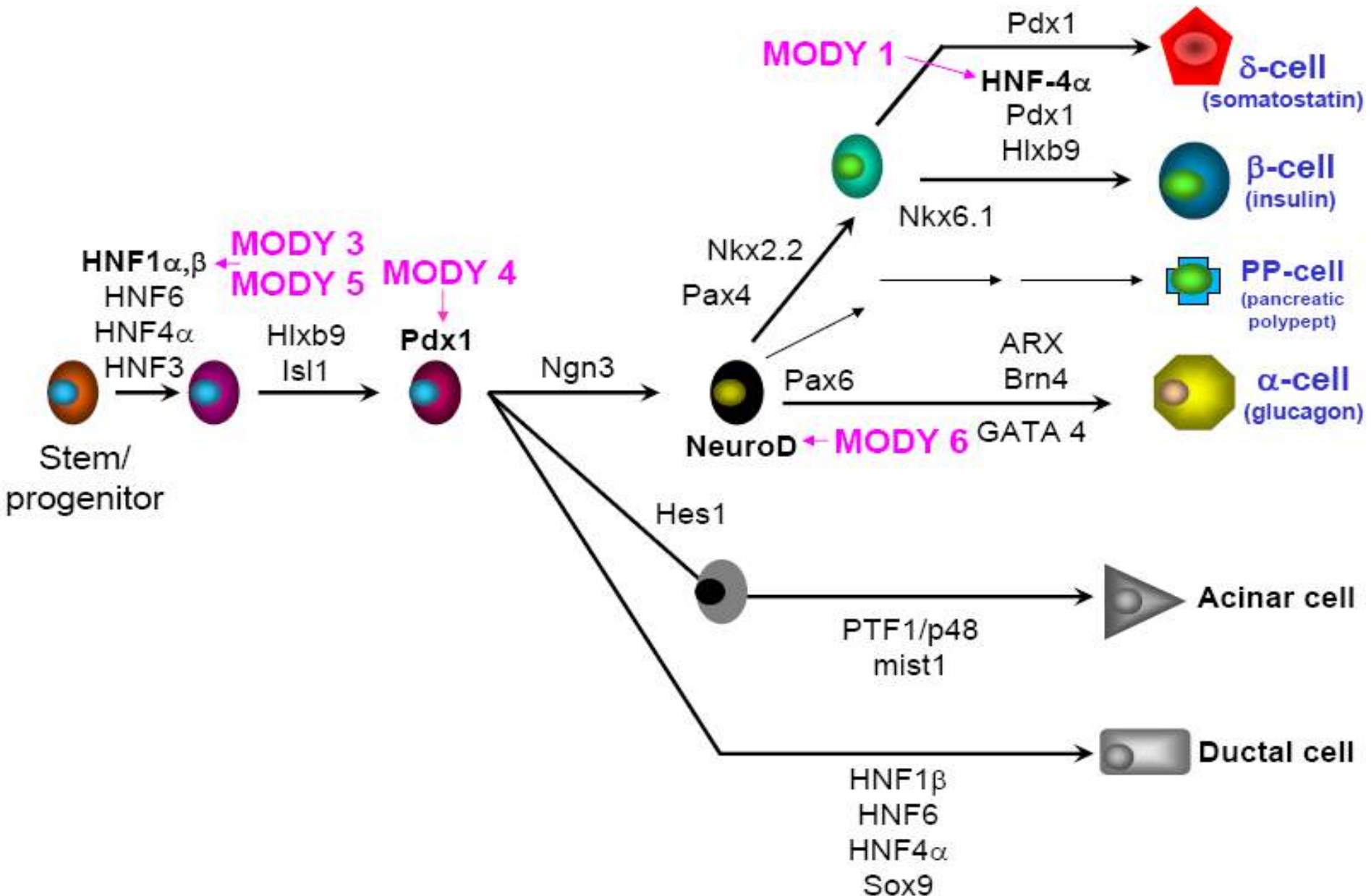
Diyabetes Mellitusun kalıtsal formları

- MODY ile ilişkili genler
 - Glukokinaz geni
 - Transkripsiyon faktörleri
 - Diğer genler
 - Karboksil ester lipaz (CEL)
 - İnsülin
 - β hücrelerinin K^+ kanalını kodlayan gen
 - “ATP-binding cassette”
 - “Member” 8 (ABCC8)
 - “Member” 11 (KCNJ11)
- Diğer beta hücre genleri (MODY ile ilişkili olmayan)
 - SUR1 geni
 - Mitokondriyal DNA’da nokta mutasyonlar (MIDD)
 - İnsülin reseptör geni
 - Wolframin proteini (WSF1) (DIDMOAD)

Pancreatic β -Cell and Monogenic Diabetes



Pankreas gelişimi ile ilgili transkripsiyon faktörleri



‘Maturity-Onset Diabetes of the Young’ (MODY)

Tanım-1975

- Genç yaşta ortaya çıkan tip 2 DM

+

- Otozomal dominant kalıtım

MODY için tanı kriteri

- Erken başlangıçlı diyabet
- İnsülin bağımlı olmayan DM
- Otozomal dominant kalıtım
- Nedeni, beta hücre fonksiyonunu değiştiren tek gen mutasyonu, obezite nadir

