



Gençlerde Görülen Yetişkin Tip Diyabet: MODY

Prof. Dr. İlhan SATMAN

İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fak. İç Hast. AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. BD
TÜSEB, Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hast. Enst. (TÜHKE)

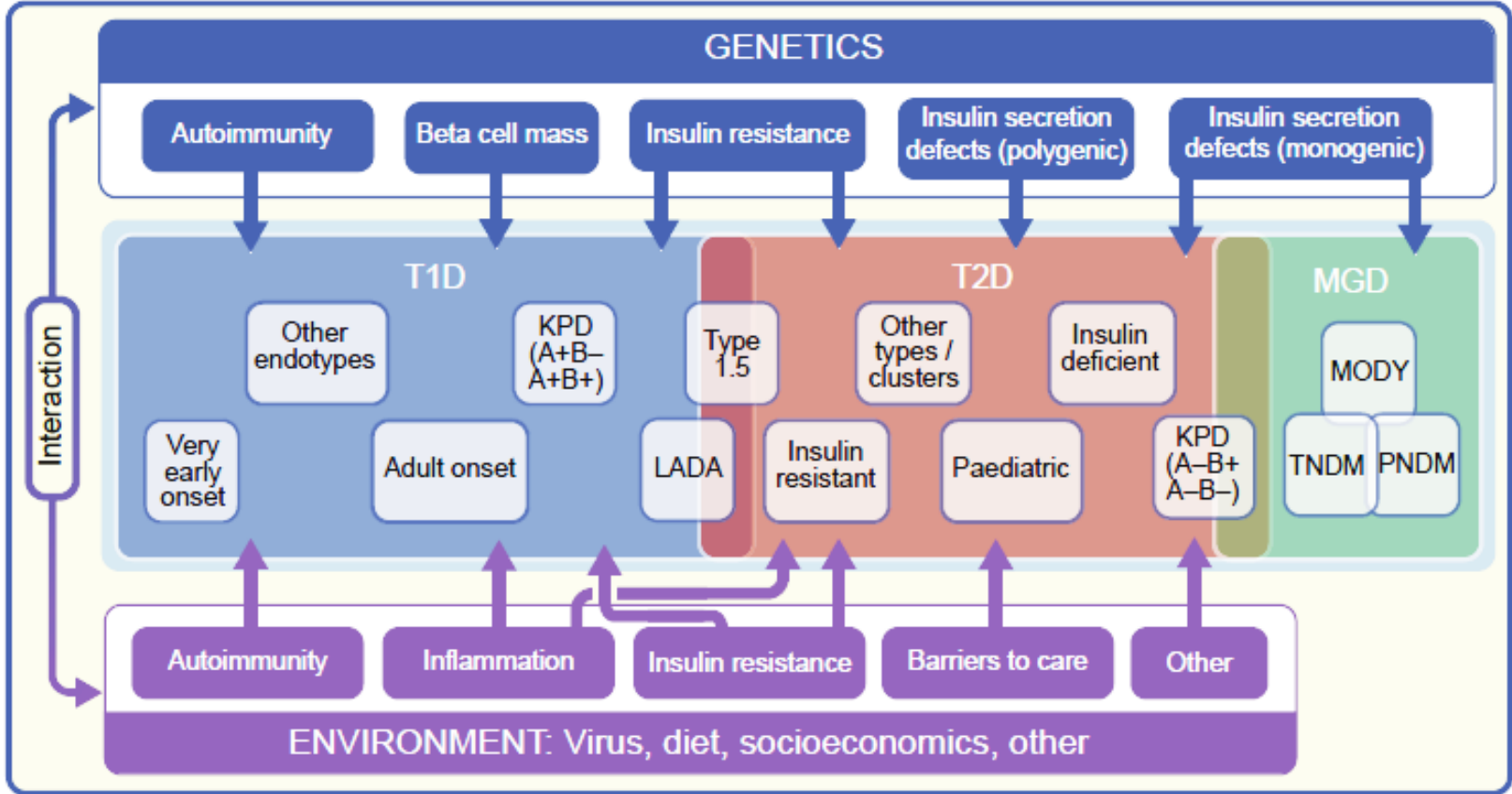
42. TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI KONGRESİ
19-23 Mayıs 2021 (Online Kongre)

Bu sunum kapsamında herhangi bir çıkar çatışması
durumum bulunmamaktadır.

Diyabet Sınıflaması

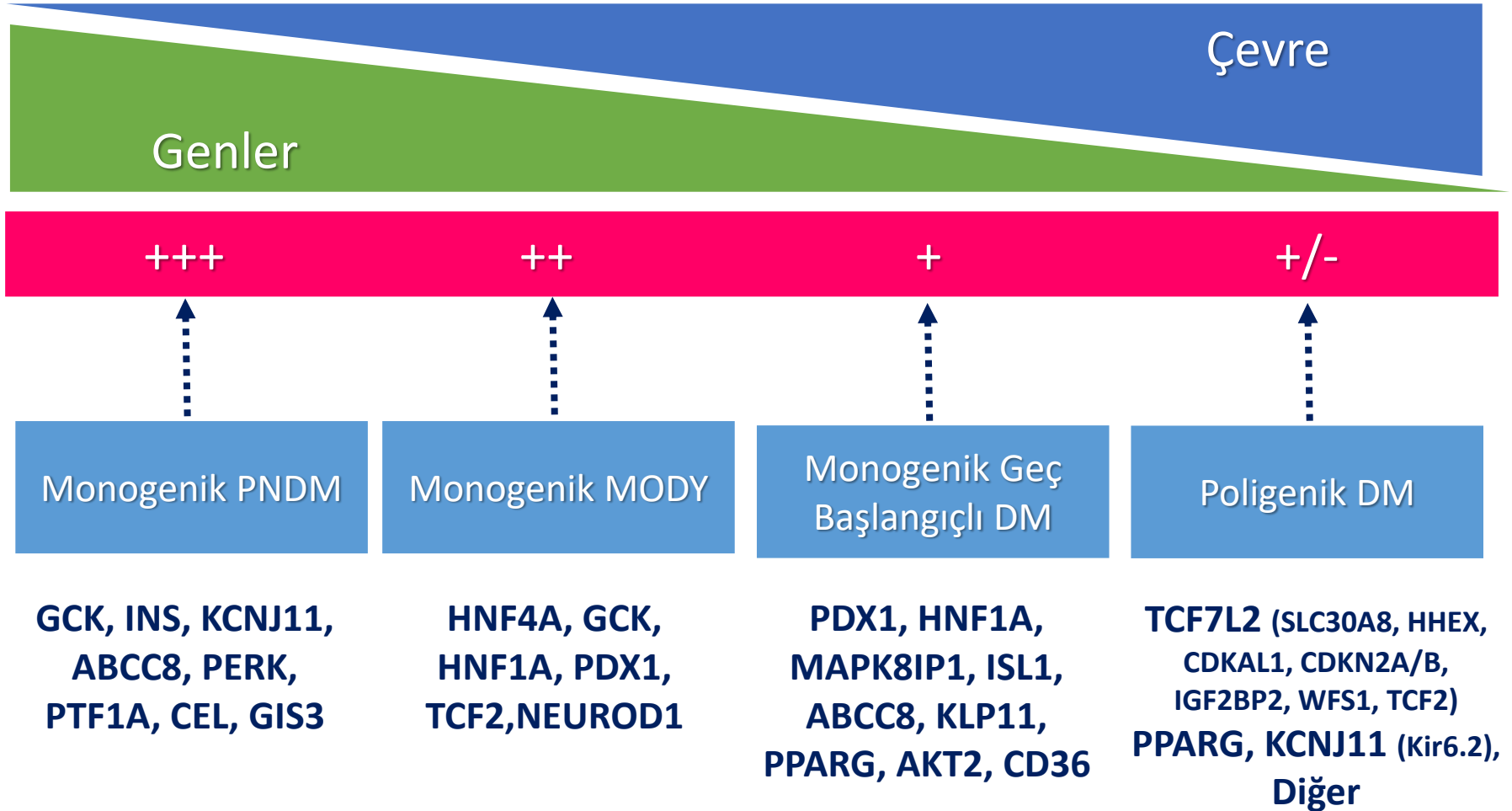
Diyabet Tipi	Tanımlama
Tip 1 Diyabet	Otoimmün β -hc yıkımı, genelde mutlak insülin eksikliği ile sonlanır.
Tip 2 Diyabet	Sıklıkla insülin direnci ile birlikte, ilerleyici insülin yetersizliği
Gestasyonel Diyabet	Gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde ilk kez ortaya çıkan diyabet
Ekzokrin Pankreas Hastalıkları	Pankreatit, kistik fibroz ve diğer pankreas hastalıkları
Kimyasallar veya İlaçlar ile Tetiklenen Diyabet	Glukokortikoidler, HIV/AIDS ilaçları, Organ transplantasyonunda kullanılan ilaçlar, İmmün checkpoint inhibitörleri ile tetiklenen diyabet
Monogenik Diyabetler	MODY, IPEX, sendromik diyabetler, lipodistrofiler, MIDD vb...

Diyabet Tipleri İçinde ve Arasında Heterojenite

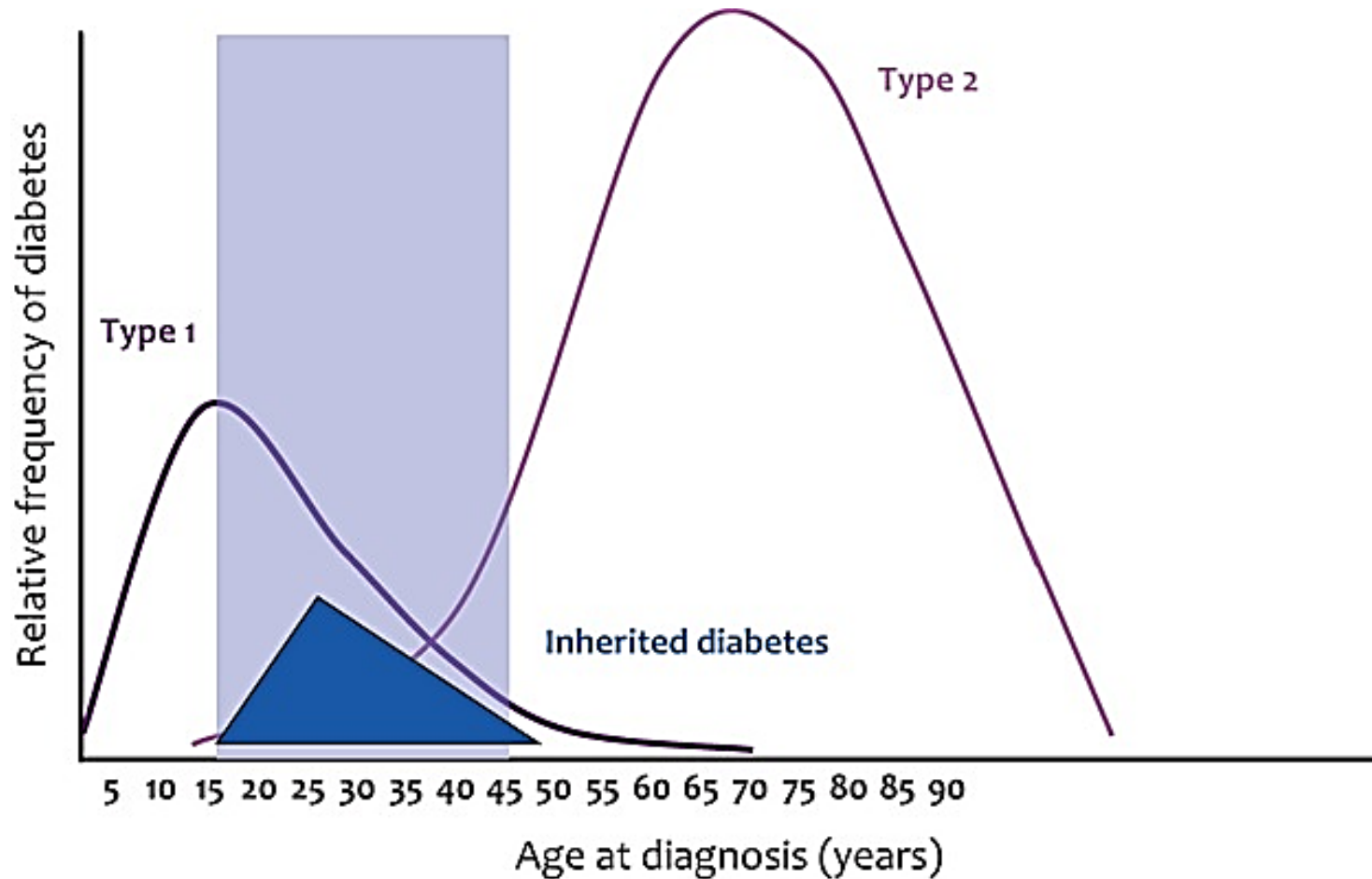


T1D: Tip 1 diyabet, T2D: Tip 2 diyabet, MGD: Monogenik diyabet, KPD: Ketoza yatkın diyabet, MODY: Gençlerde yetişkin başlangıçlı diyabet, LADA: Yetişkinde latent otoimmün diyabet, TNDM: Yenidoğanda geçici diyabet, PNDM: Yenidoğanda kalıcı diyabet, A: Adacık otoantikorları, B: Beta hücre fonksiyonu.

