

Monogene Diabetes Mellitus- MODY webinar MODY- DVN

Webinar MODY sept 2021

Dr. Mariëlle Schroijen
interne gnk, Endocrinologie
LUMC, LEIDEN



HET LUMC IS DOOR DE NFU EN DE ERN ERKEND ALS EXPERTISECENTRUM VOOR MODY



Wist u dat?



Wist u dat?



Er ongeveer 20.000 mensen zijn met MODY in Nederland?

Inhoud presentatie

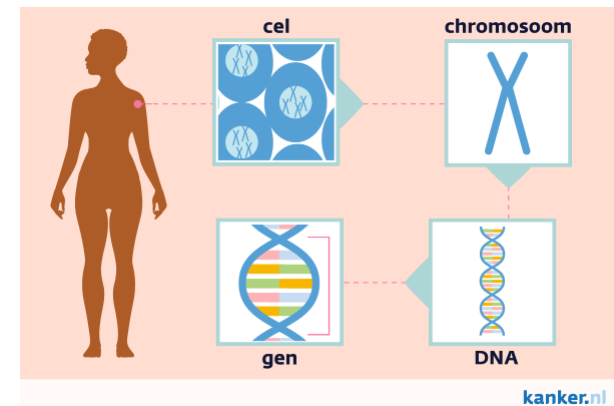
- Wat is MODY?
 - Wat is het verschil tussen MODY en overige type DM (type/ type 2 DM)?
- Hoe herken je MODY?
 - Verschillende subtypen MODY
- MODY diagnostiek:
 - Hoe doe je dat en bij wie wel en bij wie niet?
- Take home message

Wat is MODY (monogene DM)?

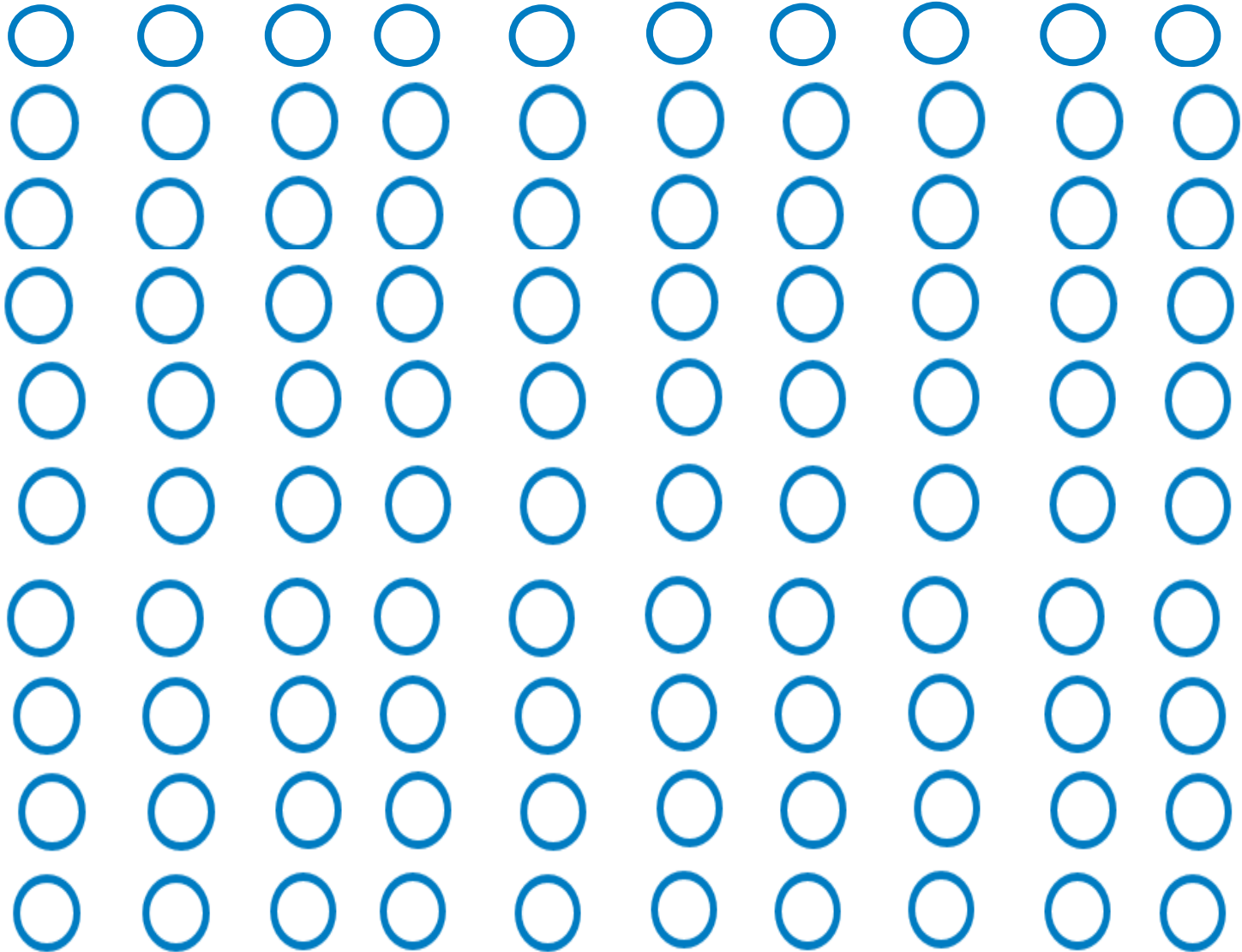
- *MODY*
 - **M**aturity **O**nset **D**iabetes of the **Y**oung
 - voor het eerst beschreven in 1974 door Tattersal en Fajans



- *MODY-monogene DM*
 - DM veroorzaakt door mutatie in één gen
 - andere typen DM erfelijke factoren alléén niet voldoende om DM te ontwikkelen

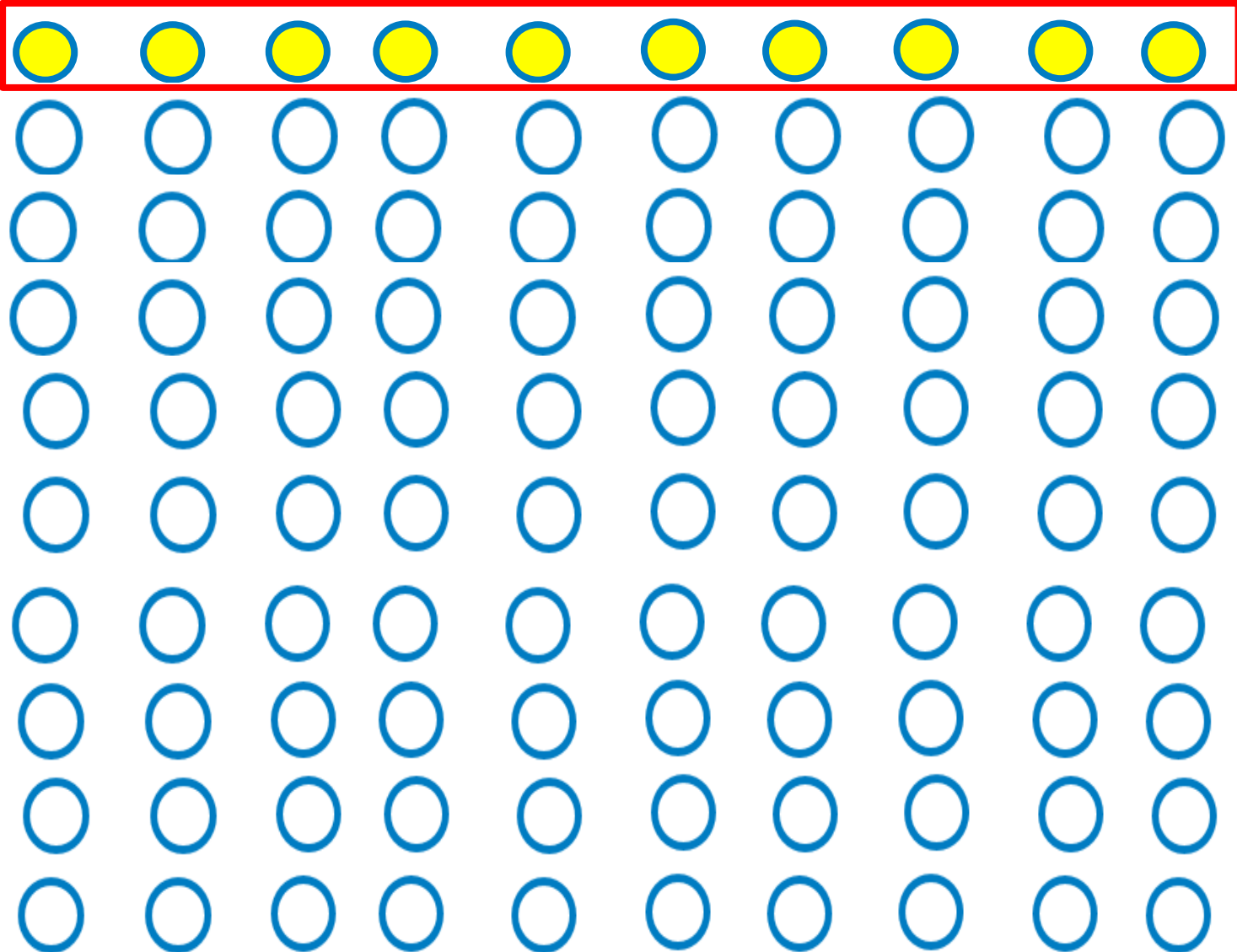


100 mensen met DM...

