



MODY Tanı ve Tedavi İlkeleri

Prof.Dr.Murat YILMAZ

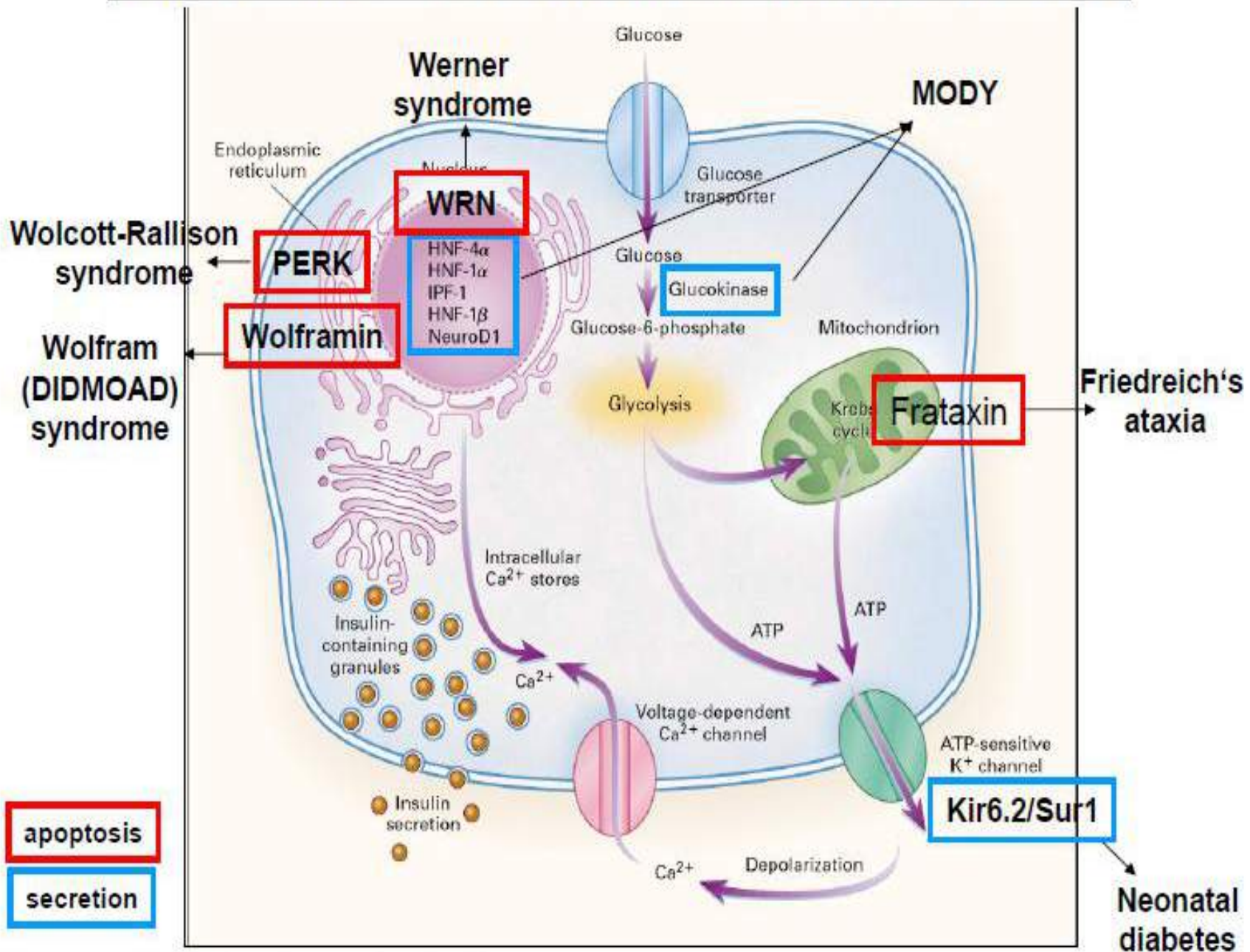
NKÜ Tıp Fakültesi endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD

- Maturity-Onset Diabetes of Young (MODY) tüm diyabetli olguların yaklaşık %1-2'sini oluşturur
- MODY OD geçiş gösteren beta hücre defekti ve insülin salgısında bozuklukla giden ve orta derecede klinik diabetle seyreden bir hastalıktır