Genler ve Diyabet Fenotipleri

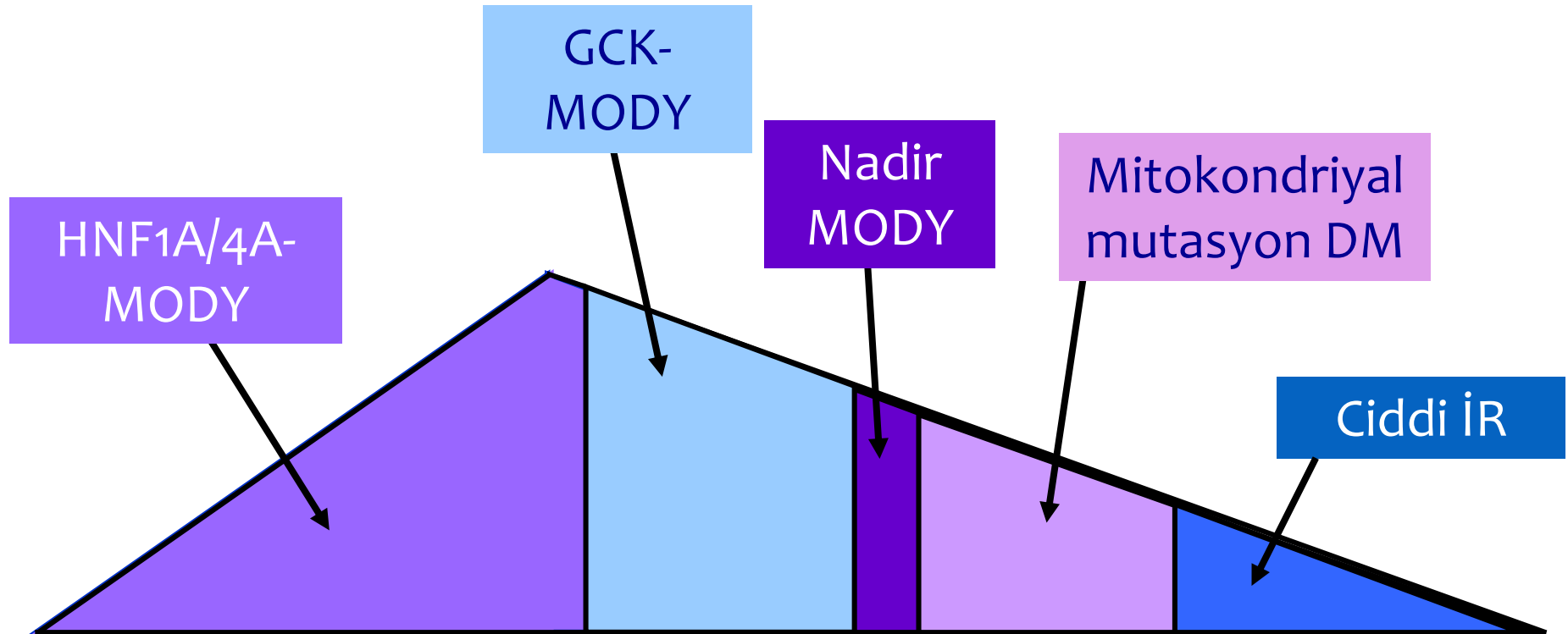


15-40 Yaş Grubunda Tanı Konulan Diyabetin Ayırıcı Tanısı*



*RD Lawrence Lecture 2012

Monogenik Kalıtılan Diyabet Formları

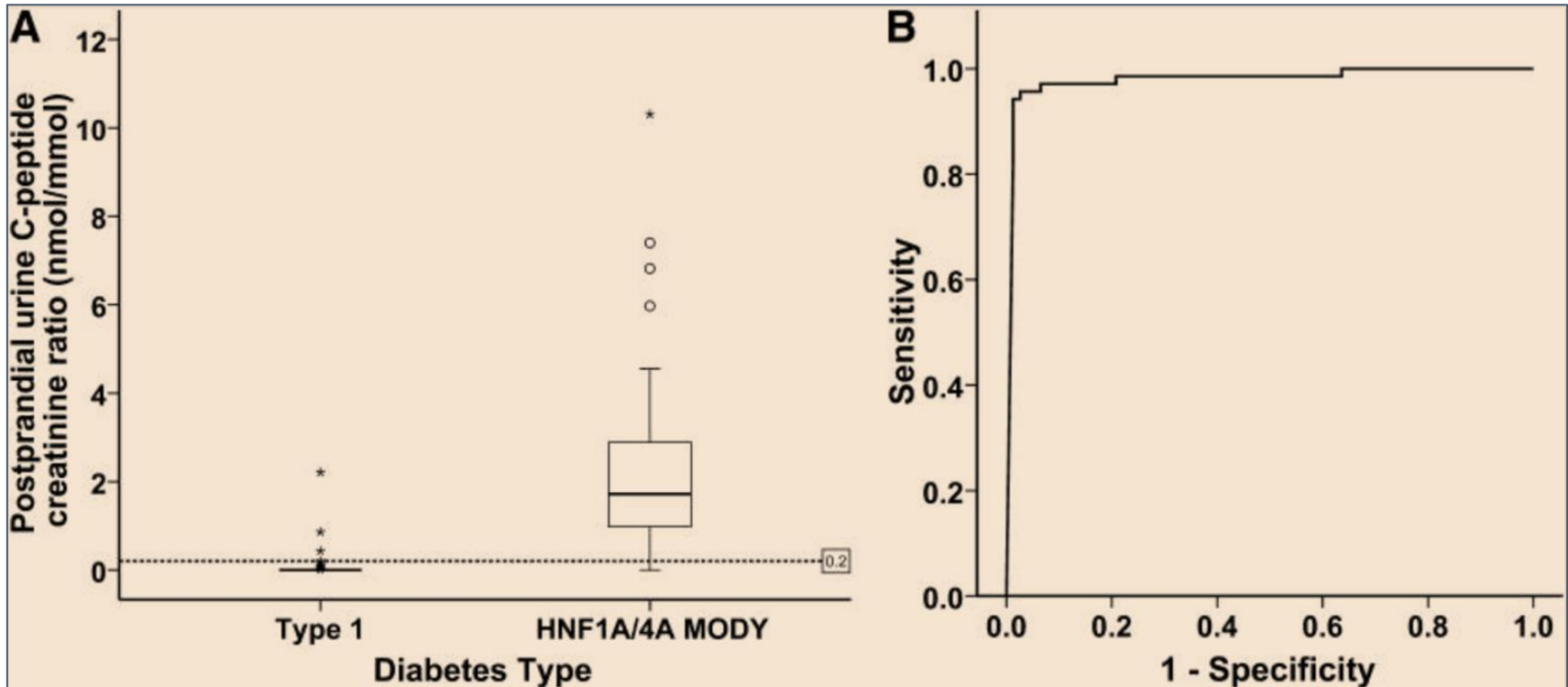


Gençlerde Görülen Yetişkin Tip Diyabet (Maturity Onset Diabetes of the Young: MODY)

- Tattersal & Fajans (1975) MODY tanı kriterlerini tanımlamışlardır.
- Ailede en az 1-2 (2-3) kişide 25 (45) yaşından önce tanı konulmuş diyabet
- Otozomal-dominant kalıtım patterni, vertikal geçişli benzer fenotipli. Hasta ile birlikte en az 2 (3) nesilde diyabet vardır. İndeks vakadan sonraki nesillerde diyabet daha küçük yaşlarda başlar (belki de farkındalık ve test olanaklarının artması). *de novo* mutasyonlar bildirilmiştir.
- Tanıdan itibaren ilk 5 yıl insülin gereksiniminin olmaması ya da az olması (<0.5 kg/IU/gün) veya hasta insülin kullansa bile C-peptid düzeyinin varlığı
- İnsülin düzeyleri genelde normal sınırlardadır. Hiperglisemi yüksek ise insülin düzeyleri azalır (primer defekt β -hc'de).
- Hastalar genelde fazla kilolu ya da obez değil
- MODY prevalansı T2DM <%5 (Avrupa'da tüm diyabetlilerin %1-2'si), 1/10.000, İtalya'da T1DM'li otoantikör (-) çocuklarda MODY prevalansı %6.3
- UK minimum prevalans 68-108/1 milyon, Norveç 63-84/1 milyon

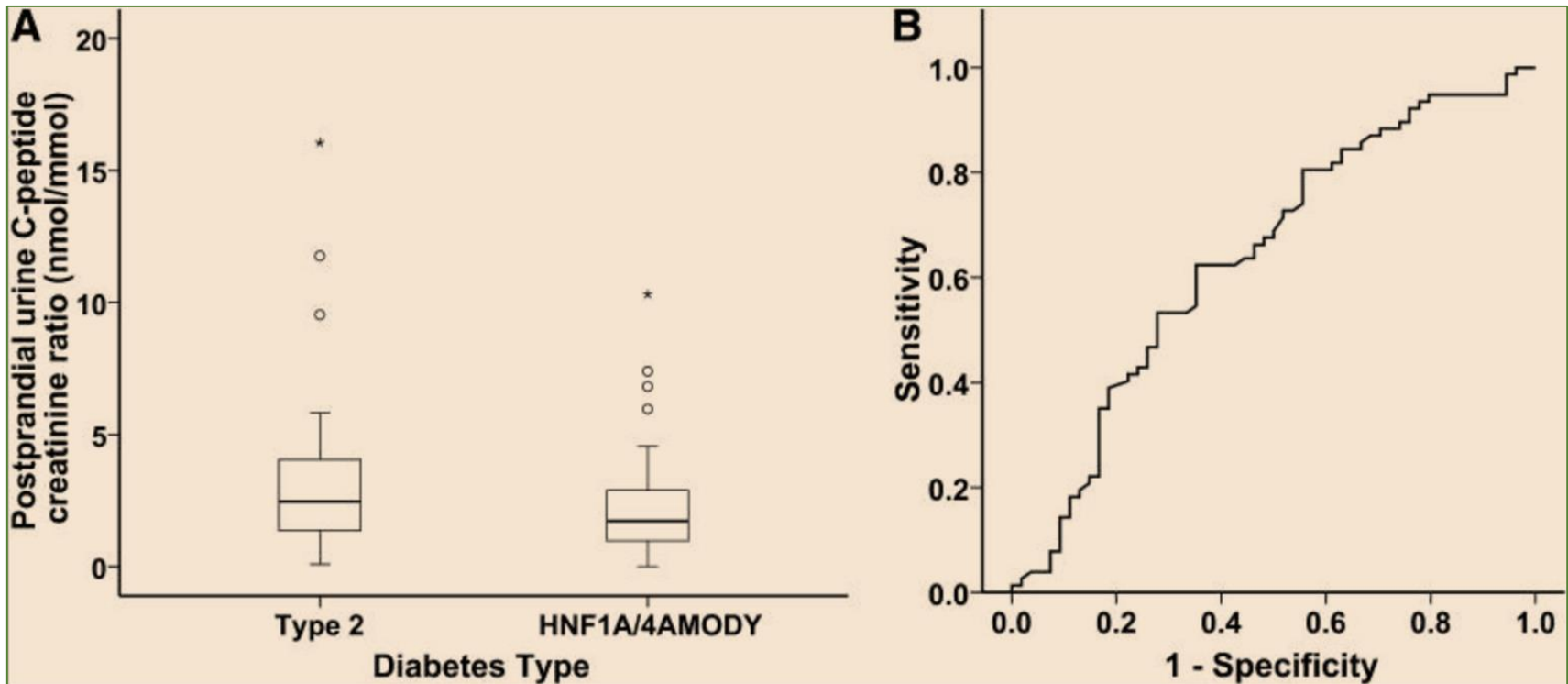
Vaxillaire M, Froguel P. Endocrine Reviews 2008;29(3):254–64; Nair VV, et al. Indian JEM. 2013;17(3):431-41; Rubio-Cabezas O, et al. ISPAD Clin Pract Guidelines for MODY 2014. Pediatr Diabetes 2014;15(Suppl.2):47-64; Fajans SS, Bell GI. Diabetes Care. 2011;34(8):1878-82; Riddle MC, et al. Diabetes Care 2020;43:3117–28.

MODY HNF1-A/HNF4-A Olgularının T1DM ile Ayırıcı Tanısı: Postprandiyal Üriner C-peptid/Kreatinin Oranı



Box plot and ROC curve to identify HNF1A/4A MODY from type 1 diabetes. A: Box plot to show the UCPCR in HNF1A/4A MODY ($n = 77$) and type 1 diabetes ($n = 69$). Dotted line indicates a UCPCR cutoff of 0.2 nmol/mmol. Circles, outliers; stars, extreme outliers. B: The ROC curve identified a cutoff UCPCR ≥ 0.2 nmol/mmol for discriminating HNF1A/4A MODY from type 1 diabetes (AUC 0.98) with 97% sensitivity and 96% specificity.

MODY HNF1-A/HNF4-A Olgularının T2DM ile Ayırıcı Tanısı: Postprandiyal Üriner C-peptid/Kreatinin Oranı

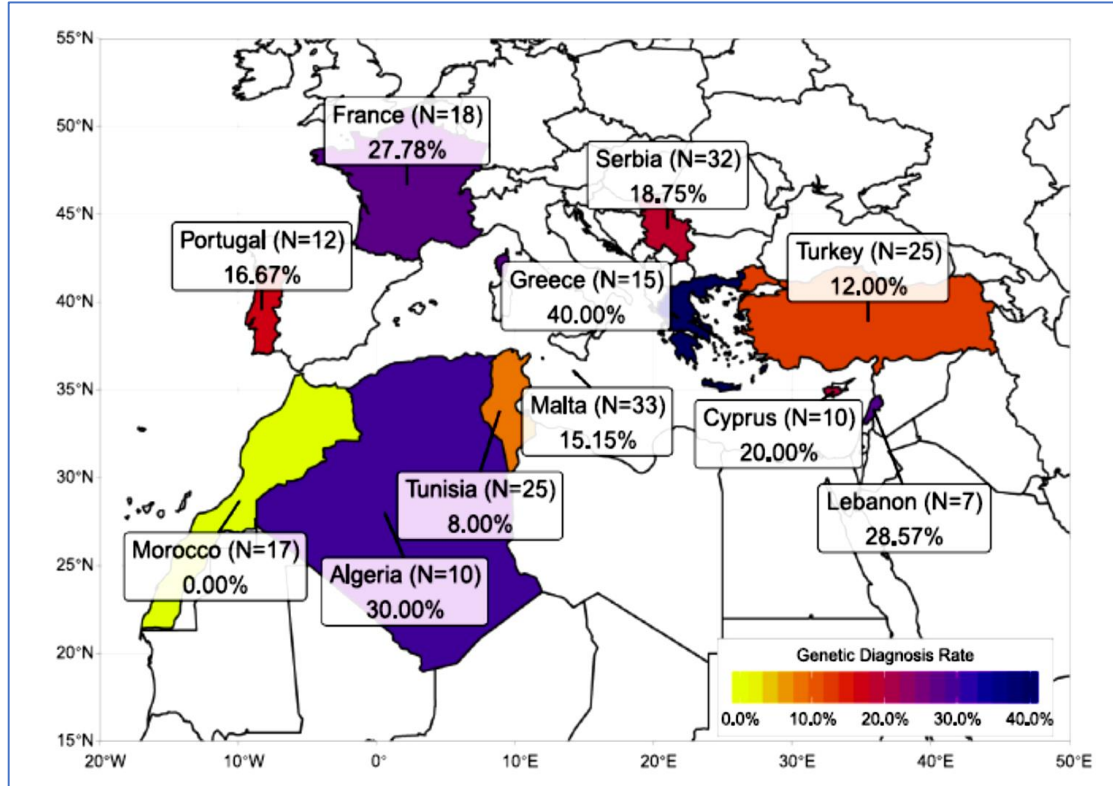


Box plot and ROC curve to identify HNF1A/4A MODY from type 2 diabetes. A: Box plot to show the UCPCR in HNF1A/4A MODY ($n = 77$) and type 2 diabetes ($n = 54$). Circles, outliers; stars, extreme outliers. B: The ROC curve indicates that UCPCR was not able to easily discriminate HNF1A/4A MODY from type 2 diabetes (AUC 0.64).