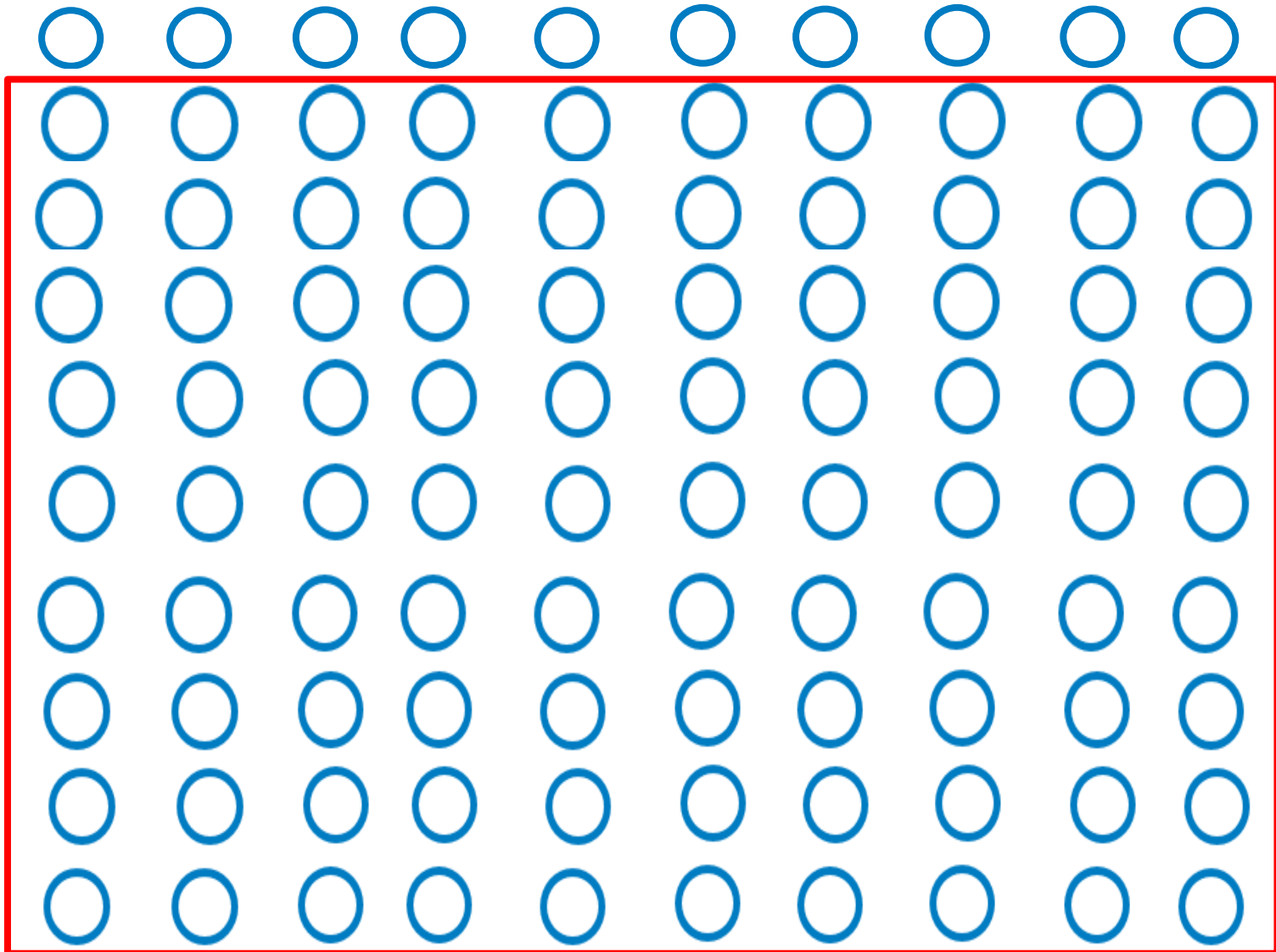


100 mensen met DM...

10 %
DM
type 1



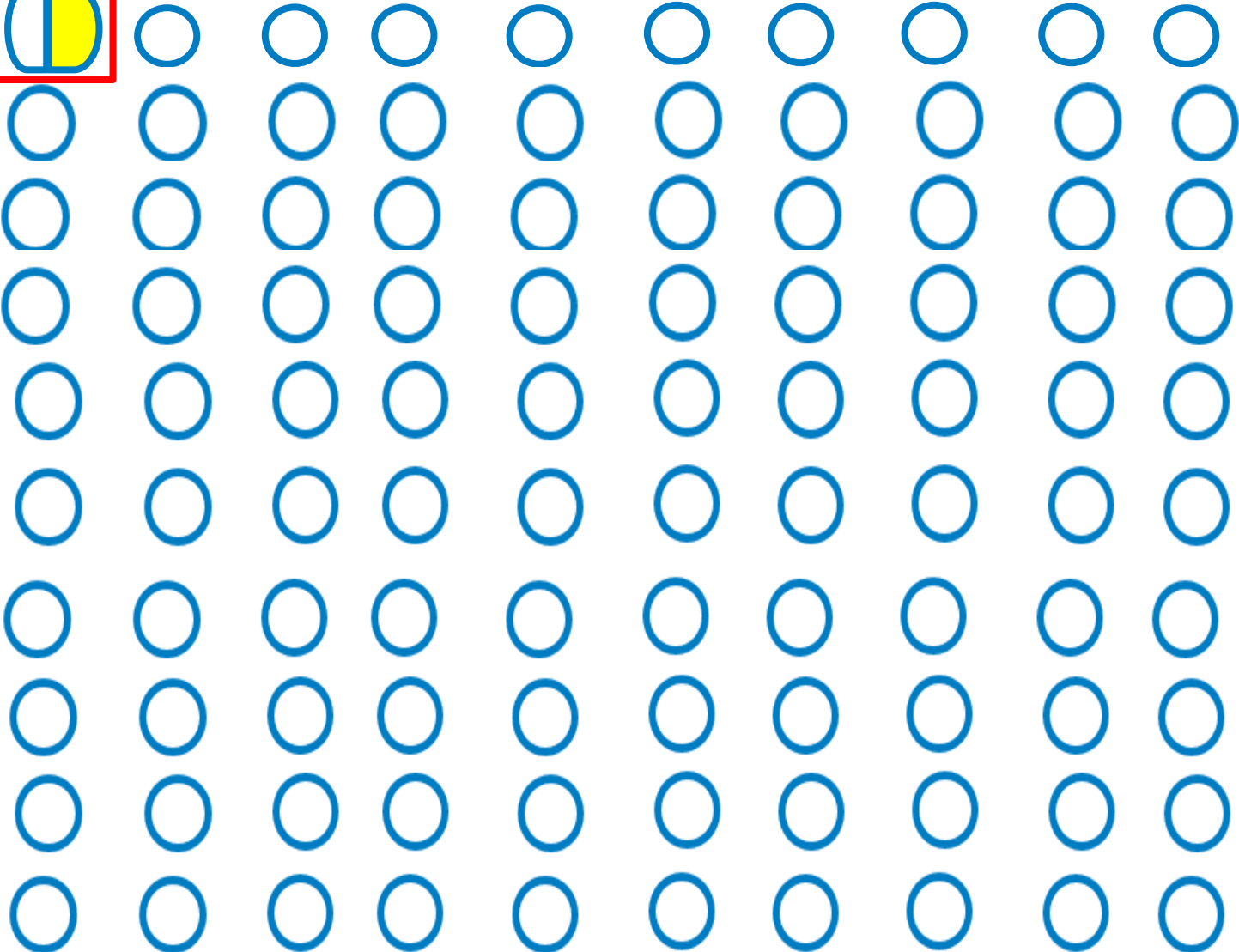
100 mensen met DM...



90 %
DM
type 2

100 mensen met DM...