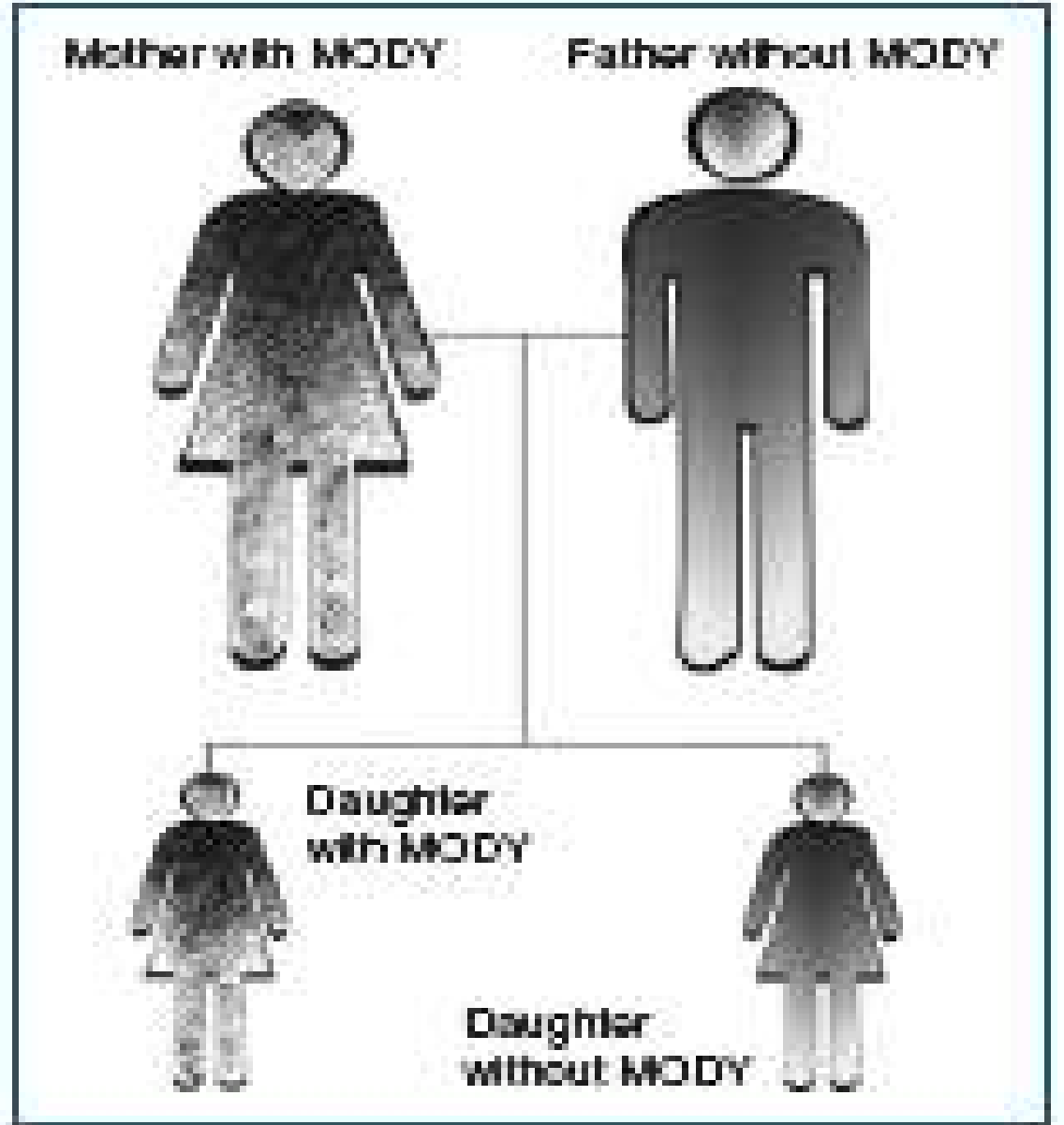
En az 1 & ideal olarak 2 aile üyesinde 25 yaşından önce diyabet tanısı

Tanıdan en az 3 yıl (ideal olarak 5 yıl) sonra insülin tedavisi almamak veya ölçülebilir C-peptid düzeyleri

Bir ebeveynde (2 jenerasyon) ve ideal olarak bir büyük ebeveyn veya çocuk (3 jenerasyon) diyabet olmalı

Birinci derece yakınlar %50 aynı mutasyonu geçirme olasılığına sahiptir.

Mutasyon taşıyan bireylerin yaşam boyu diyabet geliştirme riski %95'den fazladır.



Each child of a parent with MODY has a 50 percent chance of inheriting the disease.

MODY

History, genetics, pathophysiology, and clinical decision making

STEFAN S. FAJANS, MD¹
GRAEME I. BELL, PhD²

DIABETES CARE, VOLUME 34, AUGUST 2011

- **1960**→SS. Fajans
- **1974**→R. Tattersall
- **1985**→A. Permut Genetik çalışmaların başlangıcı (insülin geni VNTR)
- **1991**→G. Bell, N.Cox 20. kromozomun uzun kolunda ADA geninde DNA polimorfizminin MODY ile ilişkisi
- **1996**→Bell ve Fajans MODY1'den sorumlu mutasyonu tanımladılar

MODY'de tanımlanmış heterozigot gen mutasyonları

Tip	(Yıl)	Gen	Kromozom
MODY1	(1991)	HNF-4α	20q
MODY2	(1993)	Glucokinase	7p
MODY3	(1996)	HNF-1α	12q
MODY4	(1997)	IPF-1 (PDX-1)	13q
MODY5	(1997)	HNF-1β	17q
MODY6	(1999)	Neuro-D1 / BETA-2	2q

HNF = Hepatocyte nuclear factor

IPF = Insulin promoter factor

PDX-1 = Pancreatic duodenal homeobox-1

OMIM #606391 MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG; MODY

MODY1 (125850) is determined by heterozygous mutation in the hepatocyte nuclear factor-4-alpha gene (HNF4A; 600281) on chromosome 20.

MODY2 (125851) is caused by heterozygous mutation in the glucokinase gene (GCK; 138079) on chromosome 7.

MODY3 (600496) is caused by heterozygous mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene (HNF1A; 142410) on chromosome 12q24.2.

MODY4 (606392) is caused by heterozygous mutation in the pancreas/duodenum homeobox protein-1 gene (PDX1; 600733) on chromosome 13q12.1.

MODY5 (137920) is caused by heterozygous mutation in the gene encoding hepatic transcription factor-2 (TCF2; 189907) on chromosome 17cen-q21.3.

MODY6 (606394) is caused by heterozygous mutation in the NEUROD1 gene (601724) on chromosome 2q32.

MODY7 (610508) is caused by heterozygous mutation in the **KLF11** gene (603301) on chromosome 2p25.

MODY8 (609812), or diabetes-pancreatic exocrine dysfunction syndrome, is caused by heterozygous mutation in the **CEL** (carboxyl-ester-lipase) gene (114840) on chromosome 9q34.

MODY9 (612225) is caused by heterozygous mutation in the **PAX4** (Paired box 4) gene (167413) on chromosome 7q32.

MODY10 (613370) is caused by heterozygous mutation in the **insulin** gene (INS; 176730) on chromosome 11p15.5.

MODY11 (613375) is caused by heterozygous mutation in the **BLK** (B-Lymphocyte specific Kinase) gene (191305) on chromosome 8p23.

