

Εισαγωγή στον Διαβήτη & στην
Καρδιομεταβολική Ιατρική:

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΣΤΕΛΙΟΣ Κ. ΤΙΓΚΑΣ

Ενδοκρινολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, 11 ΝΟΕ 2024

Σ. Διαβήτης: ταξινόμηση

1. Σ. Διαβήτης T1

- ο καταστροφή β-κυττάρου

2. Σ. Διαβήτης T2

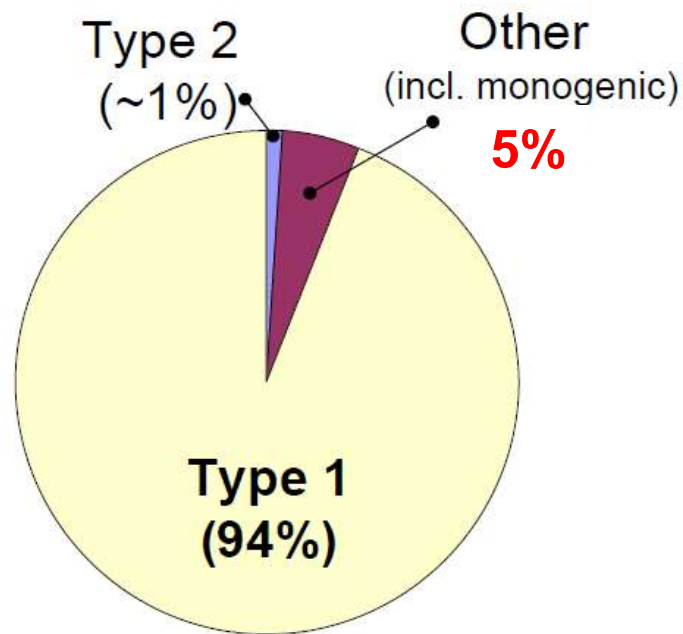
- ο προοδευτική ανεπάρκεια ινσουλίνης

3. Σ. Διαβήτης Κύησης

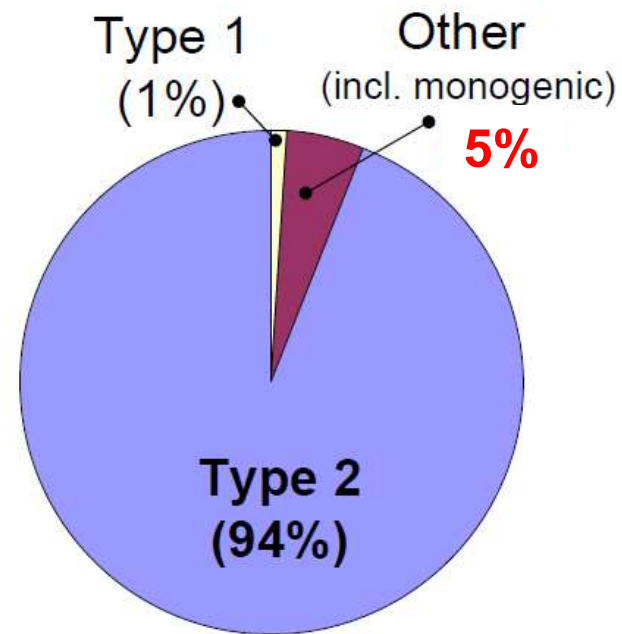
4. Άλλοι ειδικοί τύποι

- ο Σύνδρομο μονογονιδιακού διαβήτη
- ο Νοσήματα της εξωκρ. μοίρας του παγκρέατος, π.χ., κυστική ίνωση
- ο Σχετιζόμενος με φάρμακα ή χημικές ουσίες

Διαβήτης: αίτια

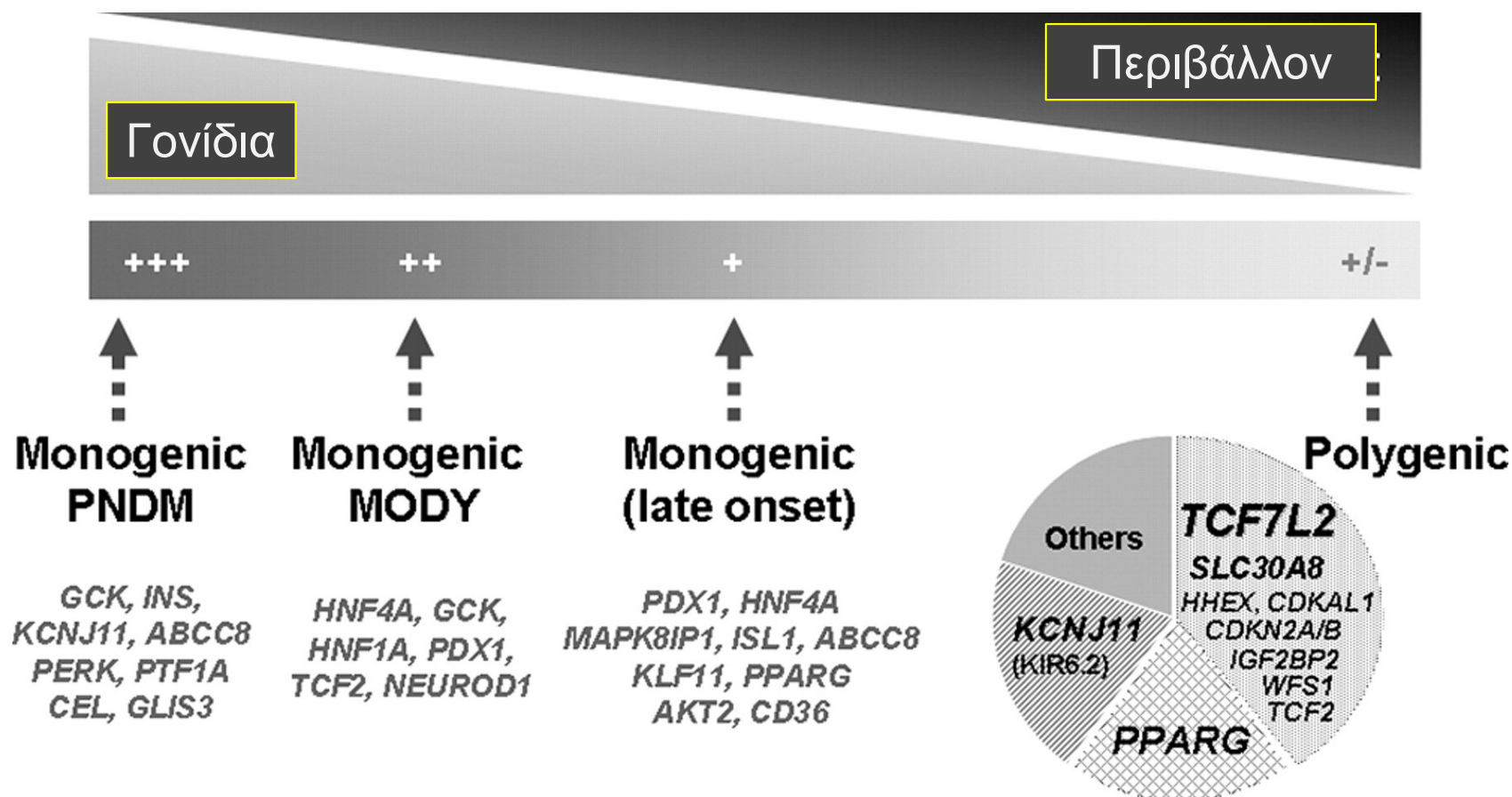


Παιδιά



Ενήλικες

Σακχαρώδης διαβήτης & τα γονίδια* που ευθύνονται για τους διάφορους φαινότυπους



* Specific mutations & common polymorphisms (gene variants)

T2 ΔΙΑΒΗΤΗΣ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

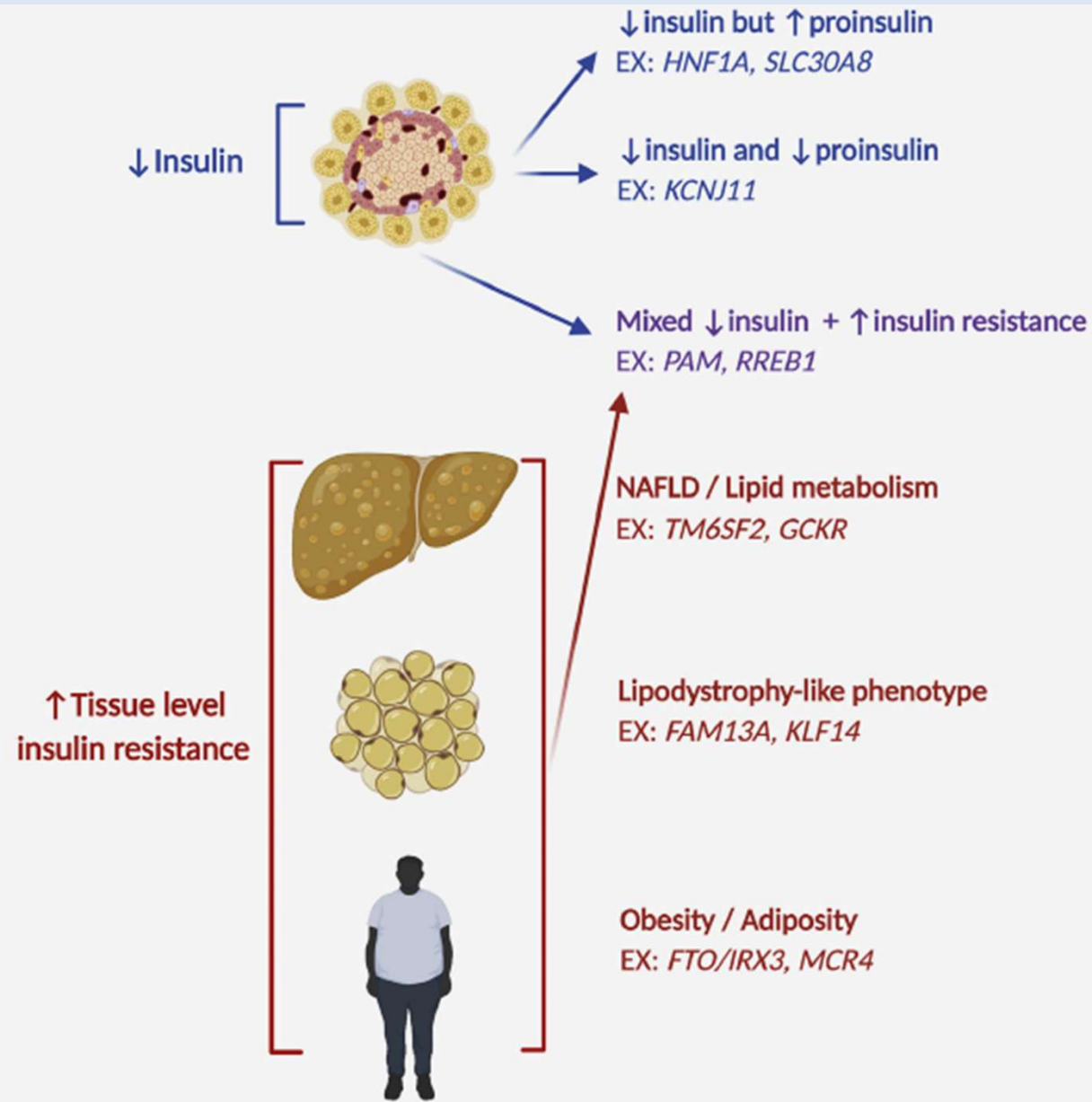
Πολυγονιδιακή νόσος: πιθανώς χιλιάδες γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου, σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες.

- 39% των ατόμων με ΣΔ2 έχουν τουλάχιστον ένα γονέα με τη νόσο
- Μεταξύ μονοζυγωτικών δίδυμων όπου ο ένας έχει ΣΔ, ~90% των μη προσβεβλημένων διδύμων αναπτύσσουν τελικά τη νόσο
- Ο κίνδυνος για συγγενείς 1ου βαθμού ατόμων με ΣΔ2 είναι 5-10 φορές υψηλότερος σε σχέση με άτομα ίδιας ηλικίας & βάρους χωρίς οικογενειακό ιστορικό διαβήτη.