1%
MODY



DM: heel divers ziektebeeld

54 jaar, DM sinds 3 jaar

- caucasisch
- BMI 23 kg/m²
- hypoglycemie
- basaal insuline
- metformine
- hypothyreoidie

28 jaar “zwangerschaps DM”

- nuchter glucose 6.8 mmol/l
- BMI 22 kg/m²
- caucasisch
- vader: ook slank, metformine

- 72 jaar, DM wv metformine
- BMI 24 kg/m²
- Moeder ook DM

DM: heel divers ziektebeeld

54 jaar, DM sinds 3 jaar

- caucasisch
- BMI 23 kg/m²
- hypoglycemie
- basaal insuline
- metformine
- hypothyreoidie

LADA

28 jaar “zwangerschaps DM”

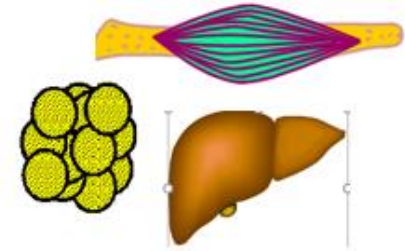
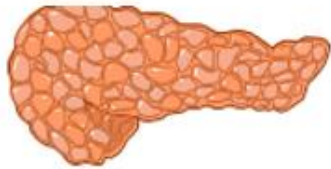
- nuchter glucose 6.8 mmol/l
- BMI 22 kg/m²
- caucasisch
- vader: ook slank,

MODY

- 72 jaar, DM wv metformine
- BMI 24 kg/m²
- Moeder ook DM

DM
type 2

Oorzaak DM



insuline-deficientie

Leeftijds gerelateerd

Obesitas gerelateerd

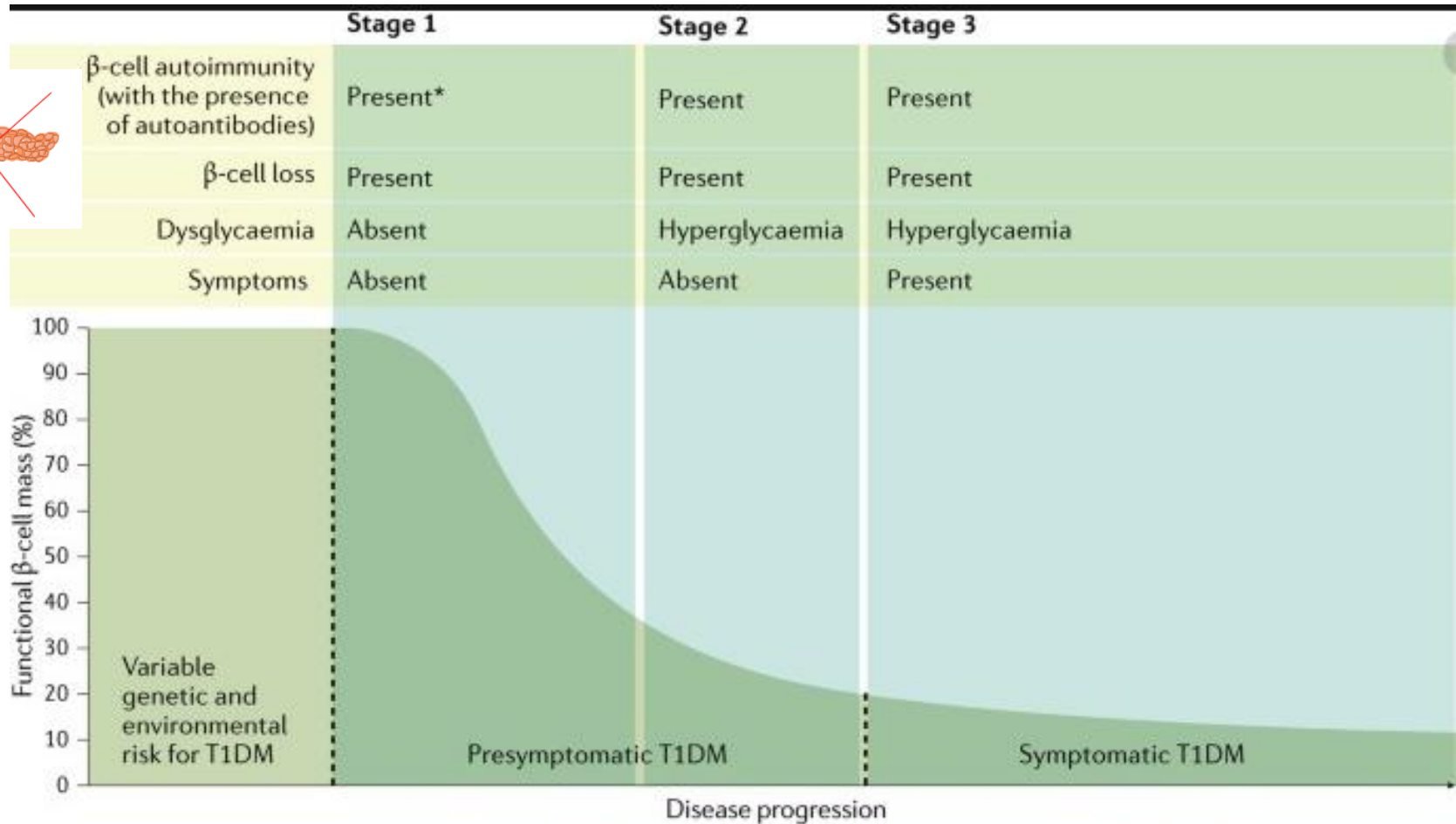
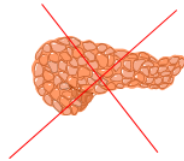
insuline-resistentie

*AI +

*AI-

*Auto-Immuun

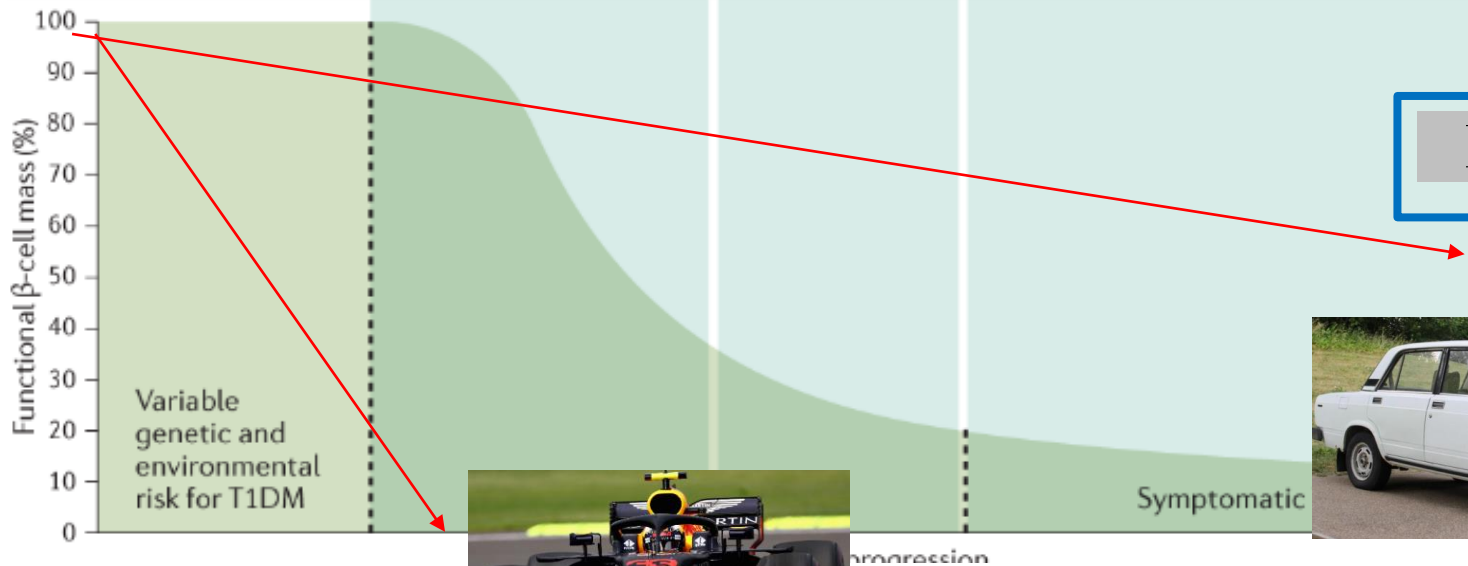
DM type 1



Nature Reviews | Disease Primers

DM type 1- LADA

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
β -cell autoimmunity (with the presence of autoantibodies)	Present*	Present	Present
β -cell loss	Present	Present	Present
Dysglycaemia	Absent	Hyperglycaemia	Hyperglycaemia
Symptoms	Absent	Absent	Present



LADA



Hoe herken je MODY?

1%
MODY



<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

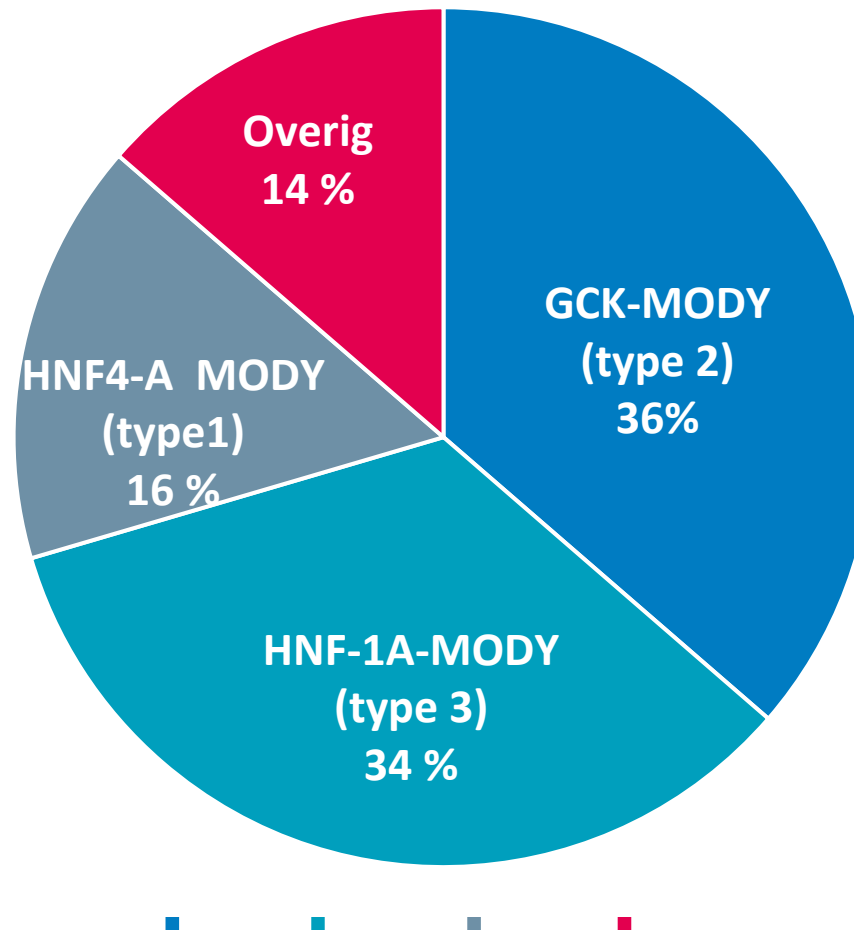
Hoe herken je MODY?