MODY

- 14 tipi tanımlanmıştır. MODY2 (GCK), vakaların %10-60'ını oluşturur (Fransa ve İtalya'da en yaygın form, UK %30)
- Avrupa'da MODY3 (HNF1A), vakaların %20-65'i (UK %50, en yaygın form); Fransa'da %39, Arjantin'de %10, Hindistan'da %9, Brezilya ve Japonya'da nadir.
- Toplumlarda MODY2 ve MODY3 prevalans farklılıkları, muhtemelen çeşitli tespit yolları ile ilişkilidir (beyana dayalı diyabet veya ailede anket yoluyla yeni hiperglisemi teşhisi; polikliniklerden sevk) ve MODY prevalansındaki gerçek farkı yansıtmamaktadır.
- Fransa'da MODY3 vakalarının %40'ında diyabet başlangıç yaşı >25, %50 sinde 3 nesilde diyabet var, %28'inde BKİ >25 kg/m², %45'inde 20 yıl içinde insülin tedavisi başlanmış. İrlanda kohortu da benzer özelliklere sahiptir.
- KCNJ11, ABBC8, INS mutasyonlarına bağlı vakaların her biri tüm MODY <%1'inden sorumludur.
- İngiltere'de MODY vakalarının %80'i yanlış olarak T1DM veya T2DM olarak tanısı almaktadır.
- T1DM vakalarının %10'unun ve T2DM vakalarının %5'inin MODY olduğu sanılmaktadır.

Akdeniz Ülkelerinde Monogenik Diyabet (MODY-MGSD Study Group)



- Şubat 2017 - Mart 2018 arası,
- 11 ülkeden 237 hasta
- Kriterler:
 1. DM başlanıç yaşı ≤ 40 olan ve insülin tedavisi gerektirmeyen veya düşük doz insülin kullanan,
 2. Tanıda nonobez, $BKİ \leq 30 \text{ kg/m}^2$ olan,
 3. Ailede otozomal-dominant DM
 4. Atipik monojenik DM (normal $BKİ$ ile <45 yaş öncesi DM başlangıcı ve
 5. T2DM ile uyuşmayan ailede DM

GCK: %37.5

HNF1A: %27.5

ABCC8: %12.5

HNF4A: %7.5

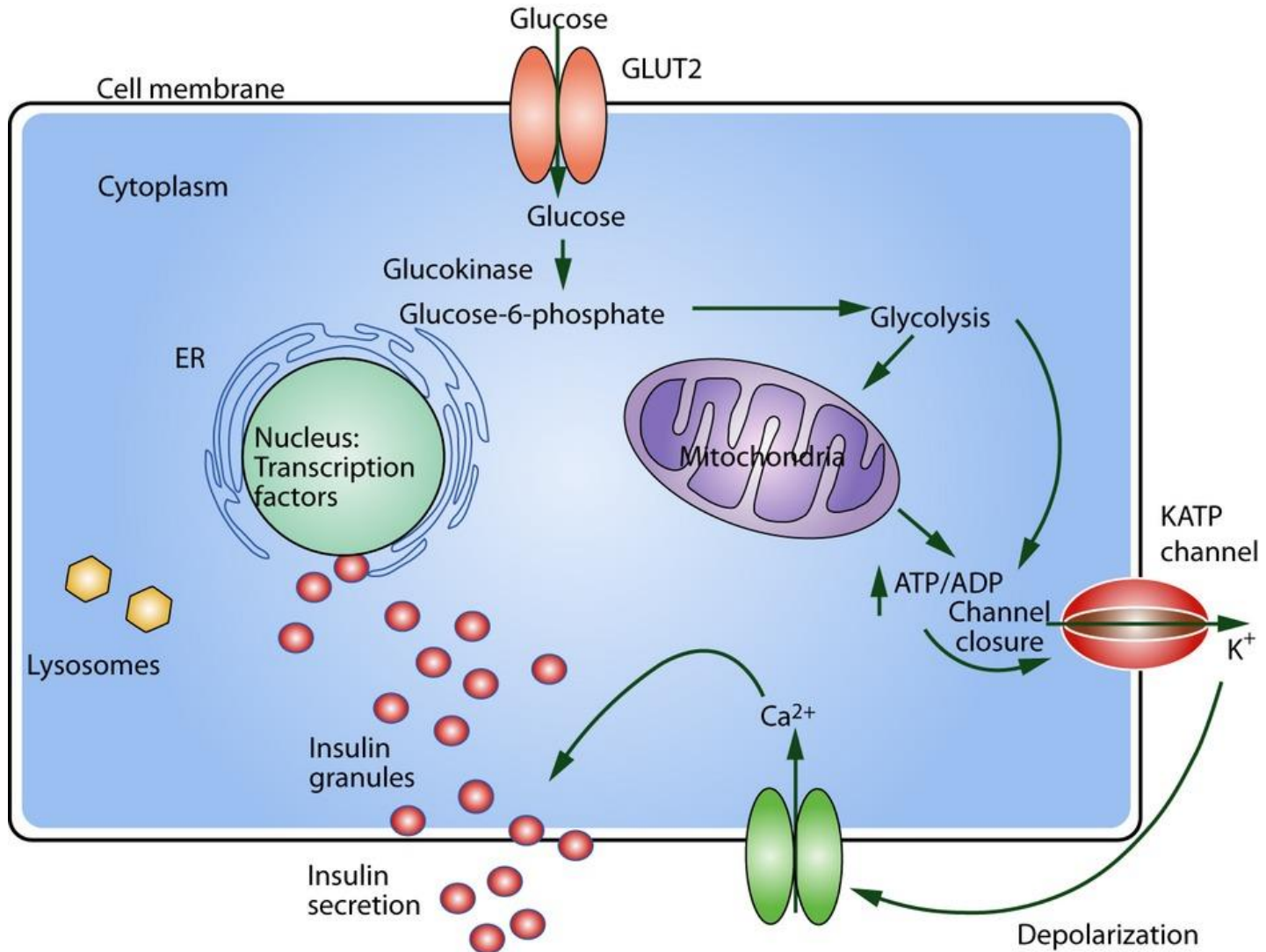
Diğerleri:

CEL, HNF1B,

KCNJ11, PAX4,

PDX1, WFS1

Monogenic Diabetes Formlarında β -hc Defektleri



MODY Tipi	Krom./ Gen	Tanımı	Yer/Fonksiyon/Kalıtım	Başlangıç Yaşı/Fenotip/Sıklık/Tedavi
MODY1	20q13.12, HNF4A	β -hc transkr. faktör	Çekirdek/HNF1A regülas, otozomal dominant	Adolesan, genç erişkin/Progres insülin sekr defekti, SU duyarlı, İns, GLP-1RA/ makrozomi, neonatal hipogl/%30-70
MODY2	7p13-p15, GCK	Gluko-kinaz enzim, glukoz sensör	B-hc, Kc, mitokondri zarı/Glikolitik G-6-P'ye dönüş kataliz, otozomal dominant/(yenidoğan formu o. resesif)	Doğumdan itib/Stabil hf hipergl. Asemt/OGTT/GDM/ Tedavi gerekmez/Düşük doğum kilosu/kompl nadir/ %30-70
MODY3	12q24.31, HNF1A	β -hc transkr. faktör	Kc hc, çekirdek/Kc özgü gen ekspres, otozomal-dominant	Adolesan, genç erişkin/Progres insülin sekr defekti, glikozüri (azalmış SGLT2 ekspres)/%5-10/SU veya GLIN duyarlı, GLP-1RA, DPP-4inh, insülin
MODY4	13q12 – PDX1 (IPF1)	Pankr, β -hc transkr. faktör	Çekirdek/Pankr gelişimi, otozomal resesif (o.domin)	Genç erişkin/Çok nadir/Hafif DM, Rp/ekzokrin pankreas yetm/OAD-SU, DPP-4inh, İnsülin
MODY5	17enq21.3, HNF1B (TCF2)	β -hc transkr. faktör	Çekirdek/HNF1A regülas, otozomal dominant (nadir spontan <i>de novo</i>)	Adolesan, %5-10/Progres DM, /kistik renal hast (RCAD), GÜ anomali, pankr atrofi, ekzokr disfonks, hiperüri/İnsülin
MODY6	2q31.3, NEURO-D1	β -hc transkr. faktör	Çekirdek/Pankr gelişimi, insülin ekspres, otozomal resesif (nadir o.domin)	Genç erişkin/Çok nadir, obezite ile ilişkili/Mikrovas kompl/Nöropsikiyatrik bozukluk/SU, İnsülin, AGİ, DPP-4inh

MODY Tipi	Krom./Gen	Tanımı	Yer/Fonksiyon/Kalıtım	Başlangıç Yaşı/ Fenotip/Sıklık/Tedavi
MODY7	2p25.1, KLF11	Zink finger transkr. faktör	Çekirdek/Hc büyüme/ Apoptoz inhib/otozomal dominant	Genç erişkin/Pankr atrofi, ekzokr dsfonks/ Çok nadir/OAD-insülin
MODY8	9q34.13, CEL	Karboksi ester lipaz enzim	VTNR delesyonu, Pankr, GİS ve süt/Kolest, yağda eriyen vit. hidroliz/emilim	Ekzokrin pankreas disfonks./Genç erişkin/Çok nadir/OAD- SU, İnsülin
MODY9	7q32.1, PAX4	Transkr. faktör	Endoderm kaynaklı enedkrin pankreas diferans. Çekirdek/ Adacık gelişimi	Genç erişkin/Çok nadir/KPD/Nfp/ESRD/OAD -insülin
MODY10	11p15.5, INS	İnsülin üretimi ve insülin etkisi	İns reseptöre bağlanır/Hc glukoz alımı, insülin üretimi ve etkisi, otozomal dominant (neonatal o. resesif/ <i>de novo</i>)	İlk 6 ay/Genç erişkin/GDM Nadir/<%1/OAD-SU, düşük doz insülin/Rp, Nrp, Nfp, DKA, Obezite, PKOS
MODY11	8p23.1, BLK	Tirozin kinaz enzim	Hc zarı/Hc gelişimi, değişimi, otozomal-dominant	Genç erişkin/Çok nadir, obezite ile ilişkili/OAD- insülin

MODY Tipi	Krom/Gen	Tanımı	Yer/Fonksiyon/Kalıtım	Başl. Yaşı/Fenotip/Sıklık/ Tedavi
MODY12	11p5.1, ABCC8	β -hc K-ATP SUR	ATP-sensitif K kanalının kapanması β -hc membran depolarizasyonu, Ca influksu ve insülin sekresyon granüllerinin β -hc membranına füzyonu,	Nadir/<%1/Mikrovaskkompl, HT, Dislipid/Yüksek doz SU+Met, SU+SGLT2inh, İnsülin
MODY13	11p15.1, KCNJ11	β -hc K-ATP Kir6.2	otozomal dominant (neonatal o. resesif/ <i>de novo</i>)	Nadir/ <%1, ilk 6 ayda yüksek doz SU, 2. aşamada SGLT2inh, insülin /kompl. yok.
MODY14	3p14.3, APPL1	Adaptör protein, fosfotirozin interaksiyon, PH domain ve lösün zipper içeren 1	insülin-sinyal yolağında AKT'ye bağlanan protein, otozomal dominant	Çocuk ve yetişkin DM/ Kompl. yok/Diyet, OAD-SU, İnsülin
WSF1	Wolframin	ER fonksiyonu	DIDMOAD, mültidispliner yaklaşım, otozomal resesif	Tedavide mültidispliner yaklaşım, DM: İnsülin
Yeni MODY?	RFX6, NK6-1, 6q24 imprinted locus β -hc transkr. faktör			Düşük penetrans

Tallapragada, et al. Front Genet 2015;6:251; Gardner, Diab Met Syndr Obes Target Ther 2012:5101; Owen, Diabet Med 2013;30:230; Nair VV, et al. Indian JCEM 2013;17:430; Aarthy A, et al. J Diab Compl. 2021;35:107640; Broome DT, et al. 2021;106(1):237-50; Riddle MC, et al. Diabetes Care 2020;43:3117–28.

MODY Biyobelirteçleri

- C-peptid¹, hsCRP¹
- Fukolizasyon¹
- Metabolik profil çalışması
- Apolipoprotein M (ApoM)¹, ApoA1, ApoA2⁷
- HDL-kolesterol^{7,8}
- Üriner glukoz belirteçleri (1,5-anhidroglusitol)²
- Sistatin C³, Serum/üriner amino asitler⁴⁻⁵
- Kompleman proteinleri (C5, C8)⁶
- Transtiretin (TTR)⁶
- Fibrinojen⁷
- Trigliserid, LDL-kolesterol⁸
- 1,5-Anhidroglusitol (1,5-AG)⁹
- MicroRNA (miR-292-3p, miR-103, and miR-224)¹⁰

¹McDonald, et al. Clin Care Acta. 2012; ²Pal, et al. Diabetes Care. 2009; ³Nowak et al. Acta Diabetol. 2012; ⁴Bingham, et al. Diabetes. 2001; ⁵Stride et al. Diabet Med. 2004; ⁶Karlsson et al. Diabet Med. 2008; ⁷Ohki T, et al. J Diabetes Invest. 2014;

⁸Fajans SS, Bell GI. Diabetes Care. 2011; ⁹Szopa M, et al. Endocrine. 2019; ¹⁰Firdous P, et al. Front. Endocrinol. 2018.

HNF4A (MODY1)

- 20q, hepatosit nükleer faktör 4 α (HNF4A) veya transkripsiyon faktörü (nükleer reseptör)
- Primer defekt pankreas ve diğer organlarda. İlerleyici insülin sekresyon defekti vardır.
- GCK (MODY2) ve HNF1A (MODY3) mutasyonlarına göre MODY'nin daha nadir görülen formudur.
- Diyabet adolesan ve genç yetişkin yaşlarda başlar.
- Kliniği HNF1A (MODY3) mutasyonuna benzer.
- Obez vakalar bildirilmiştir.
- MODY'ler içindeki prevalansı <%5 (UK %10). Klinik MODY düşünülüp HNF1A mutasyonu negatif kişilerin %30'unda HNF4A mutasyonu bulunmuştur.
- SU'ya duyarlı, 2. aşamada GLP-1RA ve insülin kullanılabilir.
- HNF4A steroid/tiroid hormon reseptör süper ailesine dahildir.