MODY'nin yeni tanımı

- En az 6 farklı genin birinde oluşan heterozigot monojenik mutasyonlara bağlı heterojen bir hastalık
- Diyabetin başlangıcı yaşamın erken döneminde:
 - Çocukluk
 - Adolesan
 - Genç erişkin
- Otozomal dominant kalıtım
- Primer defekt insülin sekresyonunda

MODY'nin dünyada tahmin edilen prevalansı

Tüm diyabetik hastaların

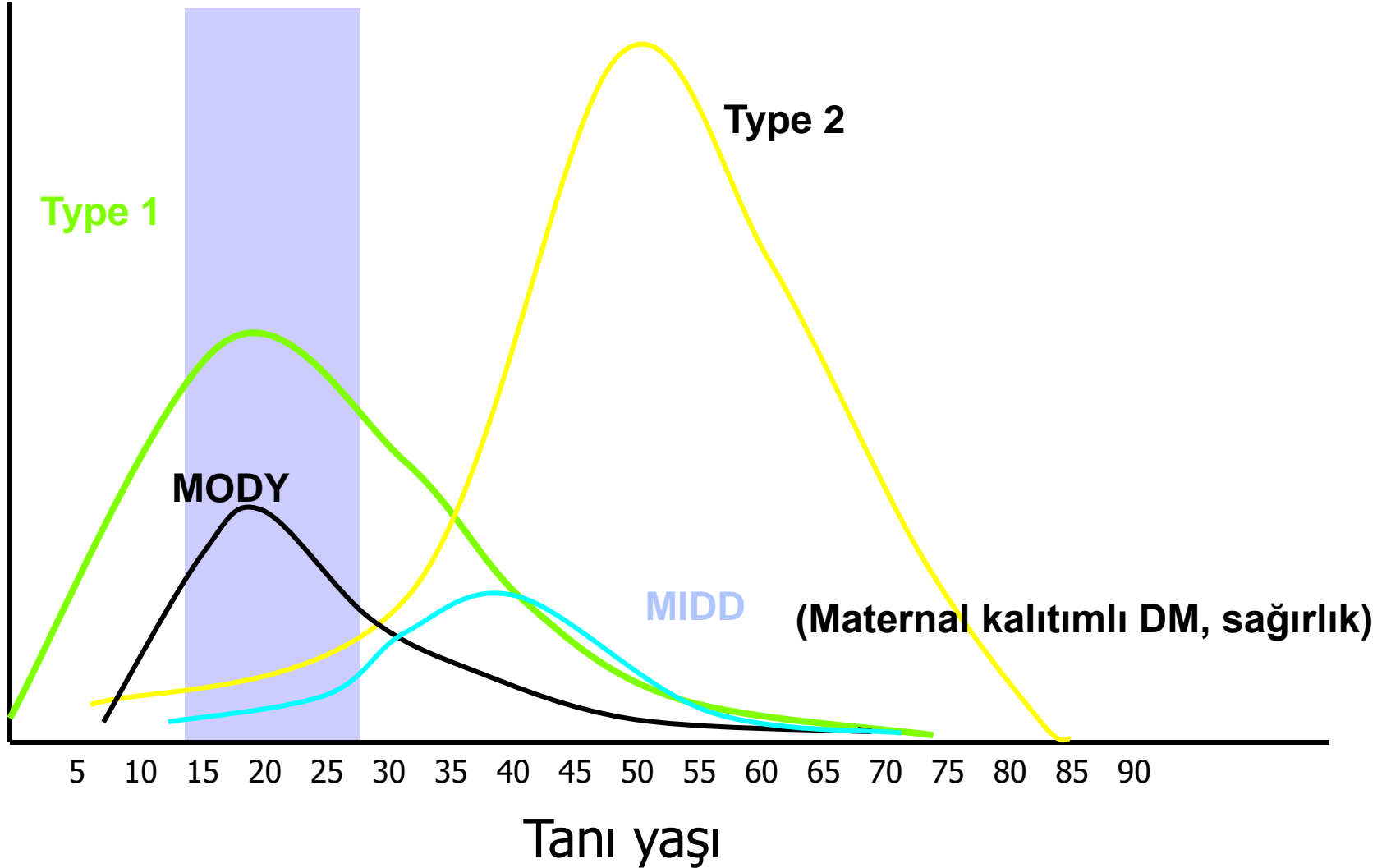
% 2-5'i

Geniş popülasyon tarama çalışmaları yapıncaya kadar prevalans tahmini doğru olmaz.

MODY'yi tanımak güç!..

- Rölatif olarak düşük prevalans
- Diyabetin diğer alt tipleri ile “overlap”
 - Ortaya çıkışı
 - Klinik özellikleri

Genç erişkinlerde diyabet (15-30 yaş)



MODY'nin fenotipik heterojenitesi

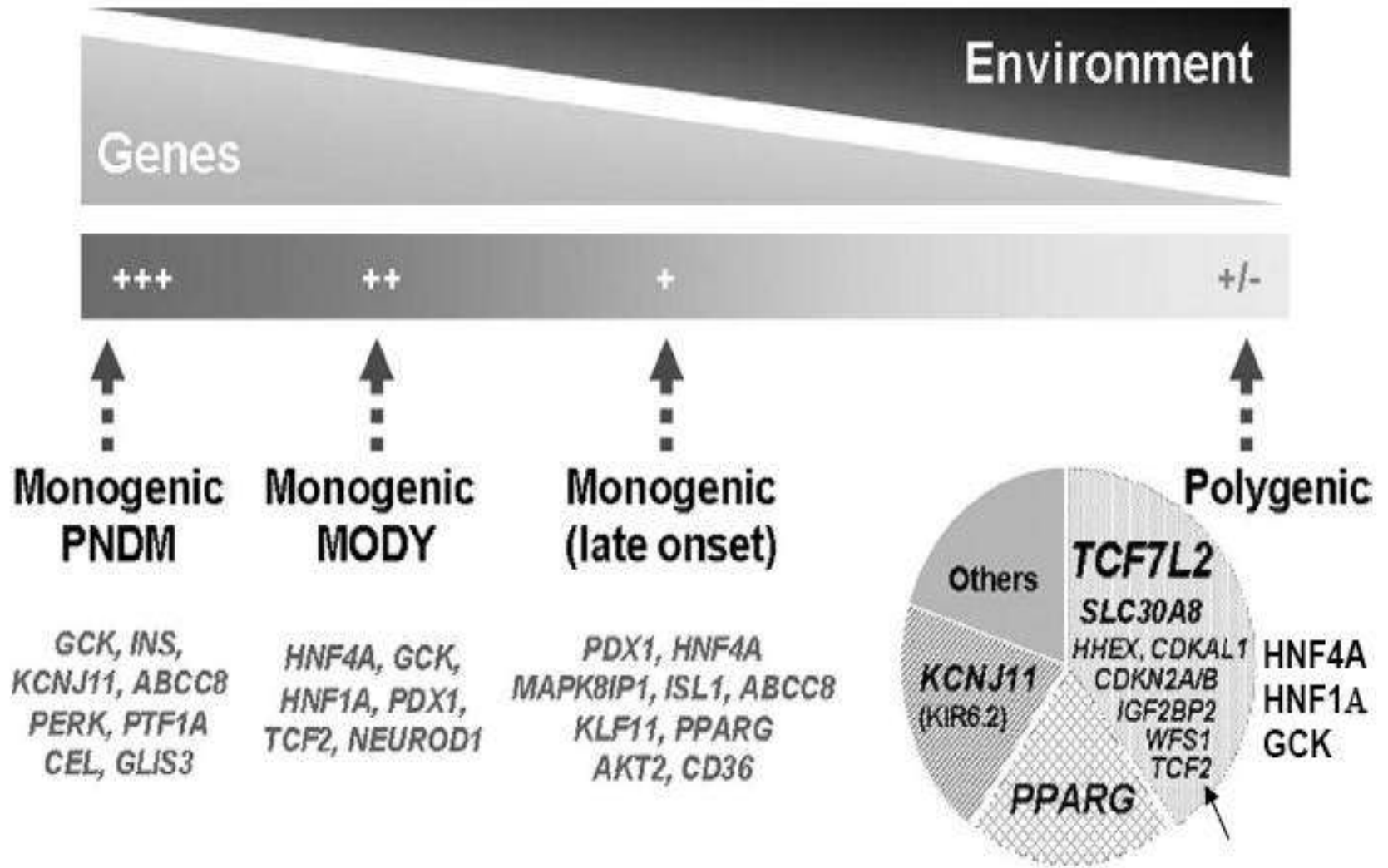
Aynı form MODY'li hastaların fenotipleri değişebilir. Hatta aynı mutasyonu paylaşan bir ailedeki bireylerin fenotipleri bile farklı olabilir.