Combinatie van kenmerken:

- leeftijd (< 35 jaar)
- normale BMI (<25 kg/m²)
- positieve familie anamnese
 - (autosomaal dominante overerving: 50 % kans dat kind ziekte ook krijgt)
- aanvankelijk dieet/orale middelen
- negatieve auto-antistoffen voor DM type 1
- caucasische afkomst



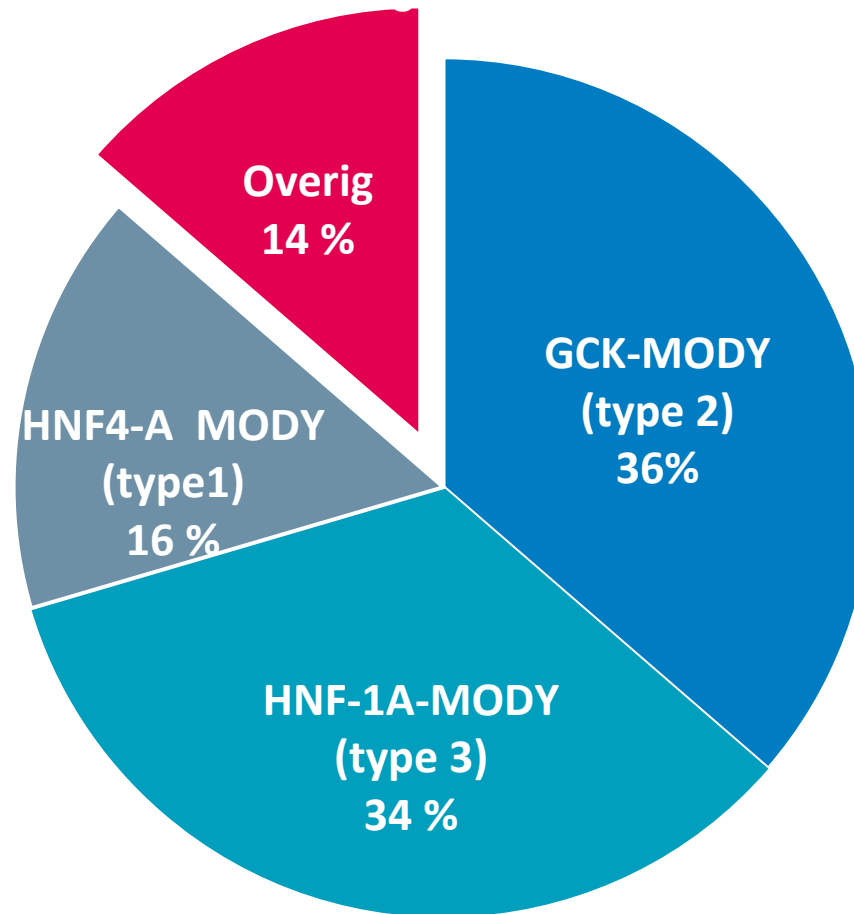
Er zijn meerdere typen MODY



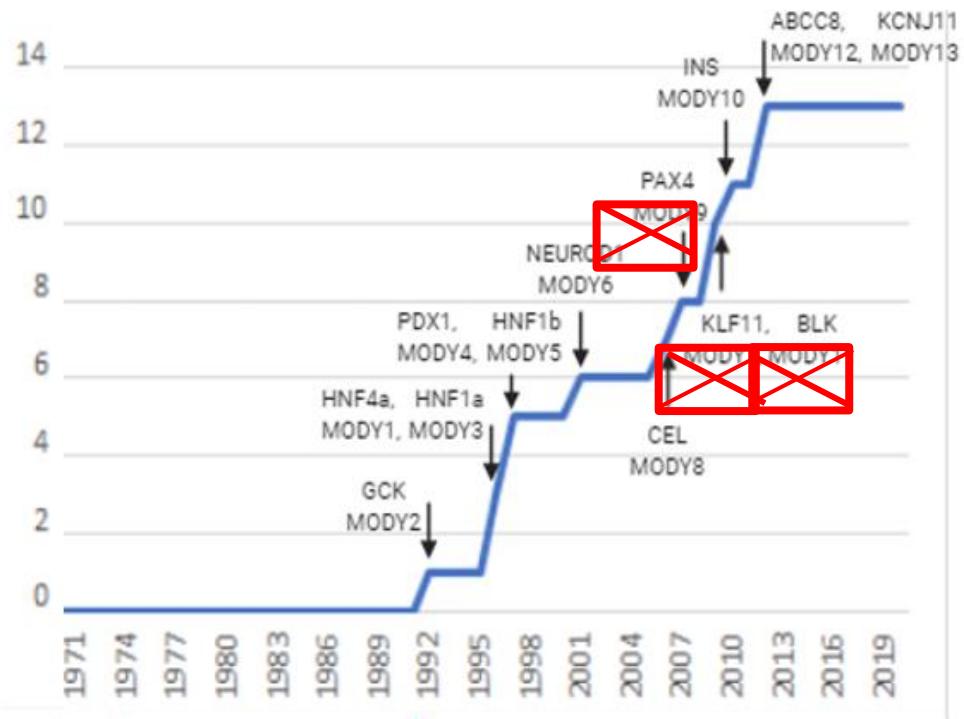
Er zijn meerdere typen MODY

Overig oa:

- HNF-1 β
MODY
(type5)
- ABCC8-MODY
(type 12)