HNF4A (MODY1)

- HNF4A, HNF1A'nın embriyonik endoderm, karaciğer ve pankreas hücrelerinde ekspresyonunu kontrol eder.
- HNF1B ve IPF1, pankreasta HNF4A'yı regüle eder. β -hc diferansiyasyonunu etkiler.
- HNF4A mutasyonu taşıyıcılarında yapılan çalışmalarda neonatal hipoglisemi ve makrozomi ile ilişkilendirilmiş
- *In utero* ve neonatal hiperinsülinemi, daha sonraki yıllarda insülin sekresyonunun azalması ile birlikte diyabet ortaya çıkar.
- HDL-kolesterol, trigliserid ve ApoA1, ApoA2, ApoM ve 1,5-AG düşük; LDL-kolesterol yüksektir.

GCK (MODY2)

- 7p, glukokinaz (GCK: heksokinaz IV), β -hc glukoz sensörüdür. Hc. içinde glukoz molekülünü fosforile eder.
- Primer defekt pankreas ve karaciğerde
- Mutant GCK proteinlerinin bozulmuş ve pankreas β -hc'de glikolitik akış azalmıştır. Glikolizde ilk hız sınırlayıcı enzim.
- *in vivo* çalışmalarda insülin sekresyonunu tetikleyen kan glukoz eşiği artmış, glukozla indüklenen insülin sekresyonunun doz-yanıt eğrisi sağa kaymıştır; glukoz algılama kusuru olduğu düşünülmektedir.
- Diyabet ilk çocukluk yaşlarında başlar. Stabil açlık hiperglisemisi (100-145 mg/dL) ile seyreden hafif diyabet formu görülür. Asemptomatik hiperglisemi tesadüfen fark edilir.
- Toklukta glukoz çok yükselmez (<60 mg/dL). HbA1c çok yüksek ($\leq 7.5-8$) değildir.
- Obez vakalar bildirilmiştir.

GCK (MODY2)

- Karaciğerde azalmış glikojen sentezi ve glukoneogenez artışı ile PP hiperglisemi de görülebilir.
- Vakaların %50'sinden azında diyabet aşikar hale gelebilir. Genelde diyetle cevap verir, gebelik dışında tedaviye gerek yoktur.
- Diyabet komplikasyonları (Rp, proteinüri) ve makrovasküler kompl. nadirdir (nadiren KAH prevalansı yüksek aileler bildirilmiştir).
- Gebelik diyabeti (GDM'lerin %2-6'sı) ise annede açlık hiperglisemisi görülür. Annenin hiperglisemisi mutasyon taşımayan fetusta insülin sekresyonunu yükselterek doğum tartısını artırır. Fetusta GCK mutasyonu olursa doğum tartısı azalır. Hem anne hem fetüs mutasyon taşırsa bebek doğum tartısı normal olarak doğar.
- GCK-MODY vakalarında HDL-kolesterol düşüktür.

HNF1A (MODY3)

- 12q, hepatosit nükleer faktör 1 α (HNF1A), transkripsiyon faktörü (homeo domain)
- Primer defekt pankreas, böbrekler ve diğer dokular (karaciğer ve barsaklar)
- HNF1A mutasyonunun penetransı çok yüksektir. Diyabet vakaların %63'ünde <25 yaş, %79'unda <35 yaş ve %96'sında <55 yaşında başlar.
- Diyabet 10 yaşından sonra (10-40 yaş arasında) görülür. Önce glukoz ile indüklenmiş insülin sekresyonu azalır, ilerleyici insülin sekresyon defekti
- HNF1A, HNF4A'nın embriyonik pankreas ve kısmen intestinal hc'de ekspresyonunu kontrol eder.
- Bir çalışmada %25 vakada IA2-Ab pozitif bulunmuştur.
- CRP geni promoter bölgesinde HNF1A geninin bağlanma bölgesi mevcuttur. hsCRP serum seviyesi düşüktür. HNF1A mutasyonuna bağlı MODY3'de hsCRP <0.3 ng/mL olması; GCK, HNF4A ve HNF1B mutant DM'ler ile T1DM ve T2DM'den ayırır (hsCRP <0.75 ng/mL olması T2DM'den %79 sensitivite ve %70 spesifisite ile ayırır).

HNF1A (MODY3)

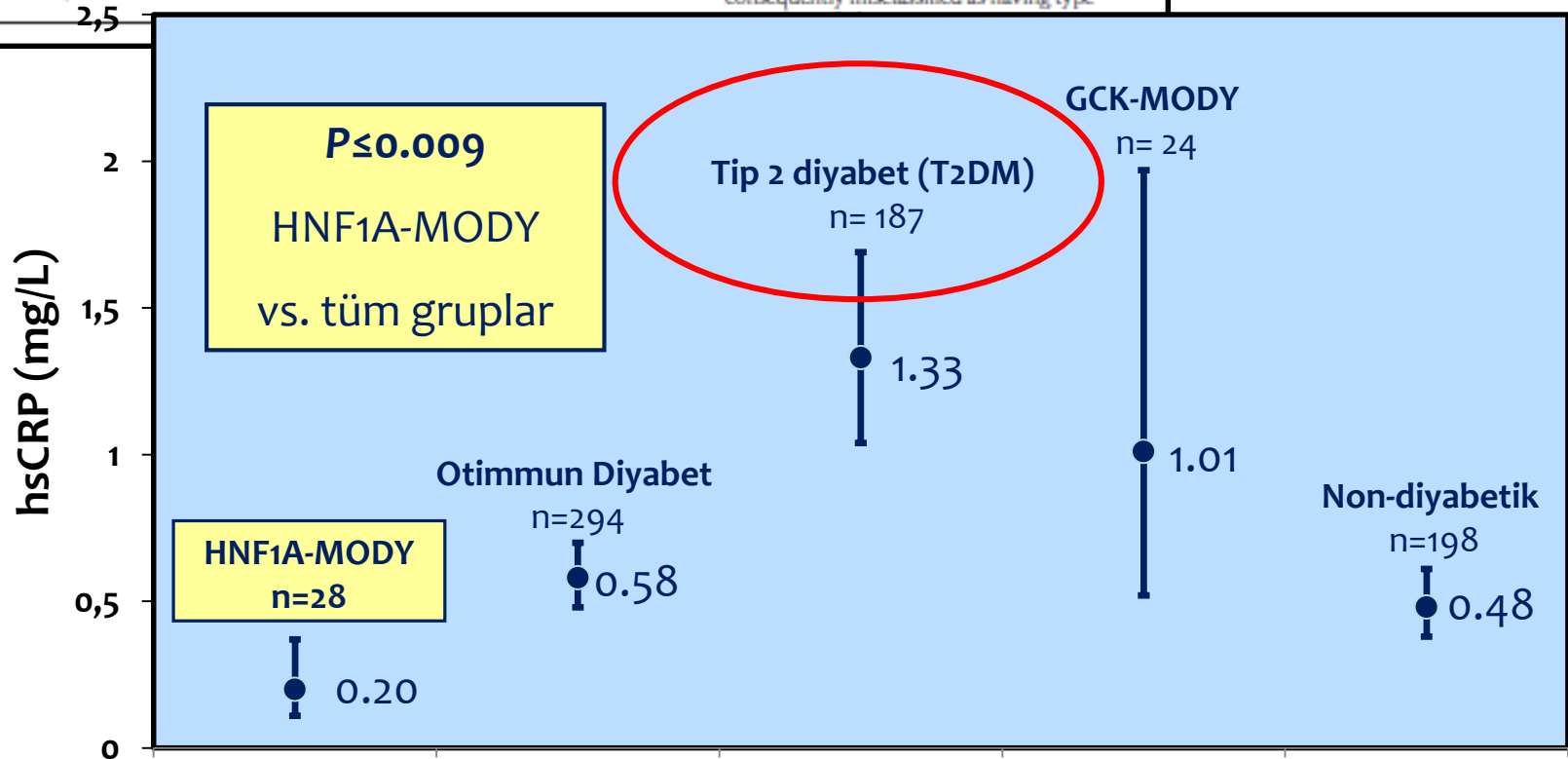
- GCK-MODY'ye göre daha ciddi bir diyabet formudur. Kliniği HNF4A (MODY1) ile benzerdir. HNF1A, aynı zamanda tübülüslerde de ifade edildiği için glukoz eşiği düşer, proksimal tübülüste SGLT2 ekspresyonu azalır ve renal tübüler disfonksiyon sonucu renal glukozüri görülür.
- β -hc'de glikolitik akış defektlidir, INS gen transkripsiyonu bozulur, GLUT2 ve L-tipi PK ekspresyonu azalır, β -hc apoptozu artar. OGTT'de 2.stPG veya PPG çok yükselir (>80 mg/dL).
- İncretin etkisi azalmıştır. OGTT'ye uygunsuz glukagon yanıtı vardır.
- Düşük doz SU (Gliklazid) ve Glinid (Nateglinid)'lere duyarlıdır. Özellikle daha ileri (genç yetişkin) yaşta diyabet başlayan vakalarda insülin tedavisi gereksinimi yüksektir.
- DPP4inh (Sitagliptin), GLP-1RA (Liraglutid) ve TZD (Rosiglitazon) kullanılmış
- Mikro (Rp, Nrp, Nfp) ve makrovasküler komplikasyonları T1DM ve T2DM'ye benzer şekilde görülebilir. KVH sıklığı ve mortalitesi artmıştır.
- HDL-kolesterol yüksektir. Bununla beraber KAH riski yüksektir.

Assessment of High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels as Diagnostic Discriminator of Maturity-Onset Diabetes of the Young Due to *HNF1A* Mutations

KATHARINE R. OWEN, MD^{1,2}
GAYA THANABALASINGHAM, BM, BCH^{1,2}
TIMOTHY J. JAMES, PhD³
FREDRIK KARPE, PhD^{1,2}

ANDREW J. FARMER, DM^{2,4}
MARK I. MCCARTHY, MD^{1,2,3}
ANNA L. GLOYN, DPHIL^{1,2}

clinical value of an accurate molecular diagnosis, many individuals with *HNF1A*-MODY are never tested and are consequently misclassified as having type



High-Sensitivity CRP Discriminates HNF1A-MODY From Other Subtypes of Diabetes

TIM J. McDONALD, MSc^{1,2}
BEVERLEY M. SHIELDS, PhD¹
JANE LAWRY, BSc²
KATHARINE R. OWEN, MD^{3,4}

ANNA L. GLOYN, DPhil^{3,4}
SIÂN ELLARD, PhD^{1,5}
ANDREW T. HATTERSLEY, DM¹

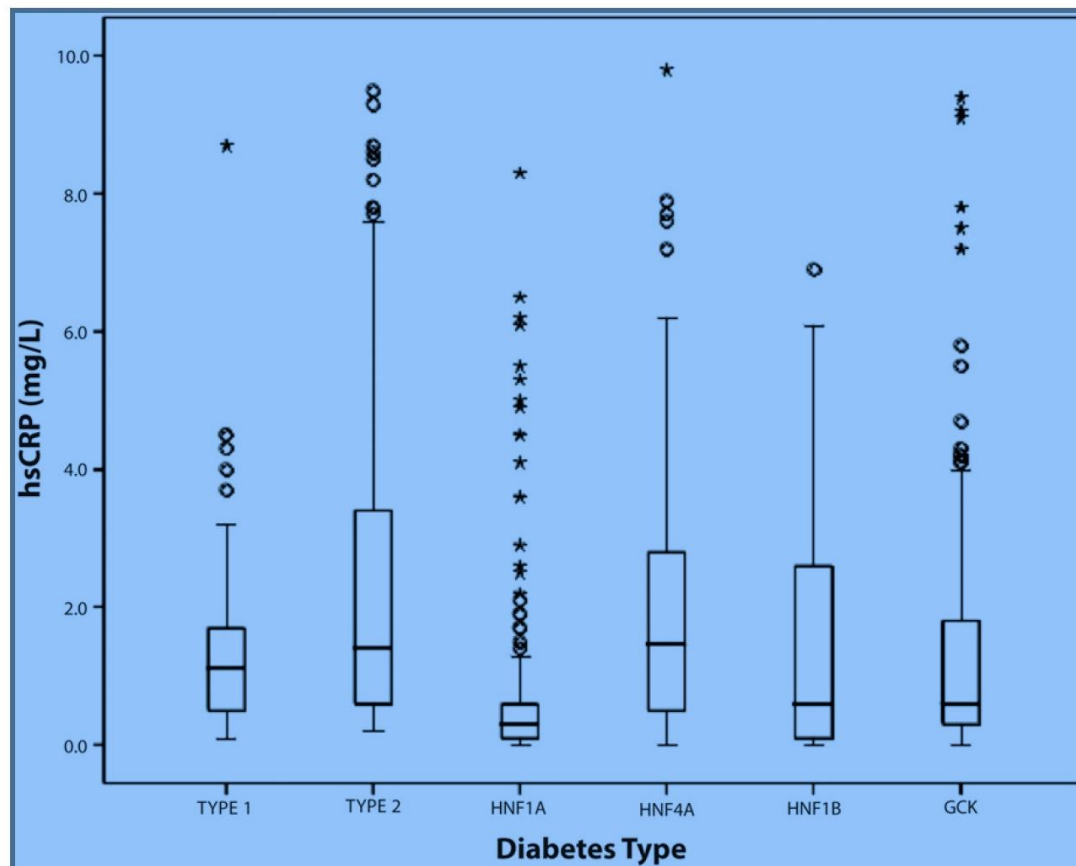
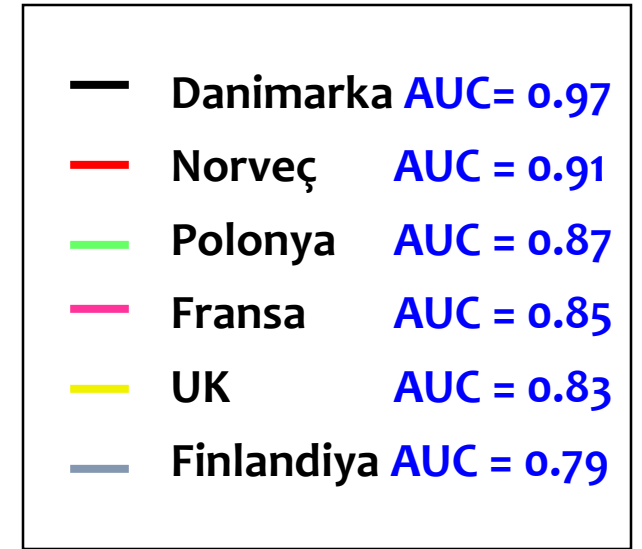
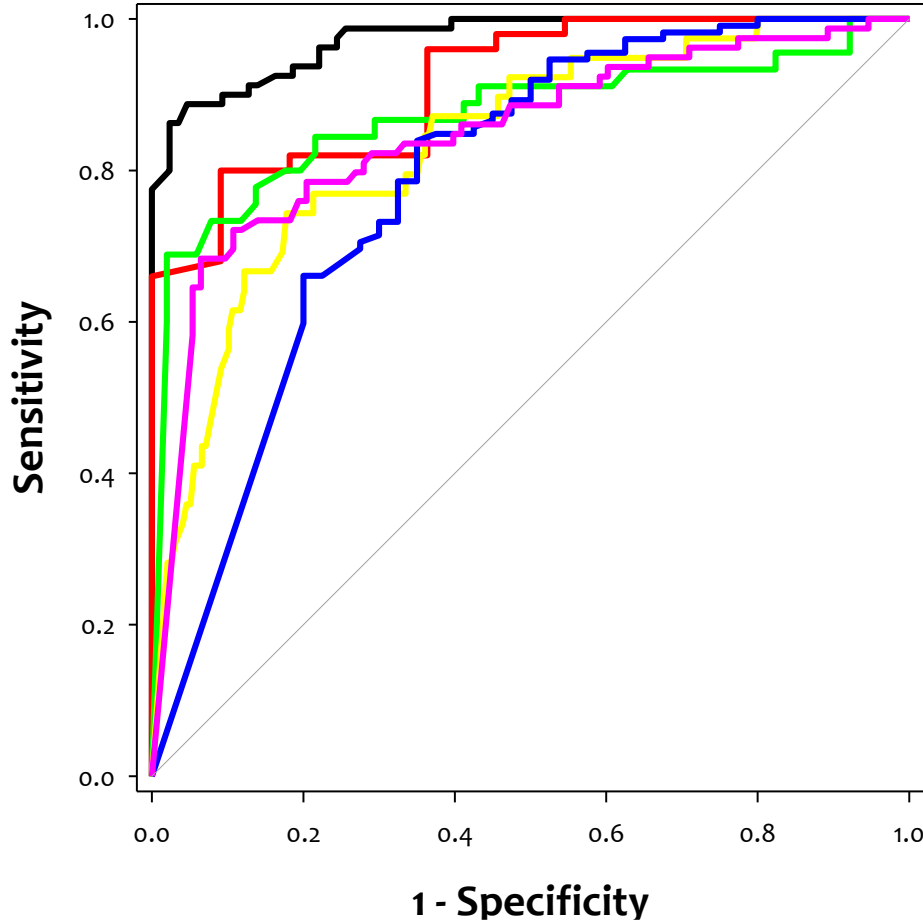