MODY heterojen bir gruptur

- Bazı ailelerde
 - hafif açlık hiperglisemisi
 - glukoz yüklemesi sonrasında orta derecede glukoz yükselmesi
 - diyabetik komplikasyonların görülmemesi
- Bazı ailelerde
 - insülin salgısında ilerleyici azalma,
 - kan şekerinde giderek artan bir yükselme
 - kronik vasküler komplikasyonlar

Pancreatic β -Cell and Monogenic Diabetes



Tanı

- MODY tanısı kuşkulanan gen mutasyonunun saptanılmasıyla konulur
- Taranması gereken çeşitli MODY genotipleri vardır, klinik yansımaları oldukça değişkendir
- Yaygın DM formları ile overlaplar oluşmaktadır ve birçok MODY olgusu tanısız kalmaktadır
- Özellikle hedef kitleler moleküler genetik çalışmayla araştırılmalıdır
 - HNF1A
 - HNF4A
 - GCK
 - HNF1B

HNF 1A (MODY 3) gen mutasyonu taraması hangi hastalarda yapılmalıdır?

- Genç yaşta başlayan DM
- En az 2 kuşakta DM öyküsü
 - En az bir aile bireyinde 25 yaşından önce
- Pankreas adacık antikorlarının yokluğu
- Sülfonilüreye belirgin yanıt olması
- KŞ düzeyi 180 mg/dl (10 mmol/l) nin altında glikozüri olması
- Normal balayı evresinin dışında insülin bağımsız DM (3 yıl)
- Erken dönemlerde OGTT de glukoz artışının (2. Saat kan glukoz düzeyi – açlık glukoz düzeyi) 90 mg/dl (5 mmol/l) den yüksek olması
- Genç yaşta başlayan Tip 2 DM'un klinik özelliklerinin olmaması
 - Normal kilolu,
 - Diyabetik aile bireylerinde insülin direncinin olmaması
 - DM için düşük risk taşıyan etnik grup

Glukokinaz gen mutasyonu (GCK, MODY 2) taraması hangi hastalarda yapılmalıdır?

- 100 -145 mg/dl (5.5 -8.0 mmol/l) düşük stabil ve kalıcı hiperglisemi
- Normal limitin hemen üzerindeki HbA1c düzeyi
- OGTT'inde kan glukoz düzeyi artışının (2. Saat glukoz düzeyi – açlık glukoz düzeyi) düşük olması ve genelde 83 mg/dl (4.6 mmol/l) nin altında olması
- Aile bireylerinde diyabet komplikasyonlarının olmaması ya da diyabetik olmamaları

HNF 1A (MODY1) gen mutasyonunda taraması hangi hastalarda yapılmalıdır?

- HNF 1A ya göre daha geç başlangıç ve renal glikozüri dışında benzer özellikler
- HNF 1A için negatif genetik testle beraber benzer özellikler
- Makrozomi ve neonatal hipoglisemi

Yeni Tip 1 D (MODY 5) genç insulinyolu taraması hangi hastalarda taranmalıdır?

- Renal kist, renal displazi, renal trakt anomalileri yada hipoplastik glomerulokistik böbrek hastalığıyla tubulointerstisyel renal bozukluk
- Diyabet saptanan genç hastalarda MODY 5 akla gelmelidir.

MODY Genetik İnceleme Dışı Laboratuvar

- Serum c peptid
- Adacık antikoru
- İdrar c peptid/cr oranı
- hsCRP
- Apolipoprotein M
- DG9 glikan düzeyleri