Bu;

- Mutasyonun protein fonksiyonlarına etkisinin farklı olabileceğini
- Genetik özelliklere çevresel faktörlerin (diyet, egzersiz ve non-genetik faktörler) değiştirici etkisini

yansıtır.

Diyabet spektrumunun sorumlu genlerle ilgili değişken fenotipi için şematik açıklama



MODY tanısı gecikiyor...

- Diyabet tanısından ortalama **13 yıl gecikme** ile genetik tanının konabildiği saptanmıştır.
- İngiltere’de MODY vakalarının **%80’den** fazlasının tip 1 veya tip 2 diyabet olarak **yanlış teşhis** edildiği gösterilmiştir.

Shields BM. Et al. **Diabetologia** 2010, 53:2504-8.

Tip 1 diyabet tanısı alan hangi hastalarda MODY düşünülmesi?

- Endojen insülin sekresyonunun devam ettiğini gösteren kanıtlar
 - C-peptit üretimi
 - İnsülin dozunun düşük olması (<0.5 ünite/kg/gün)
 - İnsülin kesildiğinde ketoasidoza eğilim olmaması
- Otoantikörlerin yokluğu
- Ailede (anne-baba) diyabet öyküsünün yaygın olması

Tip 2 diyabet tanısı alan hangi hastalarda MODY düşünülmesi?

- İnsülin rezistansı yokluğu:
 - Acantosis nigricans
 - Santral obezite
 - Hipertansiyon
 - Dislipidemi
- Aile öyküsü iyi ayırım yapmaz
- SÜ ajanlara belirgin duyarlılık, düşük veya normal dozlarda hipoglisemiye yatkınlık

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Genetic and Clinical Characteristics

Gilberto Velho^a Jean-Jacques Robert^b

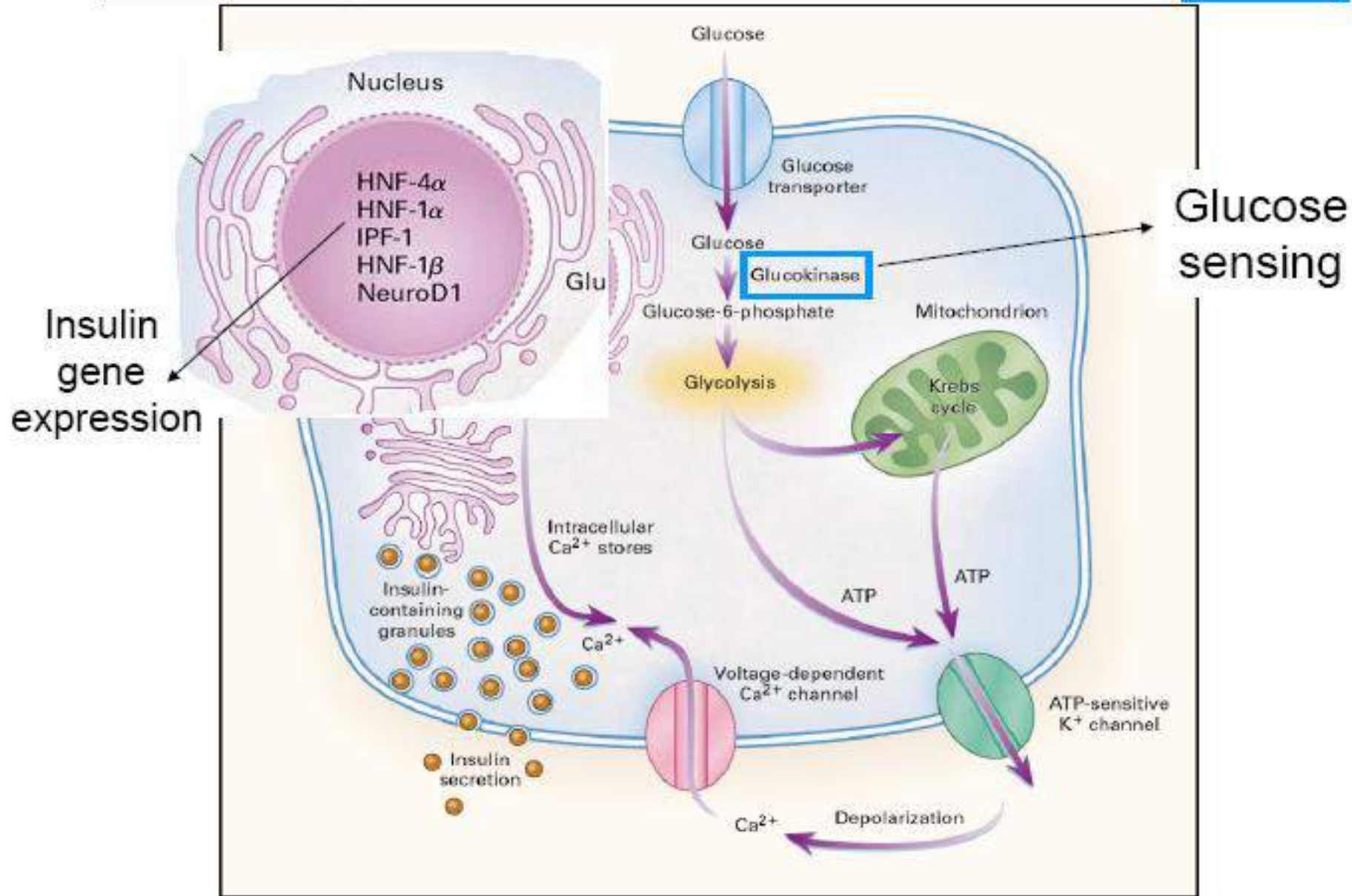
^aINSERM U-342, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, and ^bUnité de Diabétologie de l'Enfant, Hôpital Necker – Enfants Malades, Paris, France