Figure 1—Boxplot to show serum hs-CRP in type 1 diabetes ($n = 53$), type 2 diabetes ($n = 157$), HNF1A-MODY ($n = 220$), HNF4A-MODY ($n = 54$), HNF1B-MODY ($n = 21$), and GCK-MODY ($n = 245$). Box, median and IQR; whiskers, data range. O, outliers ($>1.5 \times$ IQR); ★, extreme values ($>3 \times$ IQR). The data exclude all subjects with hs-CRP levels >10 mg/L.

hsCRP Düzeyleri HNF1A-MODY Olgularını, Genç-erişkin T2DM Olgularından Ayırır



*hsCRP>10 mg/L olanlar hariç

HNF1A-MODY'yi, T2DM'den (tanıda yaş ≤ 45) Ayırmada Testin Sensitivite ve Spesifitesi

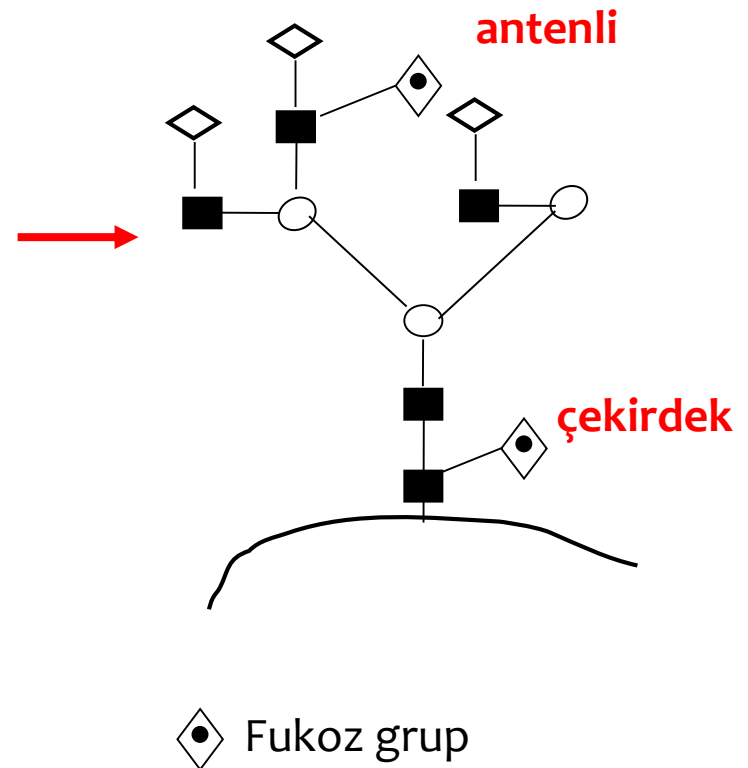
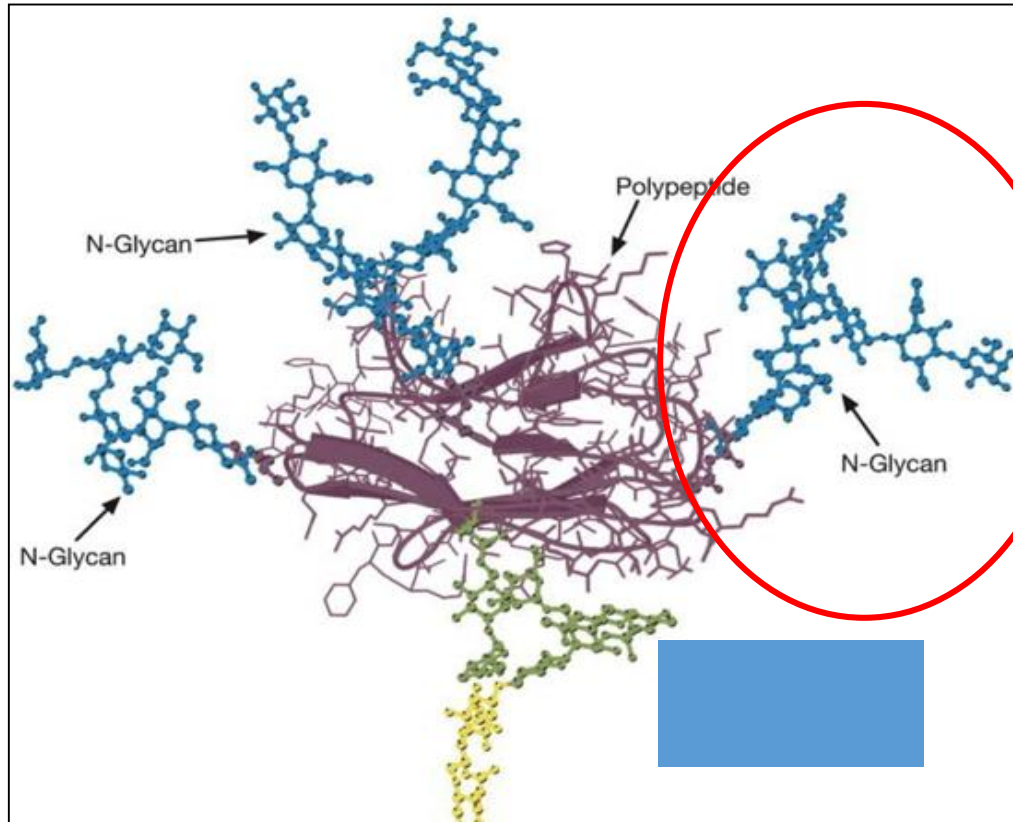
Kullanılan kriter	Sensitivite	Spesifisite
hsCRP ≤ 0.25 mg/L	%83	%86
Diyabet tanısında yaş ≤ 25 veya hsCRP ≤ 0.25 mg/L	%94	%81

Genomics Meets Glycomics—The First GWAS Study of Human N-Glycome Identifies HNF1 α as a Master Regulator of Plasma Protein Fucosylation

Gordan Lauc^{1,2*}, Abdelkader Essafi^{3*}, Jennifer E. Huffman^{3*}, Caroline Hayward^{3*}, Ana Knežević², Jayesh J. Kattla^{4,5}, Ozren Polašek^{6,7}, Olga Gornik², Veronique Vitart³, Jodie L. Abrahams^{4,5}, Maja Pučić¹, Mislav Novokmet¹, Irma Redžić², Susan Campbell³, Sarah H. Wild⁸, Fran Borovečki⁷, Wei Wang^{9,10,11}, Ivana Kolčić⁷, Lina Zgaga⁷, Ulf Gyllenstein¹², James F. Wilson^{8†}, Alan F. Wright^{3†}, Nicholas D. Hastie^{3†}, Harry Campbell^{8†}, Pauline M. Rudd^{4,5†}, Igor Rudan^{8,11†*}

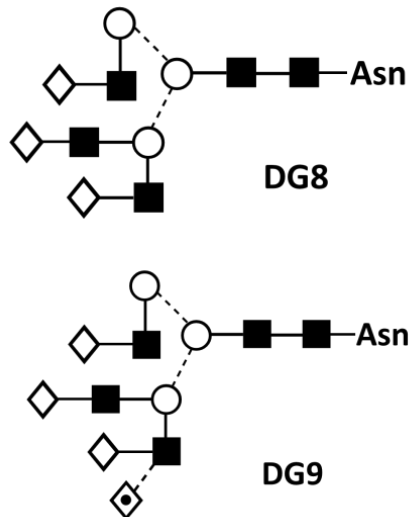
- Fukoziilasyon çeker ürünlerinin proteinlere katılması ile ortaya çıkan bir çeşit glikoziilasyonduir.
- Proteinlerin glikoziilasyonu, protein fonksiyonunu etkileyen önemli bir post-translasyonel modifikasyondur.