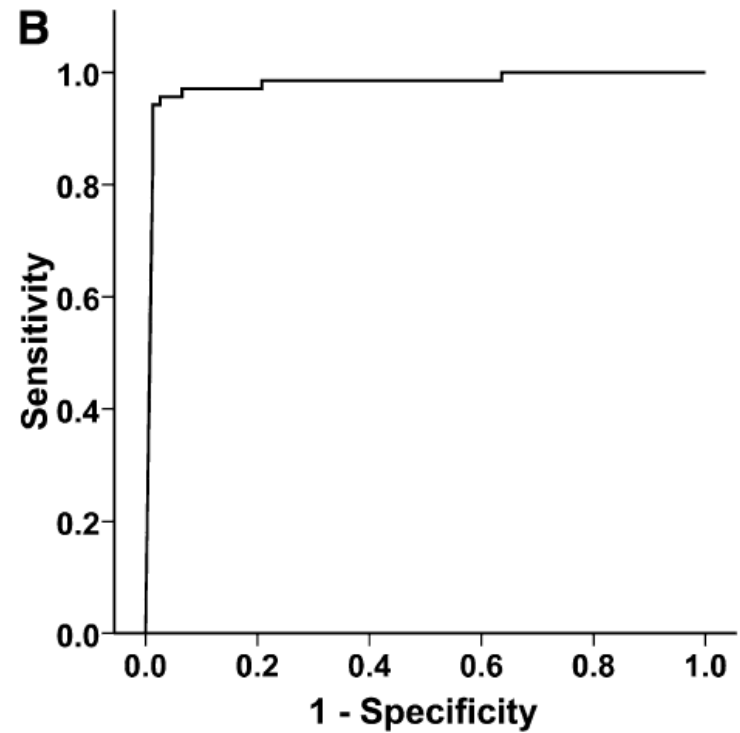
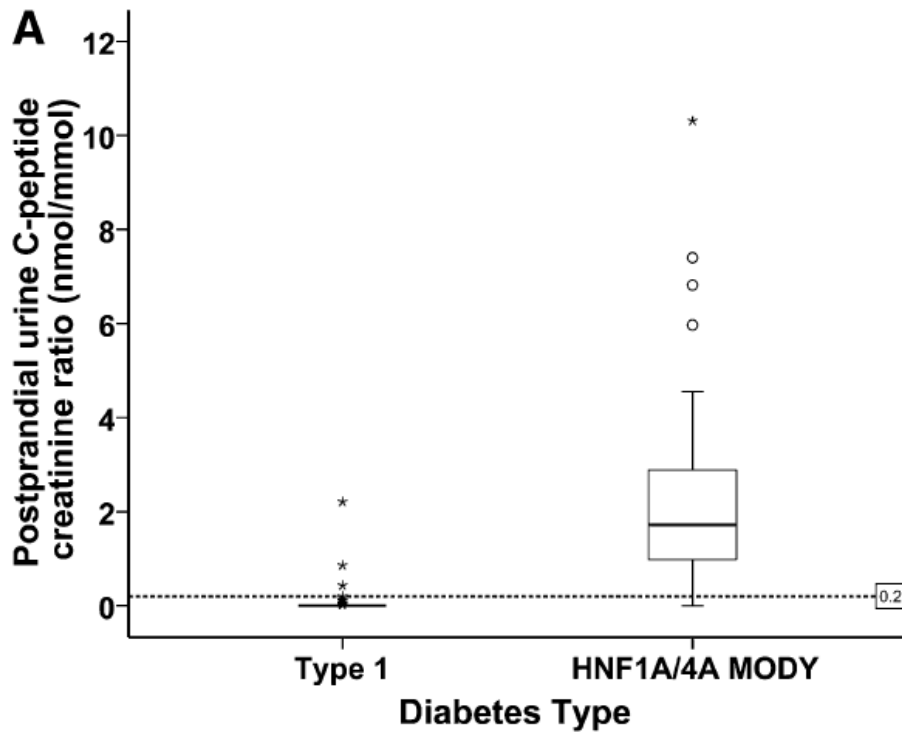
MODY Genetik İnceleme Dışı Laboratuvar

- Yüksek glukoz düzeyine rağmen endojen insülin rezervinin göstergesi olan c peptid düzeyinin yüksek olması MODY'ı düşündürür.
- Tip 1 DM'dan ayırt etmek için
 - GAD 65
 - IA2
 - adacık hücre antikoru istenmeli

İdrar c peptid/cr oranı

- İdrar c peptid/cr oranı HNF1A-MODY ve HNF4A- MODY'ı Tip 1 DM'dan ayırt etmede kullanılır
- 5 yıldan uzun DM'lu olgularda idrar cpeptid/cr oranı ≥ 0.2 nmol/mmol Tip 1 DM sensitivite ve spesifite %96
- DM süresi 2 yıldan fazla olanlarda UCPCR ≥ 0.7 nmol/mmol %100 sensitivite ve %93 spesifite