MODY'nin genetik subtipi

- Klinik özellikleri
- Prognoz
- Tedaviye yanıtı

belirler...

Pancreatic β -Cell and the Proteins Implicated in MODY



MODY Subtiplerinin dağılımı

MODY Subtipi	Birleşik Krallık	Fransa
MODY1	5%	0%
MODY2	12%	63%
MODY3	64%	21%
MODY4	2%	0%
MODY5	1%	0%
MODY“X” (unknown)	16%	16%

İngiltere populasyon prevalansı milyonda 68-108 vaka olarak tahmin edilir.

MODY 1

- Tanımlanan ilk genetik bölge MODY1 (20. kr uzun kolu üzerinde)
- HNF4 α (hepatik nükleer faktör 4 α) genindeki mutasyon sonucu oluşur.
- Bu genin mutasyonu olan çocuklar genellikle normal glukoz toleransına sahiptir ve bu bireylerde diyabet ergenlik ya da erken erişkinlik dönemlerinde ortaya çıkar.

MODY1-Patofizyoloji

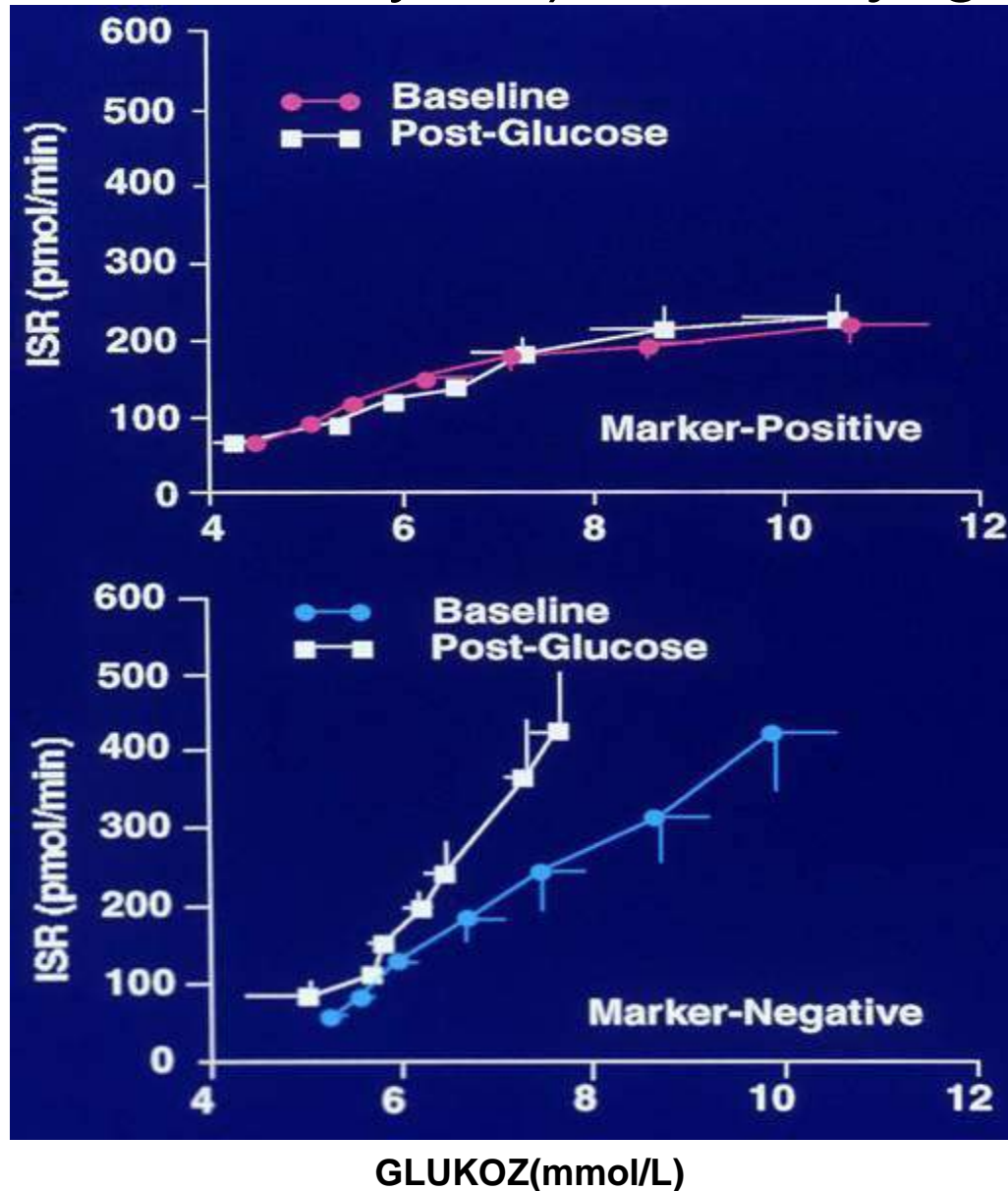
- HNF4 α 'nın glukoza bağımlı insülin salınımı ile ilgili genlerin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir.
 - GLUT-2,
 - Glukolitik enzim aldolaz B
 - Gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenaz
 - Karaciğer pirüvat kinaz
- HNF4 α mutasyonu glukoza insülin yanıtında azalma ile karakterize beta hücre disfonksiyonuna neden olur.