MODY-Historie



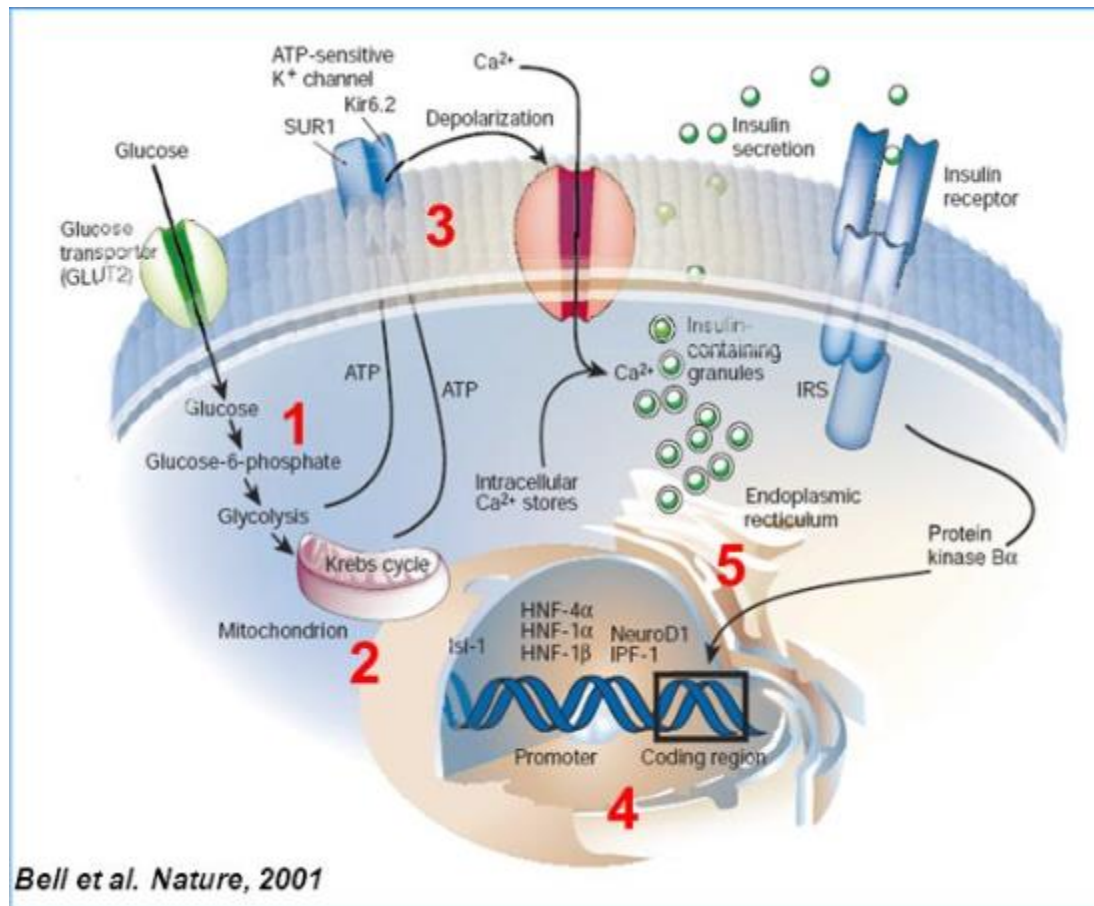
Tattersall
en Fajans



Andrew
Hattersley

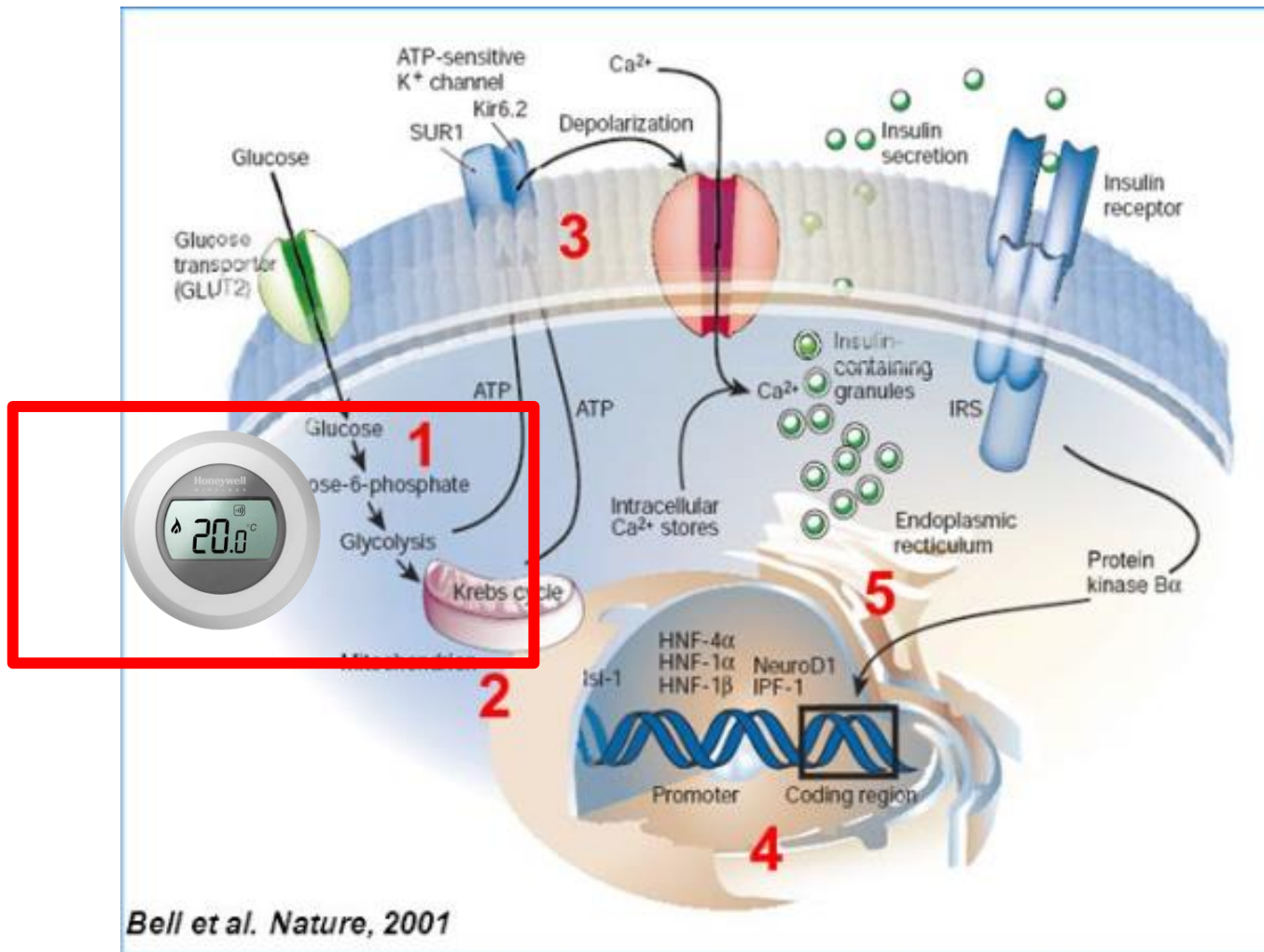
MODY-
genpanel

MODY en de “ β cel” (insuline producerende cel)



1. Fosforylering glucose (22%)
glucokinase
2. Mitochondrien
A3243G mutatie
3. Kaliumkanaal
Kir6.2 SUR1
4. Transcriptiefactoren (66%)
HNF-1A, HNF1B, HNF4A
5. Endoplasmatisch reticulum
Wolframine

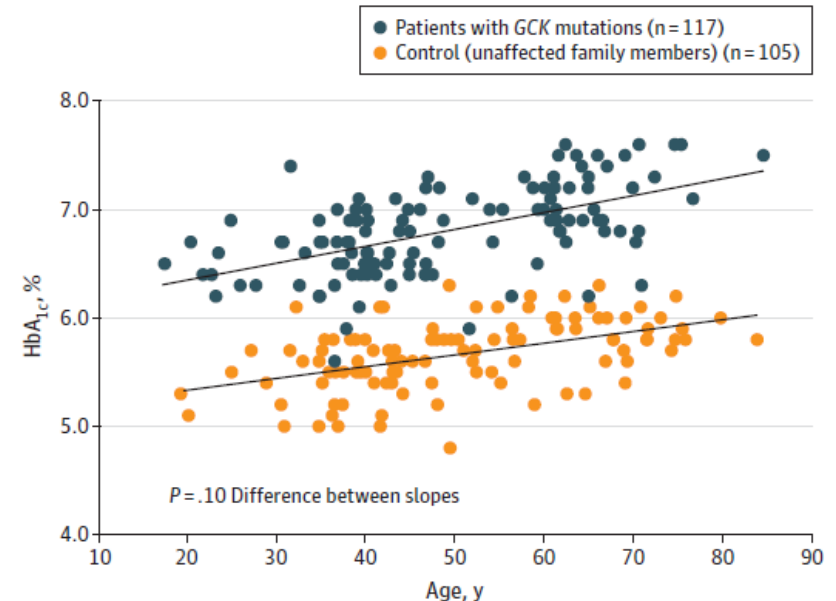
GCK MODY (type 2) sensor problem



GCK- MODY: Glucose sensor probleem

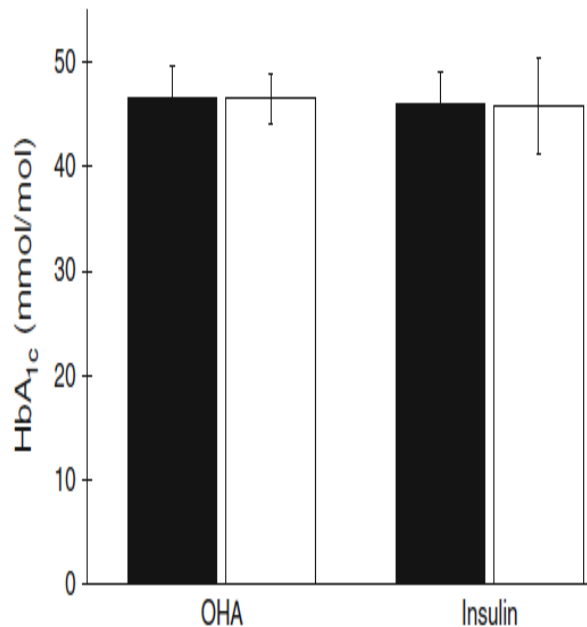


- milde hyperglycemie vanaf de geboorte
- verhoogde nuchtere glucose waarden
 - 5.4- 8.3 mmol/l
 - HbA1c 40-60 mmol/mol
- presentatie
 - “toevalsbevinding”
 - screening
- Geen complicaties!!



