



ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ασημίνα Γαλλή-Τσινοπούλου
Αναπλ. Καθηγήτρια
Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας
Δ΄ Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ



ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ
ΓΙΑ ΤΟ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ
ΔΙΑΒΗΤΗ

Diabetes:
Treating the gap
6-7 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2017
ΟΛΥΜΠΙΑΚΟ ΜΟΥΣΕΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ



ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ (ΝΣΔ)



KCNJ11
ABCC8
GCK
IPF1 (PDX1)
PTF1A
FOXP3
EIF2AK3

ZAC/HYMAI
ABCC8
KCNJ11
HNF1 β



ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ (ΝΣΔ)

Journal of Diabetes Investigation Volume 2 Issue 3 June 2011

- Εμφανίζεται στους πρώτους 6 μήνες ζωής.
- 1/100000-300000 γεννήσεις
- Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και στα ούρα.
- Συμπτώματα :
 - Δίψα
 - Συχνουρία-πολυουρία
 - Αφυδάτωση

- ΜΟΝΙΜΟΣ ΝΣΔ:
 - Ινσουλινοθεραπεία
 - Από του στόματος σουλφονουλουργίες
- ΠΑΡΟΔΙΚΟΣ ΝΣΔ:
 - Διάγνωση στην 1^η εβδομάδα ζωής και ύφεση στη 12^η εβδομάδα ζωής.
 - Αρχικά ινσουλινοθεραπεία και αργότερα οι ασθενείς δεν χρειάζονται ινσουλίνη.



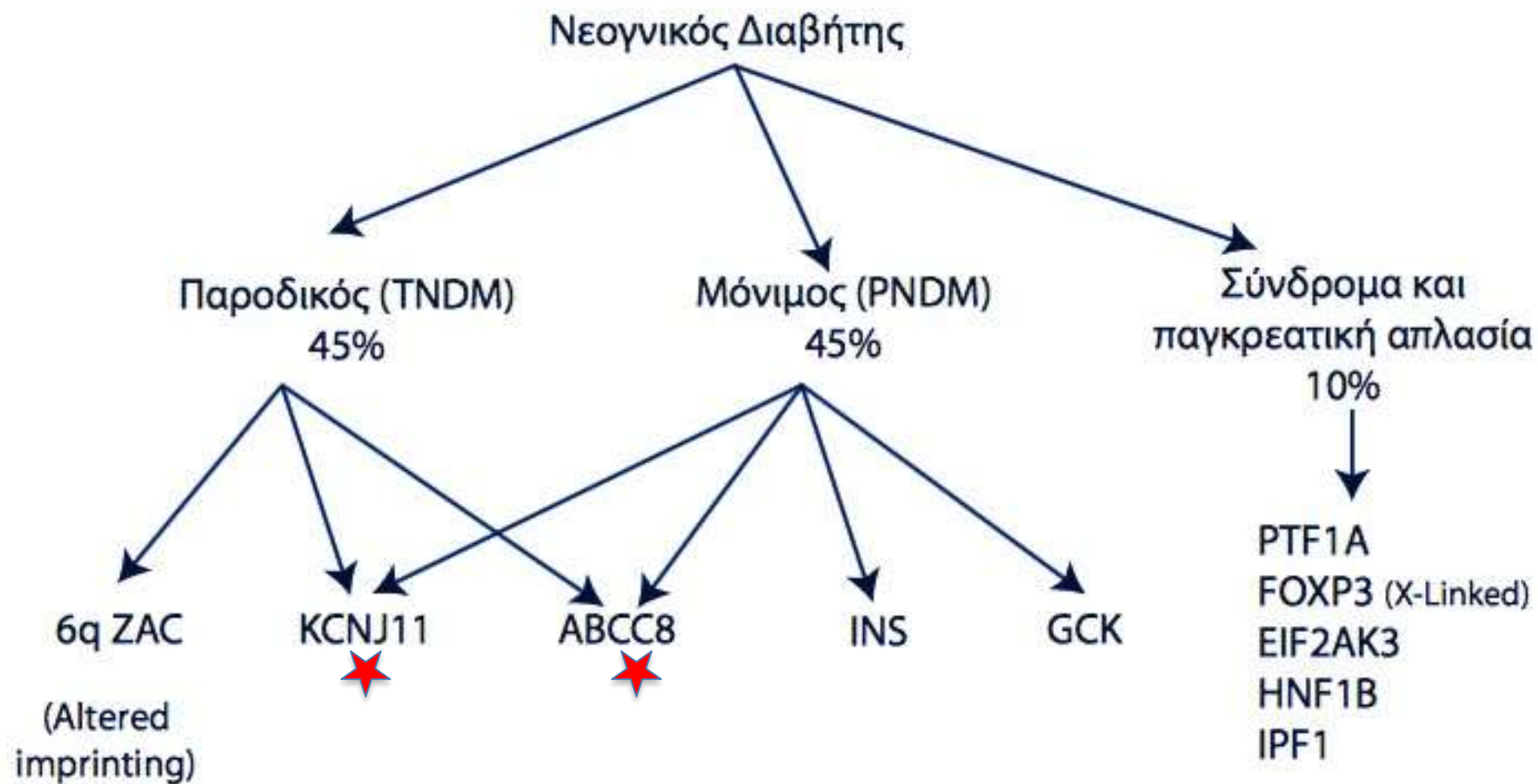
REVIEW ARTICLE

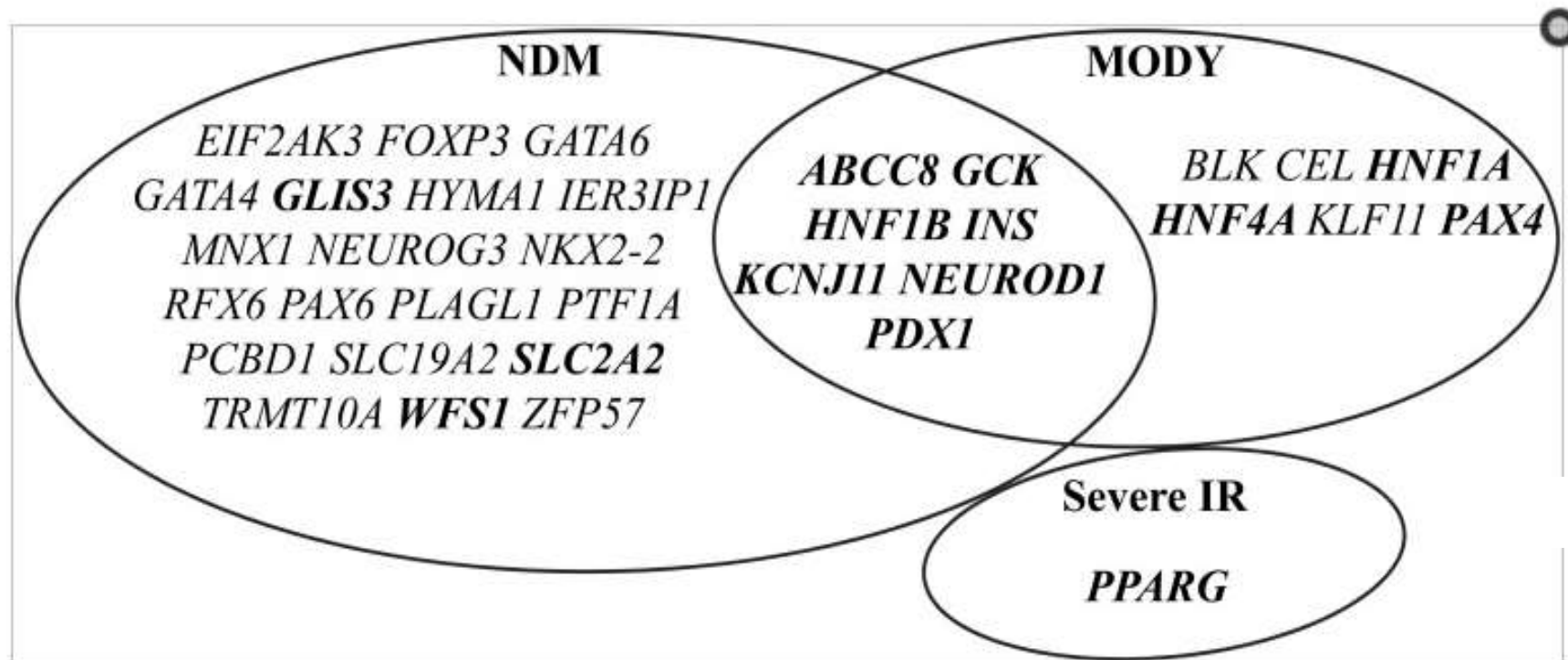
Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus

Rochelle N Naylor¹, Siri Atma W Greeley¹, Graeme I Bell², Louis H Philipson^{1,2*}

Journal of Diabetes Investigation Volume 2 Issue 3 June 2011







Monogenic diabetes genes associated with NDM and/or MODY. Over 30 monogenic diabetes genes have been identified to cause NDM or MODY. Mutations in seven of them, including *ABCC8*, *GCK*, *HNF1B*, *INS*, *KCNJ11*, *NEUROD1*, and *PDX1*, may lead to both NDM and MODY. Bolded genes are discussed in this article.