Γενετική και ΣΔ2

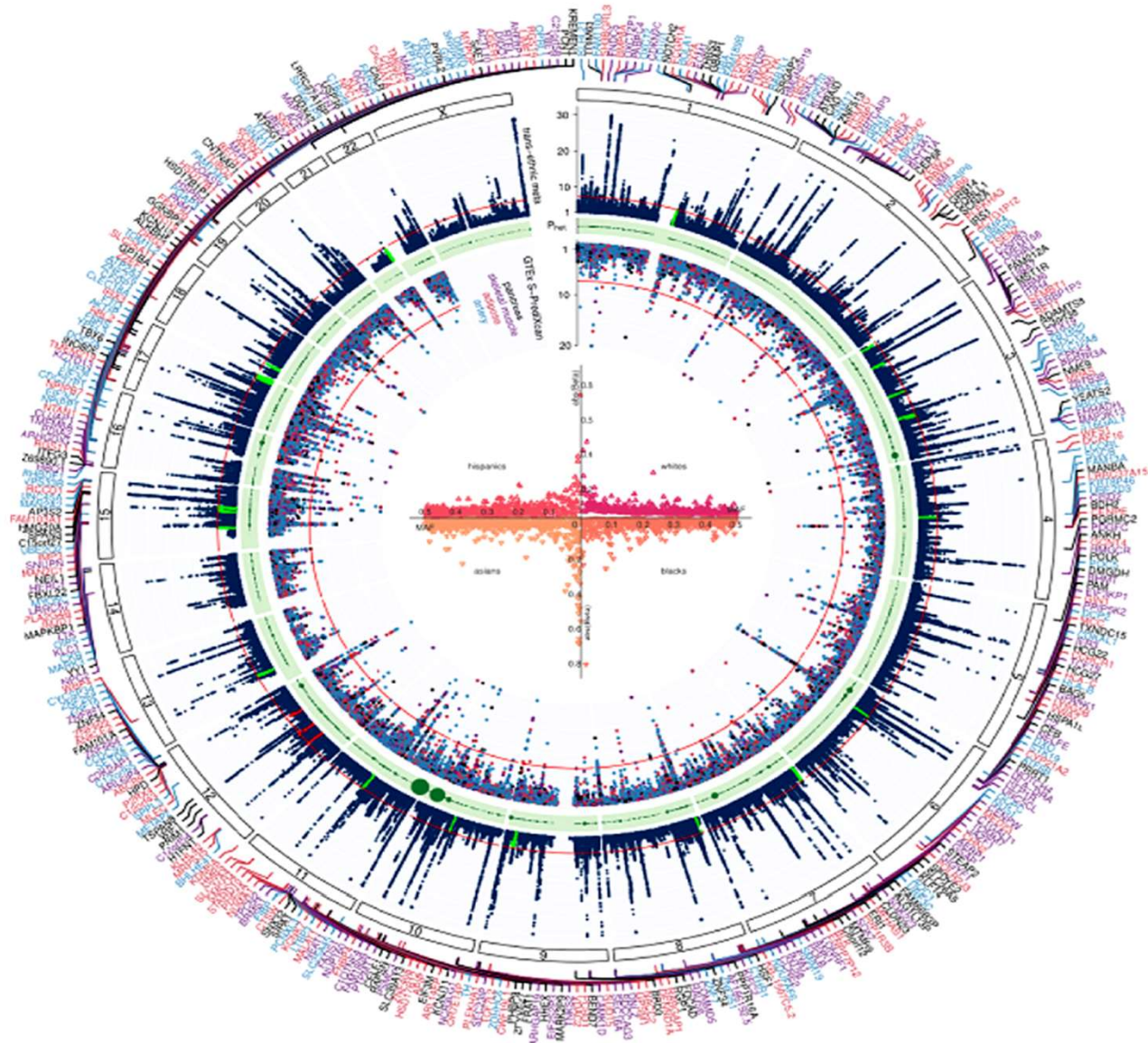
- Σε αντίθεση με τα μονογονιδιακά αίτια διαβήτη, όπου η κληρονομικότητα μιας μετάλλαξης αυξάνει πολύ τον κίνδυνο νόσου ([ORs] >10), οι γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με τον ΣΔ2 έχουν μικρότερη επίπτωση (συνήθως ORs < 1.2)
- Πολυπαραγοντική/πολυγονιδιακή κληρονομικότητα
 - **Polygenic risk scores:** άτομα στο ανώτερο 2,5-5% score έχουν ~3πλάσιο κίνδυνο σε σύγκριση με τον μέσο όρο

Genetically defined clusters and sample Genes



Precision medicine: genetic associations delineate mechanistic pathways influencing T2D phenotypes with implications for pathogenesis & treatment.

GWAS multi-ethnic meta-analysis identifies 804 (318 new) putatively causal genes for T2D among 1.4 million participants¹



Overall genetic contribution to T2D: estimated @ 30–40%

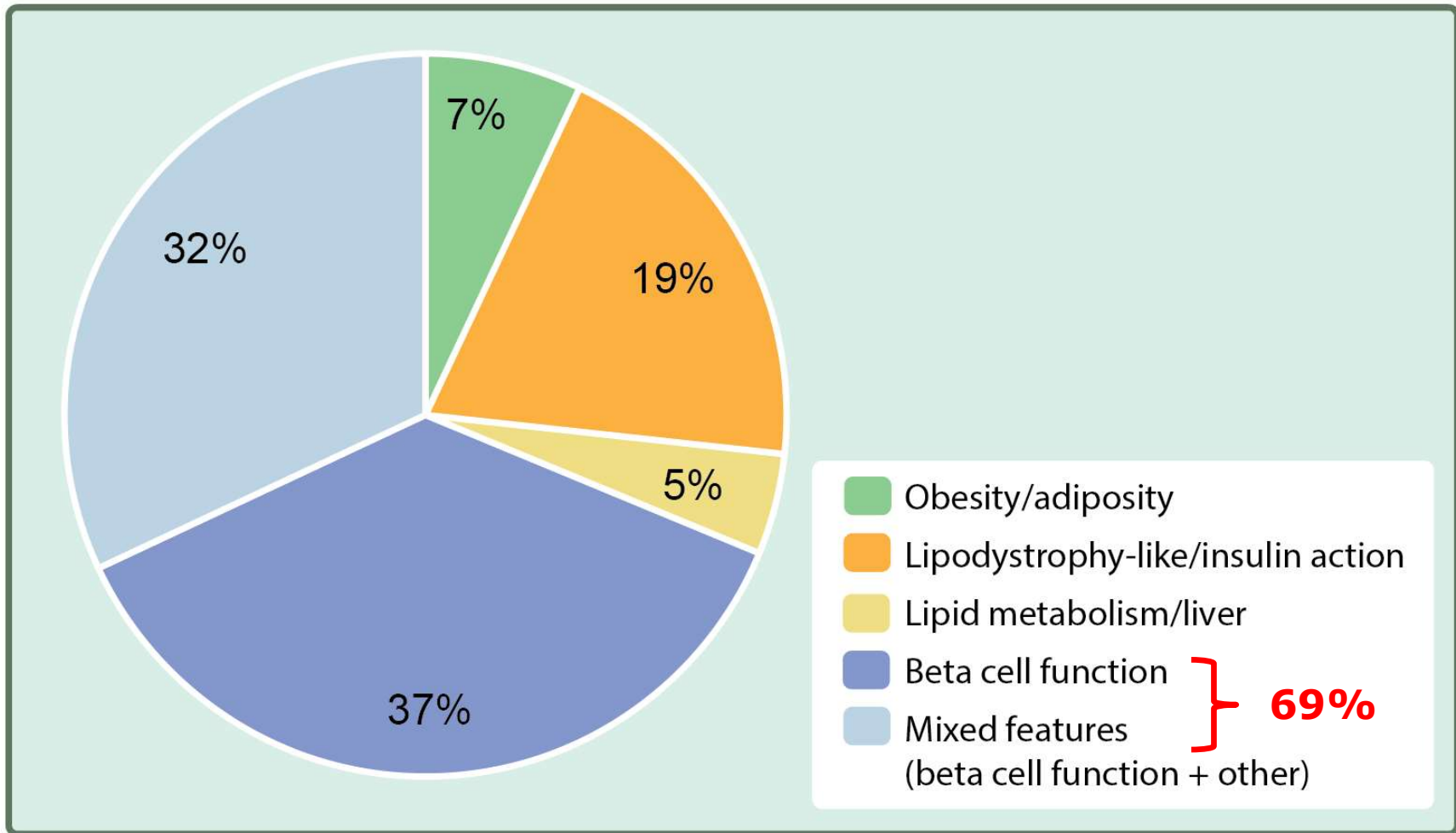
Genome-wide “chip” heritability ~20%

1. Nat Genet. 2020 July ; 52(7): 680–691

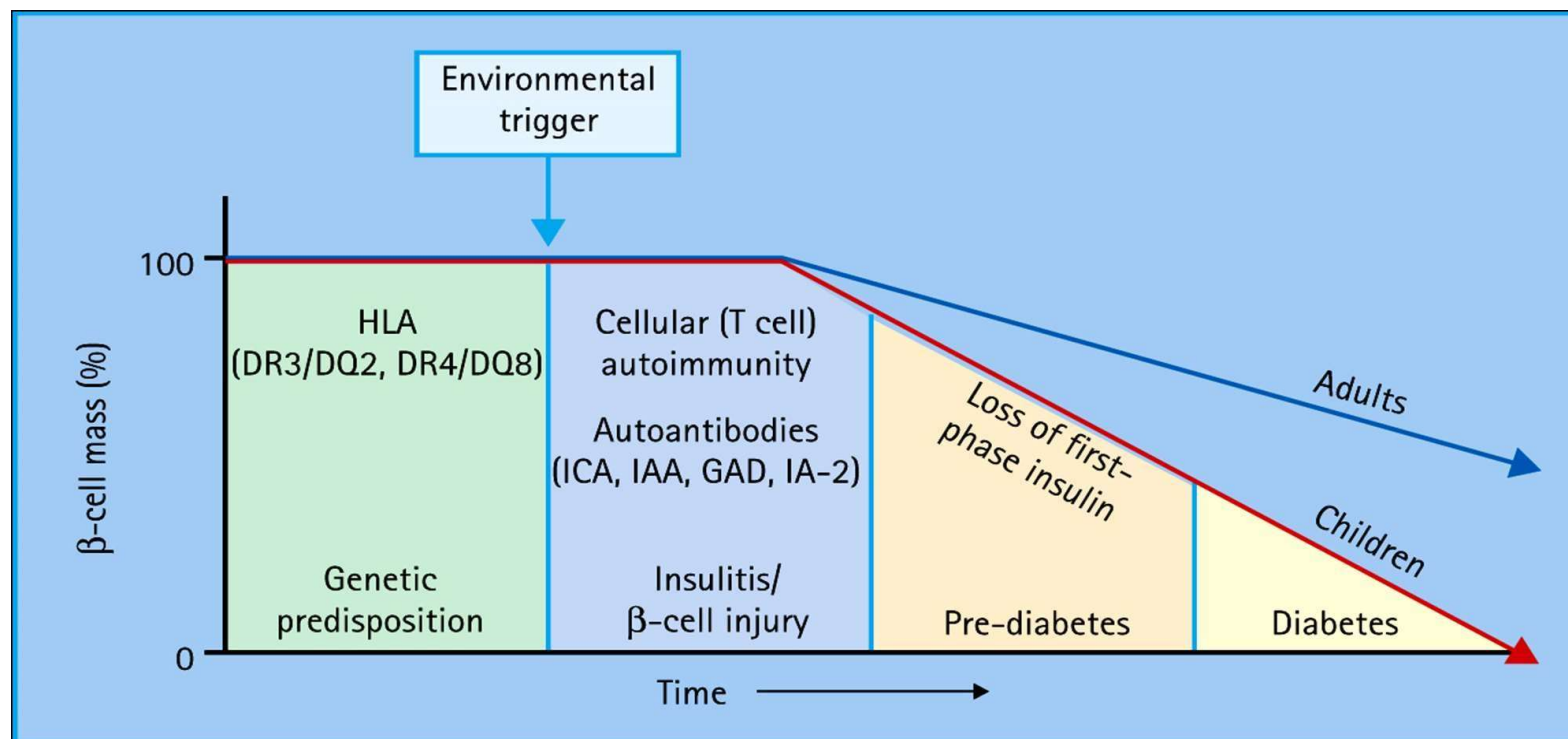
2. Drugs (2022) 82:1389–1401

3. Diabetologia 60, 793–799 (2017)

Phenotypes associated with gene variants linked to type 2 diabetes

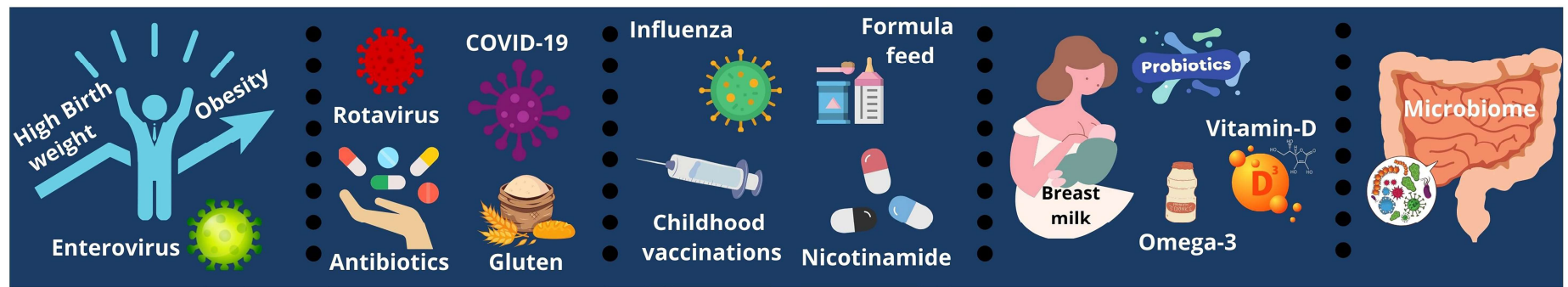


T1 διαβήτης: Παθογένεια & ο ρόλος της αυτοανοσίας



- Περιβαλλ. έναυσμα ⇒ αυτοάνοση καταστροφή β κυττ. σε άτομα με γενετική προδιάθεση
- Μείωση έκκρισης ινσουλίνης ⇒ υπεργλυκαιμία & άλλες μεταβολικές διαταραχές
- Παρουσία αυτοαντισωμάτων στο αίμα