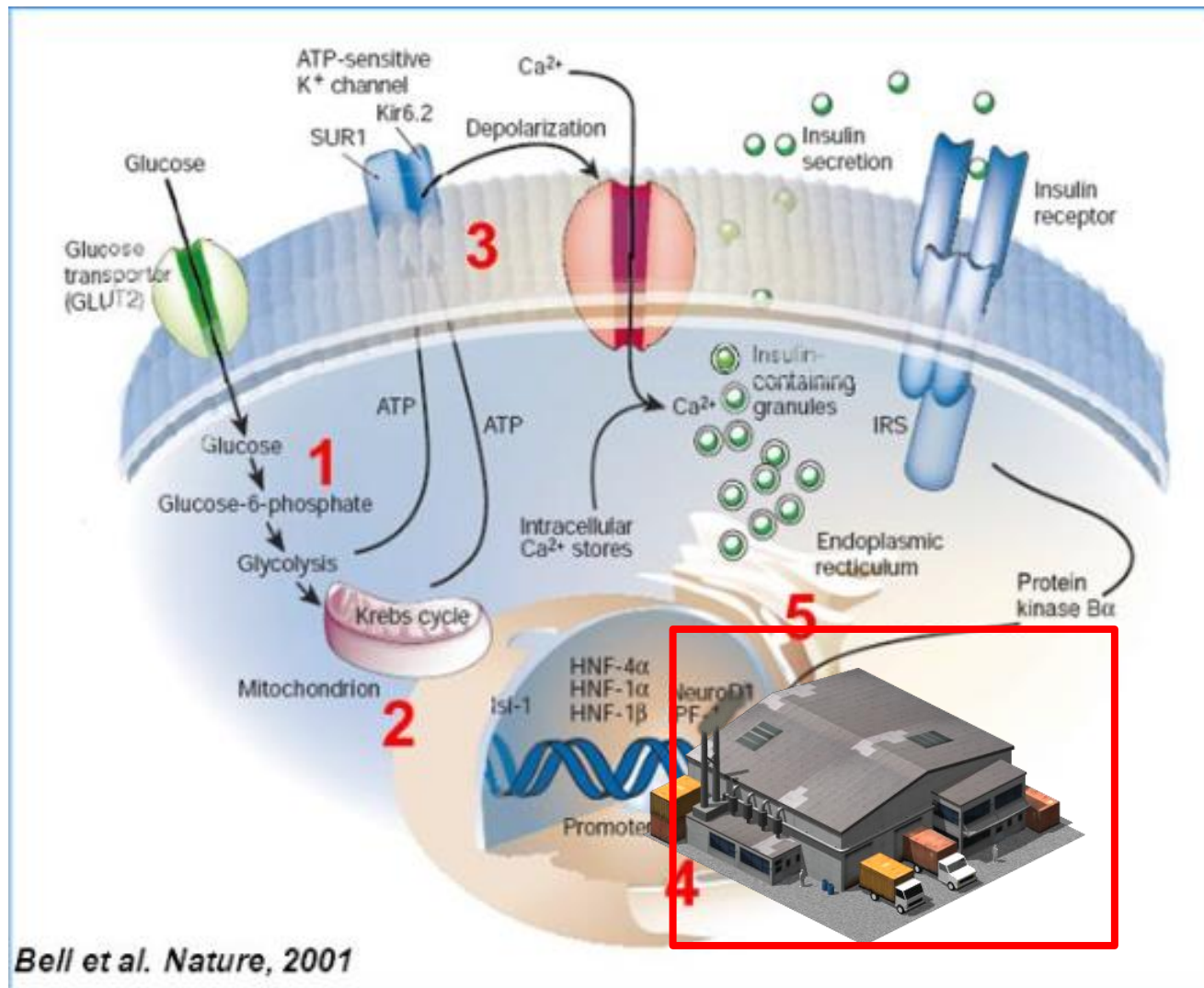
Linear regression lines show increasing glycated hemoglobin (HbA_{1c}) with age.

Geen behandeling bij GCK MODY!



- Leefstijl advies (“net als voor iedereen”)
- Geen medicatie, soms wel nodig in de zwangerschap
- Complicaties: geen, geen controle nodig!
- NB “double” diabetes komt (heel soms) voor
 - Accepteer (iets) hogere nuchtere waarde
 - Accepteer (iets) hogere HbA_{1c} waarde

HNF 4A/ 1A/1B MODY en de "β cel" (insuline producerende cel)

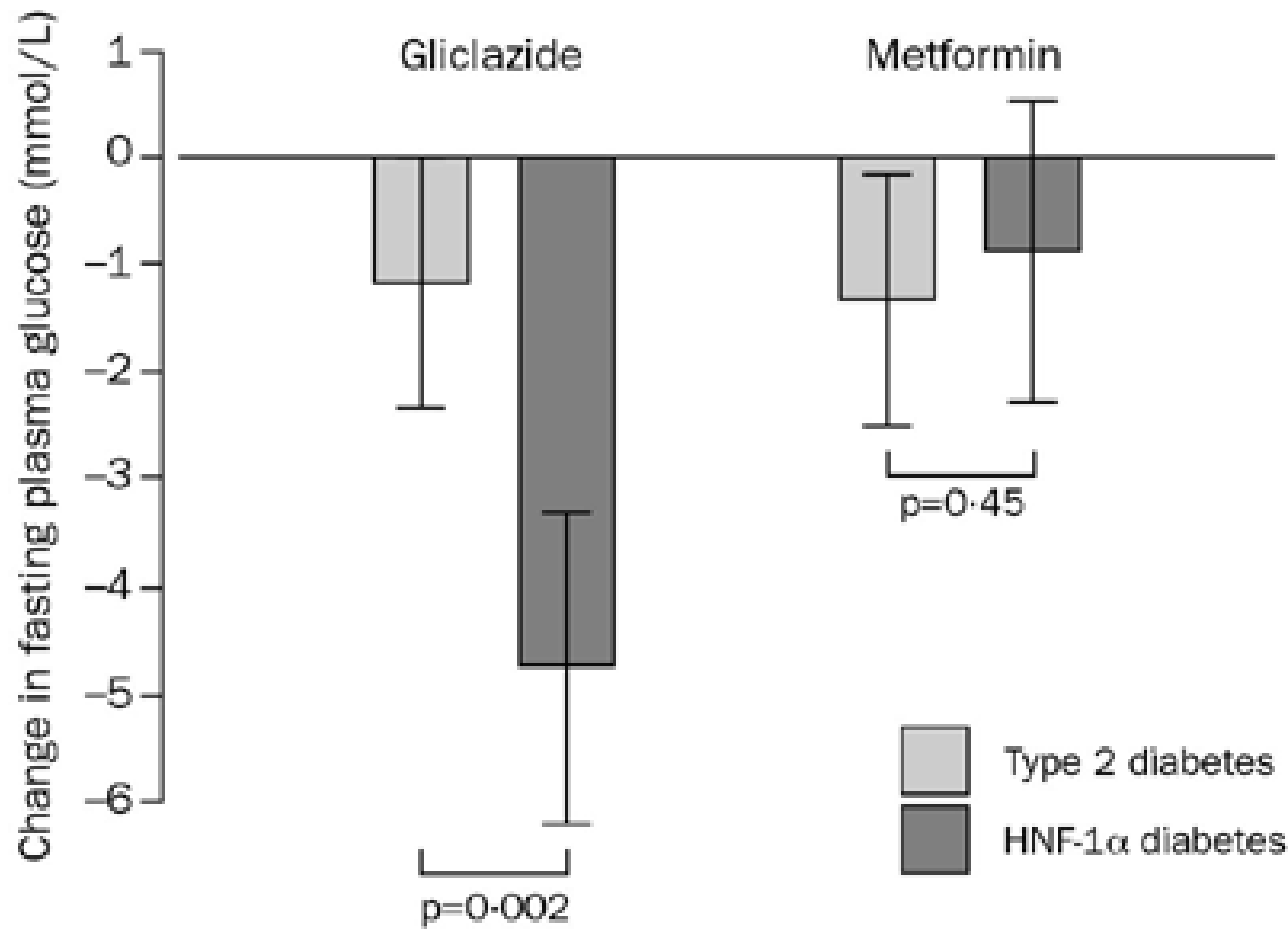


HNF 4A en 1A (MODY type 1 en 3)

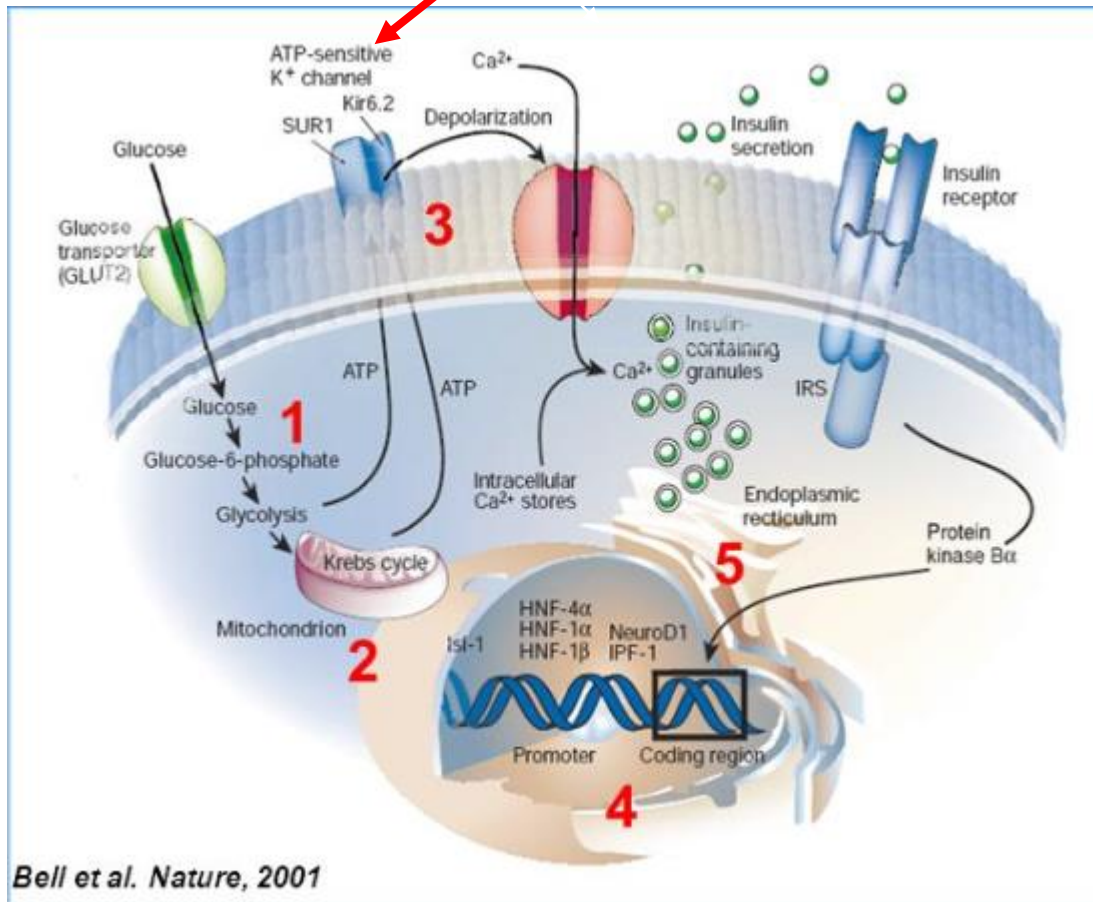


- Hyperglycemie mogelijk vanaf de kinderleeftijd
- Insuline afgifte (secretie) probleem
 - In 1e instantie is vaak glucose na de maaltijd verhoogd
 - Later is ook de nuchtere glucose waarde verhoogd
- -de “ β cel” (insuline producerende cel) functie gaat soms achteruit
 - Ongeveer 1/3 van de mensen heeft insuline nodig
- Complicaties komen (wel) voor