MODY1 (HNF-4 α Mutasyonu):

RW Soyağacı grubunda OGTT (0.75 g/kg) sırasında
Plazma Glukozu & İnsülin seviyeleri



MODY1'de insülin sekresyon hızı (ISR) (HNF-4 α Mutasyonu); RW Soyağacı



MODY1

Klinik

- İnsülin sekresyon defekti ilerleyicidir, dolayısıyla başlangıçta SÜ'lere yanıt iyi olmasına rağmen insüline ihtiyaç duyulabilir.
- Mikro ve makrovasküler komplikasyon riski vardır.
- Lipoprotein ve koagülasyon proteinlerinin hepatik sentezi korunmuştur.

MODY2

Glukokinaz

- Glukokinaz pankreas β -hücreleri ve karaciğerde eksprese edilir.
- Glukokinaz, glukoz fosfatın glukoz -6 fosfata dönüşümünde bir glukoz sensörü gibi rol oynar.
- Kromozom 7'de glukokinaz geninde bir düzineden fazla mutasyon tanımlanmıştır.
- Ekspresyon defekti sonucu glukoz ile uyarılan insülin sekresyon eşiği yükselir.
- İntravenöz glukoz bolusuna ilk faz insülin yanıtı korunmuştur.

MODY2-Sıklık

- Sıklığı değerlendirmek amaçlı geniş bir toplum çalışması yapılmamıştır.
- Prevalans gestasyonel diyabetlilerde % **2-5**,
- Toplumdaki prevalans ise % **0.04-0.1**

olarak tahmin edilmektedir.

Kropff J, Selwood MP, et al. **Diabetologia** 2011, 54:1261-1263

MODY2-Klinik

- Hiperglisemi sıklıkla hafif ve stabil olup, artmış APG değişmez bir bulgudur (108-144 mg/dl)
- Hiç bir hastada APG sürekli olarak 100 mg/dl altında seyretmez.
- APG yaşa bağlı hafif kötüleşebilir, ancak 8. ve 9. dekattaki hastalarda bile glukoz düzeyleri ender olarak 160 mg/dl'yi aşar.

Thanabalasingham G, Owen KR. BMJ 2011,343:837-842

MODY2-Klinik

- Hastaların çoğu asemptomatiktir.
- Çoğu hastada tanı yaşı ilk test edildikleri yaştır.
- Tek başına diyet ile çoğu kez kontrol edilebilirler.
- Tedaviye ihtiyaç duydukları tek durum gebeliktir.

MODY2-Komplikasyonlar

- Nadiren mikrovasküler komplikasyon geliştirirler
(Fransız serilerinde bildirilmiştir).
- Makrovasküler komplikasyon riskleri azdır:
 - Açlık lipid düzeyleri normaldir
 - İnsülin direnci yoktur
 - Postprandial hiperglisemi daha az

Glukokinaz mutasyonu olan hastalar sıklıkla gebelikteki tarama sırasında tanı alırlar.

Fetal Glukokinaz Mutasyonu	MATERNAL GLUKOZ	Maternal Glukokinaz Mutasyonu
↓	Fetal pankreasın glikozu algılaması	↑
↓	Fetal pankreasın insülin sekresyonu	↑
↓	Fetusun insülin aracılı büyümesi	↑
↓	Doğum ağırlığı	↑

MODY3

- Kromozom 12'de HNF1 α geninde çeşitli mutasyonlardan biri diyabete neden olur.
- HNF1 α , beta hücrelerinde insülin geninin zayıf bir trans aktivatörüdür.

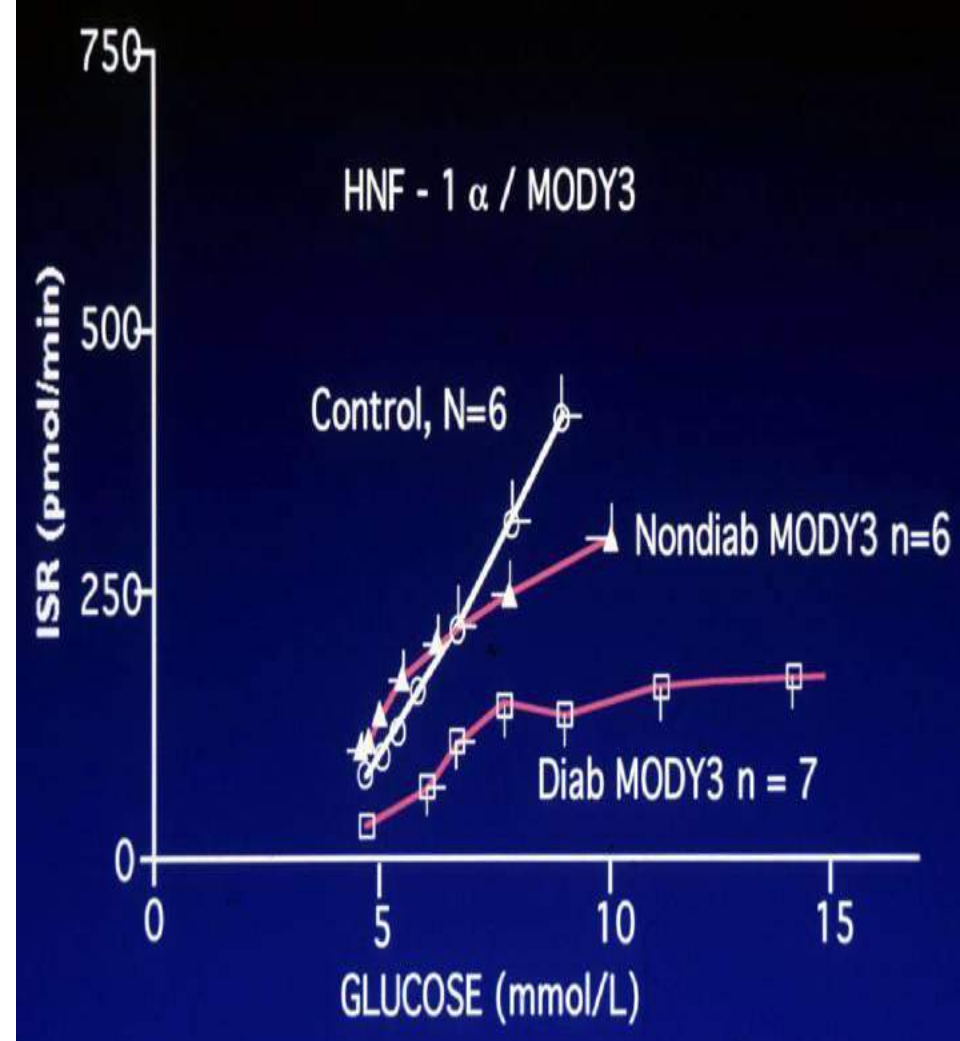
MODY3-Prevalans

- MODY hastaları arasında sıklığı % 50-90 arasında değişmektedir.
- Tüm diyabetik beyaz nüfus içinde sıklığı %1-2'dir.
- Toplumda sıklığı ise % 0.02-0.04 olarak bildirilmektedir.