İdrar c peptid/cr oranı



Düşük hs CRP MODY 3 tanısını destekler

- Düşük CRP düzeyi HNF1A-MODY'ı ve Tip 2 DM'dan ayırt edebilir.
- Yaş ile düşük hs CRP kombine edildiğinde MODY 3 tanı sensitivitesi %90- spesifitesi %81
- Hs CRP MODY 3 ve MODY 2 ayırıcı tanısı yapmaz- Klinik ve laboratuvar özellikler önemli

CRP düzeyi HNF1A (MODY 3) de düşüktür

Diabetes subtype by country of origin ^a	hsCRP (mg/l) (includes all values)	hsCRP (mg/l) (excludes values >10 mg/L)	<i>p</i> value ^b	<i>p</i> value ^c
UK				
HNF1A-MODY	0.17 (0.05–0.98)	0.14 (0.13–0.39)	5.2×10^{-9}	1.4×10^{-10}
GCK-MODY	1.25 (0.43–3.53)	1.25 (0.43–3.53)		
HNF4A-MODY	1.17 (0.18–5.30)	1.17 (0.18–5.30)		
Type 2 diabetes	3.25 (0.71–9.49)	1.78 (0.52–4.73)		
Denmark				
HNF1A-MODY	0.03 (0.03–0.08)	0.03 (0.03–0.08)	1.8×10^{-26}	1.7×10^{-26}
GCK-MODY	0.71 (0.03–3.96)	0.22 (0.03–0.80)		
HNF4A-MODY	1.42 (0.34–2.10)	1.42 (0.34–2.10)		
Type 2 diabetes	3.33 (1.00–6.93)	2.07 (0.88–4.49)		
Norway				
HNF1A-MODY	0.05 (0.03–0.14)	0.05 (0.03–0.14)	1.7×10^{-7}	1.3×10^{-5}
GCK-MODY	0.60 (0.14–3.08)	0.55 (0.14–2.78)		
HNF4A-MODY	2.20 (1.02–3.96)	2.03 (1.02–3.04)		
Type 2 diabetes	5.21 (2.26–16.30)	3.65 (0.32–5.21)		
Poland				
HNF1A-MODY	0.03 (0.03–0.12)	0.03 (0.03–0.09)	4.6×10^{-10}	2.1×10^{-10}
GCK-MODY	0.29 (0.09–0.65)	0.29 (0.09–0.65)		
Type 2 diabetes	1.98 (0.79–4.58)	1.56 (0.22–2.79)		
Slovakia				
HNF1A-MODY	0.03 (0.03–0.11)	0.03 (0.03–0.11)	8.9×10^{-5}	N/A
GCK-MODY	0.17 (0.04–0.72)	0.17 (0.04–0.71)		
HNF4A-MODY	4.75 (0.13–9.36)	4.75 (0.13–9.36)		
Finland/Sweden				
HNF1A-MODY	0.25 (0.25–0.54)	0.25 (0.25–0.54)	4.7×10^{-9}	1.2×10^{-8}
GCK-MODY	0.69 (0.25–2.11)	0.69 (0.25–2.11)		
HNF4A-MODY	0.99 (0.49–1.63)	0.99 (0.49–1.63)		
Type 2 diabetes	1.44 (0.40–3.92)	1.44 (0.40–3.92)		
France				
HNF1A-MODY	0.16 (0.16–0.49)	0.16 (0.16–0.49)	5.3×10^{-18}	2.0×10^{-15}
GCK-MODY	0.62 (0.28–1.28)	0.62 (0.28–1.18)		
Type 2 diabetes	1.60 (0.70–5.09)	1.44 (0.68–4.48)		

- Apolipoprotein M düzeyinin düşük olması MODY 3'ü Tip 1 DM'tan ayırıcı tanıda yararlı olb (Mughal SA;Diabet Med, 2013;36, 246-250)
- DG9 glikan düzeyi MODY 3 de düşük saptanmış, Tip 1ve Tip 2 DM'tan ayırt etmede yararlı (Thanabalasingham, Diabetes, 2013;62:1319-1327)