Παθογένεια T1 διαβήτη: περιβαλλοντικοί παράγοντες



Probably

Possibly

Unlikely

Possibly

Probably

βλαπτική δράση

προστατευτική δράση

Πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης

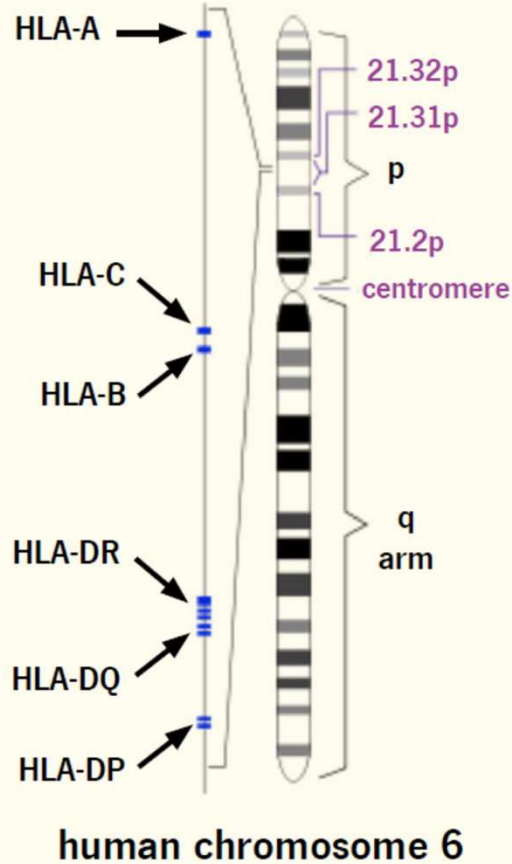
Figure created using
www.canva.com/



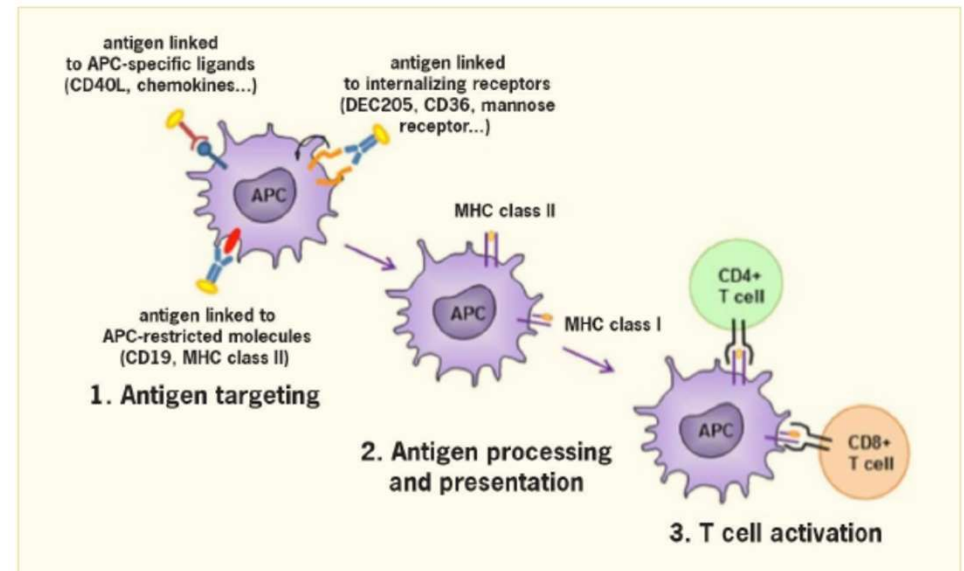
ΣΔΤ1: γενετική

- Πολυγονιδιακή διαταραχή (>40 γονίδια στην ανάπτυξη της ασθένειας)
 - human leukocyte antigen, HLA (>50% του κινδύνου στο χρ6)
 - μη-HLA γονίδια
- >70% των ατόμων με ΣΔΤ1 έχουν υψηλού κινδύνου HLA class II απλότυπους (DR4/DQ8 ή DR3/DQ2). Ωστόσο, η πλειοψηφία των ατόμων με τους απλότυπους αυτούς δεν αναπτύσσουν διαβήτη (<3%, ρόλος του περιβάλλοντος;)
- Συχνότητα στο γενικό πληθυσμό 1: 300 .
- Ο κίνδυνος που παρουσιάζουν τα αδέρφια σχετίζεται με τον αριθμό των HLA απλοτύπων που είναι κοινοί στον αδερφό και στον ασθενή.

Human Leukocyte Antigen Major Histocompatibility Complex



Genomic localization of the human major histocompatibility complex (MHC) on chromosome 6p21.3 and positions of the human leukocyte antigen (HLA) class I (HLA-A, -B, -C) and class II (HLA-DR, -DQ, -DP) loci are shown.

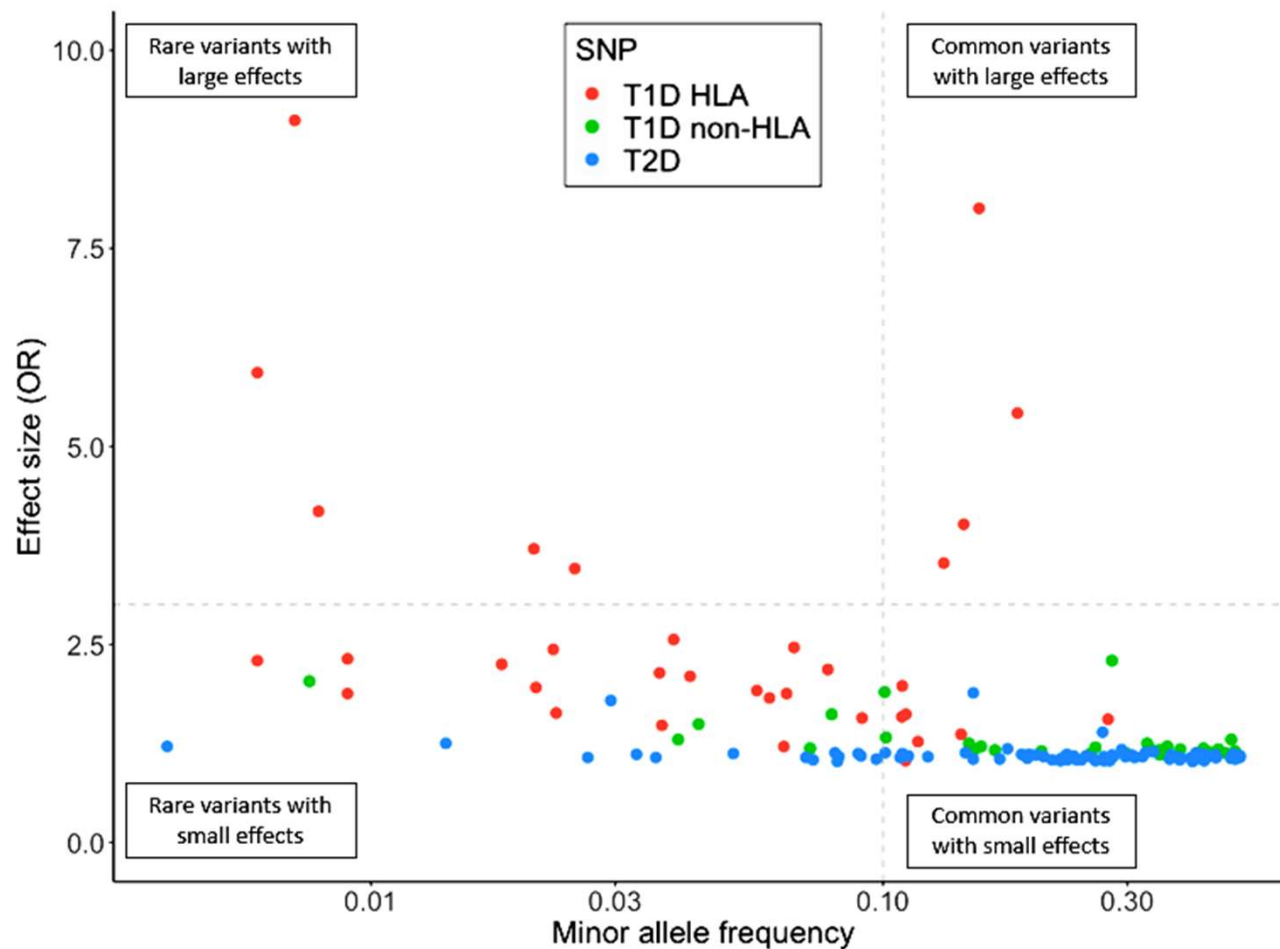


Antigen is linked to APC via multiple mechanisms (step 1) followed by MHC class II recognition, antigen processing (step 2), and presentation to T cells for removal (step 3). APC, antigen-presenting cell;

Γενετικοί τόποι συσχετιζόμενοι με ΣΔ1

<i>IDDM1</i>	6p21	<i>IDDM13</i>	2q34-q35
<i>IDDM2</i>	11p15	<i>IDDM15</i>	6q21
<i>IDDM3</i>	15q26	<i>IDDM17</i>	10q25
<i>IDDM4</i>	11q13	<i>IDDM18</i>	5q31-q33
<i>IDDM5</i>	6q25-q27	<i>PTPN22 gene</i>	1p13
<i>IDDM6</i>	18q21		8q24
<i>IDDM7</i>	2q31	<i>VDR, INFγ</i>	12q12-qter
<i>IDDM8</i>	6q27-qter		16p11-p13
<i>IDDM9</i>	3q21-q25		16q22-q24
<i>IDDM10</i>	10p11-q11		17q24-qter
<i>IDDM11</i>	14q24-q31	<i>TGFβ1</i>	19p13-q13
<i>IDDM12</i>	2q33		Xp11

Type 1 diabetes genetic risk includes common HLA variants with large effects



Οι περιοχές εκτός HLA αν και έχουν πολλαπλά γονίδια σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο για T1Δ

Ο ρόλος της γενετικής:

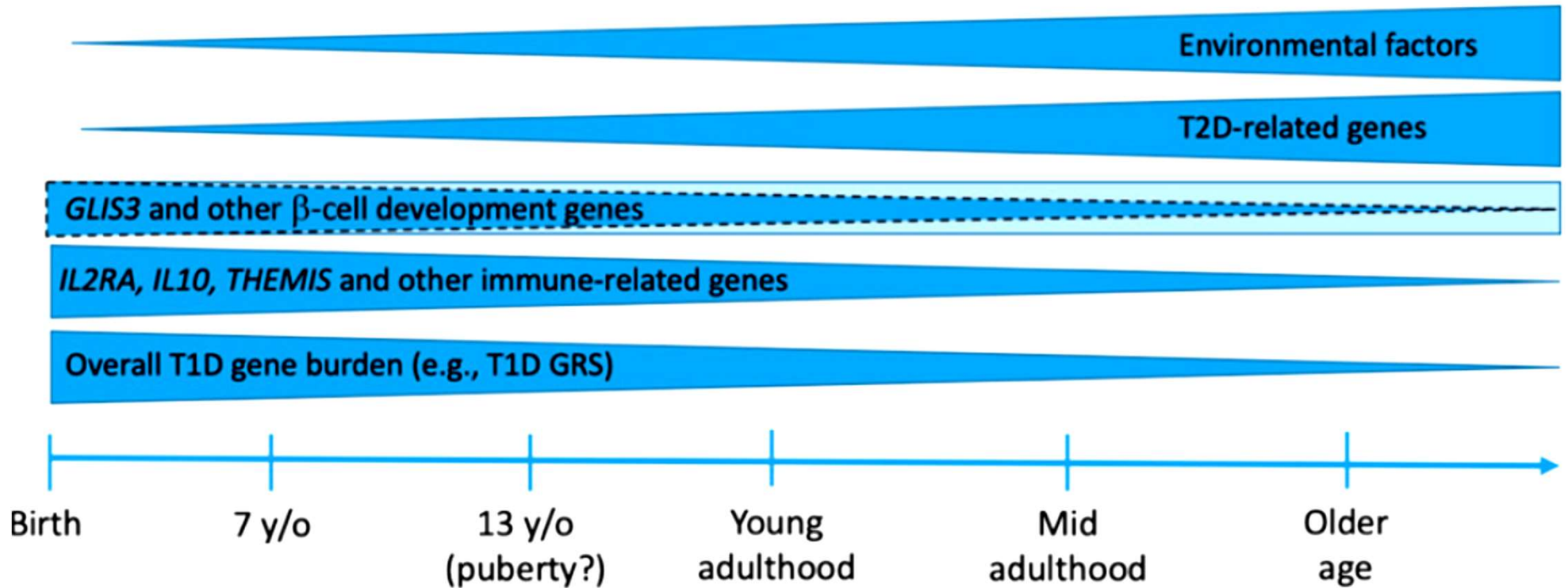
↑ πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου σε συγγενείς ατόμων με ΣΔ τύπου 1