Kortwerkende sulfonyleureumderivaten (oa gliclazide) 1e keus



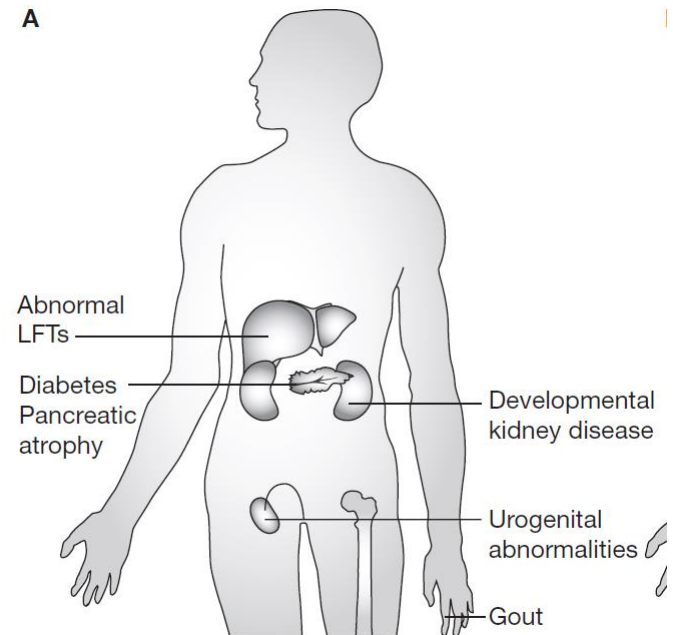
Behandeling HNF4A en HNF1 A MODY



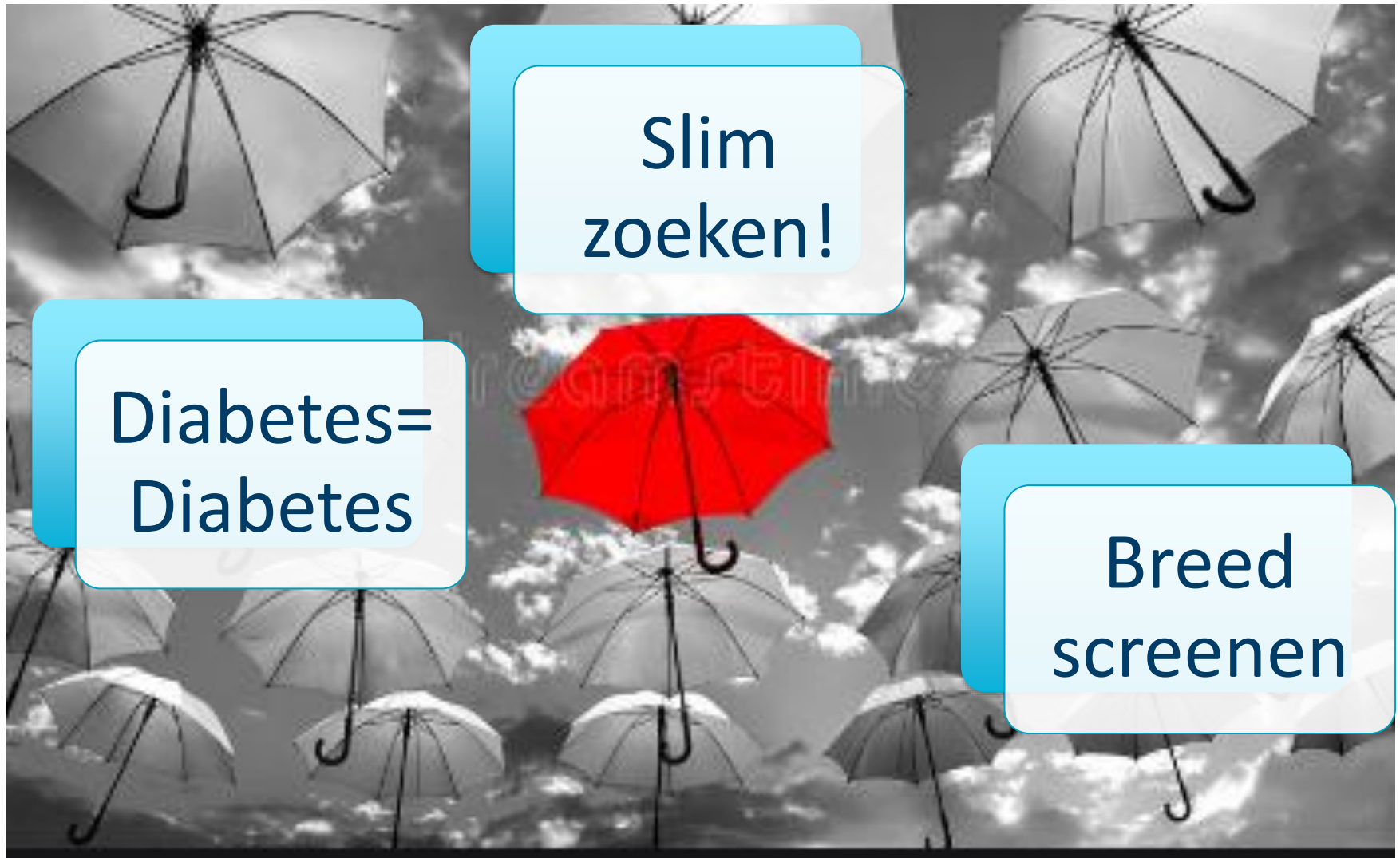
Bell et al. Nature, 2001

HNF1- β MODY (type 5)

- Verleden ook wel “renal cysts and diabetes syndrome”
 - Cysten in de nier, maar ook aanlegstoornis van de nier
 - Aangeboren afwijkingen aan de urinewegen en het genitaal
- Oorzaak diabetes
 - pancreas atrofie (“kleinere” alvleesklier)
 - insuline resistentie



Screening: Hoe stel je diagnose MODY?



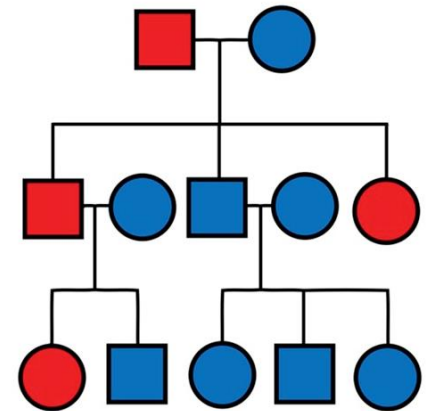
Waarom wel diagnostiek?

- Kan invloed hebben op de behandeling; “precision medicine”
 - geen behandeling (GCK-MODY)
 - goede reactie op SU derivaten (HNF4 α , HNF1 α , ABCC8/KCNJ11 mutaties)
- voorspelt prognose
- erfelijkheidsvoorlichting voor familieleden
- advies en behandeling evt zwangerschap(s)wens
- Op de juiste manier kosteneffectief

GoodSmith et al, Diabetes Care Volume 42, Dec 2019


Waarom niet bij iedereen diagnostiek?

- Merendeel heeft DM type 2 of DM type 1
- Kosten
- Bij inzetten van genpanel 15 % kan op uitslag waarvan betekenis nog onduidelijk is.



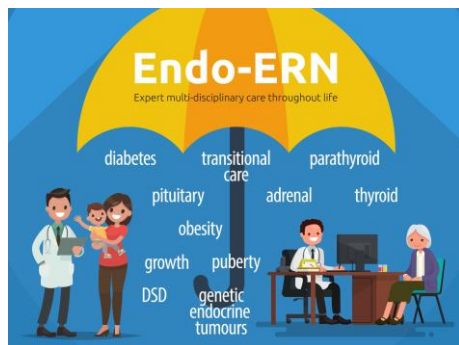
Hoe vraag je MODY diagnostiek aan?