Glikozilasyon ve Fukozilasyon

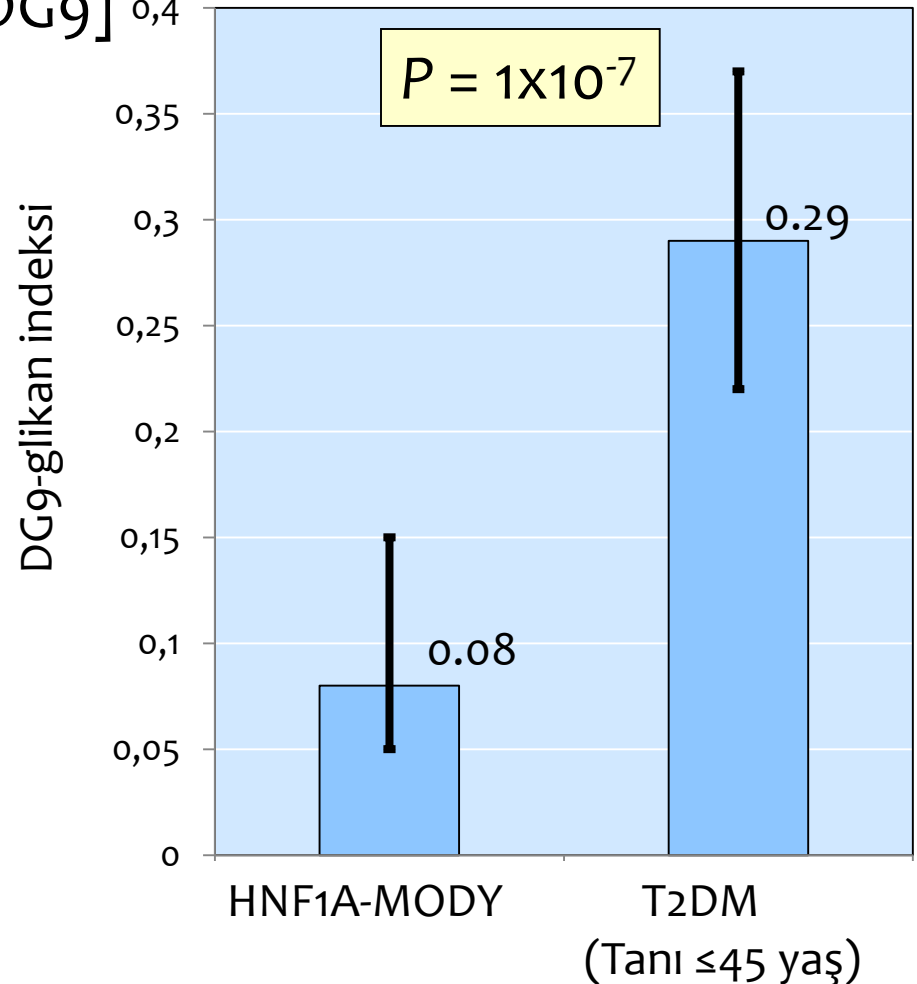


HNF1A-MODY Olgularında DG9-glikan indeksi Düşüktür

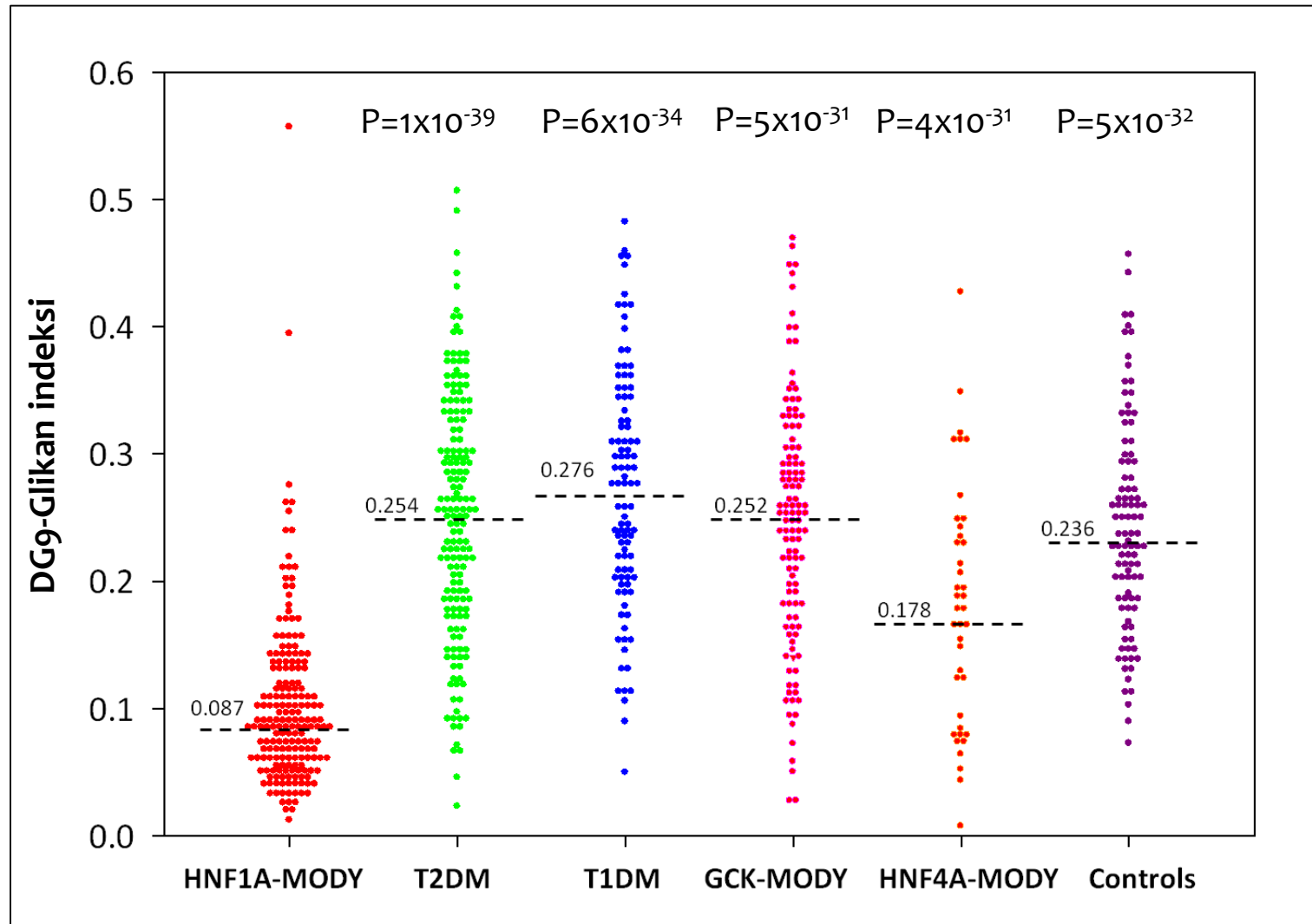
DG9-glikan indeksi = $\text{DG9} / [\text{DG8} + \text{DG9}]$



Fukozillenmiş **üçlü antennary** glikan'ın oranı

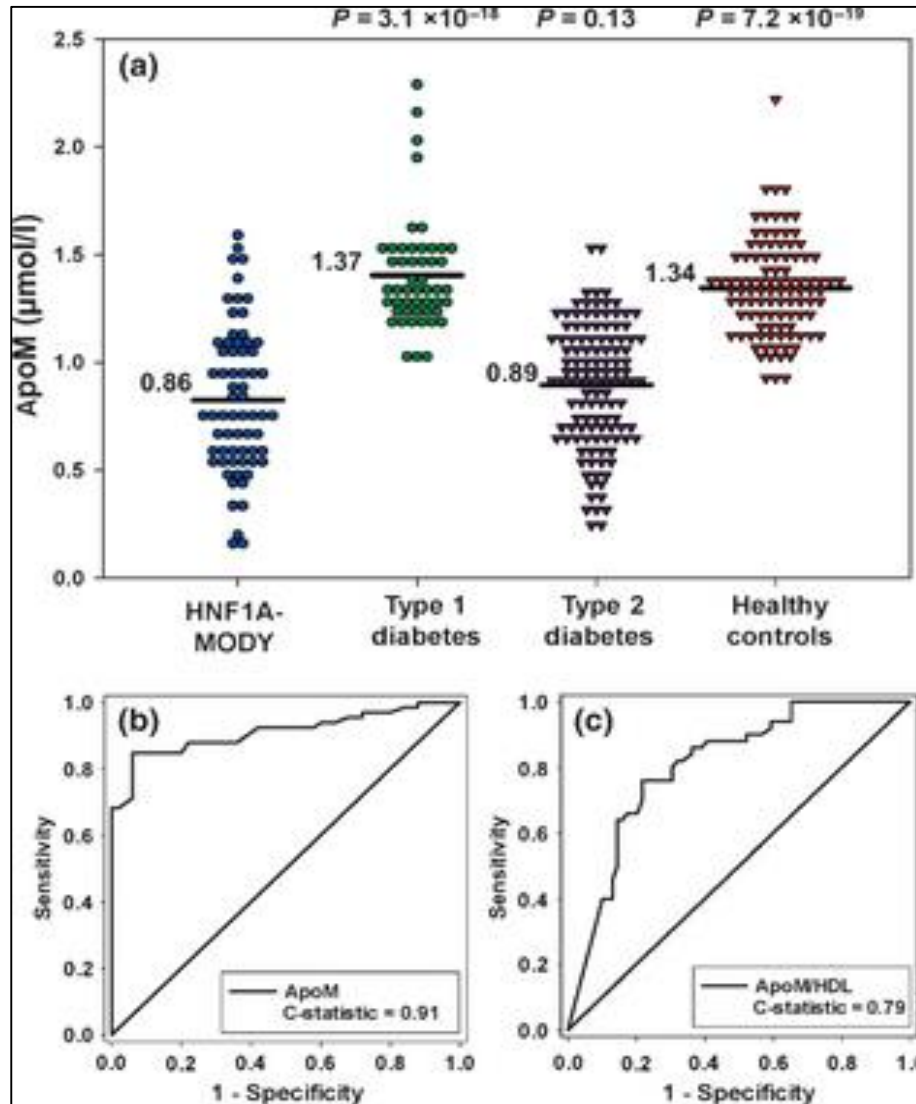


Validasyon Çalışması Sonuçları



P values calculated by Mann-Whitney tests to compare DG9/(DG8+DG9) versus HNF1A-MODY subjects
Median DG9/(DG8+DG9) ratio shown by black dashed line

Apo-M Düzeyi ve Apo-M/HDL ile HNF1A-MODY Olgularının T1DM'den Ayırımı



HNF1A/HNF4A-MODY ve GCK-MODY Olgularının T1DM ve T2DM'den Ayırıcı Tanısı

Özellik	T1DM	T2DM	GCK-MODY	HNF1A/HNF4A-MODY
DM başl yaşı (yıl)	5-30 (her yaşıta)	>25 (kilolu/obez yetişkin)	Doğumdan itibaren açlık hiperglisemi	<25 (10-45) yaş
DKA	Sıklıkla	Nadir	Nadir	Nadir
Ebeveynde DM	%10-15 (nadiren multigeneration)	>%50 Genç başl T2DM(nadiren multigeneration)	Anne/baba IFG (<i>de novo</i> mutasyon!, ≥3 nesil etkilenir)	%60-90 (≥3 nesil etkilenir)
Kalıtım	Poligenik	Poligenik	Otozomal dominant	Otozomal dominant
C-peptid	Tayin edilemez/düşük	Normal/yüksek	Normal	Normal
MetSendr/Obezite komponent	Seyrek	Yaygın	Seyrek	Seyrek
Adacık hc antikorları	Tanıda >%90	Negatif	Nadir	Nadir
hsCRP	Normal	Sıklıkla az yüksek	Normal	HNF1A düşük, HNF4A normal
I. Basamak tedavi	İnsülin	Metformin	Gerekmez	Düşük doz SU, Glinid

HNF1A vs. HNF4A Mutasyonuna Bağlı DM

- HNF1A mutasyonu olan hastalarda renal glukoz reabsorpsiyon eşiği düşük ve renal tubuler glukoz transport bozulmuştur. Hiperglisemiden önce , PP glukozüri görülür.
- HNF4A R76W mutasyonu taşıyıcılarında atipik Fanconi sendr, hiperkalsiüri ve nefrokalsinosis bildirilmiştir.
- HNF4A mutasyon taşıyıcılarının %50'sinde doğumda makrosomi görülür. Vakaların %15'inde Diazoksit'e yanıtı neonatal hiperinsülinemik hipoglisemi görülür. Bebeklik döneminde hiperinsülinizm remisyona girer, adolesan döneminde diyabet ortaya çıkar.
- HNF1A mutasyonu ile de nadiren hiperinsülinemik hipoglisemi bildirilmiştir.
- HNF1A ve HNF4A mutasyonlu vakalarda diyabet başlangıçta diyet ile kontrol edilir. Yüksek KH öğünden sonra aşırı PP hiperglisemi ortaya çıkar.
- Her ikisi de düşük doz SU/Glinid'e insülinde daha iyi yanıt verir.
- HNF1A-MODY vakalarında GLP-1RA (Liraglutid) ile SU (Glimepirid) karşılaştırmalı bir çalışmada APG benzer ölçüde azalmış, Glimepirid ile daha fazla hipoglisemi görülmüştür. DPP-4inh (Alogliptin) de SU'ye benzer etkili.

MODY İhtimalini Hesaplama Anketi*



Diabetes Genes

SEARCH
Search this site:

Providing information for patients and professionals on research and clinical care in genetic types of diabetes.

Home

Home

Making a Diagnosis of Monogenic Diabetes

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)

Neonatal Diabetes

MODY Probability Calculator

****Please note work on this model is still in progress and further validation needs to be undertaken****

This is for use in patients diagnosed with diabetes under the age of 35 and was developed on a **European Caucasian cohort**.

Enter the clinical features of the patient in the form below and press the "Calculate Probability" button.

*Beyaz ırka mensup, <35 yaş için valide edilmiştir. Positive Predictive Value (PPV) $\geq$ %25 ise MODY ihtimali yüksektir.

MODY Olasılığını Hesaplama (MPC)

- Diyabet başl. yaşı
- Cinsiyet
- Ebeveynde diyabet
- Halen İnsülin/OAD tedavisi
- Tanıdan itibaren ilk 6 ayda/6 aydan sonra insülin/OAD
- BKİ
- Etnisite
- Şimmdiki yaş
- Son HbA1c
- Diyabete eşlik eden bozukluklar

IPF1/PDX1 (MODY4)

- 13q, transkripsiyon faktörü (homeo domain), nadir
- Pankreas gelişimi için IPF1 (insülin promoter faktör-1) veya PDX1 (pankreatik duodenal homebox-1 faktör)'ün ekspresyonu gerekir. PDX1 β -hc'de INS ile birlikte ifade edilir; endokrin ve ekzokrin pankreas hc gelişiminde rol oynar.
- PDX1 endokrin pankreasa-spesifik β hc'de preproinsulin, INS, GLUT2 ve GCK; α -hc'de glukagon ve δ -hc'de somatostatin gibi genlerin major transkripsiyonal regülatörüdür. İncretin yolağını bozar.
- Genelde genç yetişkin dönemde (2-35 yaş) ortaya çıkan hafif diyabet formudur (BGT'den insüline bağımlı olmayan diyabete geniş bir yelpazede glukoz metabolizması bozukluğuna neden olabilir). Diyabet insülin, SU veya DPP-4inh (Sitagliptin) ile tedavi edilebilir.
- Otozomal resesif vakalar da bildirilmiş. Bir vakada hafif prolif. Rp., DKA nadir
- Gebelik diyabeti (GDM), obezite ve hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir.
- Primer defekt pankreasta, homozigot'da pankreas (kuyruk) agenezisi, ekzokrin pankreas yetersizliği (fokal elastaz düşüklüğü) bildirilmiştir.

HNF1B/TCF2 (MODY5)

- 17q, hepatosit nükleer faktör 1 β (HNF1B) transkripsiyon faktörü (homeodomain)
- bHLH (basic helix-loop-helix) protein ailesine dahildir.
- Primer defekt böbrekler ve pankreastadır (ve nadiren genitoüriner sistem, karaciğer, akciğer ve barsaklar etkilenebilir).
- Önce böbrek sorunları, sonra ilerleyici diyabet ortaya çıkar. β -hc kitlesi generalize olarak azalır.
- Böbrek gelişimi, nefron diferansiyasyonu, büyüme ve embriyonik pankreas diferansiyasyonunda önemli bir düzenleyicidir.
- Erken başlangıçlı (adolesan veya genç yetişkin yaşlarda) diyabet tek başına bulunmaz, bu sendromun komponentlerinden biridir.
- Genelde otozomal-dominant şekilde kalıtılır, 1/3-2/3 vakada HNF1B'nin spontan *de novo* mutasyon ve delesyonları bildirilmiştir.
- Hastalar SU duyarlı değil, nadiren SU'ye yanıt verir. HNF1A'ya göre insülin tedavisine daha sık ve daha erken dönemde ihtiyaç duyulabilir (insülin gereksinimi: HNF1B %67, HNF1A %31).

HNFB/TCF2 (MODY5)

- Pankreas atrofisi, hipoplazisi (duktal ve asiner hc'ler azalır), ekzokrin pankreas yetersizliği (fokal elastaz 1 seviyesi azalır), ek olarak hepatik insülin rezistansı gelişebilir.
- Ağır böbrek hastalığı (renal displazi, üriner anomali, hipoplastik glomerulonefrit, yarısında ESRD gelişir), genelde diyabetten önce başlar ve hemen her vakada mevcuttur.
- Kistik böbrek hast, meganefron, at nalı böbrek, azotemi, hiperürisemi (gut) hipomagnezemi, primer hiperparatiroidi görülebilir.
- RCAD (renal cyst and diabetes) sendromu görülür. Bu hastalarda pankreas görüntülenmelidir (pankreas cismi/kuyruk kısmı görülmez).
- Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülebilir.
- Genitoüriner anomaliler (kız çocuklarında vagina, Muller kanalı anomalileri uterus aplazisi, bicornus uterus, vas deferens agenezisi, hipospadias, kriptorşidi), over kanseri, renal hc karsinom, prostat kanseri ile ilişkilendirilmiştir.
- Bazı vakalarda tiroid anormallikleri, entelektüel yetersizlik, öğrenme güçlüğü ve otizm bildirilmiştir.