- χωρίς οικογενειακό ιστορικό: 0,4 %
- αν έχει ΣΔ1 η μητέρα: 1 - 4 %
- αν έχει ΣΔ1 ο πατέρας: 3 - 8 %
- αν έχουν ΣΔ1 & οι δύο γονείς: έως και 30 %
- αδέρφια ατόμων με ΣΔ1: 3 - 6 % έως την ηλικία των 20 & 10 % έως τα 60 έτη
- διζυγωτικός δίδυμος : 8 %
- μονοζυγωτικός δίδυμος: 30 % εντός 10 ετών από τη διάγνωση του 1ου δίδυμου και 65 % μέχρι την ηλικία των 60 ετών

Population	Type 1 Diabetes Risk (%)
Low Risk	
No affected FDR plus HLA protective genes	0.01
No affected FDR	0.4
Affected FDR plus HLA protective genes	0.3
Intermediate Risk	
No affected FDR plus HLA risk genes	4
One affected FDR	5
Mother with T1D	3
Father with T1D	5
Sibling with T1D	8
High Risk	
One affected FDR plus HLA high risk genes	10–20
Multiple affected FDRs	20–25
Very High Risk	
Identical twin affected	30–70
Multiple affected FDRs plus HLA risk genes	50
Sibling affected plus HLA risk genes, identical by descent	30–70

FDR, first-degree relative; HLA risk genes, *HLA DRB1*03, *04; DQB1*0302*, HLA protective genes, *HLA DQB1*0602*.

ΣΔ Τύπου 1: Συνδυασμός & Αλληλεπίδραση Γενετικών και Περιβαλλοντικών επιδράσεων στη διάρκεια της ζωής

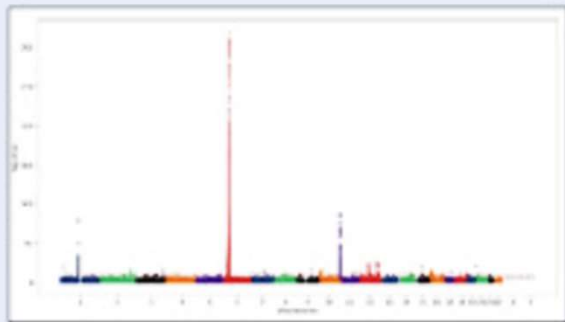




Previous type 1 diabetes genetic studies



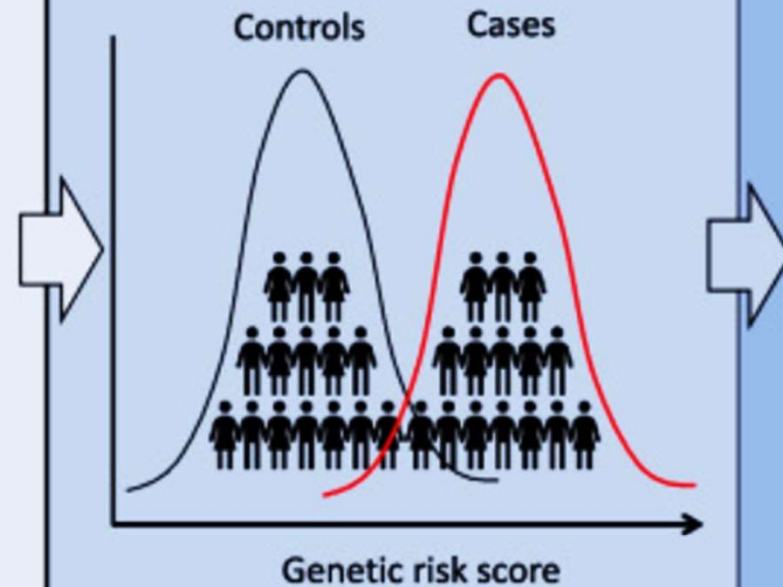
Family-based linkage studies



Genome-wide association studies

Development of genetic risk scores

GRS = sum of common variants effect on disease risk



Clinical and research applications



Identify disease risk within newborn screening



Classify disease for appropriate therapy

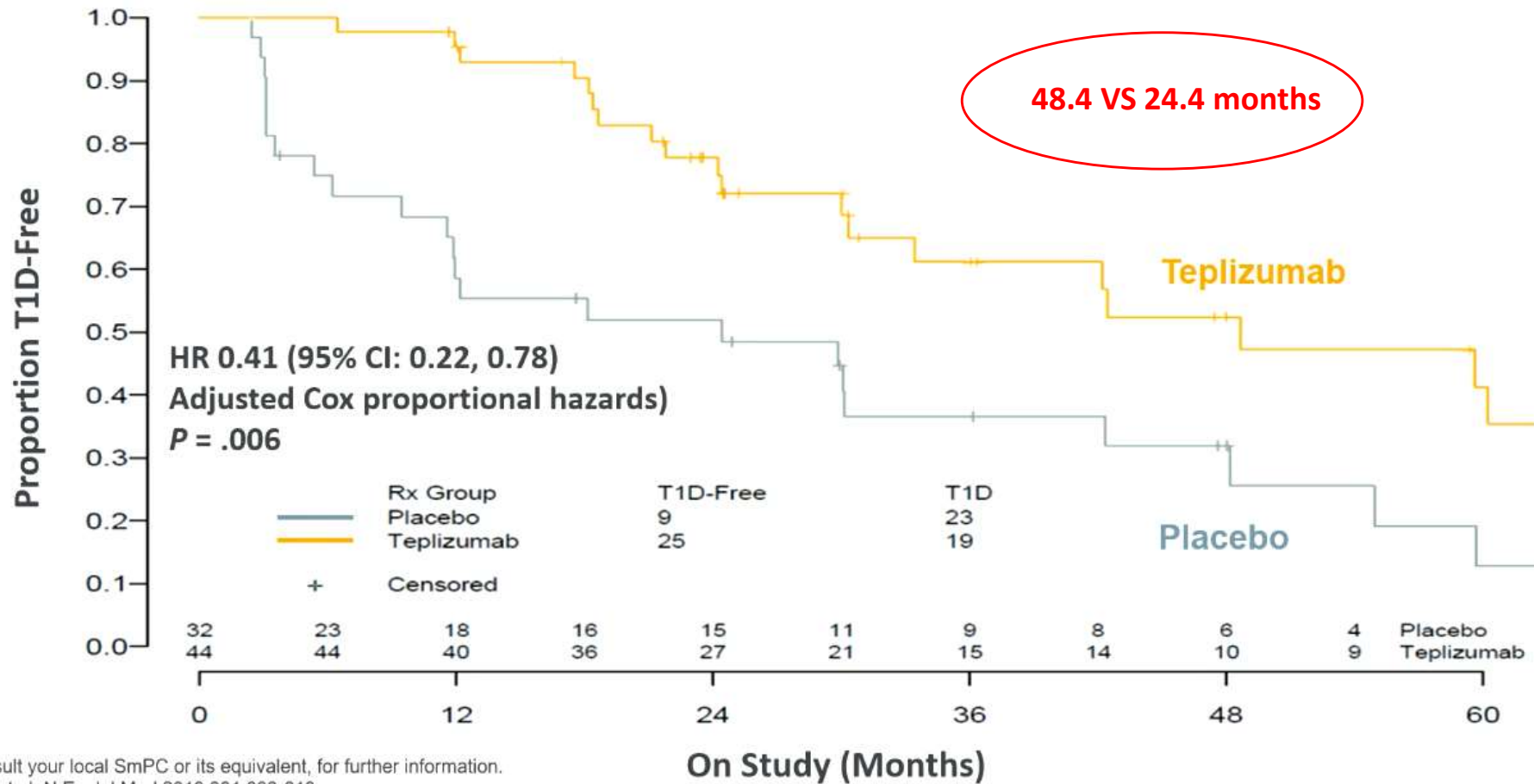


Combined models for disease prediction, disease onset and potential therapies

Source: Manhattan plot from Type 1 Diabetes Knowledge Portal (<https://t1d.hugeamp.org/phenotype.html?phenotype=T1D>)

Luckett AM, Weedon MN, Hawkes G, Leslie RD, Oram RA, Grant SFA. Utility of genetic risk scores in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(9):1589-1600.

Teplizumab Delayed Development of T1D



Please consult your local SmPC or its equivalent, for further information.
 Herold KC, et al. N Engl J Med 2019;381:603-613.

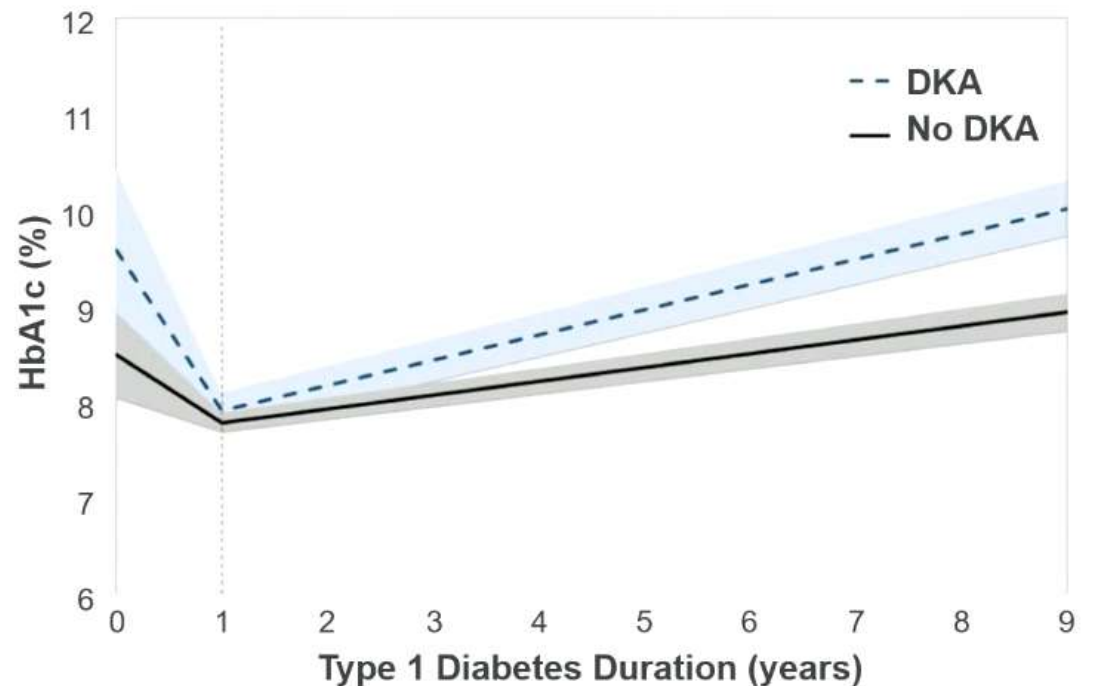
These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

Why Screen for Type 1 Diabetes?