Table 2 | Neonatal diabetes mellitus

Gene or syndrome	Affected protein	Inheritance	Additional features	Treatment
Transient NDM				
6q24 abnormalities ZAC (<i>PLAG1</i>), <i>HYMA1</i> implicated	Implicated proteins: pleomorphic adenoma gene-like 1, hydatiform mole-associated and imprinted transcript	Spontaneous, AD	Low birthweight, macroglossia, umbilical hernia	Insulin, relapsed cases might respond to sulfonylureas and other oral medications
<i>ABCC8</i> ★	<i>SUR1</i>	Spontaneous, AD	Low birthweight	Responsive to sulfonylureas
<i>KCNJ11</i> ★	<i>Kir6.2</i>	Spontaneous, AD	Low birthweight, developmental delay; seizures	Responsive to sulfonylureas
<i>INS</i>	(Pro)insulin hormone	Recessive	Low birthweight	Insulin
Permanent NDM				
<i>KCNJ11</i> ★	<i>Kir6.2</i>	Spontaneous, AD	Low birthweight, developmental delay; seizures	Responsive to sulfonylureas
<i>ABCC8</i> ★	<i>SUR1</i>	Spontaneous, AD, AR	Low birthweight	Responsive to sulfonylureas
<i>INS</i>	(Pro)insulin hormone	Spontaneous, AD, AR	Low birthweight	Insulin
<i>GCK</i>	Glucokinase	AR	Low birthweight, parents have <i>GCK</i> MODY (<i>MODY2</i>)	Insulin ± oral therapies
Syndromic NDM				
<i>FOXP3</i> , IPEX syndrome	Forkhead box P3	X-linked	Autoimmune diabetes and thyroid disease, immune dysregulation, enteropathy, exfoliative dermatitis, often early demise	Insulin
<i>EIF2AK3</i> , Wolcott-Rallison Syndrome	Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3	AR	Epiphyseal dysplasia, exocrine pancreatic insufficiency	Insulin
<i>PDX1</i> (<i>IPF1</i>)	Pancreatic duodenal homeobox 1 (insulin promoter factor 1)	AR	Agenesis of the pancreas, parents have <i>IPF1</i> MODY (<i>MODY4</i>)	Insulin
<i>PTF1A</i>	Pancreas transcription factor 1A	AR	Pancreatic hypoplasia, cerebellar hypoplasia	Insulin
<i>GLIS3</i>	Glioma-associated oncogene similar 3	AR	Congenital hypothyroidism, glaucoma, kidney cysts, hepatic fibrosis	Insulin
<i>NEUROD1</i>	Neurogenic differentiation 1	AR	Cerebellar hypoplasia, deafness	Insulin
<i>HNF1B</i>	Hepatocyte nuclear factor 1-beta	Spontaneous, AD	Renal and genitourinary abnormalities, atrophy of the pancreas	Insulin

Table 1. Monogenic subtypes of neonatal and infancy-onset diabetes (modified from reference 37)

Gene	Locus	Inheritance	Other clinical features	References
Abnormal pancreatic development				
<i>PLAGL1/HYMAI</i>	6q24	Variable (imprinting)	TNDM ± macroglossia ± umbilical hernia	(33)
<i>ZFP57</i>	6p22.1	Recessive	TNDM (multiple hypomethylation syndrome) ± macroglossia ± developmental delay ± umbilical defects ± congenital heart disease	(43)
<i>PDX1</i>	13q12.1	Recessive	PNDM + pancreatic agenesis (steatorrhea)	(173)
<i>PTF1A</i>	10p12.2	Recessive	PNDM + pancreatic agenesis (steatorrhea) + cerebellar hypoplasia/aplasia + central respiratory dysfunction	(174)
<i>PTF1A</i> enhancer	10p12.2	Recessive	PNDM + pancreatic agenesis without CNS features	(89)
<i>HNF1B</i>	17q21.3	Dominant	TNDM + pancreatic hypoplasia and renal cysts	(35)
<i>RFX6</i>	6q22.1	Recessive	PNDM + intestinal atresia + gall bladder agenesis	(175)
<i>GATA6</i>	18q11.1-q11.2	Dominant	PNDM + pancreatic agenesis + congenital heart defects + biliary abnormalities	(90)
<i>GATA4</i>	8p23.1	Dominant	PNDM + pancreatic agenesis + congenital heart defects	(176)
<i>GLIS3</i>	9p24.3-p23	Recessive	PNDM + congenital hypothyroidism + glaucoma + hepatic fibrosis + renal cysts	(177)
<i>NEUROG3</i>	10q21.3	Recessive	PNDM + enteric anendocrinosis (malabsorptive diarrhea)	(178)
<i>NEUROD1</i>	2q32	Recessive	PNDM + cerebellar hypoplasia + visual impairment + deafness	(179)
<i>PAX6</i>	11p13	Recessive	PNDM + microphthalmia + brain malformations	(180)
<i>MNX1</i>	7q36.3	Recessive	PNDM + developmental delay + sacral agenesis + imperforate anus	(181) (175)
<i>NKX2-2</i>	20p11.22	Recessive	PNDM + developmental delay + hypotonia + short stature + deafness + constipation	(182)
Abnormal β-cell function				
<i>KCNJ11</i>	11p15.1	Spontaneous or dominant	PNDM/TNDM ± DEND	(7)
<i>ABCC8</i>	11p15.1	Spontaneous, dominant or recessive	TNDM/PNDM ± DEND	(48)
<i>INS</i>	11p15.5	Recessive	Isolated PNDM or TNDM	(36)
<i>GCK</i>	7p15-p13	Recessive	Isolated PNDM	(83)
<i>SLC2A2</i> (GLUT2)	3q26.1-q26.3	Recessive	Fanconi–Bickel syndrome: PNDM + hypergalactosemia, liver dysfunction	(183)
<i>SLC19A2</i>	1q23.3	Recessive	Roger's syndrome: PNDM + thiamine-responsive megaloblastic anemia, sensorineural deafness	(184)
Destruction of β cells				
<i>INS</i>	11p15.5	Spontaneous or dominant	Isolated PNDM	(9)
<i>EIF2AK3</i>	2p11.2	Recessive	Wolcott–Rallison syndrome: PNDM + skeletal dysplasia + recurrent liver dysfunction	(77)
<i>IER3IP1</i>	18q21.2	Recessive	PNDM + microcephaly + lissencephaly + epileptic encephalopathy	(185)
<i>FOXP3</i>	Xp11.23-p13.3	X-linked, recessive	IPEX syndrome (autoimmune enteropathy, eczema, autoimmune hypothyroidism, and elevated IgE)	(186)
<i>WFS1</i>	4p16.1	Recessive	PNDM* + optic atrophy ± diabetes insipidus ± deafness	(126)

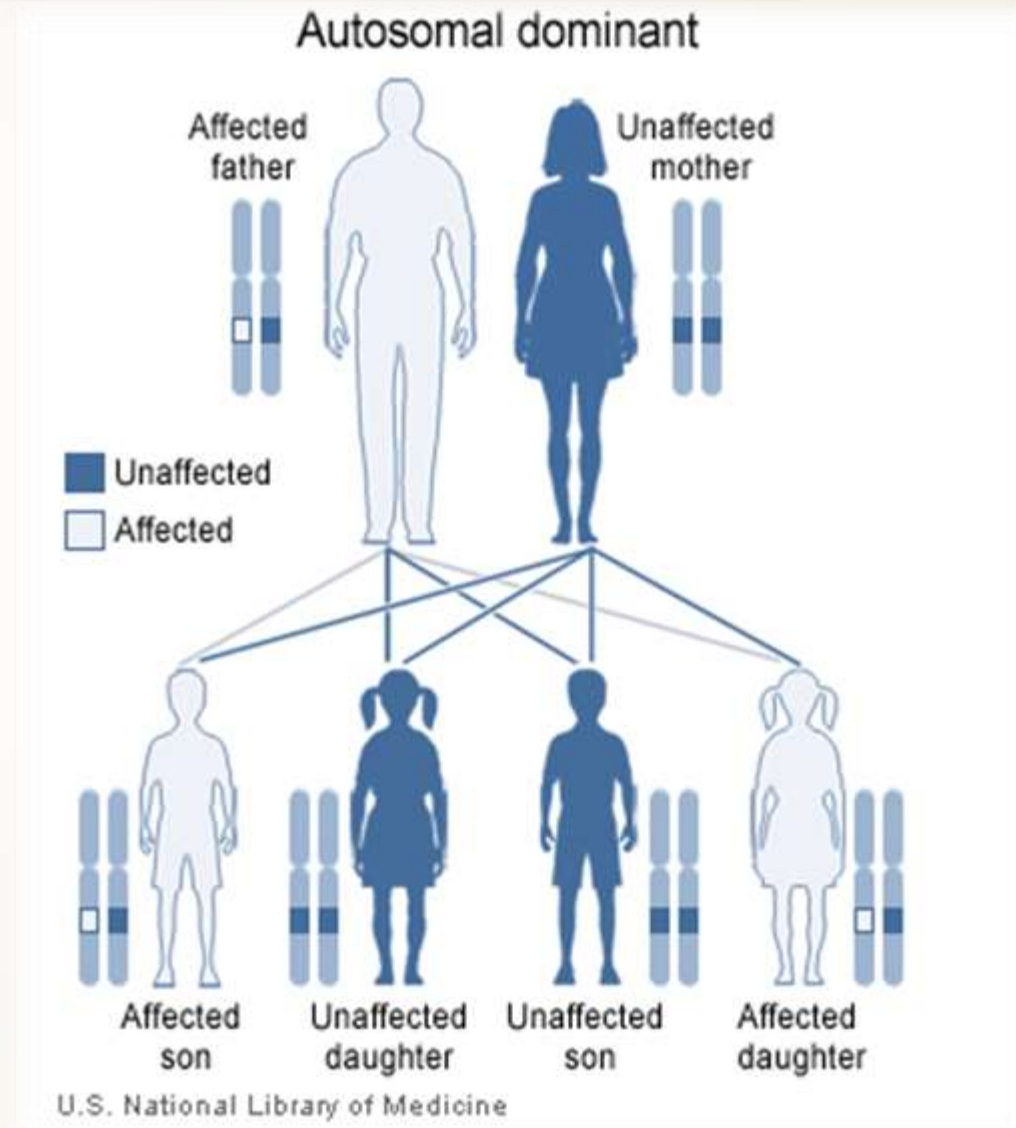
CNS, central nervous system; DEND, developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes syndrome; IgE, immunoglobulin; IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome; TNDM; transient neonatal diabetes mellitus.

*The mean age of diagnosis among patients with *WFS1* mutations is approximately 5 yr (129).