Kropff J, Selwood MP, et al. **Diabetologia** 2011, 54:1261-1263

MODY3-Patofizyoloji

- Patoloji ilerleyici β hücre defektidir.
- Fizyolojik çalışmalarda HNF1 α mutas.lu diyabetik olmayan hastalarda açlık insülin yanıtları uygunken, glukoz düzeyleri arttıkça insülinlerini arttıramadıkları gösterilmiştir.
- Diyabet ortaya çıktıktan sonra ise her glukoz düz.de insülin salınımı azalır.



MODY3-Patofizyoloji

- Düşük böbrek glukoz eşiği
- Bu durum büyük olasılıkla proksimal tubülde glukoz reabsorpsiyonunu azaltan sodyum-glukoz transporter-2 (SGLT-2) ekspresyonunun azalmasına bağlıdır.

MODY3 (HNF1 α)-Klinik

- 10 yaşın altındaki olguların çoğu normal açlık glukoz düzeyleri ve normal glukoz toleransına sahiptir.
- Ergenlik ve erken erişkin yaşlarında normal veya minimal artmış glukoz düzeylerine sahip olmalarına rağmen OGTT sonrası 2. saat değerleri sıklıkla diyabetik düzeylerde.

Attiya Kanwal^{1*}, Sahar Fazal¹, Muhammad Ismail² and Nighat Naureen¹

Clinical Reviews and Opinions Vol. 3(1), pp. 6-13, January 2011

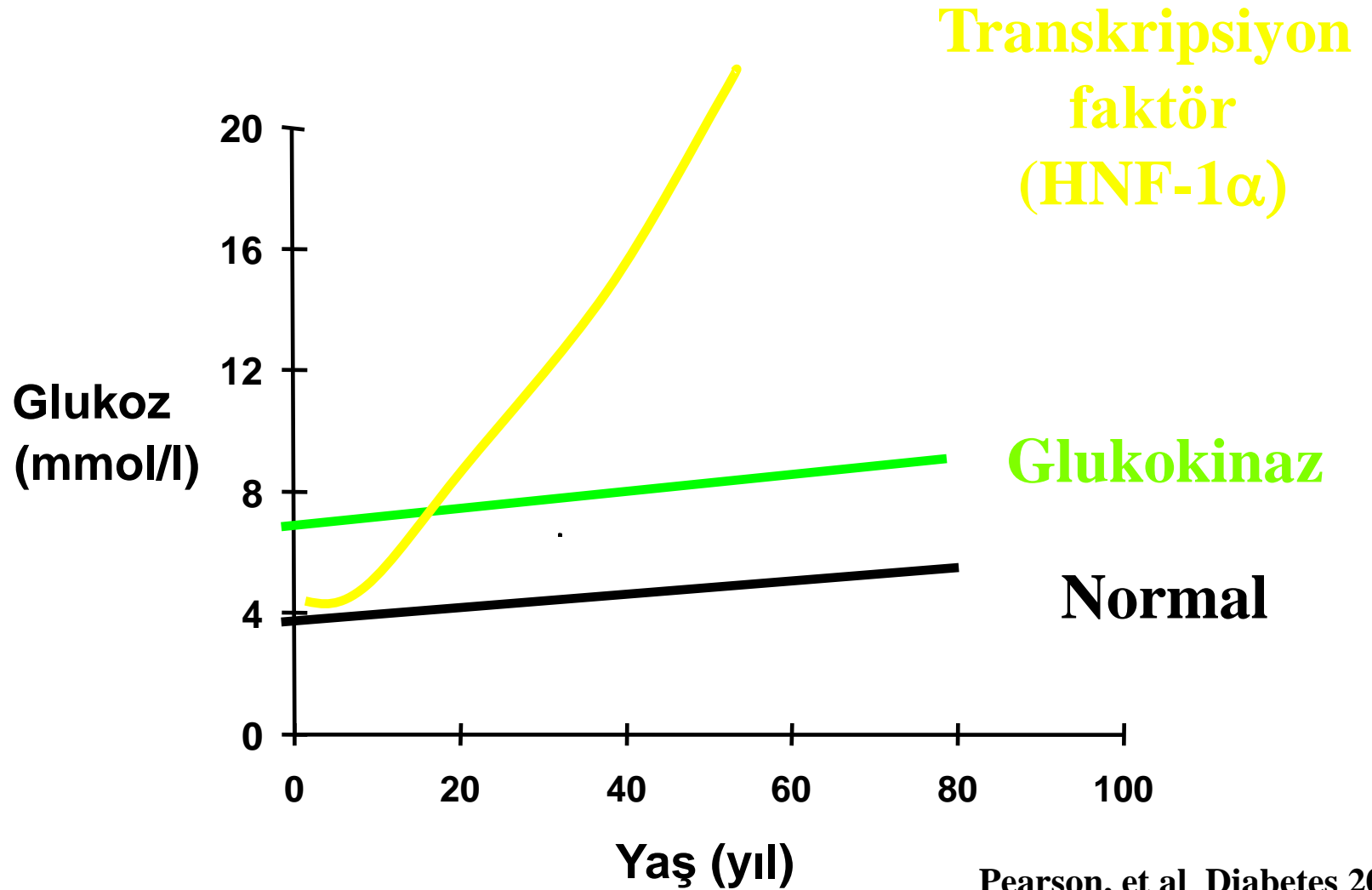
MODY3-Klinik

- Diyabet tanı yaşı ortalama 23 yaşıdır.
- Ancak bazı bireyler diyabet geliştirmeden orta yaşa ulaşırlar ve bu gen mutasyonu düşük penetransına bağlıdır.
- Glukozüri, azalmış glukoz eşığının sonucu olarak, erken bir göstergedir.
- Glukoz yüklemesinden 2 sa sonra glukozüri varlığı mutasyon taşıyan çocukları ayırt etmek için kullanılabilir.

MODY3-Komplikasyonlar

- Mikrovasküler komplikasyonlar başlıca retinopati, hiperglisemi tedavisi yeterli değilse gelişebilir.
- İnsülin direnci ve dislipidemi tip 2 diyabete göre çok daha az sıklıkta görülür.