MODY 3 Klinik Tanı Belirteçleri

Variable	OR	95% CI	P value
Origin: Euro-Caucasian vs. others	3.74	2.00–7.01	<0.0001
n affected generations \geq 3: yes vs. no	2.32	1.36–3.95	0.002
Age (yr)	1.31 ^b	1.16–1.49	<0.0001
Symptoms of diabetes: no vs. yes	1.39	0.77–2.49	0.28
BMI (kg/m ²)	1.00	0.93–1.09	0.95
BMI (kg/m ²) in patients with no symptoms	1.22 ^c	1.10–1.36	0.0002

MODY Calculator

1. Age at diagnosis years
2. Sex Male Female
3. Currently treated with insulin or OHA? Yes No
4. Time to insulin treatment (if currently treated with insulin) Not currently treated with insulin
 Within 6 months of diagnosis
 Over 6 months after diagnosis
5. BMI kg/m²
6. HbA1c % or mmol/mol
7. Current age years
8. Parent affected with diabetes? Yes No
-

Tip 2 DM MODY Ayırıcı tanı

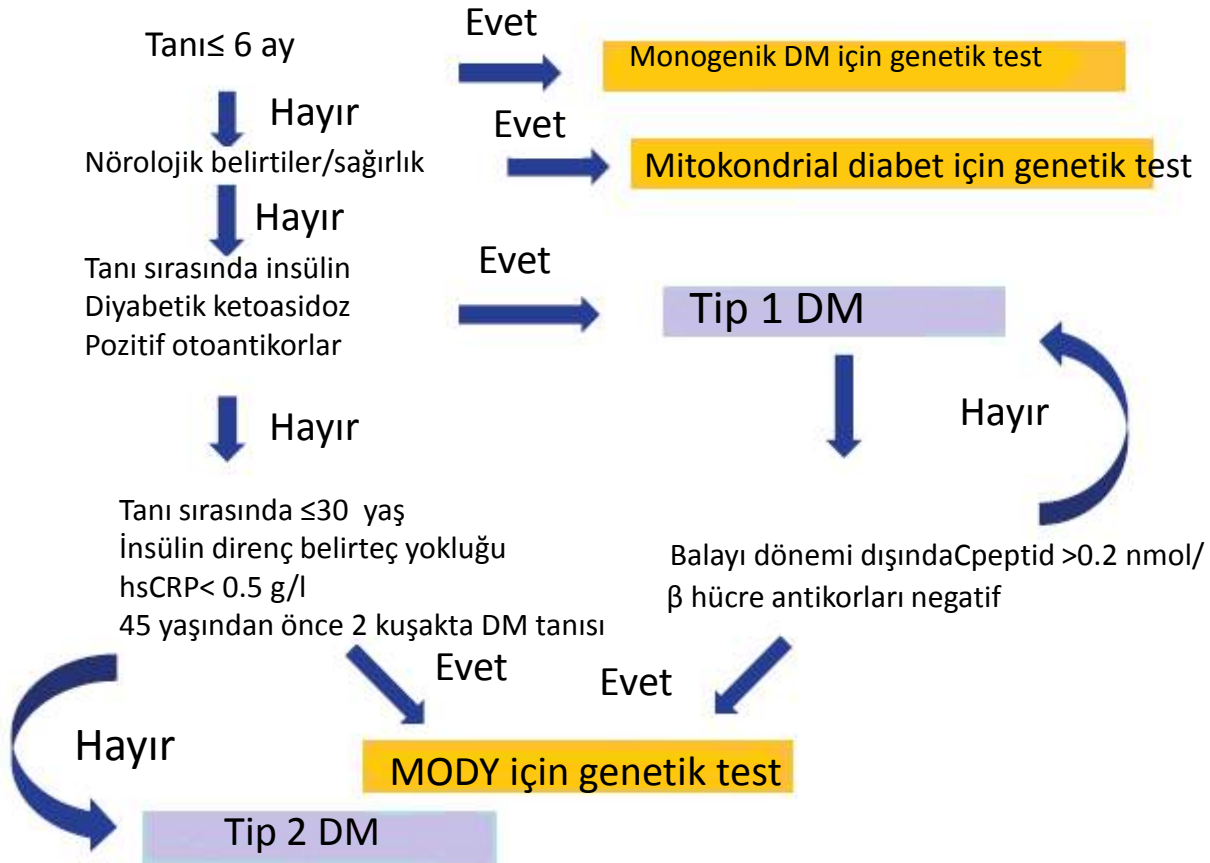
- Genç yaşta başlayan insülin direnci belirteçleri olmayan
 - akantozis nigrikans
 - hipertrigliseridemi
 - hiperinsülinemi
 - düşük HDL
 - normal kilo