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ MODY (MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG)

- Ήπια ή καθόλου συμπτώματα.
- Οικογενειακό Ιστορικό για διαβήτη σε πολλές διαδοχικές γενεές.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases



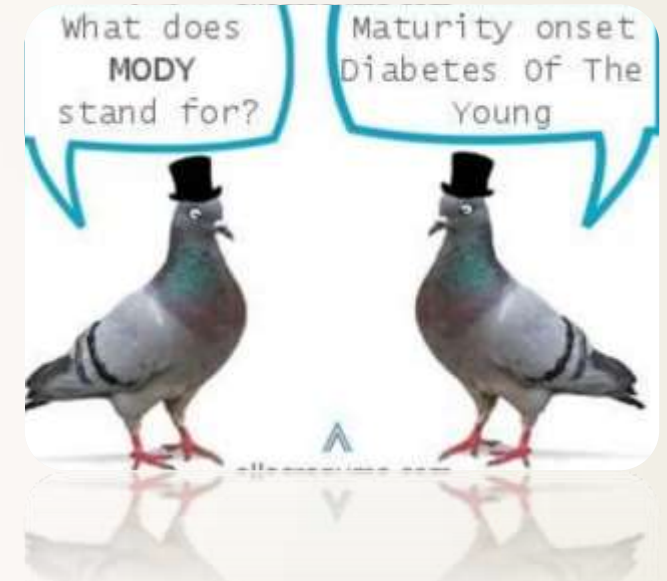
ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ MODY (MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG)

➤ 1975
Ορισμός

➤ ΣΔ2 σε νεαρά άτομα



Αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομικότητα



Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance.
Q J Med 1974;43:339-57.



Review

Genetics

Diabetes Metab J 2015;39:468-477

<http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2015.39.6.468>

pISSN 2233-6079 · eISSN 2233-6087

dmj

DIABETES & METABOLISM JOURNAL



Maturity-Onset Diabetes of the Young: What Do Clinicians Need to Know?

Sung-Hoon Kim

Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Medicine, Cheil General Hospital & Women's Healthcare Center, Dankook University College of Medicine, Seoul, Korea

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ MODY (MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG)

Τρέχων ορισμός

- Ετερόζυγες μονογονιδιακές μεταλλάξεις ενός από 6 διαφορετικά γονίδια
- Αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομικότητα
- Έναρξη του διαβήτη σε μικρή ηλικία: παιδική, εφηβική και νεαροί ενήλικες
- Πρωτοπαθής βλάβη στην έκκριση της ινσουλίνης



MODY

MODY 1- μετάλλαξη στον HNF-4α

chromosome 20

MODY 2- μετάλλαξη στο γονίδιο της γλυκοκινάσης

chromosome 7

MODY 3- μετάλλαξη στον HNF-1α

chromosome 12

MODY 4- μετάλλαξη στον υποκινητή 1 της ινσουλίνης

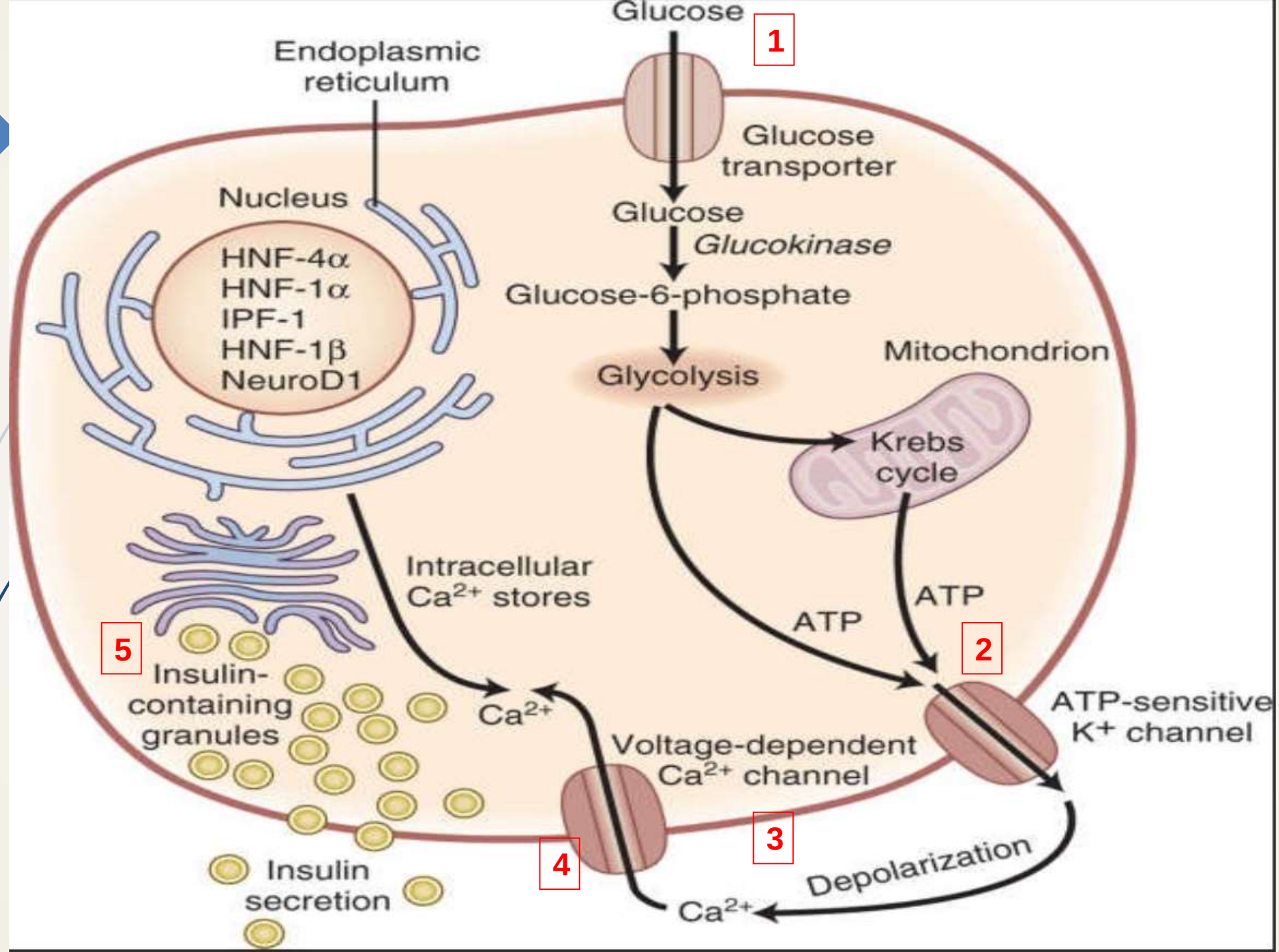
chromosome 13

MODY 5- μετάλλαξη στον HNF-1β

chromosome 17

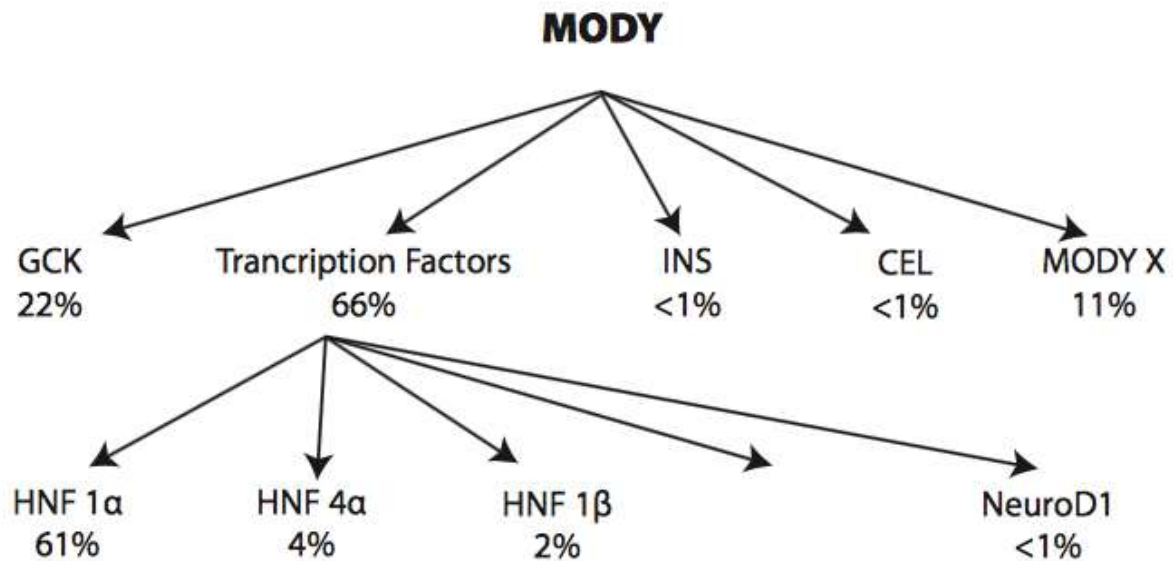
MODY 6- μετάλλαξη στον NDF1 (Neurogenic Differentiation Factor-1)

chromosome 2



ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ MODY ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

1-5% των περιπτώσεων ΣΔ στην Ευρώπη



The spectrum of HNF1A gene mutations in Greek patients with MODY3: relative frequency and identification of seven novel germline mutations.

Tatsi C¹, Kanaka-Gantenbein C, Vazeou-Gerassimidi A, Chrysis D, Delis D, Tentolouris N, Dacou-Voutetakis C, Chrousos GP, Sertedaki A.

+ Author information

Abstract

Open/close author information list

OBJECTIVE: Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) is the most common type of monogenic diabetes accounting for 1-2% of the population with diabetes. The relative incidence of HNF1A-MODY (MODY3) is high in European countries; however, data are not available for the Greek population. The aims of this study were to determine the relative frequency of MODY3 in Greece, the type of the mutations observed, and their relation to the phenotype of the patients.

DESIGN AND METHODS: Three hundred ninety-five patients were referred to our center because of suspected MODY during a period of 15 yr. The use of Denaturing Gradient Gel Electrophoresis of polymerase chain reaction amplified DNA revealed 72 patients carrying Glucokinase gene mutations (MODY2) and 8 patients carrying HNF1A gene mutations (MODY3). After using strict criteria, 54 patients were selected to be further evaluated by direct sequencing or by multiplex ligation probe amplification (MLPA) for the presence of HNF1A gene mutations.

RESULTS: In 16 unrelated patients and 13 of their relatives, 15 mutations were identified in the HNF1A gene. Eight of these mutations were previously reported, whereas seven were novel. Clinical features, such as age of diabetes at diagnosis or severity of hyperglycemia, were not related to the mutation type or location.