- buisje bloed
- vroeger:
 - per gen
- nu:
 - gen panel
 - of specieke mutatie
(indien bekend in familie)

 AFDELING KLINISCHE GENETICA LABORATORIUM VOOR DIAGNOSTISCHE GENOOMANALYSE – LDGA AANVRAAGFORMULIER VOOR MOLECULAIR GENETISCH ONDERZOEK		Het LDGA is NEN-EN-ISO 15189:2012 geaccrediteerd door de Raad voor Accreditatie. De scope van accreditatienummer M007 is in te zien op www.rva.nl .
○ MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)	Type 1	○ HNF4A
	Type 2	○ GCK
	Type 3	○ HNF1A
	Type 4	○ PDX1 (IPF1)
	Type 5	○ HNF1B
Genpanels*		Alias
<i>Zie volgende pagina's voor het aanvragen van individuele genen</i>		
○ Borst- en ovariumkanker		HBOC-panel
○ Cerebrale angiopathieën/adult-onset leukoencefalopathieën		CHA-panel
○ Coffin-Siris / Nicolaidis-Baraitser syndroom		CSS-panel
○ Colorectaal carcinoom**		CRC-panel
○ Episodische Ataxie		EA-panel
○ FAMMM (Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma)**		Melanoompanel
○ Familiäre Pancreascarcinoom		PaCa-panel
○ Kleine lengte ***		Groeipanel
○ Lipodystrofie		LIPO-panel
○ LYNCH syndroom**		Lynchpanel
○ Migraine, familiale hemiplegische		FHM-panel
○ MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)		Diabetespanel MODYScan
○ Paragangliomen en/of feochromocytomen		PGL-panel
○ Polycysteuze nierziekte		PKD-panel

Organisatie LUMC

- LUMC= MODY expertise centrum,
 - onderdeel van Europees Referentie netwerk (ERN)
- MDO: wekelijks, met gehele team, artsen DVK, dietiek, medisch psycholoog, bijeenkomst gezamenlijk met klinische genetica



Samenvattend: Herken MODY!

- MODY is een monogene vorm van DM
- “ (juist) zoeken en zij gult vinden!”
- Behandeling
 - GCK MODY : geen behandeling
 - HNF 4A en HNF1A MODY: 1e keus is een sulfonylureumderivaat

Vragen?

MONOGENE DIABETES



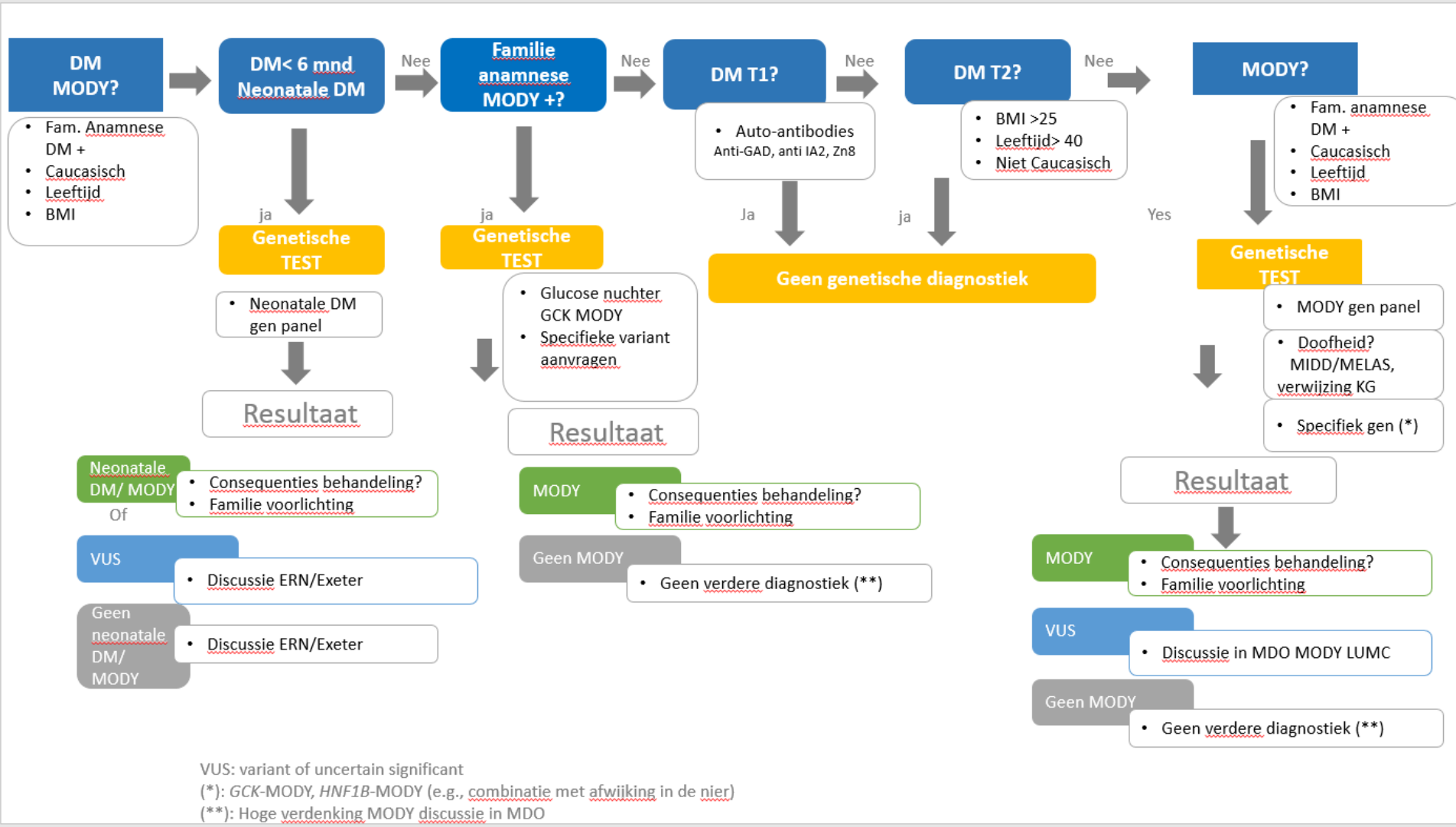
LU Leids Universitair
MC Medisch Centrum

 European
Reference
Network

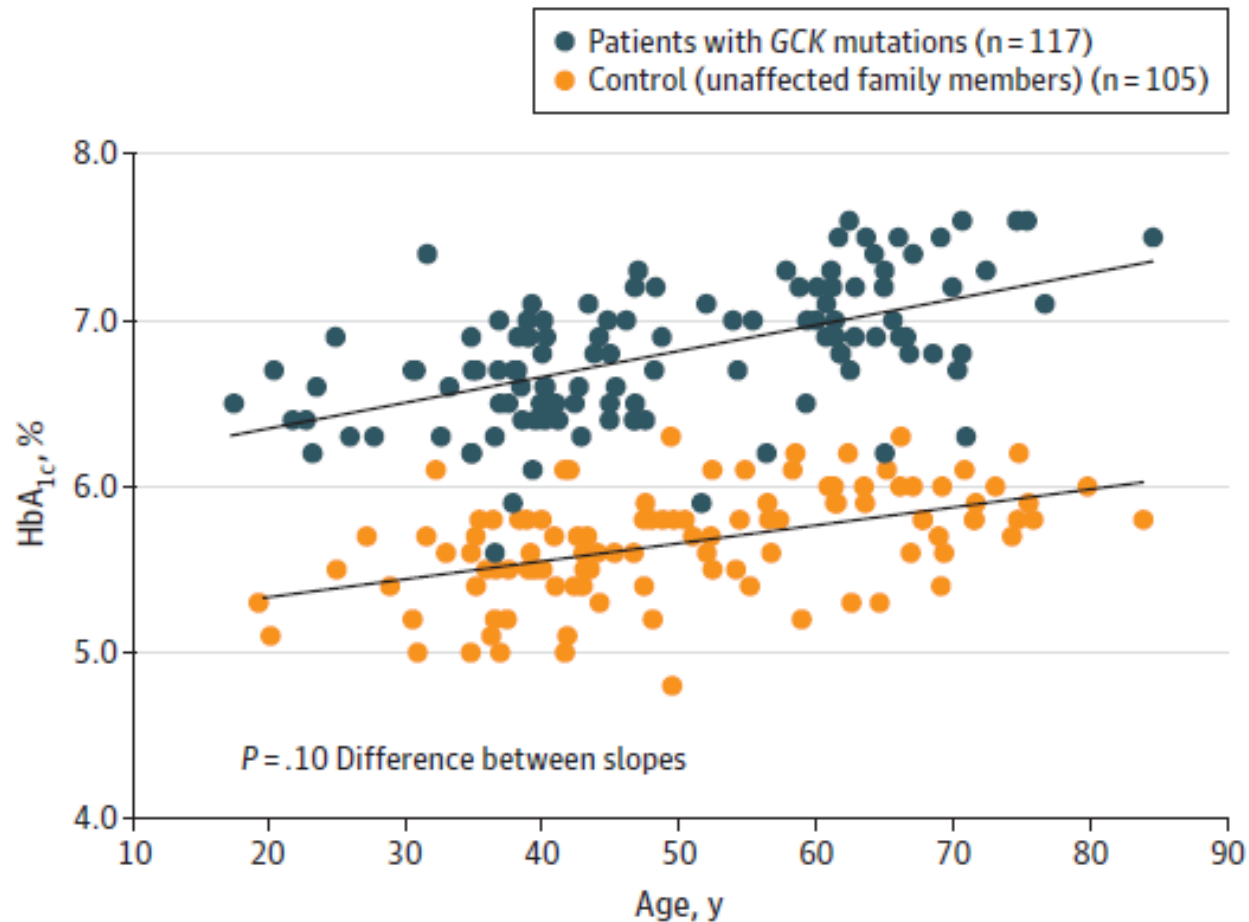
HET LUMC IS DOOR DE NFU EN DE ERN ERKEND ALS EXPERTISECENTRUM VOOR MODY



Flow chart genetische diagnostiek



Klinische aspecten



Linear regression lines show increasing glycated hemoglobin (HbA_{1c}) with age.