Tip1 DM- MODY Ayırıcı tanı

- Güçlü aile öyküsü
- İnsülin bağımsız olması
- Pankreas adacık otoantikörlerinin yokluğu
- Hiperglisemiye karşın endojen insülin salgısını yansıtan c peptid varlığı ve 0.5 ü/kg günden daha düşük insülin gereksinimi
- Ketoasidoz yokluğu

MODY Ayırıcı tanı

- Dominant kalıtım Tip 1 DM ayırıcı tanısında önemlidir
- Güçlü aile öyküsü ile Tip 2 DM'dan ayırt etmek zordur
 - 2 yada daha fazla kuşakta (en azından birinin 25 yaşından önce başlaması) MODY tanısını düşündürür



MODY tedavi

	T1DM	HNF4A MODY	GCK MODY	HNF1A MODY	MODYx	T2DM
N	38 934	10	169	84	9	562
Insulin therapy (%)	100	50	8	45	33	35
Insulin dose (units/kg body weight)	0.84	0.20	0.03	0.27	0.25	0.19
Oral glucose-lowering agents (%)	0.2	30	7	26	33	40
Sulphonylurea	0	20	3	18	11	6
Metformin	0.2	0	3	2	22	34
Glinide	0	10	1	6	0	1
Lifestyle intervention only (%)	0	40	85	36	44	38
Antihypertensive treatment (%)	2	0	1	1	0	10
Lipid-lowering drugs (%)	0.4	0	0	0	11	2

MODY 3 Tedavi

- Sülfonilüre tedavisini yanıt verir
- Gliklazid ve metformin Tip 2 DM'lu olgularda benzer olarak kan şekerini düşürürken HNF1A MODY'li olgularda gliklazid metformine göre etkili bulunmuştur
- Gliklazid Tip 2 DM'lu olgulara göre 4 kat daha fazla etkin bulunmuştur.
- Yanlışlıkla Tip 1 DM tanısı konan HNF1A'lı olgulara sülfonilüre tedavisi başlanmış ve ketoasidoz gelişmemiştir.
- 34 olgudan 24 tanesi 3 yıl sonra da insüline gereksinim duymamışlardır
- Nateglinid tedavisinde etkin bulunmuştur ve nateglinid SÜ tedavisine alternatif tedavi olabilir.

11 yaşında Kadın Olgusu

- Ailede DM öyküsü olduğu için kontrol amacıyla başvurmuş
- AKŞ: 125 mg/dl, TKŞ 290 mg/dl
- HbA1c: %7.9
- 154 cm, 54 kg 20 kg/m²
- 4400 gr 51 cm
- Anne 14 yaşından itibaren DM, insülin kullanıyor-
büyük baba: 70 yaşında KKY ex- Adölesan
dönemden itibaren insülin kullanıyor

11 Yaşında Kadın Olgu

- ICA: -
- GAD:-
- TKŞ: 162-200 mg/dl
- OGTT: 60. dk İnsülin: 18.6 mUI/ml
Glukoz: 306 mg/dl

Genetik İnceleme: HNF 1A MODY3

TEDAVİ: 20 mg/g Glikliazid 3 ay sonra A1c: %5.8

Anne

- HNF1A tanısı konduktan sonra
- 1 mg glukagon testi c peptid
 - 0. dk: 0.384
 - 6.dk: 0.63
- Genetik Tanı: HNF1A
- Tedavi: Gliklazid 30 mg + 12 Ü insülin glarjin
- 3 ay sonra HbA1c: %6.1 (esli %6.7)

48 yaşındaki kadın olgu

- Otuz yıldır tip 1 diabetes mellitus
- 160 cm 60 kg, VKI: 23.4 kg/m²
- Son 4 yıldır günde 100 ünite intensif insülin tedavisi
- Diyabetik retinopati ve 6 defa lazer tedavisi
- Kreatinin klirensi 148 ml/dk, mikroalbuminüri yok
- Hastanın soy geçmişinde yoğun bir diyabet öyküsü mevcuttu