CONCLUSIONS: In our cohort of patients fulfilling strict clinical criteria for MODY, 12% carried an HNF1A gene mutation, suggesting that defects of this gene are responsible for a significant proportion of monogenic diabetes in the Greek population. No clear phenotype-genotype correlations were identified.

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ MODY ΟΜΑΔΕΣ

- Ομάδα των μεταλλάξεων στο γονίδιο της γλυκοκινάσης (GCK)
- Ομάδα των μεταλλάξεων σε μεταγραφικούς παράγοντες (HNF-4α, HNF-1α, IPF-1, HNF-1β και Neuro-D1)

Γενετική ταξινόμηση και κλινικοί φαινότυποι των υποτύπων MODY

Γονιδιακός τόπος	Όνομα γονιδίου	Λειτουργία	Πρωτογενής βλάβη	Κλινική εικόνα
MODY 1 (20q)	HNF 4a	Μεταγραφικός παράγοντας (πυρηνικός υποδοχέας)	Πάγκρεας/αλλού	Νεογνική υπερινσουλιναιμία, διαβήτης (νεαροί ενήλικες)
MODY 2 (7p)	GCK	Εξοκινάση IV	Πάγκρεας/ήπαρ	Ήπια υπεργλυκαιμία (νωρίς στην παιδική ηλικία)
MODY 3 (12q)	HNF1a/TCF1	Μεταγραφικός παράγοντας (homeodomain)	Πάγκρεας	Διαβήτης
MODY 4 (13q)	IPF1	Μεταγραφικός παράγοντας (homeodomain)	Νεφροί/πάγκρεας	Διαβήτης (αγενεσία παγκρέατος στους ομοζυγώτες)
MODY 5 (17q)	HNF1β/TCF2b	Μεταγραφικός παράγοντας (homeodomain)	Πάγκρεας	Διαβήτης, Σύνδρομο Νεφρικών Κύστεων & Διαβήτη, υποπλασία παγκρέατος
MODY 6 (2q)	NEUROD1	Μεταγραφικός παράγοντας (bHLH)		Διαβήτης (νεογνικός και σε νεα- ρούς ενήλικες)

Γονίδιο Τύπος	HNF-4a (MODY 1)	Glucokinase (MODY 2)	HNF-1a (MODY 3)	IPF-1 (MODY 4)	HNF-1b (MODY5)
χρωματόσωμα	20q	7p	12q	13q	17q
Ποσοστό των περιπτώσεων MODY	5%	15%	65%	<1% (MODY)	1%
Κλινικά χαρακτηριστικά	Εκδήλωση ασθένειας σε έφηβους/νέους ενήλικες	Εκδήλωση από την γέννηση	Εκδήλωση ασθένειας σε έφηβους/νέους ενήλικες	Εκδήλωση σε νέους ενήλικες	Εκδήλωση σε νέους ενήλικες
	Προϊούσα υπεργλυκαιμία	Μικρή επιδείνωση με την ηλικία	Προϊούσα υπεργλυκαιμία	Εξέλιξη ασαφής προς το παρόν	Εξέλιξη ασαφής προς το παρόν
Μικροαγγειακές επιπλοκές	Συχνές	Σπάνιες	Συχνές	Λίγα δεδομένα	Συχνές
Άλλες εκδηλώσεις	Καμμία	Μειωμένο βάρος γέννησης	Μικρός νεφρικός ουδός για γλυκόζη και αμινοξέα	Παγκρεατική αγενεσία σε ομοζυγώτες	Κύστεις νεφρού Πρωτεϊνουρία Νεφρική ανεπάρκεια

Η γλυκοκινάση συμμετέχει στην ανίχνευση των επιπέδων της γλυκόζης από το β-κύτταρο. Οι ηπατικοί πυρηνικοί παράγοντας (HNF) και ο υποκινητής-1 ινσουλίνης (IPF-1) ελέγχουν την μεταγραφή του DNA στο β-κύτταρο και ρυθμίζουν την ανάπτυξη και λειτουργία του.

ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΚΙΝΑΣΗΣ (GCK) MODY 2

- Το γονίδιο της γλυκοκινάσης κωδικοποιεί ένα ένζυμο κλειδί στην γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης (GSIR, Glucose Stimulated Insulin Release).
- Εκφράζεται στα β-κύτταρα και στο ήπαρ
- Καταλύτης στο σχηματισμό της φωσφορυλίωσης της γλυκόζης σε φωσφορική-6-γλυκόζη εμπλεκόμενη στο πρώτο βήμα και της γλυκόλυσης και της σύνθεσης του γλυκογόνου.
- Στα β-κύτταρα: «Αισθητήρας γλυκόζης» Ρυθμιστής της φωσφορυλίωσης της γλυκόζης
- Στο ήπαρ: βοηθά στην αποθήκευση της γλυκόζης σε γλυκογόνο
- Μεταλλάξεις στην GCK οδηγούν σε ελαττωμένη γλυκόλυση και ελαττωμένα επίπεδα ATP και τελικά στη διαταραγμένη έκκριση της ινσουλίνης.
- Ποντίκια με ομόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο της GCK πεθαίνουν περιγεννητικά από σοβαρή υπεργλυκαιμία ενώ οι ετεροζυγώτες αναπτύσσουν ήπιο διαβήτη πρώιμης εκδήλωσης που μοιάζει με GCK-MODY στους ανθρώπους
- >600 μεταλλάξεις

ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΚΙΝΑΣΗΣ (GSK) MODY 2

- ▶ Ήπια υπεργλυκαιμία (επίπεδα νηστείας μεταξύ 108-144mg/dl)
- ▶ Ανταποκρίνεται στη δίαιτα και είναι σταθερή δια βίου
- ▶ Η OGTT οδηγεί σε μικρή αύξηση της γλυκόζης ορού μετά δίωρο
- ▶ Η HbA1c συνήθως δεν υπερβαίνει το 7,5%
- ▶ Η συχνότητα μικροαγγειακών επιπλοκών είναι μικρή
- ▶ *Ομόζυγες απενεργοποιητικές μεταλλάξεις* του γονιδίου της γλυκοκινάσης οδηγούν σε μόνιμο νεογνικό διαβήτη.
- ▶ Ετερόζυγες ενεργοποιητικές μεταλλάξεις οδηγούν σε επίμονη υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία της νεογνικής ηλικίας (Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy).
- ▶ Η ετερόζυγη μορφή MODY 2 δε χρειάζεται συνήθως θεραπεία με εξαίρεση την κύηση (ίσως χρειασθεί χορήγηση ινσουλίνης).



**MODY που οφείλονται σε μεταλλάξεις
γονιδίων μεταγραφικών παραγόντων**

HNF1α MODY 3

- Ο HNF1α = μέλος ενός δικτύου μεταγραφικών παραγόντων που καθορίζουν την ανάπτυξη και τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων. Στο δίκτυο αυτό ανήκουν και οι HNF4α, PDX1 και HNF1β. Περισσότερες από 200 διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο του HNF1α έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα.
- Ο διαβήτης αναπτύσσεται συνήθως μετά την πρώτη δεκαετία της ζωής και η επίπτωσή του αυξάνει μεταξύ 10-40 ετών.
- Ο βαθμός δυσλειτουργίας του β-κυττάρου αυξάνει προοδευτικά με την ηλικία και πιθανά να διαφέρει από άτομο σε άτομο.

HNF1α MODY 3

- MODY3 = **βαριά μορφή διαβήτη**, συχνά εξελίσσεται σε ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη και συνοδεύεται από μικροαγγειακές επιπλοκές, αντίστοιχα με αυτές του ΣΔ1 και ΣΔ2
- Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος παρουσιάζεται μεγαλύτερος στο MODY3 σε σχέση με τον ΣΔ1
- Ο HNF1α εκφράζεται και στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων με αποτέλεσμα την ταυτόχρονη παρουσία και διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας, όπως ελαττωμένη ουδό γλυκοζουρίας που αντανακλά ανεπαρκή έκφραση γλυκοζομεταφορέων και σωληναριακή δυσλειτουργία.

HNF1α MODY 3

- Η μοριακή διάγνωση του HNF1α διαβήτη είναι σημαντική, γιατί σε αυτή τη μορφή υπάρχει μεγάλη ευαισθησία στις σουλφονουλourίες.
- Θεραπεία αρχικά με πολύ μικρές δόσεις σουλφονουλourίας, π.χ. γλυκλαζίδη 20-40mg.

HNF4α MODY 1

- Ο HNF4α ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων στεροειδών/θυροειδικών ορμονών.
- Έχει καταδειχθεί ότι λιπαρά οξέα μακράς αλύσου τροποποιούν την μεταγραφική δραστηριότητα του HNF4α, και αυτό πιθανά να αντανakλά το ρόλο των λιπών της δίαιτας στην έκκριση της ινσουλίνης.
- Τα γονίδια που συμμετέχουν μέσω του HNF4α στην έκφραση του κλινικού φαινοτύπου εντοπίζονται στην οδό έκκρισης της ινσουλίνης, καθώς και στη μεταφορά και μεταβολισμό της γλυκόζης.
- Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι ο HNF4α αλληλεπιδρά με τον HNF1α, τον PDX1 και τον HNF-1β στα πλαίσια ενός περίπλοκου ρυθμιστικού δικτύου, το οποίο είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη και τη λειτουργία των β-κυττάρων.
- Η κλινική εικόνα σε φορείς μεταλλάξεων στον HNF4α είναι αντίστοιχη με αυτή του HNF1α. Ωστόσο, υπάρχουν διαφορές όσον αφορά τα επίπεδα λιπιδίων αφού ο τύπος αυτός συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα apoA1, apo A2 και HDL χοληστερόλης και υψηλά επίπεδα LDL.
- Ακόμη χαρακτηριστικό είναι το αυξημένο βάρος γέννησης (κατά 800gr περίπου) και η παρουσία παροδικής νεογνικής υπογλυκαιμίας.
- Η θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση σουλφονουλουριών σε μικρές δόσεις.
- Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως στους υπόλοιπους ασθενείς με διαβήτη.