Screening Goals^[1]

- Prevent diabetic ketoacidosis (DKA) and associated morbidity and mortality
- Prepare children and families for a smoother transition to insulin therapy
- Offer available preventative therapies through clinical practice or trial recruitment

Impact of DKA and HbA1c, SEARCH, United States^[2]



Duration (years)	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8+
Number of data points	43	1961	1502	1132	502	278	1032	727	538

1. Besser REJ, et al. *Pediatr Diabetes*. 2022;23:1175-1187; 2. Duca LM, et al. *Pediatr Diabetes*. 2019;20:172-179.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

Μονογονιδιακός διαβήτης

Ετερογενής ομάδα νοσημάτων

Κοινά χαρακτηριστικά:

- υπεργλυκαιμία
- φαινότυπος που απορρέει από μονογονιδιακή διαταραχή

Διαφορές:

- παθοφυσιολογία
- τρόπος που κληρονομούνται
- ηλικία εμφάνισης
- συχνότητα

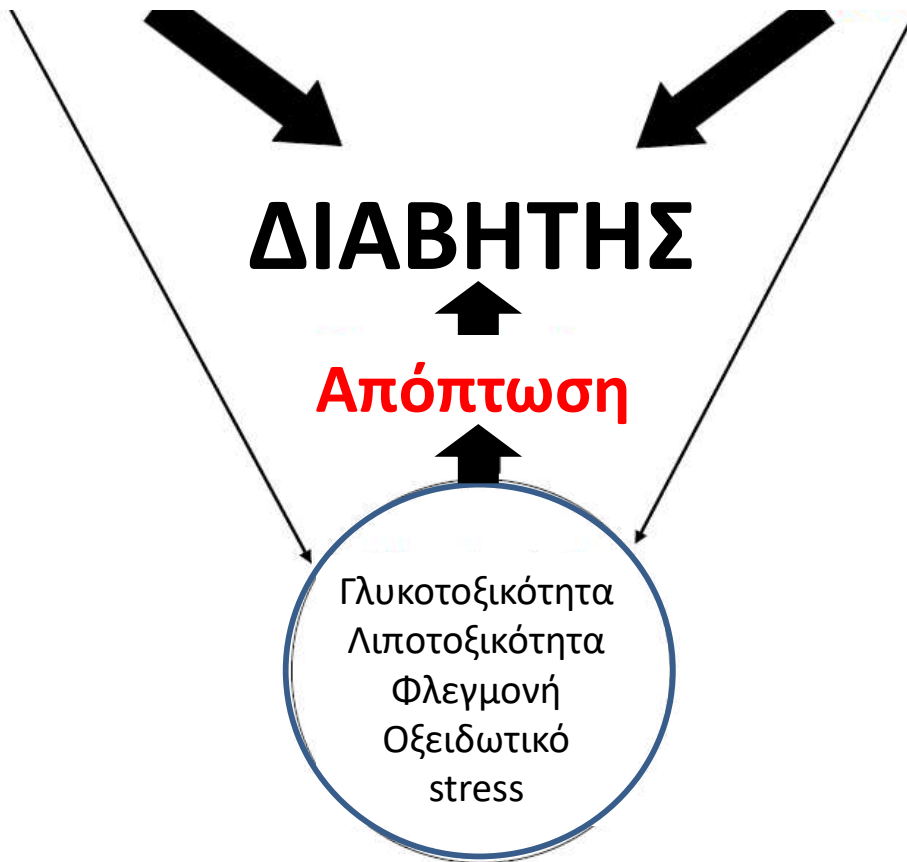
**Αντίσταση στη Δράση της
Ινσουλίνης**

**Διαταραχή της Έκκρισης
Ινσουλίνης**

ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Απόπτωση

Γλυκοτοξικότητα
Λιποτοξικότητα
Φλεγμονή
Οξειδωτικό
stress



Κατάταξη μονογονιδιακού διαβήτη ανάλογα με την παθοφυσιολογία

Select important steps in unraveling genetic heterogeneity of monogenic diabetes

Year	Διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης	Αντίσταση στην ινσουλίνη
1992–1999	HNF4A MODY, GCK, HNF1A MODY, HNF1B MODY, IPF MODY, Neurod1 MODY (formerly MODY 1-6)	1988 Type A insulin resistance
1992	MIDD	1988 Donohue syndrome
1998	Wolfram syndrome	2000 Familial partial lipodystrophy
2004–2006	Potassium channel sub-unit related PNDM	2002 Generalized lipodystrophy
2007	Insulin related PNDM	

**ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ
ΣΕ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ β ΚΥΤΤΑΡΟΥ - MODY**

MODY

(Maturity Onset Diabetes of the Young)

- Ο όρος βασίζεται σε παλαιότερη ορολογία (νεανικός διαβ. / διαβ. ενηλίκων)
- Μονογονιδιακός τύπος διαβήτη που οφείλεται σε **δυσλειτουργία του β-κυττάρου**
- **Υποκατηγορίες** ανάλογα με το υπεύθυνο γονίδιο, ετερογενείς μεταξύ τους
- Συχνότητα:
 - 1-2% των ατόμων με διαβήτη στο δυτικό κόσμο
 - 80% των ατόμων με MODY φέρουν λανθασμένα τη διάγνωση T1 ή T2 ΣΔ
 - 80% οφείλονται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της *GCK* και *HNF1α*

MODY

Γενικά Χαρακτηριστικά

- Κληρονομούνται με τον σωματικό **επικρατούντα** χαρακτήρα
 - Εκδήλωση συνήθως **πριν την ηλικία των 25 χρόνων**
 - **Απουσία**
 - διαβητικής **κετοξέωσης**
 - **αυτοανοσίας** του β-κυττάρου
 - χαρακτηριστικών μεταβολικού συνδρόμου
- Δηλ φαινότυπος που δεν μοιάζει με τον συνήθη T1Δ ούτε T2Δ
- Υπολειπόμενη ενδογενής έκκριση ινσουλίνης (C-peptide)
 - Διαφέρουν ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά, βαρύτητα υπεργλυκαιμίας

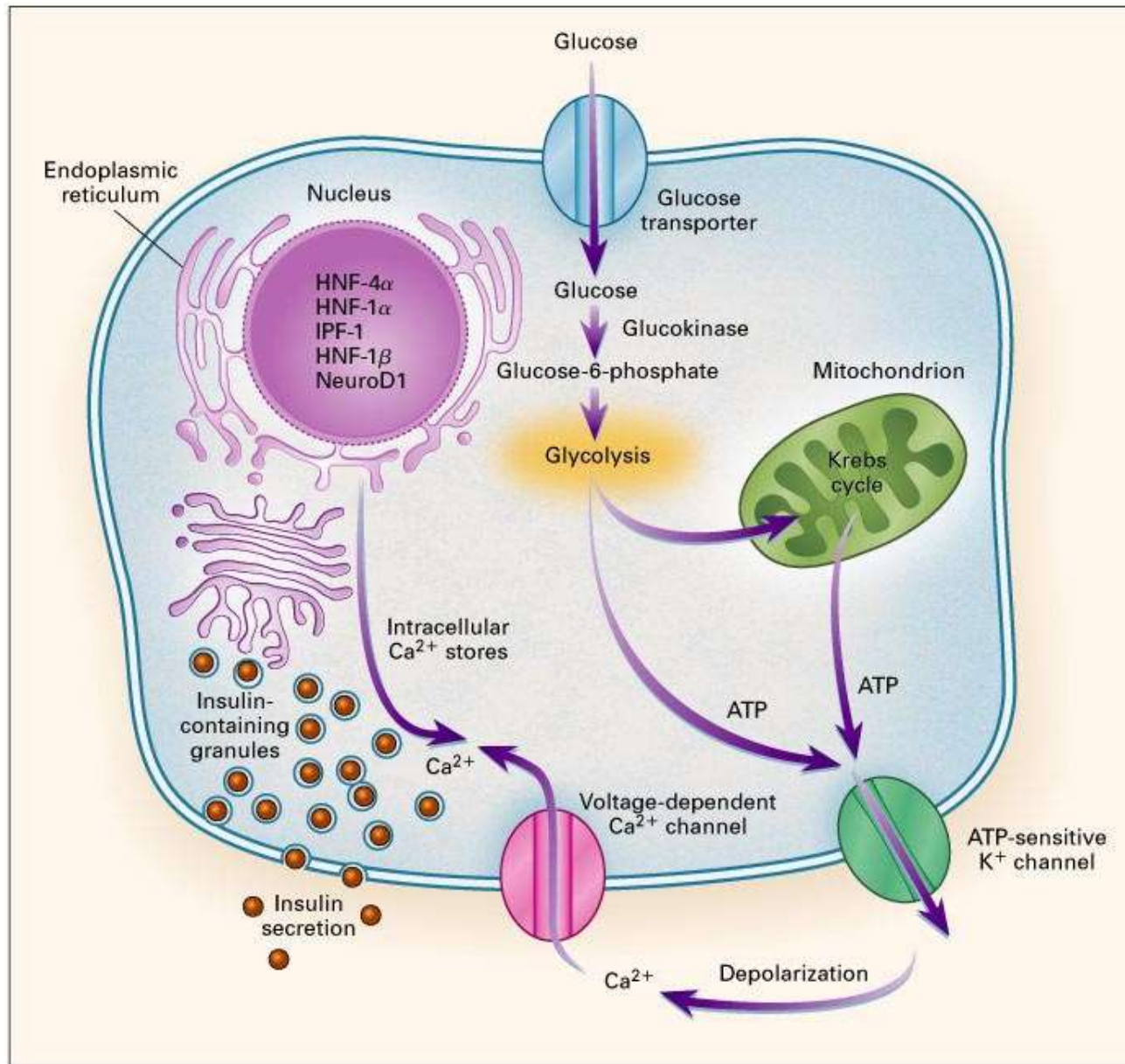
Συχνότεροι τύποι MODY

MODY TYPE	GENE	CLINIC OF HETEROZYGOUS STATE	MOST COMMON TREATMENT	MOLECULAR BASIS	CLINIC OF HOMOZYGOUS STATE
MODY 1	HNF-4 α ~ 5%	Diabetes, microvascular complications; reduction in serum concentration of TGC, apolipoproteins AII and CIII, and Lp(a) lipoprot	Oral hypoglycemic agents, insulin	Abnormal regulation of gene transcription in beta cells, leading to a defect in metabolic signaling of insulin secretion, beta-cell mass or both	
MODY 2	Glucokinase 20-50%	Impaired fasting glucose impaired glucose tolerance, normal proinsulin/insulin	Diet and exercise	Defect in sensitivity of beta cells to glucose due to reduced glucose phosphorylation; defect in hepatic storage of glucose as glycogen	Permanent neonatal diabetes, requiring insulin
MODY 3	HNF-1 α 20-50%	Diabetes, microvascular complications, renal glycosuria, increase sensitivity to sulfonylurea, increased proinsulin/insulin in serum	Oral hypoglycemic agents, insulin	Abnormal regulation of gene transcription in beta cells	
MODY 4	IPF-1/PDX1 <1%	Diabetes	Oral hypoglycemic agents, insulin	Abnormal transcriptional regulation of beta-cell development & function	Pancreatic agenesis neonatal diabetes requiring insulin
MODY 5	HNF-1 β ~ 5%	Diabetes, renal abnormalities progressive nondiabetic renal dysfunction and eventually chronic renal insufficiency; uterine abnormalities	Insulin	Abnormal regulation of gene transcription in beta cells	
MODY 6	NeuroD1 <1%	Diabetes	Insulin	Abnormal transcriptional regulation in beta cells	