MODY'nin iki alt tipi



Klinik özellikler	MODY1	MODY2	MODY3
APG	Normalden şiddetliye	İlımlı Y	Normalden şiddetliye
PPG	Çok Y	İlımı Y	Çok Y
Hiperglisemi progresyonu	Şiddetli	Yok veya ılımlı	Şiddetli
Mikrovask. kom	Yaygın	Nadir	Yaygın
Renal glk. eşiği	Normal	Normal	Düşük
SU'ye duyarlılık	Normal	Normal	Artmış
Tedavi ihtiyacı	Progresif	Nadir	Progresif
Plazma lipoproteinleri	TG↓, Lp(a)↓, ApoAII, ApoCIII↓		Apo M↓

Klinik gör.	Tip 1 DM	Tip 2 DM	MODY2	MODY1/MODY3
Tanı yaşı	10-30 yaş	>25	Doğumdan hh bir yaşa	15-45
Diyabetik ketoasidoz	Yaygın	Nadir	Nadir	Nadir
İnsülin bağımlı	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Aile öyküsü	<%15	>%50	Test edilirse BGT sıklıkla	%60-90
Obezite/ins rezistansı	Yaygın değil	Yaygın	Yaygın değil	Yaygın değil
β-hücre antikoru	>%90	Negatif	Nadir	Nadir
C-peptid düzeyi	Düşük	Normal/ yüksek	Normal	Normal

MODY4

- IPF1 geninde mutasyon sonucu gelişir.
- Mutasyonu taşıyanlarda özellikle glukozaya yanıtta ciddi β -hücre disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir.
- Özellikle **ilk faz insülin salınımı** azalmıştır.
- Ortalama tanı yaşı 25 olarak bildirilmiştir.

Nathan DM, Wolfsdorf JI, UpToDate 2013

MODY5 (HNF1 β)

- İlk kez bir Japon olguda tanımlanmıştır.
- HNF1 β geninde mutasyonların neden olduğu bir sendromdur.
- HNF1 β , TCF2 geni ile kodlanır ve fonksiyonlarından biri doku spesifik gen ekspresyonunun regülasyonudur.
- KC, böbrek, pankreas adacık hücreleri, barsaklarda eksprese olur ve embriyolojik gelişimde etkilidir.

MODY5-Klinik

- En çarpıcı özellik erken çıkan diyabete ilaveten non-diyabetik böbrek hastalığının varlığıdır.
- Olguların % 50'sinde 45 yaşından önce böbrek yetmezliği gelişir.
- Böbrekte, Pkhd1 geninin proksimal promoterinde HNF1 β için bağlanma yeri vardır.
- HNF1 β 'daki mutasyonlar Pkhd1 ekspresyonunu inhibe eder ve kist formasyonuna yol açar.
- β -hücre işlevlerinde ilerleyici bir bozulma oluşur (HNF1 α mutasyonu olanlara benzer şiddette) .

MODY5 (HNF1 β) -Klinik özellikler

■ Renal kistler %70

■ Böbrek yetmezliği %73

- Glomerulokistik böbrek hst
- Böbrek displazisi
- Oligomeganefron

■ Diyabet %66

Ortalama tanı yaşı 26.3 yıl
(10-61 yaş)

Diyabetik olmayanların çoğu
<21 yaş

■ Diğer özellikler

- Kısa boy %20
- Hiperürisemi ve gut %20
- Uterin anormallikler %17
- Hipospadyas %17
- Eklem gevşekliliği Nadir
- İşitme kaybı Nadir
- Prognatizm Nadir
- Pilor darlığı Nadir
- Öğrenme güçlüğü Nadir

MODY6

(NeuroD1 ve Islet-Brain-1 Mutasyonları)

- NEUROD1 ve Islet-Brain-1 mutasyonları erken ortaya çıkan ailevi diyabette tarif edilmiştir.
- NEUROD1 normal olarak endokrin pankreas gelişiminde regülatör bir anahtar olarak fonksiyon görür.
- Henüz klinik özellikleri ve patofizyolojilerine ait ayrıntılı tanımlar bulunmamaktadır.

Hiçbir genin tanımlanamadığı MODYX

- Atipik DM (ADM) olarak da adlandırılan siyah hastalarda erken yaşta ortaya çıkan diyabetlerin bir alt gurubudur.
- ADM siyah nüfustaki erken ortaya çıkan diyabetlerin % 10'unu oluşturur.
- Akut olarak kilo kaybı ve sıklıkla da ketoasidozla başvururlar, ancak tanıdan aylar veya yıllar sonra ADM beyazlardaki MODY'e benzer şekilde insülin bağımlı olmayan bir seyir gösterir.

TİPİ	GEN	KLİNİK	MOLEKÜLER T.	HMZİGOT K.
MODY1	HNF-4 α ~%5	DM, Mikrovasküler komp.TG, ApoAII ve CIII, Lp(a) ↓	β Hc de gen transkri. anormal regül. (ins. Skr. met siny.de, β h. Kitlesi veya ikisind defekte yol açan)	
MODY2	Glukokinaz %20-50	BAG, BGT, Proinsülin/insülin N	Glukoz fosforilasyonunda azalma (β hc glukozu duyd, KC'de glikojen dep. Defekt)	Kalıcı neonatal DM, ins
MODY3	HNF-1 α %20-50	DM, MikroVK'lar, renal glukozüri, Proin/In ↑, SU'ye duyarlılık ↑	β Hücrelerinde gen transkripsiyonunun anormal regülasyonu	
MODY4	IPF1/PDX1 <%1	DM	β hcr.nin gelişim&fonks. Anormal transkripsiyonal regülasyonu	Pankreas agenezisi neon DM
MODY5	HNF-1 β ~%5	DM, renal anormal. İlerleyici non-diyabetik renal disf., uterus anormallikleri	β Hücrelerinde gen transkripsiyonunun anormal regülasyonu	
MODY6	NeuroD1 <%1	DM	β Hücrelerinde anormal transkripsiyonal regülasyon	

Diyabet tanısı <45 yaş

**Tanının 3 ayı içinde kalıcı insülin tedavisi,
ketoasidoz, β - hücre antikör pozitifliği**

Hayır

Evet

**Tanı yaşı <24 yaş, insülin
rezistansı yokluğu, 2 veya
daha fazla jenerasyonda
genç yaşta DM başlaması**

Muhtemelen tip 1 DM

Evet

**Saptanabilir c-peptid
(>0.2 nmol/L)**

Hayır

Muhtemelen tip 2 DM

Evet

Hayır

MODY için genetik testi göz önünde bulundur