HNF1β MODY 5

- Ο HNF1β εκφράζεται νωρίς κατά την εμβρυϊκή ζωή σε **πάγκρεας, νεφρούς, ήπαρ και γεννητική οδό**
- MODY 5 συνοδεύεται και από **εξωπαγκρεατικές εκδηλώσεις**.
- Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από **διαβήτη πρώιμης έναρξης με βαριά νεφρική νόσο, ενώ συνυπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη**.
- Ο συχνότερος φαινότυπος είναι αυτός της υποπλασίας του παγκρέατος και της παρουσίας νεφρικών κύστεων: κλινικό σύνδρομο νεφρικών κύστεων και διαβήτη (RCAD, Renal Cysts and Diabetes).
- Άλλες νεφρικές διαταραχές είναι η δυσπλασία, οι ανωμαλίες της νεφρικής αποχετευτικής οδού ή η οικογενής υποπλαστική σπειραματοκυστική νόσος.
- Επιπλέον, έχουν περιγραφεί και ανωμαλίες της γυναικείας αναπαραγωγικής οδού καθώς και ουρική αρθρίτις.
- Το βάρος γέννησης συνήθως υπολείπεται κατά 800gr, ως αποτέλεσμα της ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης κατά την ενδομήτριο ζωή.
- **Λόγω της συνυπάρχουσας ατροφίας του παγκρέατος και της αντίστασης στην ινσουλίνη, η ενδεικνυόμενη θεραπεία είναι η πρώιμη έναρξη ινσουλίνης.**

IPF1/PDx1 MODY 4

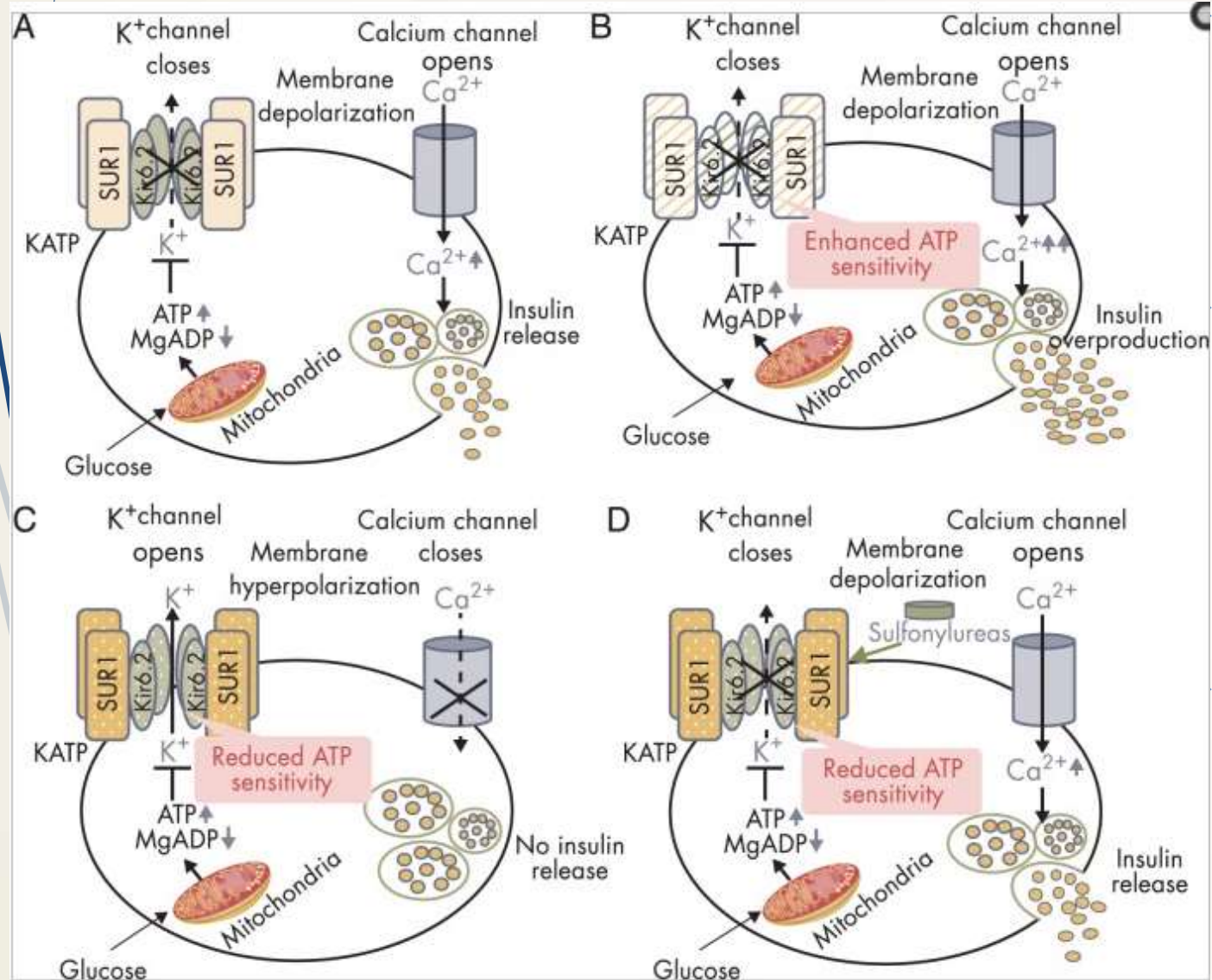
- Το pancreatic duodenal homeobox-1 (PDx1) είναι μια πρωτεΐνη της οποίας η παρουσία είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη τόσο της ενδοκρινούς, όσο και της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος.
- Επίσης αποτελεί ρυθμιστή της μεταγραφής σημαντικών γονιδίων της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος όπως αυτών της προπρωϊνσουλίνης, του γλυκοζομεταφορέα-2 της γλυκοκινάσης, αλλά και του γονιδίου της σωματοστατίνης στα δ-κύτταρα του παγκρέατος.
- Ετερόζυγες μεταλλάξεις οδηγούν σε φαινότυπους από διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης έως κλινικό μη-ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη.
- Σε λίγα παιδιά που φέρουν ομόζυγες μεταλλάξεις περιγράφηκε αγενεσία παγκρέατος.



NeuroD1 MODY 6

- 
- Αποτελεί μεταγραφικό παράγοντα που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του παγκρέατος και του νευρικού συστήματος.
 - Διαβήτης και διαταραχές ΚΝΣ

Kir6.2 και SUR1 (MODY 12)



Η αντλία καλίου του β-κυττάρου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έκκριση ινσουλίνης. Δομικά συνιστά ένα 8μερές σύμπλοκο που αποτελείται από 4 εσωτερικούς διαύλους καλίου (Kir6.2) και 4 εξωτερικές υπομονάδες υποδοχέα σουλφονυλουρίας (SUR1).

Το Kir6.2 συνδεόμενο με ATP που προέρχεται από την ενδοκυττάρια γλυκόλυση οδηγεί σε κλείσιμο του διαύλου με αποτέλεσμα έκκριση ινσουλίνης. Η νηστεία οδηγεί σε ελαττωμένη ενδοκυττάρια γλυκόλυση και μεταβολή του λόγου ATP:ADP με αποτέλεσμα ο δίαυλος καλίου να παραμένει ανοιχτός και να αναστέλλεται η έκκριση ινσουλίνης.

Απενεργοποιητικές μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τα δύο συστατικά της αντλίας καλίου του KCNJ11 (Kir6.2) ABCC8 (SUR1) οδηγούν σε **αυτοσωμική υπολειπόμενη εμμένουσα υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία των νεογνών (PHHI)**.

Werner Syndrome

- Σπάνιο σύνδρομο που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη ΣΔ2 και σημεία πρόωρης γήρανσης, οστεοπόρωσης, αθηροσκλήρωσης, νεοπλασιών.
- 1/100.000 γεννήσεις
- Μετάλλαξη στο γονίδιο WRN, χρωμόσωμα 8 (γήρανση και μη δυνατότητα επαναδιόρθωσης DNA)



WS patient age 15 yrs

WS patient age 48 yrs



Thiamine responsive megaloblastic anemia (Roger's syndrome)

- Πρόκειται για σπάνιο κλινικό σύνδρομο που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και συνίσταται σε **μεγαλοβλαστική αναιμία πρώιμης εμφάνισης, σακχαρώδη διαβήτη και νευροαισθητηριακή κώφωση**.
- Έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις σε ένα μεμβρανικό μεταφορέα της θειαμίνης του THTR-1. Αποτέλεσμα της μετάλλαξης φαίνεται να είναι η αυξημένη απόπτωση κυττάρων που έχουν υψηλό ρυθμό παραγωγής νουκλεϊκών οξέων, όπως τα κύτταρα του μυελού των οστών ή κυττάρων με υψηλούς ρυθμούς μετάφρασης όπως τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

Διαταραχές εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος (MODY 8)

- ▶ Έχουν περιγραφεί δύο οικογένειες με ΣΔ και διαταραχή της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος με μεταλλάξεις στο γονίδιο της λιπάσης καρβοξυλικών εστέρων (Carboxyl Ester Lipase, CEL).
- ▶ Ο διαβήτης οφείλεται σε ανεπάρκεια των β-κυττάρων.
- ▶ Η **παγκρεατική λιπομάτωση** αποτελεί ένα πρώιμο απεικονιστικό δείκτη σε μη διαβητικά παιδιά που φέρουν τη μετάλλαξη.