NEUROD1/BETA2 (MODY6)

- 2q, nörojenik diferansiyasyon 1(NEUROD1) nükleer transkripsiyon faktörü
- bHLH (basic helix-loop-helix) ailesine mensuptur, pankreas ve sinir sistemi gelişiminde rol oynar.
- Primer defekt pankreasta, β -hc disfonksiyonu
- NEUROD1 enterosit ve beyinde de ifade edilir.
- Nadir görülür.
- Genç (10-33) yaşlarda başlayan diyabet (süt çocukluğu dönemi ve genç yetişkin yaşta), T2DM'ye benzer. Çoğunluk Asya kökenli, K>E
- Diyabet insülin ile tedavi edilir. Nadiren AGİ ve DPP-4inh. eklenmiş.
- Otozomal dominant olarak kalıtılır. DKA, GDM ve obezite bildirilmiş
- Mikrovasküler kompl. (Rp, Nrp, Nfp,) sık; DBH ve ESRD ile ölüm
- Küçük çocuklarda hipokampal hipoplazi, mental retardasyon, nörolojik anormallikler, konvülsiyonlar, işitme ve öğrenme güçlüğü bildirilmiştir.

KLF11 (MODY7)

- 2p, Krüppel–like zinc finger factor 11 (KLF11), pankreas TGF- β tarafından indüklenen SP1'in transkripsiyon faktörüdür.
- Ekzokrin pankreas hc büyümesini düzenler.
- KLF11 missense mutasyonu ile erken yaşta başlayan diyabet. İlk vakada obezite bildirilmiş; Metformin ve Rosi kullanılmış.
- TGF β , pankreas β -hc'de ifade edilen tek transglutaminazdır.
- β -hc'de azalmış transglutaminaz aktivitesi insülin sekresyonunun almasına ve glukoz metabolizma bozukluğuna yol açar. Serbest radikal temizleyicilerin ekspresyonunu bozarak β -hc disfonksiyonuna neden olur.
- Pankreas atrofisi ve ekzokrin pankreas yetersizliği görülebilir. Pankreas kanseri ile ilişkilendirilmiş.
- Total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol yüksektir.
- Bebeklerde intrauterin gelişme geriliği, neonatal diyabet, konjenital hipotiroidi, renal kist ve dismorfik yüz gibi özellikler ile dikkati çeker.

Vaxillaire M, Froguel P. Endocrine Reviews 2008;29(3):254–64; Nair VV, et al.

Indian JEM. 2013;17(3):431-41;

Aarthy A, et al. J Diab Compl. 2021;35:107640.

CEL (MODY8)

- 9q, CEL (karboksil ester lipaz), safra tuzunu aktive eden lipaz olarak da bilinir.
- CEL duodenal kolesterol ester hidrolizinden sorumlu pankreas sıvısı gelişiminde rol alır.
- Pankreas asinar hc'de eksprese edilen lipaz fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir (misfolded protein birikimi, negatif gain of function)
- β -hc yetersizliği, ekzokrin pankreas yetersizliği, böbrek hastalığı (albuminüri) pankreas atrofisi
- Çok nadir olarak genç yetişkin yaşlarda diyabet görülür. İnsülin ile tedavi edilir.
- Çok nadir nonprolif Rp ve periferik Nrp bildirilmiştir.
- CEL mutasyonu taşıyan çocuklarda lipomatöz pankreas bildirilmiştir.

Vaxillaire M, Froguel P. Endocrine Reviews 2008;29(3):254–64; Nair VV, et al.

Indian JEM. 2013;17(3):431-41;

Aarthy A, et al. J Diab Compl. 2021;35:107640.

PAX4 (MODY9)

- 7q, paired box gen 4 (PAX4) nükleer transkripsiyon faktörü
- Normalde β -hc regülasyonu, INS ve Glukagon promoter aktivitesinin represyonundan (gerilemesinden) sorumludur.
- PAX4 heterojen mutasyonunda anormal β -hc gelişmesi ve disfonksiyonu ile glukoz-bağımlı insülin sekresyonu bozulur.
- Nadir diyabet formudur. Çoğunluk Asya vakaları, E>K
- Diyabet genelde genç yetişkin (6-44) yaşlarda başlar. İnsülin ile tedavi edilir.
- Bazı vakalarda ketoza yatkın diyabet (KPD) ile ilişkilendirilmiştir.
- Nfp ve ESRD bildirilmiştir.

INS (MODY10)

- 11p, insülin (INS) otozomal resesif kalıtılır, otozomal dominant aileler de bildirilmiştir.
- INS geni normalde preproinsülini kodlar.
- Çok nadir görülür. Avrupa, ABD ve Avustralya'dan 25 aile
- INS gen mutasyonları endoplazmik retikülüm (ER) içerisinde INS molekülünün katlanmasını bozarak apoptoza (hc ölümüne) yol açar ve insülin serbestlenmesini azaltır.
- Diyabet β -hc kitlesinin insülin sekresyonunun azalması ile ilişkilidir.
- Hafif diyabet, ortalama 13-14 (her) yaşta başlayabilir. OAD ve sonra insülin ile tedavi edilir. DKA ile başlayan veya kilolu/obez olan vakalar da bildirilmiştir.
- Bazı GDM vakalarından sorumludur. Nadiren PCOS ile ilişkilendirilmiş.
- Hafif proliferatif Rp, Nrp, Nfp (mikroalbuminüri)
- Ekstrapankreatik özellikler yoktur.

BLK (MODY11)

- 8p, B-lenfosit kinaz (BLK) geni protoonkogen Src ailesinden nonreseptör tirozin kinazı (nrTk) kodlar.
- BLK geni β -hc'nde eksprese edilir. İnsülin sentezi ve sekresyonundan sorumludur.
- nrTk, hc büyümesi ve diferansiyasyonundan sorumludur.
- BLK mutasyonu BLK ekspresyonu ve/veya aktivitesini azaltarak insülin sekresyonu azaltır.
- β -hc disfonksiyonu ve obezite ile genç yetişkinlerde çok nadir görülen diyabete yol açar.
- Diğer MODY tiplerine göre vakalar obez fenotiptedir. Vakaların %60'ı insülin ile tedavi edilir.
- Diyabet komplikasyonları bildirilmemiştir.

ABCC8 (MODY12)

- 11p, ABCC8 (ATP-binding cassette, subfamily C) geni, pankreas β -hc'de ATP-sensitif K (K-ATP) kanalının alt birimi SUR1 (sulfonilüre reseptör 1)'i kodlar.
- Hindistan'da sık görülmektedir.
- Konjenital hiperinsülinizm, kalıcı/geçici neonatal diyabet ve MODY bildirilmiştir.
- Heterozigot mutasyonu K-ATP kanalında altbirim etkileşimlerini bozarak insülin sekres. azaltır ve glukoz intoleransına yol açar.
- ABCC8 mutasyonunda diyabet SU duyarlıdır. Bazı vakalar SU+Metformin ile tedavi edilir. Agresif bazı vakalarda SU+SGLT2inh, nadiren insülin gereksinimi olabilir.
- Periferik Nrp, preprolif Rp, ASKVH, hipertansiyon, dislipidemi, obezite, DBH, ESRD
- Hafif gelişme geriliği ve hafif mental retardasyon

KCNJ11 (MODY 13)

- 11p, KCNJ11 (potassium channel inwardly rectifying subfamily J) geni, pankreas β -hc'de K-ATP kanalının alt birimi Kir6.2'yi kodlar.
- Şimdiye dek Singapur ve Danimarka'dan 2 ailede bildirilmiştir.
- Konjenital hiperinsülinizm, kalıcı/geçici neonatal diyabet ve dominant T2DM bildirilmiştir.
- Heterozigot mutasyonlarında K-ATP kanalında altbirim etkileşimlerini bozarak insülin sekresyonunu azaltır ve glukoz intoleransına yol açar.
- KCNK11 mutasyonlarında diyabet, SU duyarlıdır. Diğer OAD'ler veya insülin gereksinimi olabilir.
- Diyabet komplikasyonları bildirilmemiştir.

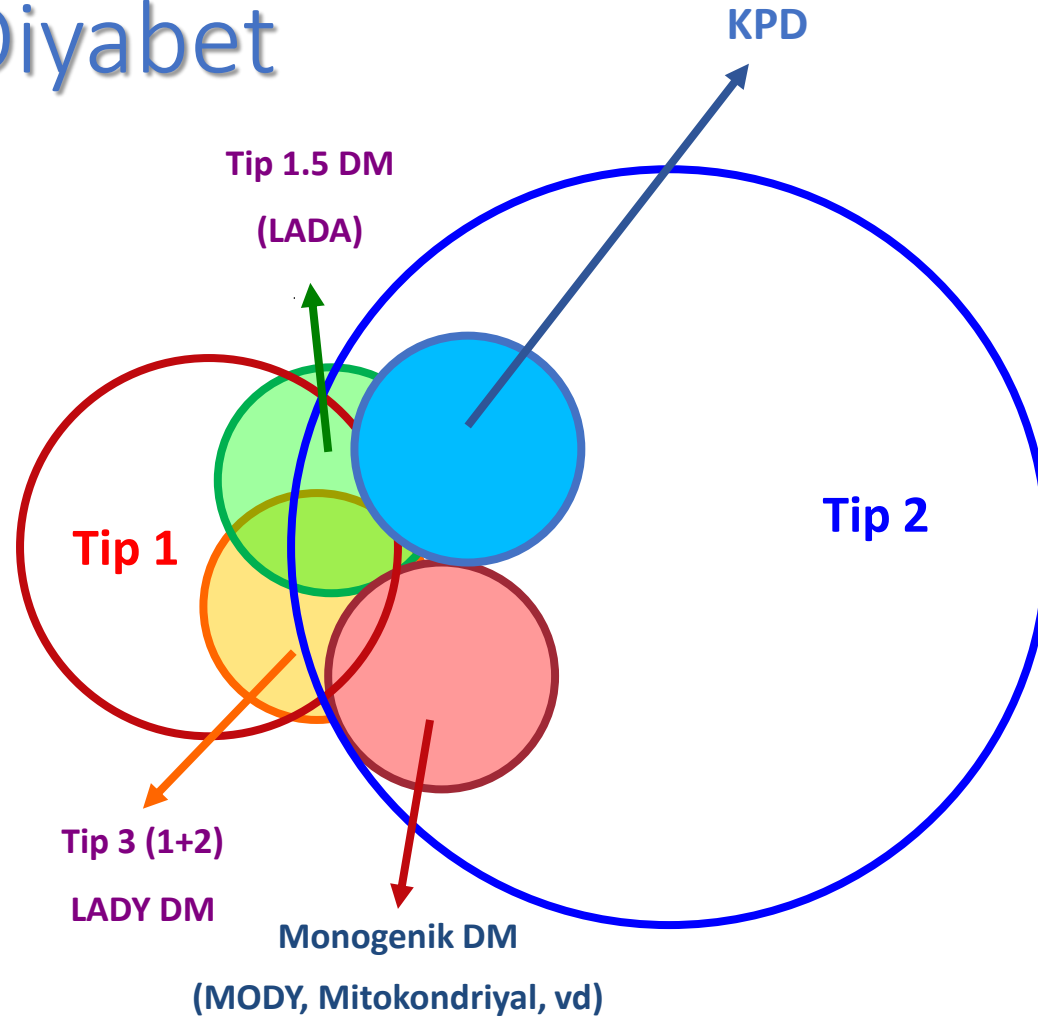
APPL1 (MODY14)

- APPL1 (adaptor protein, fosfotirozin interaksyon, PH domain, and lösin zipper containing 1)
- Sinyal iletimi ile ilgilidir.
- APPL1 karaciğer, pankreas ve böbreklerde ifade edilir.
- İnsülin sekresyon defekti
- Amerikan ve İtalyan iki ailede bildirilmiştir.
- MODY'lerin <%1'ini teşkil eder.
- Çocukluk veya yetişkinlikte diyabet
- Diyet, OAD ve insülin ile tedavi edilir.
- Diyabetik komplikasyonlar bildirilmemiştir.
- Dismorfik fenotip, gelişme geriliği

MODY Tip Diyabetlerin Yeni Sınıflaması

MODY Grubu	Gen Mutasyonu (MODY Tipi)
1- Yaygın görülen MODY formları, iyi tanımlanmış, sıklığı $\geq$ %1 olan tipler	HNF1A-(MODY3), HNF4A-(MODY1), GCK-(MODY2), HNF1B-(MODY5), ABCC8-(MODY12), KCNJ11-(MODY13), INS-(MODY10)
2- Nadir MODY formları (az sayıda ailede bildirilmiş; ancak genetik olarak iyi tanımlanmış)	NEUROD1-(MODY6), IPF1/PDX1-(MODY4), CEL-(MODY8), WSF1, RFX6
3- Gen mutasyonları MODY nedeni olarak bildirilmiş; fakat kanıtlar güçlü değildir.	BLK-(MODY11), PAX4-(MODY9), KLF11-(MODY7), APPL1-(MODY14), NKX6-1

Gri Zon Diyabet



İtalya'da bir merkezde <25 yaş DM başlamış ve DM süresi 5 yıl, C-peptid ≥ 0.1 ng/mL ve ICAs negatif 97 olgunun 22 (%21)'sinde genetik test ile MODY (1, 2, 3) saptanmış.

WFS1 (Wolfram/DIDMOAD Sendromu, WS)

- WFS1 geni 4p'de ER'nin transmembran proteini Wolframin'i kodlar. WFS1 loss of function mutasyonu, selüler düzeyde Wolframin noksanlığına neden olur. WFS1, ER kalsiyum kanalı olarak işlev görür. ER homeostazından sorumludur.
- WFS1 inaktivasyonu ER stresi ve β -hc disfonksiyonuna yol açar. Uygunsuz apoptoz, nörodejenerasyon ve β -hc kaybı ile sonuçlanır.
- DIDMOAD: Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optik Atrofi, Deafness) sendromu nadir ilerleyici bir nörolojik ve endokrin dejeneratif hastalıktır.
- Otozomal resesif olarak kalıtılır.
- İnsüline bağımlı non-otoimmün diyabet 10 yaşından önce başlar (Ort. 6 yaş). C-peptid >0.2 ng/mL.

WFS1 (Wolfram/DIDMOAD Sendromu, WS)

- Diyabet ile birlikte renkli görmede azalma ve optik diskte solukluk ile başlayan ve total körlük ile sonuçlanan bilateral ilerleyici optik atrofi tanı için yeterlidir. Nistagmus, katarakt, anormal pupilla yanıtı olabilir.
- Geniş bir yelpazede merkezi sinir sistemi dilatasyonları eşlik edebilir. Hastaların %78'inde nörosensoriyel işitme kaybı , $\frac{3}{4}$ 'ünde koku alma duyusunda kayıp/azalma; ayrıca poliüri, polidipsi, enürezis, nörojenik mesane, nöropati, denge ve yürüyüş bozuklukları bildirilmiştir.
- Verbal IQ normal hatta yüksektir.
- Bu hastalarda yaşam beklentisi kısadır, genelde 3.-4. dekada kaybedilir.
- CISD2 varyantında diabetes insipidus gelişmez, bu hastalarda kanama diyatezi ve peptik ülser mevcuttur.