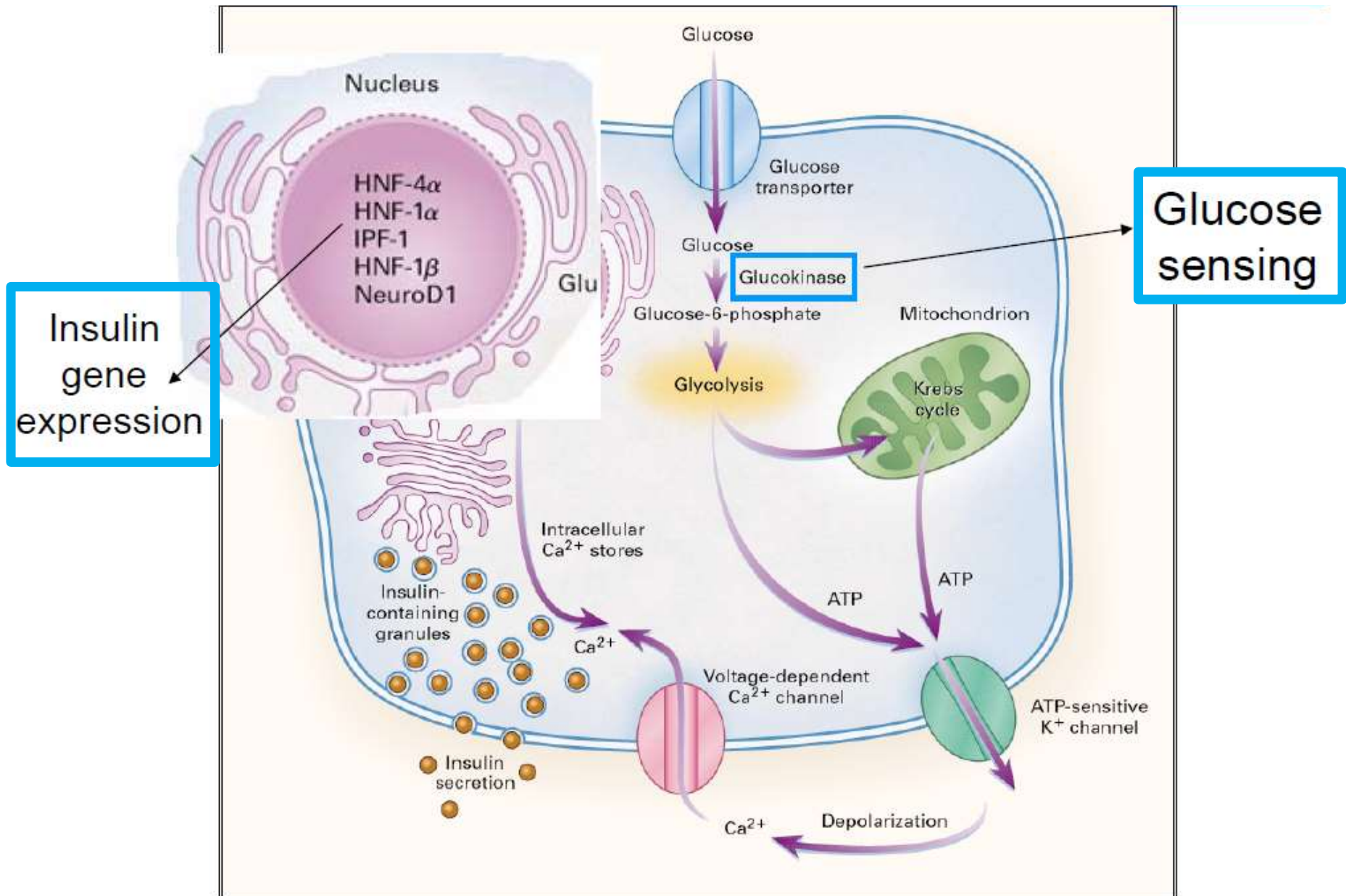
80%



Έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο: ο ρόλος της γλυκόζης



Παγκρεατικό β-κύτταρο και MODY



MODY 2 *(Glucokinase-related MODY)*

Η γλυκοκινάση βρίσκεται στα **β-κύτταρα** και τα **ηπατοκύτταρα**.

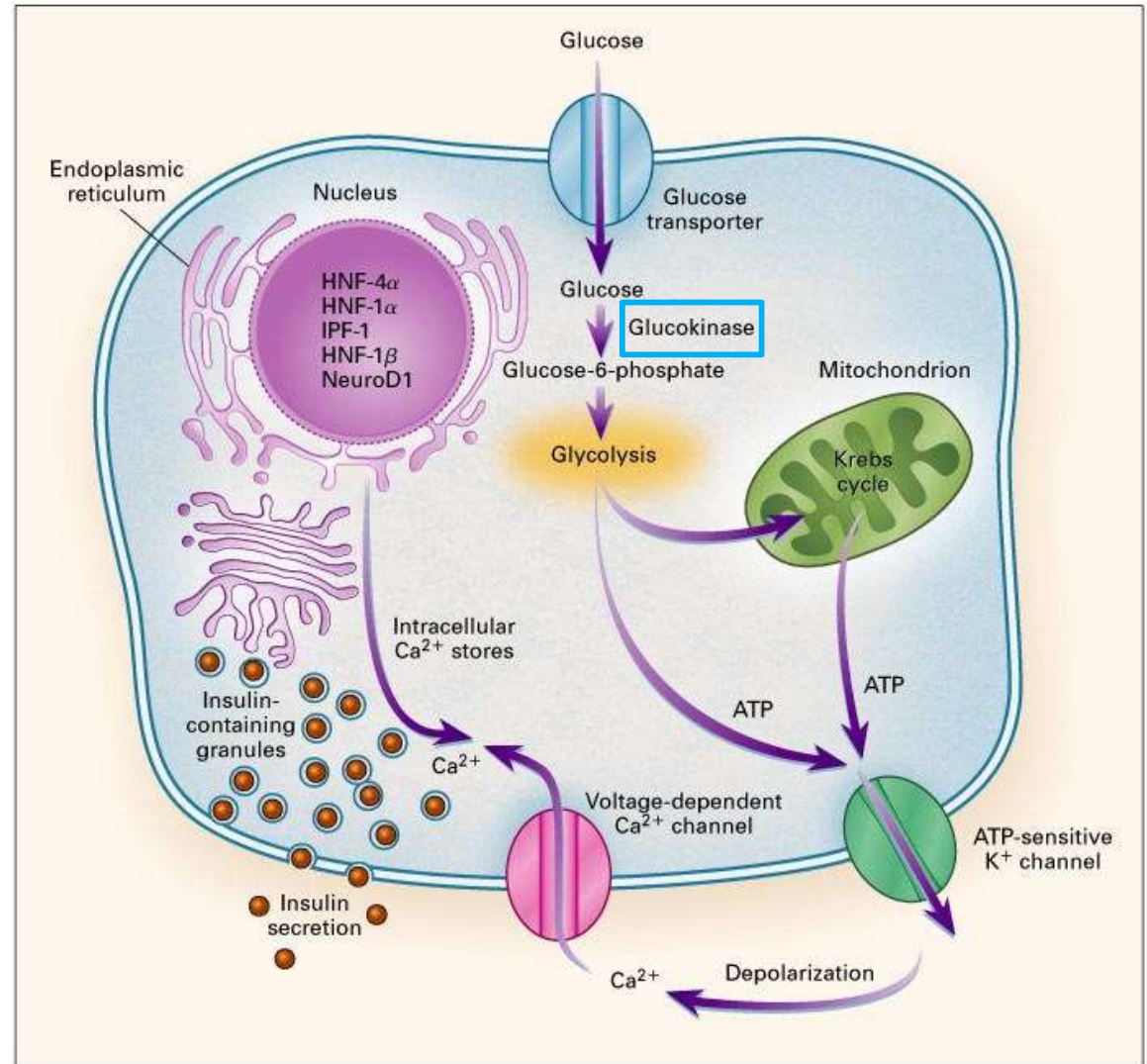
Καθορίζει τα επίπεδα γλυκόζης στο β-κύτταρο ρυθμίζοντας τη φωσφορυλίωση και τον μεταβολισμό της

Στο ήπαρ παίζει ρόλο στην **αποθήκευση του γλυκογόνου**

Απενεργοποιητικές ετερόζυγες μεταλλάξεις οδηγούν σε **MODY 2**

Ομόζυγες μεταλλάξεις οδηγούν σε **μόνιμο νεογνικό διαβήτη**

Matschinsky FM, 1998; Njølstad PR, 2001



MODY 2

(Glucokinase-related MODY)

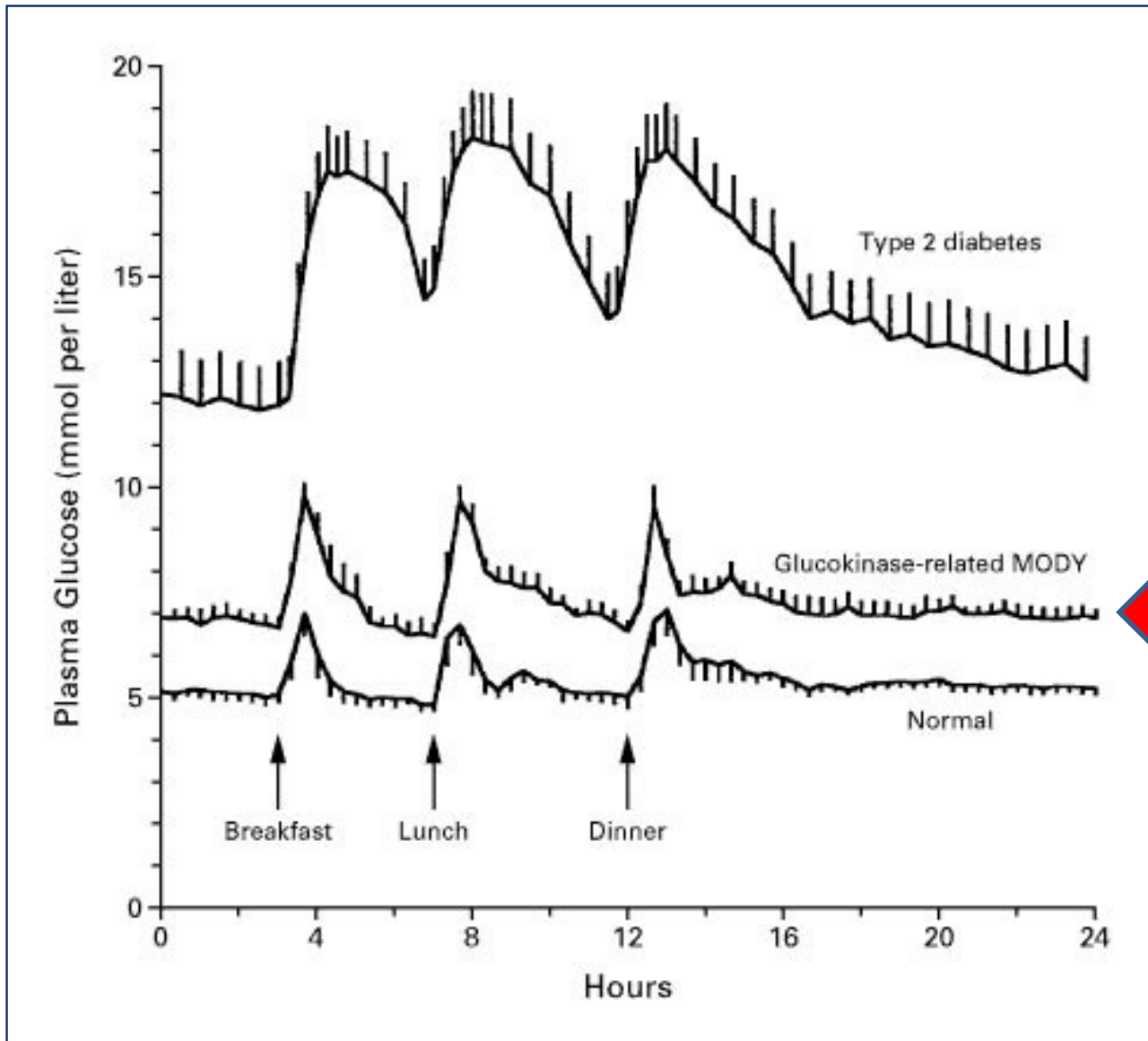
- Συχνός τύπος MODY σε όλες τις φυλές:
 - παιδιά με ήπια υπεργλυκαιμία νηστείας
 - γυναίκες με διαβήτη κύησης & οικογενειακό ιστορικό ΣΔ
- Αποτέλεσμα ετερόζυγων μεταλλάξεων του γονιδίου της γλυκοκινάσης (>150)
- Η υπεργλυκαιμία φαίνεται να οφείλεται σε:
 - ελάττωση της ευαισθησίας των β-κυττάρων στη γλυκόζη
 - διαταραχή γλυκογονογένεσης στο ήπαρ μεταγευματικά

Byrne MM, J Clin Invest 1994;93:1120-1130.