Μιτοχονδριακός διαβήτης

MIDD (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*)

Encephalopathy – strokes, seizures, regression

Ptosis and ophthalmoplegia

Deafness

Hormone deficiencies

Cardiomyopathy

Liver failure

Diabetes

Enteropathy

Renal disease

Myopathy

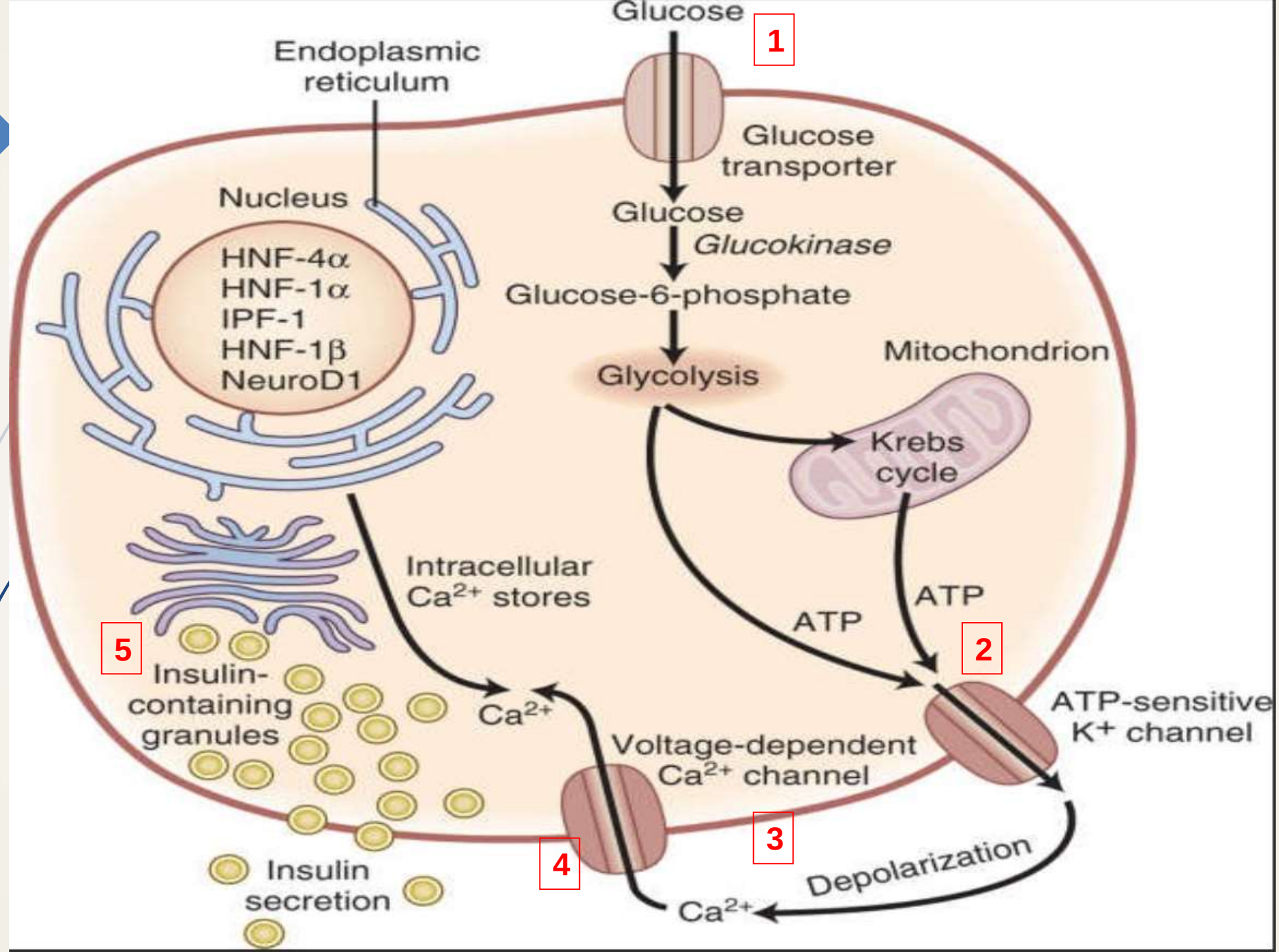
Anaemia

Neuropathy

- Νευροαισθητηριακή κώφωση
- Διαβήτης συνήθως στη δεύτερη δεκαετία της ζωής
- Κοντό ανάστημα
- Η διαταραχή έχει αποδοθεί σε αντικατάσταση μιας βάσης στο μιτοχονδριακό DNA (A3243G) που επηρεάζει το tRNA^{LEU}.
- Η πλειοψηφία των ασθενών αντιμετωπίζεται αρχικά με σουλφονουλourίες αλλά μετά από 2 έτη περίπου απαιτείται ινσουλίνη.
- Η μετφορμίνη θα πρέπει να αποφεύγεται κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης.



Ενδοπλασματικό δίκτυο



Σύνδρομο Wolfram (WFS-1)

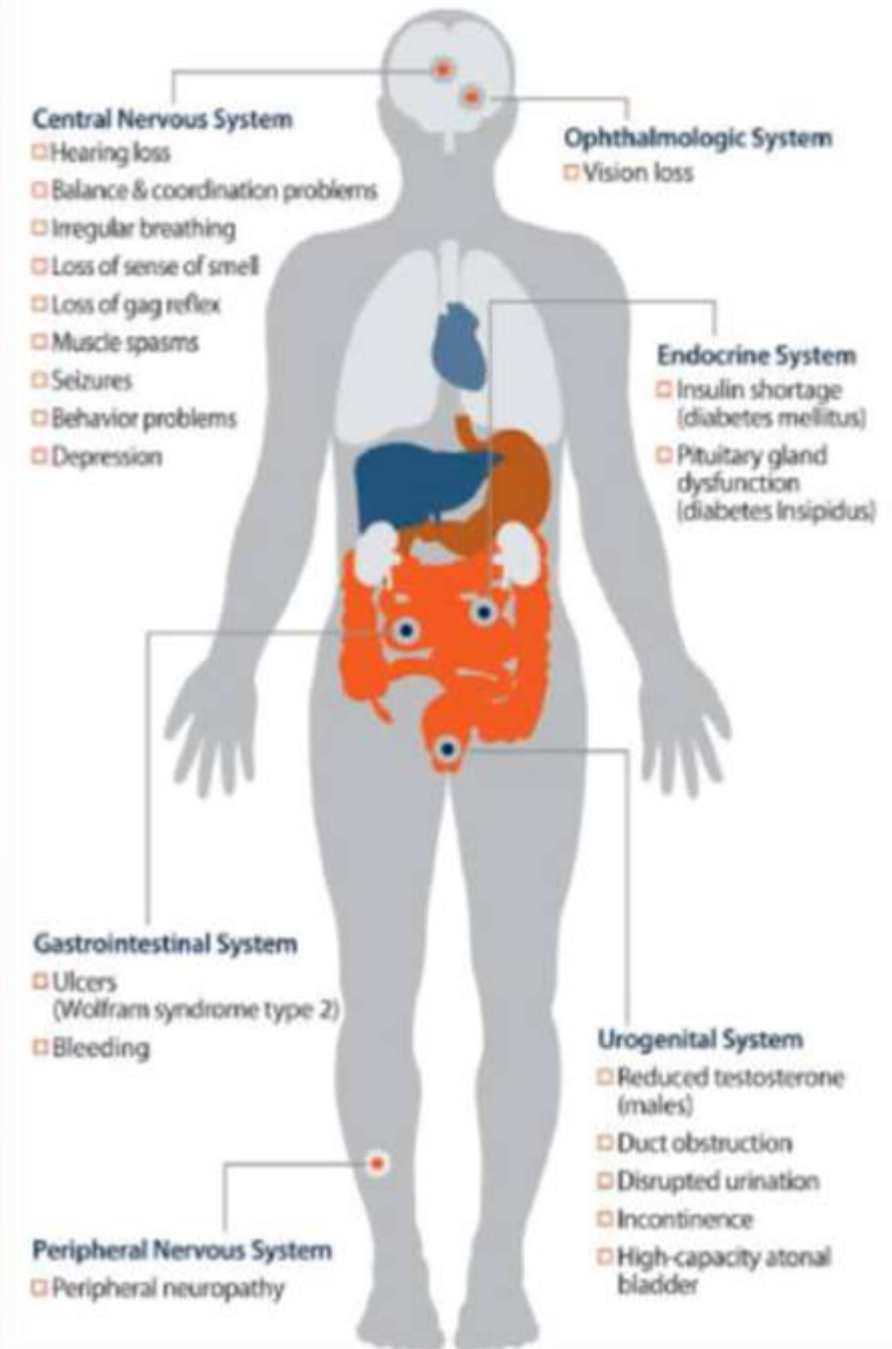
Είναι γνωστό και ως DIDMOAD (Diabetes Insipidus Diabetes Mellitus Optic Atrophy and Deafness)

Σπάνια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή Κληρονομείται με τον υπολειπόμενο αυτοσωμικό χαρακτήρα.

**Διάγνωση= ΣΔ ινσουλινοεργατώμενος +
προοδευτική ατροφία οπτικών νεύρων
άμφω+διαμαρτίες ΚΝΣ**

Το υπεύθυνο γονίδιο στο χρωμόσωμα 4p16.1 κωδικοποιεί την πρωτεΐνη wolframin, μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη του ενδοπλασματικού δικτύου.

Η wolframin είναι διάυλος ασβεστίου και φαίνεται ότι η ελαττωμένη δράση της οδηγεί σε διαταραχή του ενδοπλασματικού δικτύου και αυξημένη απόπτωση με αποτέλεσμα την απώλεια των β-κυττάρων και τη νευρική εκφύλιση.