Mitokondriyal Defekte Bağlı Diyabet (MIDD)

- Maternal olarak kalıtılan diyabet ve sağırılık (maternally inherited diabetes and deafness: MIDD)
- Tüm diyabet vakalarının %1.5 (%0.2-2)'sinden sorumludur. Japonya'da daha sık bildirilmektedir.
- En sık mitokondriyal tRNA'da m.3243A>G nokta mutasyonu görülür.
- Önce nörosensöriyel işitme kaybı (10-19 yaş, %75), arkasından genç/orta yaşlarda (3.-4. dekada) diyabet görülür.
- Diyabet sinsi başlangıçlıdır, %20 vakada DKA ile başlayabilir.
- Nadiren otoantikörler zayıf pozitif bulunabilir. Vakalar fenotip olarak zayıftır. T1DM ya da T2DM ile karışabilir.
- Diyet ve OAD yetersiz kaldığında, glukoz ile regüle edilen insülin sekresyon bozukluğu nedeniyle insüline ihtiyaç duyulabilir.
- Bu hastalarda laktik asidozu tetikleyebileceği için Metformin kullanımından kaçınılmalıdır.

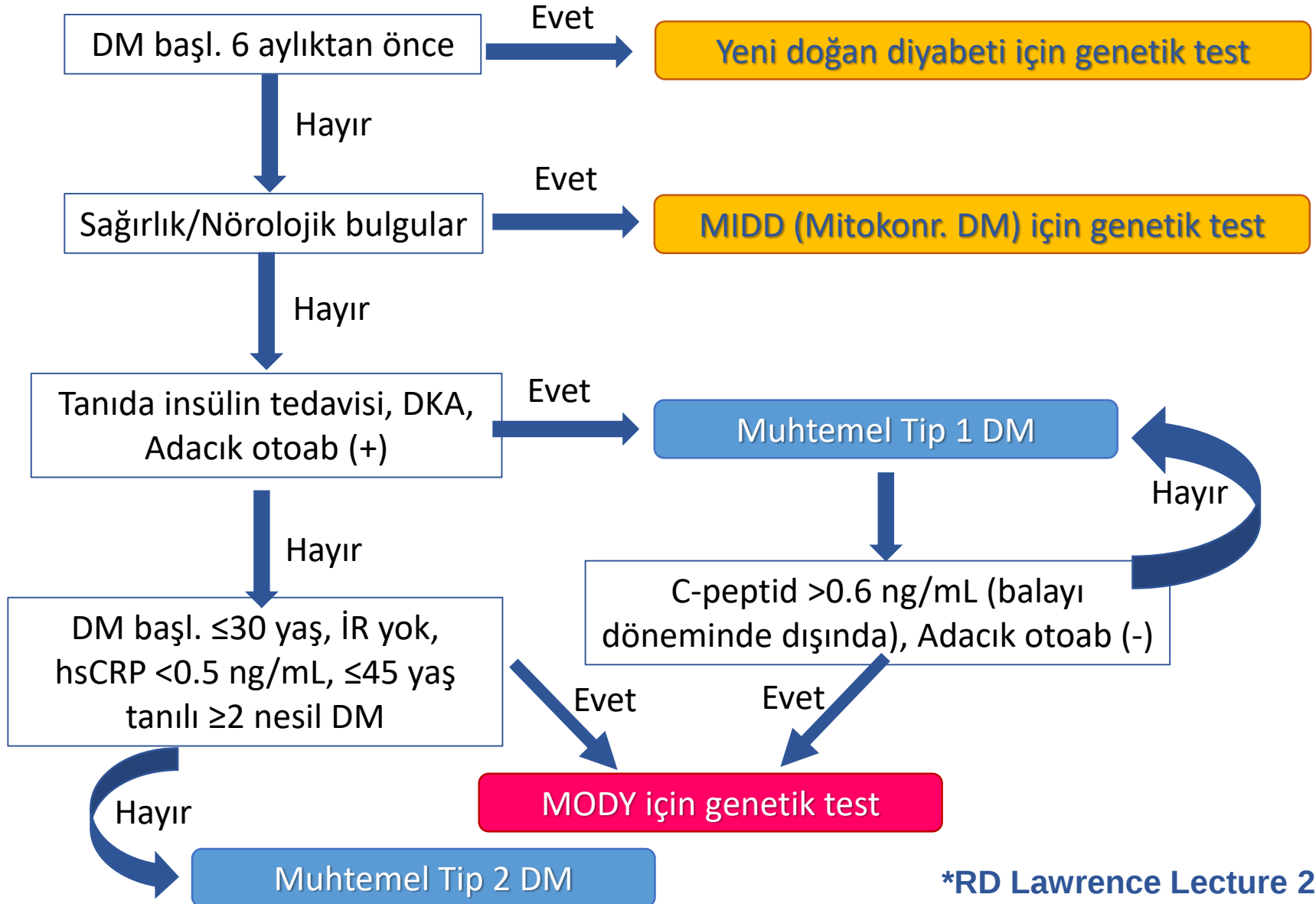
Mitokondriyal Defekte Bağlı Diyabet (MIDD)

- Nokta mutasyon tRNA gen m.3243A>G transition ek olarak;
 - Santral nörolojik
 - Psikiyatrik sorunlar
 - Göz sorunları
 - Miyopati
 - Kardiyak sorunlar
 - Böbrek hast
 - Endokrin hast
 - Gastrointestinal tutulum görülebilir.

Mitokondriyal Defekte Bağlı Diyabet (MIDD)

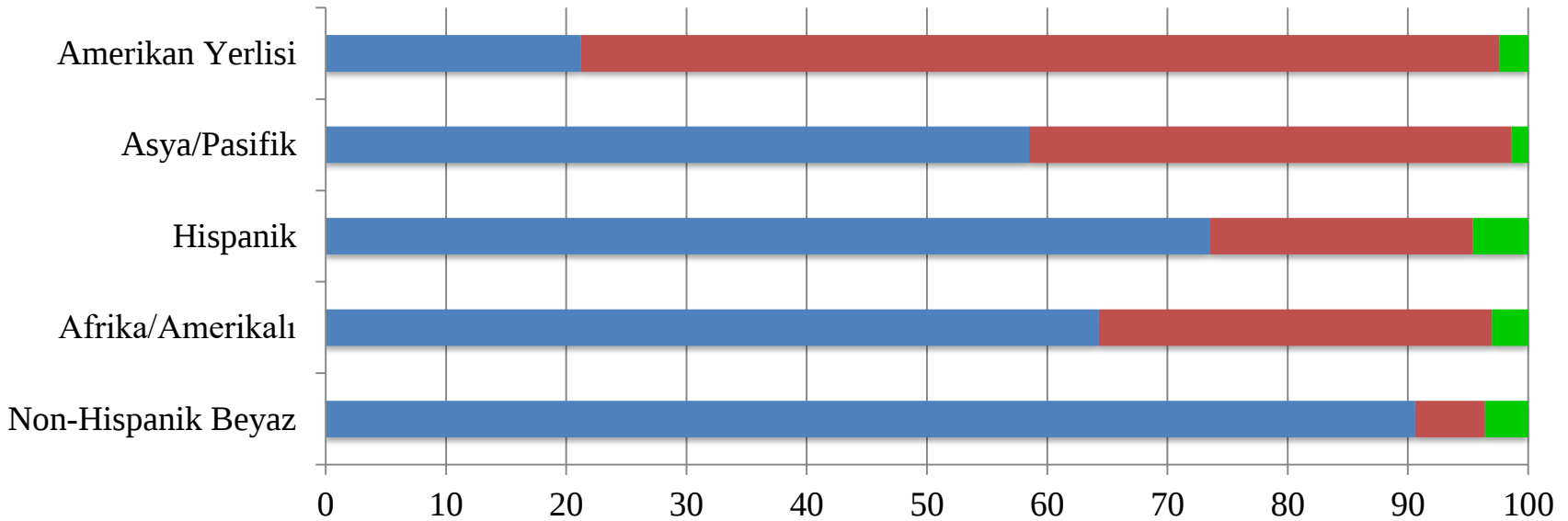
- Adolesan başlangıçlı %10-15 vakada mitokondriyal mutasyonların heteroplazmisine bağlı olarak nadiren diyabet ve sağırılık ile birlikte MELAS sendromu (mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklar) görülebilir.
- Mutasyon taşıyıcılarında diyabet penetransı yaşa bağlı artar; 70 yaşında penetrans %85'tir.
- Etkilenen erkekler hastalığı çocuklarına geçirmez. Kadınlar ise tüm çocuklarına hastalığı geçirir.

Genç Yaşta Başlayan Diyabetin Ayırıcı Tanısı*



ABD'de 10-19 Yaş Çocuklar, Irk/Etnisiteye göre Diyabet Sıklığı (SEARCH for Diabetes in Youth Çalışması)

Prevalans (%)

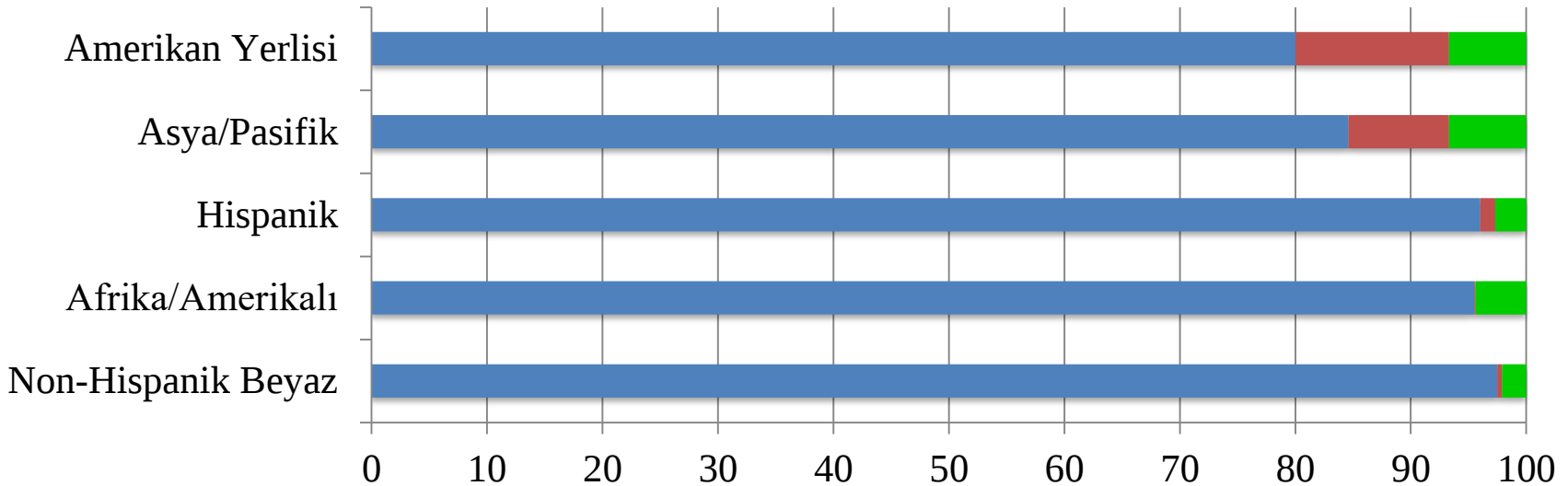


	Non-Hispanik Beyaz	Afrika/Amerikalı	Hispanik	Asya/Pasifik	Amerikan Yerlisi
■ Tip 1 DM	90,6	64,3	73,5	58,5	21,2
■ Tip 2 DM	5,8	32,7	21,9	40,1	76,4
■ Diğer	3,6	3	4,6	1,4	2,4

- **US pediyatrik DM popülasyonunda MODY sıklığı %1.2 olarak tahmin edilmekte.**
- **MODY genetik testi pozitif 47 vakanın 3'ü (klinik doğru tanı %6) klinik MODY tanısı almış.**
- **Klinik yanlış tanı %36 T1DM, %51 T2DM**

ABD'de 0-9 Yaş Çocuklar, Irk/Etnisiteye göre Diyabet Sıklığı (SEARCH for Diabetes in Youth Çalışması)

Prevalans (%)



	Non-Hispanik Beyaz	Afrika/Amerikalı	Hispanik	Asya/Pasifik	Amerikan Yerlisi
■ Tip 1 DM	97,5	95,5	96	84,6	80
■ Tip 2 DM	0,4	0,1	1,3	8,7	13,3
■ Diğer	2,1	4,4	2,7	6,7	6,7

DM <20 yaş, Anti-GAD veya IA-2 negatif ve açlık veya stimüle C-peptid >0.8 ng/mL olan 586 olgudan 47 (%8)'sinde MODY (%55 HNF1A, %14.9 HNF4A ve %29.8 GCK)

MODY Genetik Testleri Kimlere Yapılmalı ?

Aşağıdaki ≥ 1 faktörü olan T1DM:

- ICAs (-)
- Balayı dönemi dışında beta hc rezervi (tanıdan 3-5 yıl sonra ölçülebilir C-peptid)

≥ 1 faktörü olan T2DM:

- Normal kiloda veya BKİ $<31 \text{ kg/m}^2$
- IR bulgusu (akantosis nigricans yok, Açlık insülin normal) yok
- Metabolik bozukluk yok

Aşağıdaki özelliği olan T1DM veya T2DM:

- ≥ 2 kuşakta ailede IFG, DM veya GDM
- ≥ 1 akrabada insüline bağımlı olamayan DM

Monogenik DM için Genetik Test

- Stabil, hafif açlık hiperglisemi
 - A1C $<59 \text{ mmol/mol}$
- GCK araştır**

- Genelde tedavi gerekmez
- Düzenli A1C takibi

- Genç yaş başl, ilerleyici DM
 - SU'ye hassasiyet
- Önce HNF1 α araştır, negatif ise HNF4 α araştır**

- Küçük doz SU
- Komplikasyonlar sık
- Glisemi kontrolü önemli

- Böbrek hastalığı gelişmiş
 - Genitoüriner anomali var
- HNF1 β araştır**

- En uygun tedavi?
- Glisemi kontrolü önemli



‘Before I came to your lecture, I was confused. After listening to it, I am still confused, but on a higher level’

Enrico
Fermi

1901-1954