Velho G J Clin Invest 1996;98:1755-1761

Vaxillaire, M. et al. Endocr Rev 2008;29:254-264

Διακύμανση γλυκόζης στη διάρκεια 24ωρου σε άτομα με ΣΔ T2, MODY 2 & ομάδα ελέγχου



Ο χρόνος 0 αντιστοιχεί στις 6 πμ,
όταν άρχισε η αιμοληψία

MODY 2

(Glucokinase-related MODY)

- **Ήπια υπεργλυκαιμία νηστείας** (110 έως 145 mg/dl, A1C<7.5%) ή **IGT** μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και από τη γέννηση.
- < 50% των φορέων αναπτύσσει διαβήτη (αρκετοί είναι παχύσαρκοι ή ηλικιωμένοι)
- 50% των γυναικών που φέρουν την μετάλλαξη εκδηλώνουν **διαβήτη κύησης**
 - Μακροσωμία αν το έμβryo δεν φέρει τη μετάλλαξη (λόγω της έκκρισης ινσουλίνη από το έμβryo σε απάντηση στην υπεργλυκαιμία της μητέρας)
- Συνήθως δεν απαιτείται καμμία φαρμακευτική αγωγή
- **Οι επιπλοκές από το διαβήτη είναι σπάνιες**

Prisco F ,Diabetologia 2000;43:1331-1332

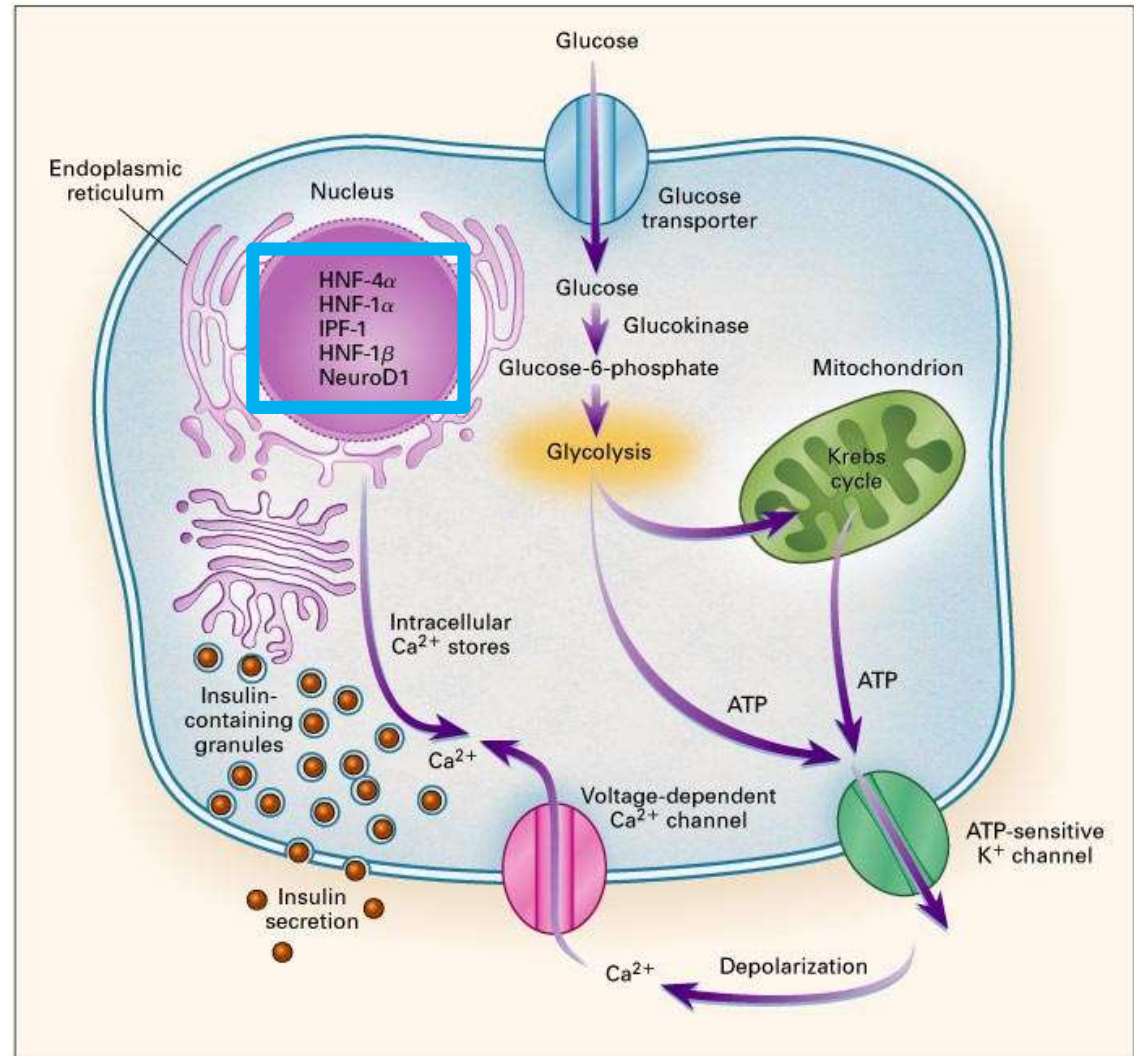
MODY group, Diabetologia (2008) 51:546–553

HNF-4 α , HNF-1 α , HNF-1 β , και IPF-1, NeuroD1 (BETA2)

Μεταγραφικοί παράγοντες
στα παγκρεατικά νησίδια, στο
ήπαρ, και τους νεφρούς

Στο β -κύτταρο ρυθμίζουν την
έκφραση των γονιδίων της
ινσουλίνης και γονιδίων που
σχετίζονται με την έκκριση
ινσουλίνης

Fajans SS,2001



MODY 3 (HNF-1 α) και MODY 1 (HNF-4 α)

- Παρόμοιος παθοφυσιολογικός μηχανισμός
- MODY 3 (**HNF-1 α**):
 - ο συχνότερος τύπος MODY
- Μεταλλάξεις :
 - >120 μεταλλάξεις του HNF-1 α
 - οδηγούν σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από το β -κύτταρο
 - μείωση επαναρρόφησης γλυκόζης – γλυκοζουρία (όχι σε HNF-4 α)
 - ελαττωμένη έκκριση γλυκαγόνης (α -κύτταρο)
 - παθολογική απάντηση στην υπογλυκαιμία

MODY 3 (HNF-1α) και MODY 1 (HNF-4α)

- Κλινική εικόνα:
 - Υπεργλυκαιμία νηστείας (αρχικά ήπια)
 - συγκριτικά **υψηλότερα επίπεδα μεταγευματικά**

- Προοδευτική επιδείνωση
 - **καλή απόκριση σε SU**
 - 30-40 % των ασθενών θα χρειαστούν **ινσουλίνη**
 - Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν όλο το φάσμα των **επιπλοκών**, κυρίως αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια

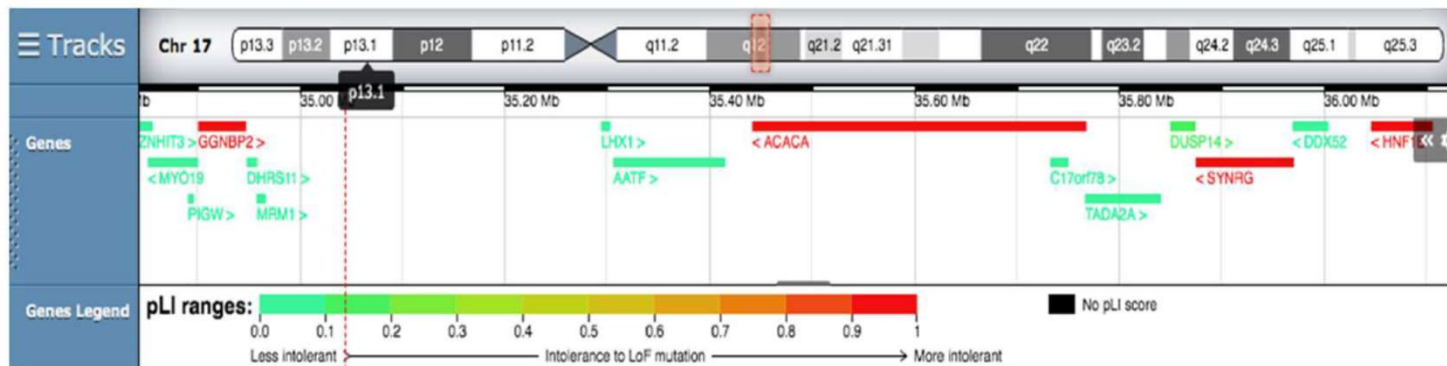
MODY group, Diabetologia (2008) 51:546–553

MODY 5

μεταλλάξεις του HNF-1 β

- Σύνδρομο “Διαβήτης με νεφρικές κύστες” – πολυσυστηματική νόσος
- Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γον. του παράγοντα HNF-1 β που είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη
 - του παγκρέατος
 - των νεφρών
 - και του ουροποιογεννητικού συστήματος
- Η πιο συχνή μονογονιδιακή αιτία συγγενών διαμαρτιών του ουροποιητικού
- Κλινική εικόνα ανάλογα με τον τύπο της μετάλλαξης:
 - διαβήτης πρώιμης έναρξης που συχνά απαιτεί **ινσουλίνη**
 - υποπλασία παγκρέατος** (+ εξωκρινούς μοίρας)
 - νεφρικές κύστες – δυσπλασία συχνά από τη γέννηση
 - σε 12.8% **XNA** τελικού σταδίου
 - Ανωμαλίες της γυναικείας αναπαραγωγικής οδού

Σύνδρομο 17q12 μικροέλλειψης - γονίδια



HNF1B (189907) → **MODY 5**, συγγενείς ανωμαλίες ουροποιητικού, καρκίνος προστάτη

ACACA (200350) → Εγκεφαλικές βλάβες, μυοπάθεια

SYNRG (607291) → Ενδοκύττωση, δίκτυο σ. Golgi

GNB2 (612257) → Πιθανή ογκοκατασταλτική δράση

Σύνδρομο 17q12 μικροέλλειψης & MODY 5

HNF1B σύνδρομα	<i>HNF1B</i> μετάλλαξη	Σ. μικροέλλειψης 17q12
% των HNF1B σχετιζόμενων συνδρόμων	50 – 60%	40 – 50%
Συχνότητα ΣΔ	Έως 82%	Έως 63%
% των MODY 5	50%	50%
Μαθησιακές δυσκολίες Νοητικές διαταραχές	Όχι συχνά	Πιο συχνά
Διάγνωση	Νουκλεοτιδική αλληλούχιση <i>HNF1B</i>	Μέθοδος μικροσυστοιχειών γενομικού ελέγχου (array-CGH)

- Danièle Dubois-Laforgue et al. Diabetes, Molecular Defects Diabetes Care Apr dc162462 2017
- Roehlen N et al J Clin Endocrinol Metab 103:3601-3610, 2018
- Laffargue F et al Arch Dis Child 100:259-264, 2015

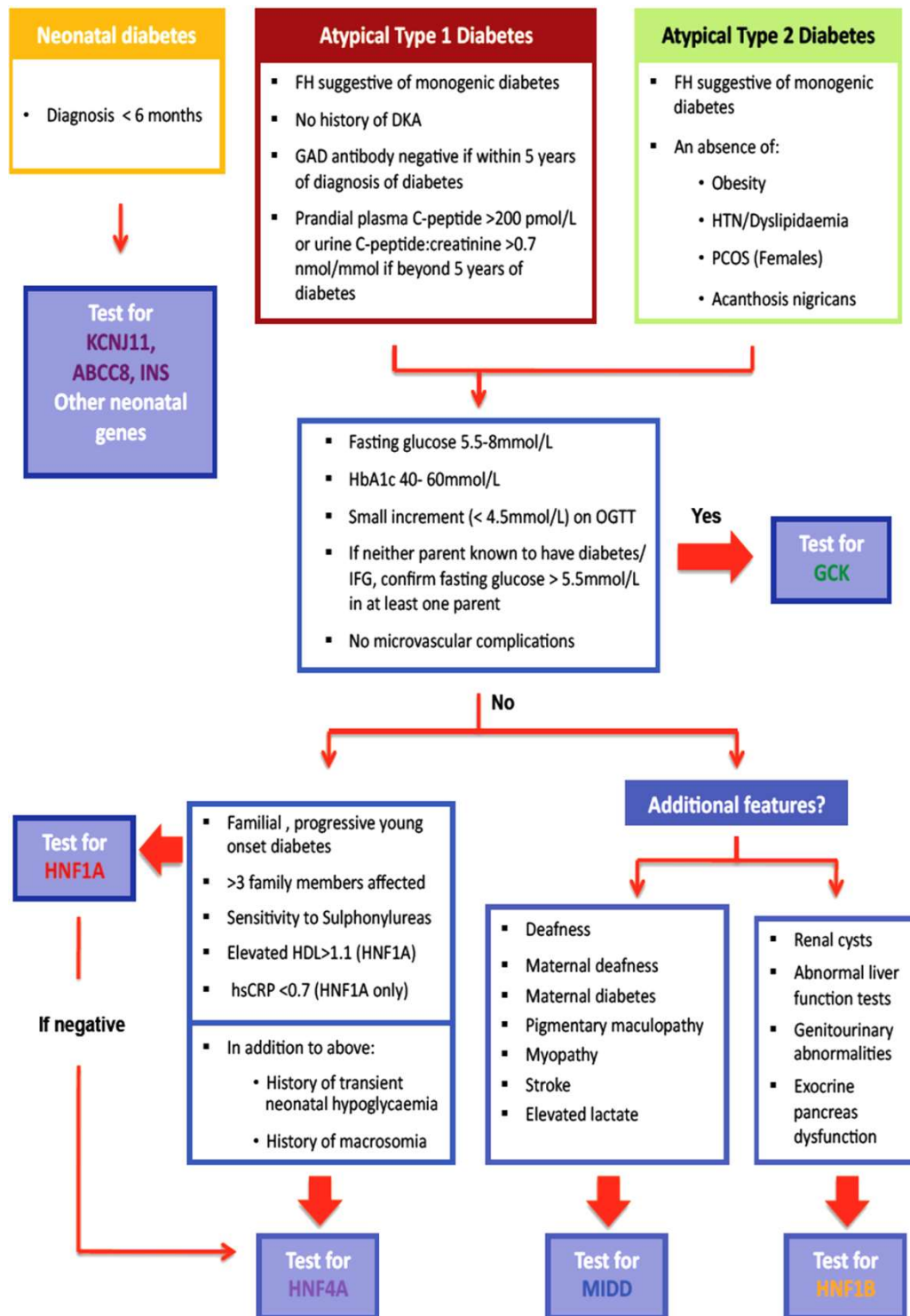
MODY

Μοριακός γενετικός έλεγχος για τη διάγνωση

- επιβεβαιώνει τη διάγνωση μονογονιδιακού διαβήτη
- προβλέπει την κλινική πορεία/πρόγνωση
- βοηθά στην επιλογή της θεραπείας
- καθορίζει τον κίνδυνο για τους συγγενείς

Ωστόσο:

- υψηλό κόστος
- δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας
- μπορεί να γίνει στοχευμένος έλεγχος ανάλογα με το φαινότυπο



MODY Probability Calculator

Age at diagnosis
(years)

BMI (kg/m²)

Sex

Male Female

HbA1c (%) or

HbA1c mmol/mol

Currently treated
with insulin **or**
tablets

Yes No

Current Age (years)

Parent affected with
diabetes

Yes No

Time to insulin
treatment (if
currently treated
with insulin)

Not currently treated with insulin
 Within 6 months of diagnosis
 Over 6 months after diagnosis

Ethnicity

White Non-white

Other

- Renal cysts
- Deafness
- Partial lipodystrophy
- Severe Insulin Resistance in absence of obesity
- Severe obesity with other syndromic features

Pihoker C, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the **SEARCH for diabetes in youth**. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(10):405–62.