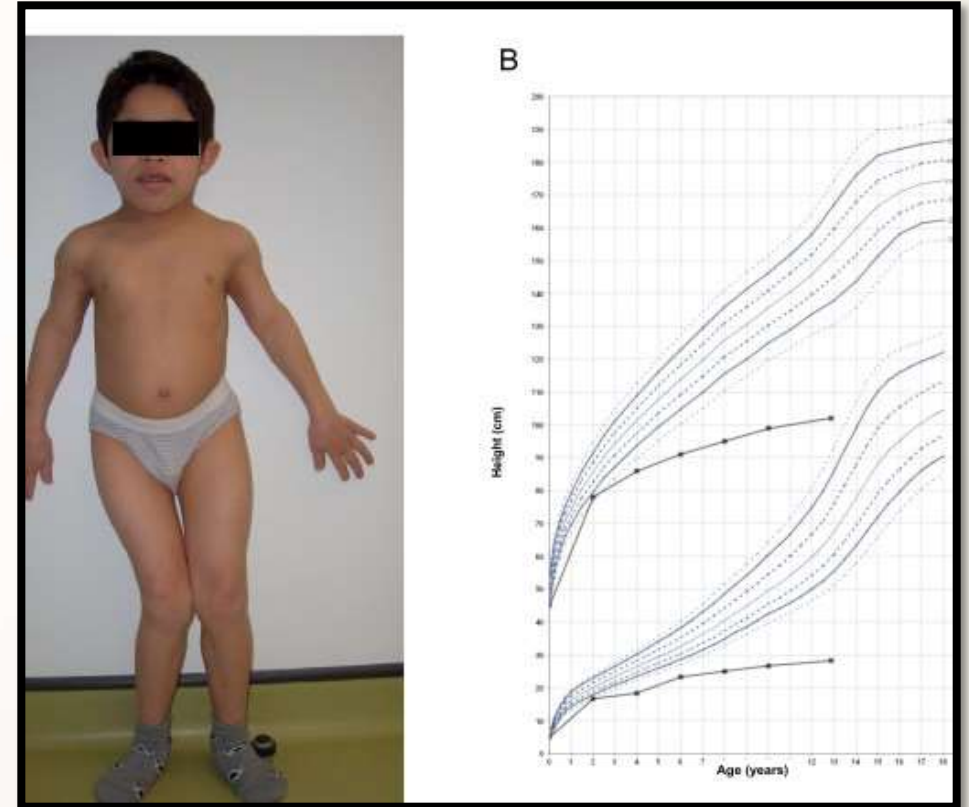


Σύνδρομο Wolcott-Rallison (EIF2-AK3)

Σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από

- ◆ διαβήτη πρώιμης έναρξης (νεογνικός ή και αργότερα)
- ◆ δυσπλασία των επιφύσεων
- ◆ νεφρική ανεπάρκεια
- ◆ οξεία ηπατική ανεπάρκεια
- ◆ καθυστέρηση ανάπτυξης

Ο διαβήτης οφείλεται σε απώλεια των β-κυττάρων και χρήζει χορήγησης ινσουλίνης

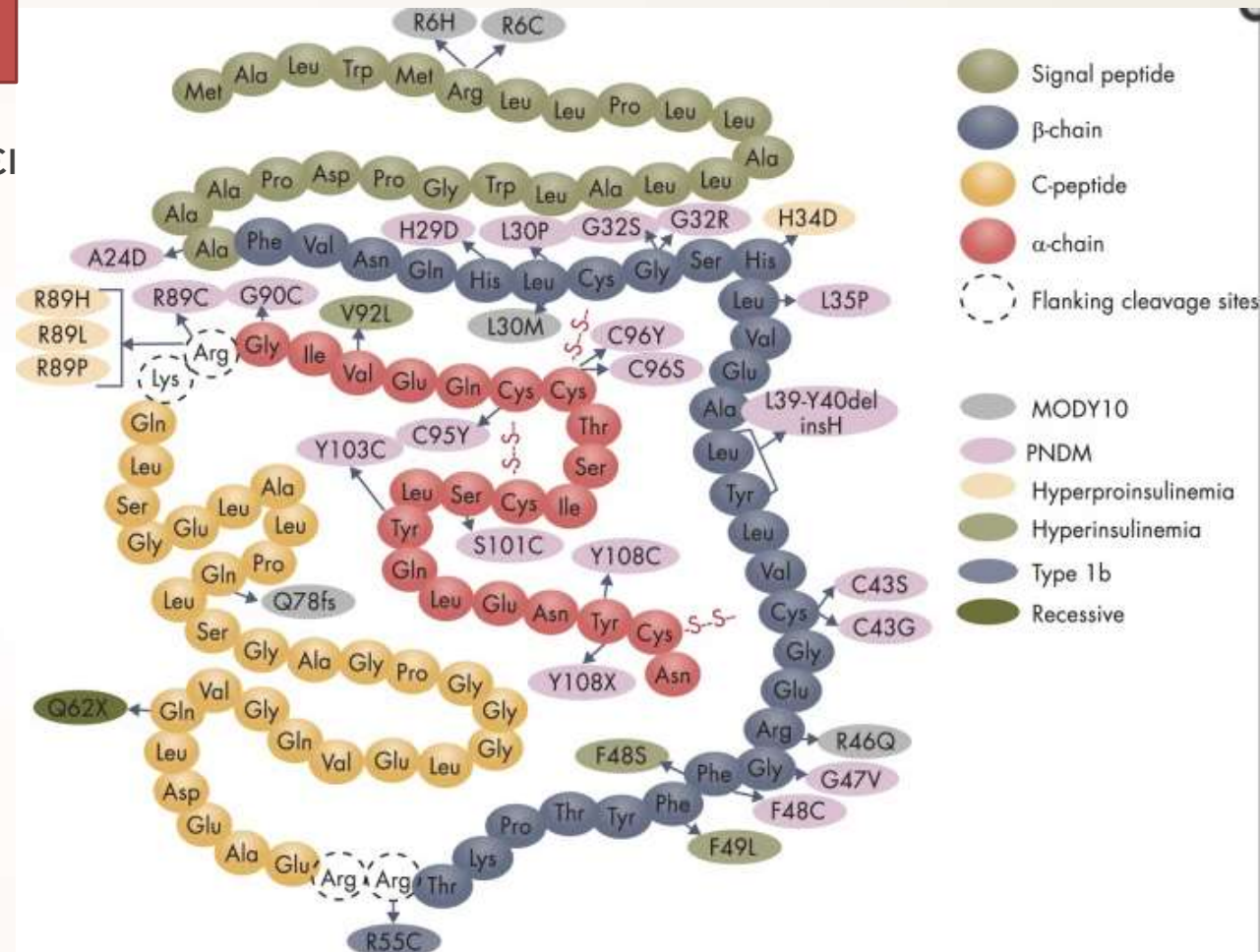


Μεταλλάξεις του γονιδίου της ινσουλίνης (MODY 10)

Έχουν περιγραφεί περίπου 10 ετερόζυγες μεταλλάξεις του γονιδίου της ινσουλίνης σε άτομα με **νεογνικό διαβήτη**.

Ο διαβήτης εμφανίστηκε την 9η εβδομάδα, με διαβητική κετοξέωση και αρνητικά αυτοαντισώματα έναντι των β-κυττάρων.

Οι μεταλλάξεις εντοπίστηκαν σε κρίσιμα σημεία του μορίου της προπροϊνσουλίνης, που οδηγούν σε ανωμαλία της αναδίπλωσης της πρωτεΐνης με αποτέλεσμα τη γρήγορη αποδόμησή της που προκαλεί έντονο stress στο ενδοπλασματικό δίκτυο, με αποτέλεσμα απόπτωση των β-κυττάρων.



Άλλες γενετικές ανωμαλίες σε οικογενή διαβήτη στην ενήλικη ζωή

Σε μεμονωμένες οικογένειες με διαβήτη πρώιμης έναρξης έχουν εντοπιστεί μεταλλάξεις και σε τέσσερα ακόμη γονίδια.

- Το IB-1 (Islet brain-1) είναι πρωτεΐνη ρυθμιστική της απόπτωσης και μετάλλαξή της σε μια οικογένεια συσχετίστηκε με διαβήτη.
- Το Islet -1 αποτελεί μεταγραφικό παράγοντα που σχετίστηκε με διαβήτη σε μία Ιαπωνική οικογένεια
- Ο παράγοντας Krüppel-like 11 (KLF 11) κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα που επάγεται από τον TGF- β και ρυθμίζει την ανάπτυξη της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος.
- Μια μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί το ένζυμο τρανσγλουταμινάση 2 (TG2) βρέθηκε σε μια οικογένεια με MODY δείχνοντας ότι διαταραχή σε αυτό το ένζυμο μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης.

CLINICAL QUESTION

Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young?

Rochelle Naylor and Louis H. Philipson

Departments of Medicine and Pediatrics, The Kovler Diabetes Center, The University of Chicago, Chicago, IL, USA