48 yaşında Kadın olgu

- Bazal C-peptid düzeyi 1.8 ng/mL
- Anti-insülin, anti-adacık ve anti-GAD antikorları negatif
- Sekanslama yöntemi ile çalışılan gen analizinde *HNF1A* geni 7. ekzonda homozigot c.1460G>A (Ser487Asn) polimorfizmi saptanarak MODY 3
- İnsülin dozu azaltılarak yarıya indirilmiş ve tedaviye ek olarak sülfonilüre tedavisi eklenmiş
- Tedavi değişikliği yapıldıktan 1 ay sonra sonra bakılan HbA1c değeri %12'den %9.5'a gerilemiş

MODY 2 Tedavi

- Hafif hiperglisemi varlığı, uzun dönemde mikrovasküler komplikasyonların görülememesi, tedavinin kan glukoz düzeyi üzerine etkisinin düşük olması nedeniyle genellikle tedavi gerektirmez
- Gebelikte hiperglisemiye bağlı fetal büyümeyi önlemek için insülin tedavisi gerekebilir
- GCK aktivatörleri tedavide bir seçenek olabilir.

Brezilyalı MODY 2 Olgusunun 9 yıllık klinik izlemi

Age (years-months)	13y	14y-9m	15y-9m	16y	16y-6m	17y	19y-1m	20y	21y-6m
Weight (kg)	63		70						70
Height (cm)	182		186						187
BMI (kg/m ²)	19		20.3						20
Fasting blood glucose (75-99 mg/dL)*	121	116	121	121	134	120	134	126	115
Fasting plasma insulin (2-25 µU/mL)*		9.1							5.5
HOMA _{IR} /HOMA _S (%)		1.3/79.8							0.8/ 131.4
HOMA _{beta} (%)		64.7							46.5
HbA1c (4.8-5.9%)	6.3	6.1	6.6	6.8	6.5	6.3	6.6	6.5	5.9
C-peptide (1.1-4.4 ng/mL)*	1.3	1.03		0.98					1.5
Cholesterol (< 170 mg/dL)*				167					
HDL cholesterol (≥ 35 mg/dL)*						33			
LDL cholesterol (< 110 mg/dL)*						68			
Triglycerides (< 130 mg/dL)*				70	66	66			
Microalbuminuria (< 20 µg/min)*				Normal			Normal		Normal
Fundoscopy				Normal			Normal		Normal

FIGURE 1. CLINICAL COURSE OF THE PATIENT.

MODY 1 Tedavi

- Beta hücre disfonksiyonu ilerleyici olduğundan tedavi gerekir
- Önerilen maksimum dozun %12.5'uğu yada daha azı sülfonilüre dozuna yanıt verir.
- Sülfonilüre tedavisinin etkinliği yaklaşık 3 dekat devam edebilir
- Sülfonilüre tedavisine yanıt vermeyen olgularda insülin kullanılabilir.

MODY 5 tedavi

- İlerleyici bir diyabet tablosu vardır.
- Sülfonilürelelere yanıt MODY 1 ve 3 e göre daha yetersizdir
- İnsülin tedavisi gerekebilir.

Tip 1 dm tanısı
- Negatif adacık otoantikoları
- Balayı dönemi dışında tanıdan
3-5 yıl sonra saptanabilen c-peptid düzeyi

Tip 2 DM tanısı
-Normal kilolu yada <31 kg/m2
- Metabolik disfonsiyon belirteç olmaması
-İnsülin direnç belirtilerinin olmaması

Tip 1 yada Tip 2 DM tanısı
-2 den fazla unilineal ardışık BGT,GDM
yada DM öyküsü
-1 den fazla insülin bağımsız hasta

Monogenik DM için genetik test

-Doğumdan itibaren
stabil hafif hiperglisemi
-HbA1c normal yüksek
GCK

Genç yaşta başlayan
ilerleyici DM
SÜ uyarlılığı
**HNF1A/
negatifse HNF4A**

Gelişimsel böbrek hastalığı
GÜ anomali
HNF1B

İlaçsız izlem
Periyodik A1c

Düşük doz SU
Genel KŞ kontrolüyle ilgili
olarak komplikasyon yaygın

Yakın izlem