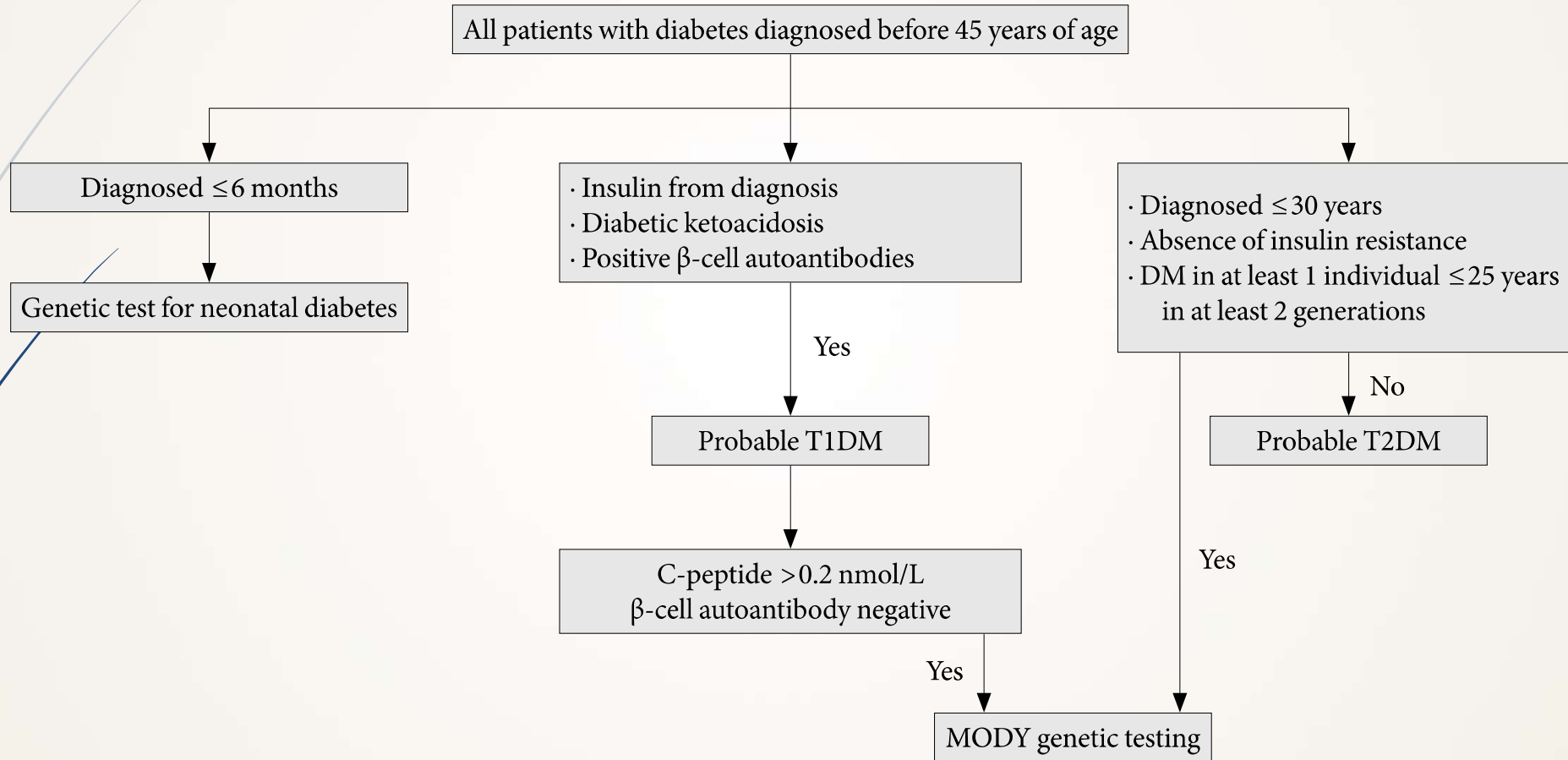


Fig. 1. Diagnostic algorithm for maturity-onset diabetes of the young (MODY). T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

Diagnosis of T1DM with ≥ 1 of the following:

- Negative pancreatic autoantibodies
- Evidence of significant endogenous insulin production beyond the honeymoon period, e.g., detectable c-peptide 3–5 years after diagnosis

Diagnosis of T2DM with ≥ 1 of the following:

- Normal weight or only mildly overweight (BMI <31 kg/m²)
- No signs of insulin resistance (no acanthosis nigricans, normal fasting insulin level)
- No signs of metabolic dysfunction

Diagnosis of either T1DM or T2DM with:

- family history of ≥ 2 unilineal consecutive generations with IFG, GDM, or DM
- ≥ 1 non-insulin dependent individual

Genetic testing for monogenic diabetes

- Stable, mild fasting hyperglycemia present from birth
- HbA1c <59 mmol/mol

Assess GCK

Generally, no treatment required
follow hemoglobin A1c periodically

- Young onset of progressive diabetes
- Sensitivity to sulfonylureas

Assess HNF1A
If negative, assess HNF4A

Low-dose sulfonylureas
complications are common and related
to overall glycemic control

- Developmental kidney disease
- Genitourinary anomalies

Assess HNF1B

Best therapy is unclear
close monitoring is necessary

Για μεταλλάξεις της GCK

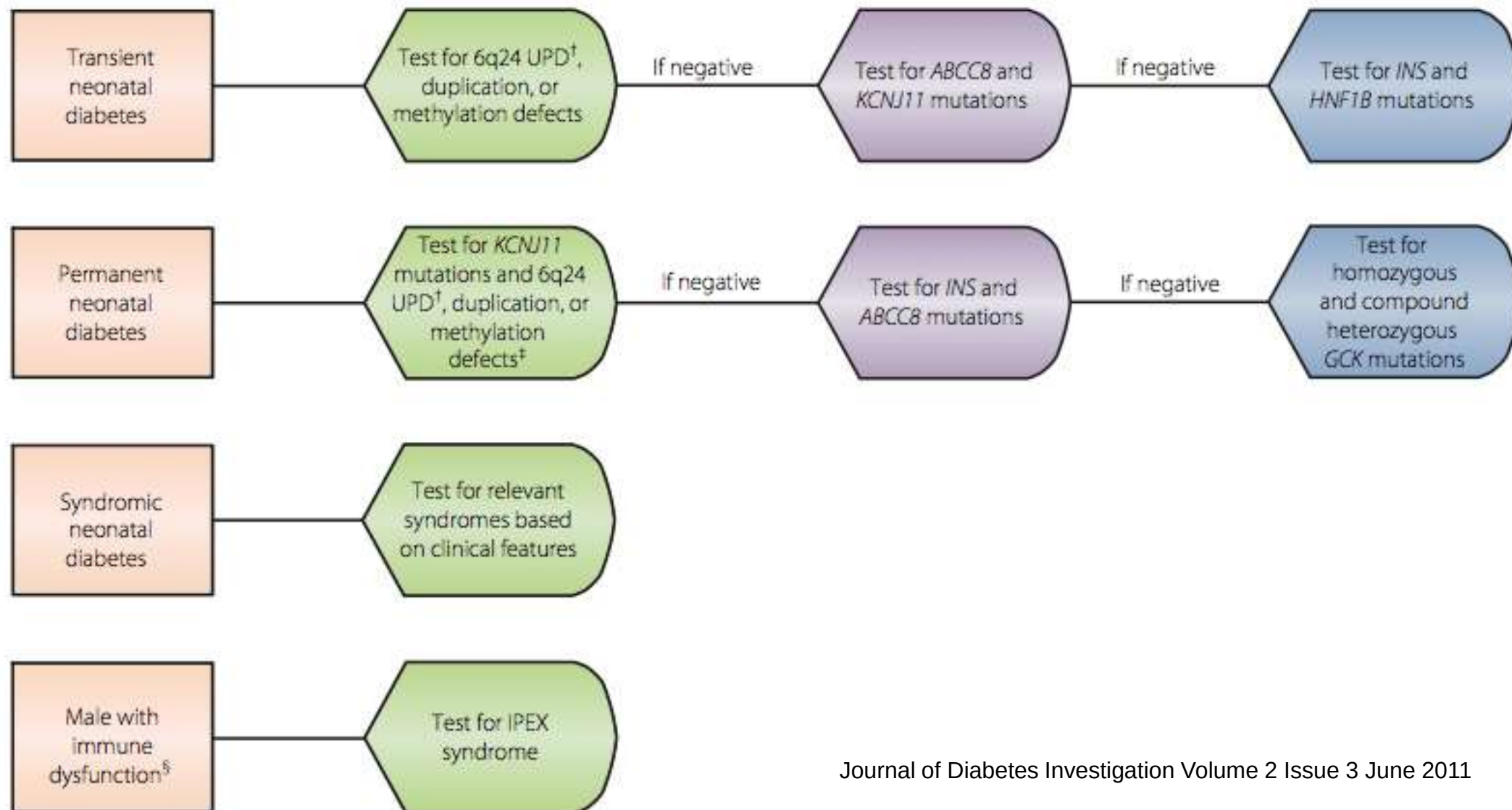
- ▶ Ήπια υπεργλυκαιμία νηστείας (99-153 mg/dl), εμμένουσα και σταθερή για μεγάλο χρονικό διάστημα.
- ▶ HbA1c που σπανίως είναι μεγαλύτερη από 7.5%
- ▶ Σε OGTT αύξηση συγκέντρωσης γλυκόζης πλάσματος από το χρόνο 0' στον 120' μικρότερη από 83mg/dl.
- ▶ Γονείς με αντίστοιχης μορφής υπεργλυκαιμία.

Για μεταλλάξεις του HNF1α

- Έναρξη σε μικρή ηλικία, τουλάχιστον ακόμη ένα πάσχον μέλος που εμφάνισε ΣΔ πριν τα 25 έτη.
- Ενδείξεις ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης με απουσία κέτωσης και ανιχνεύσιμο C-πεπτίδιο σε επίπεδα γλυκόζης >144mg/dl.
- Ισχυρό οικογενειακό ιστορικό με πάσχοντες σε τουλάχιστον 2 γενιές
- Αρνητικά αυτοαντισώματα νησιδίων κατά τη διάγνωση
- Γλυκοζουρία σε επίπεδα γλυκόζης <180mg/dl
- Μεγάλη ευαισθησία στις σουλφονουλουρίες
- Απουσία παχυσαρκίας, μελανίζουσας ακάνθωσης, αντίστασης στην ινσουλίνη με C-πεπτίδιο νηστείας εντός φυσιολογικών ορίων, ή εθνικότητα με χαμηλό επιπολασμό ΣΔ2, όπως π.χ. λευκοί Ευρωπαίοι.

Για μεταλλάξεις του HNF4α

- Όταν ο έλεγχος για το HNF1α είναι αρνητικός αλλά υπάρχει ισχυρή υποψία
- Σε βρέφη με ιστορικό νεογνικής υπογλυκαιμίας που ανταποκρίθηκαν στη διαζοξείδη και ισχυρό οικογενειακό ιστορικό διαβήτη.



Journal of Diabetes Investigation Volume 2 Issue 3 June 2011

Approach to genetic testing for neonatal diabetes. [†]UPD, uniparental isodisomy. [‡]If it is unclear if diabetes is permanent or transient, testing for both *KCNJ11*, the most common cause of permanent neonatal diabetes, and 6q24 chromosome abnormalities, the most common cause of transient neonatal diabetes, should be pursued. [§]Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) should be considered as a potential cause of syndromic neonatal diabetes in males when associated with immune dysregulation, enteropathy and autoimmune endocrinopathies. It additionally can cause antibody-positive neonatal diabetes.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

- ✓ Ο μονογονιδιακός διαβήτης είναι σπάνιος
- ✓ Σήμερα η μοριακή γενετική:
 - Αποκάλυψε ικανό αριθμό γονιδίων που ευθύνονται για τις μονογονιδιακές μορφές του διαβήτη
 - Βοήθησε στην κατανόηση των περίπλοκων μηχανισμών που λειτουργεί το β-κύτταρο
 - Παράλληλα με τη μελέτη του μονογονιδιακού διαβήτη ανοίγει νέους ορίζοντες για τον πολυγονιδιακό διαβήτη τύπου 2
- ✓ Ο μονογονιδιακός διαβήτης και ιδιαίτερα ο MODY να μην υποεκτιμάται γιατί η χρόνια υπεργλυκαιμία οδηγεί σε επιπλοκές
- ✓ Μην ξεχνάμε το καλό ιστορικό !!!



Ευχαριστώ για την προσοχή σας !