The first systematic study of the prevalence of MODY in an unselected pediatric cohort reveals **8% of diabetic children who are antibody negative and C-peptide positive** have mutations classified by the authors as pathogenic or likely pathogenic mutations in HNF1A, HNF4A or GCK. Of the 47 mutation carriers, only 3 (6%) had a previous diagnosis, providing evidence that **most MODY cases are being missed** in the United States. Most were on insulin or metformin, and many were from ethnic groups with high prevalence of type 2 diabetes.

Undiagnosed MODY: Time for Action

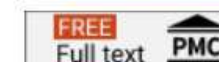
Jeffrey W. Kleinberger¹ • Toni I. Pollin^{1,2}

> *Diabetologia*. 2023 Mar;66(3):438-449. doi: 10.1007/s00125-022-05834-y. Epub 2022 Nov 23.

Identification of monogenic variants in more than ten per cent of children without type 1 diabetes-related autoantibodies at diagnosis in the Finnish Pediatric Diabetes Register

Minna Harsunen^{1 2 3}, Jarno L T Kettunen^{4 5 6 7}, Taina Härkönen⁸, Om Dwivedi^{9 10},
Mikko Lehtovirta¹⁰, Paula Vähäsalo^{11 12 13}, Riitta Veijola^{11 12 13}, Jorma Ilonen¹⁴,
Päivi J Miettinen^{15 16}, Mikael Knip^{15 8 17}, Tiinamaija Tuomi^{9 8 18 10 19}

FULL TEXT LINKS



ACTIONS

“ Cite

🔖 Collections

Μονογονιδιακός διαβήτης - MODY

Πότε θα ζητήσουμε γονιδιακό έλεγχο;

- **Συστάσεις (ADA)**
- Όλα τα παιδιά με διαβήτη στους πρώτους 6 μήνες της ζωής πρέπει να ελέγχονται γενετικά για νεογνικό διαβήτη. A
- Παιδιά και νεαροί ενήλικες με διαβήτη χωρίς χαρακτηριστικά T1 ή T2 διαβήτη και οικογ. ιστορικό σε διαδοχικές γενιές (αυτοσωμικός επικρατούντας τύπος κληρονομικότητας) πρέπει να ελέγχονται γενετικά για την πιθανότητα MODY. A
- Και στις 2 περιπτώσεις, συστήνεται παραπομπή σε κέντρο με ειδικευση στη γενετική του διαβήτη για την κατανόηση της σημασίας των μεταλλάξεων και την κατάλληλη αντιμετώπιση και γενετική συμβουλευτική. E

MIDD

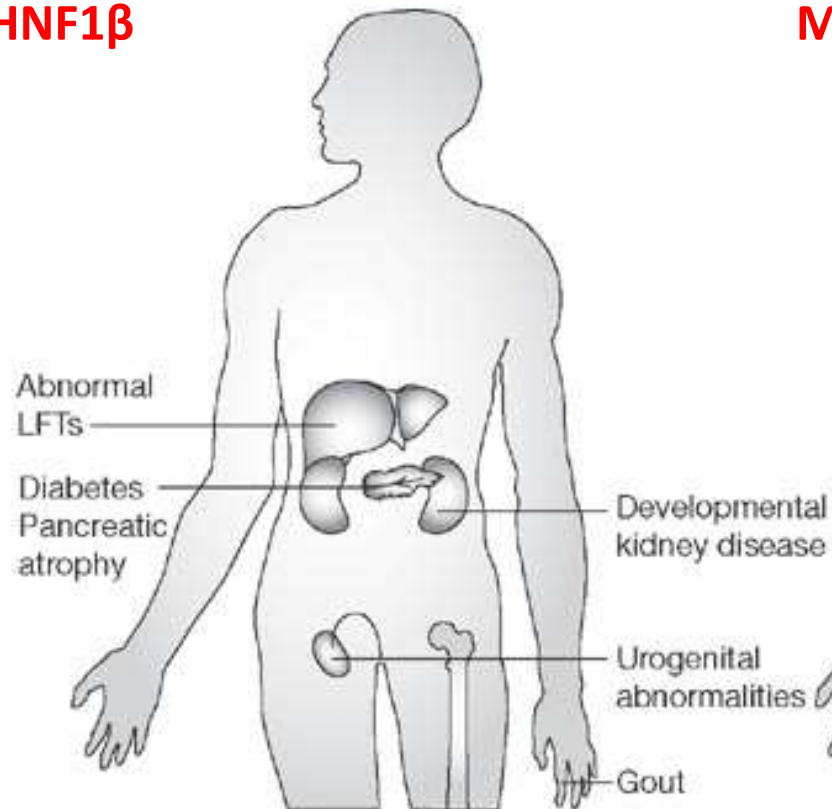
(Maternally Inherited Diabetes with Deafness)

- Σπάνια μορφή μονογονιδιακού διαβήτη (μιτοχονδριακός διαβήτης)
- Οφείλεται σε **μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού DNA**
- Οι μεταλλάξεις (πιο συχνές: A3243G tRNA^{Leu}) οδηγούν σε :
 - ατροφία των νησιδίων του παγκρέατος
 - ελάττωση του αριθμού των β-κυττάρων
 - ελάττωση παραγωγής ινσουλίνης
- Η κλινική εικόνα εξαρτάται από τον βαθμό έκπτωσης των β-κυττάρων

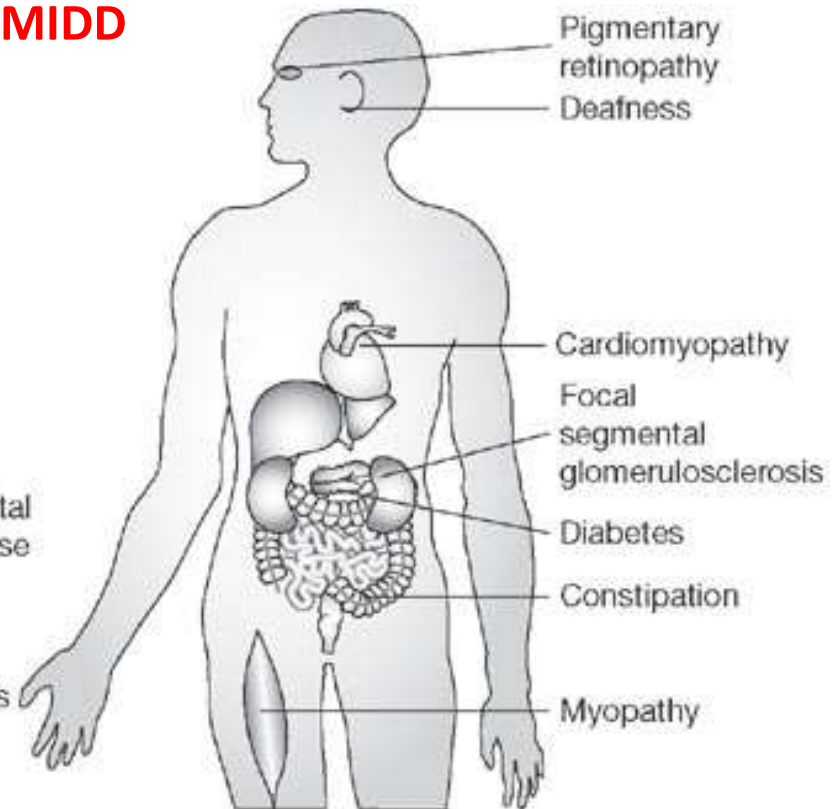
Malecki M.T, 2008

Figure 3 Phenotypes seen in diabetes with extra-pancreatic features

HNF1 β



MIDD



Murphy R *et al.* (2008) Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic β -cell diabetes *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* doi:10.1038/ncpendmet0778

MIDD

(Maternally Inherited Diabetes with Deafness)

- Κλινικά μπορεί να μιμηθεί ΣΔ 1 ή ΣΔ2
- Η συχνότητα σε άτομα με «ΣΔ 2» είναι περίπου 1%
- Εμφάνιση συνήθως νωρίς στην ενήλικη ζωή, αν και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία
- Διαταραχές ακοής: οι πιο συχνές εξωπαγκρεατικές εκδηλώσεις
- Πιο σύνθετα σύνδρομα επίσης μπορεί να παρουσιαστούν, π.χ σύνδρομο MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)

Νεογνικός Διαβήτης

(NDM, *Neonatal Diabetes Mellitus*)

- Διαβήτης στους πρώτους 6 μήνες της ζωής
- Εξαιρετικά σπάνιος (1/100.000 ζωντανές γεννήσεις)
- 2 υπο-ομάδες : - μόνιμος (*PNDM*)
- παροδικός (*TNDM*) 50%
- Έχουν βρεθεί μεταλλάξεις σε > 15 γονίδια
- Δεν είναι αυτοάνοσος (σε αντίθεση με τον ΣΔΤ1)
- Σημαντική η έγκαιρη γενετική διάγνωση γιατί μερικοί τύποι (K_{ATP} channel) απαντούν πολύ καλά στη θεραπεία με SU

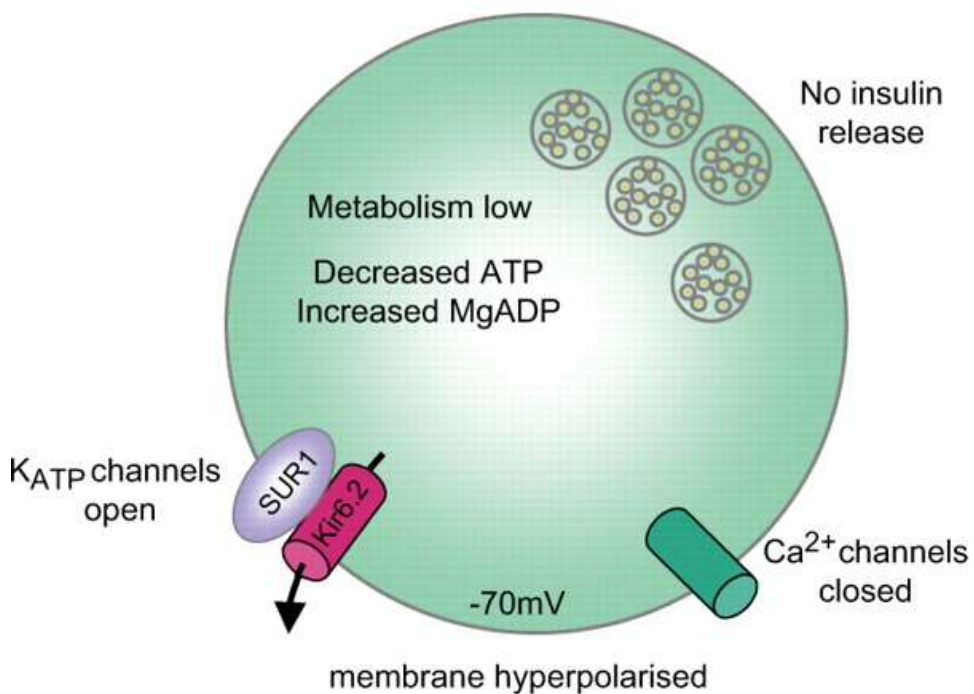
Αίτια νεογνικού διαβήτη

Pancreatic pathophysiology	Protein, chromosome or gene affected	Reported prevalence	Inheritance	Features in addition to neonatal diabetes and low birth weight
Reduced β -cell function	K _{ATP} channel	50% of PNDM and 25% of TNDM	Autosomal dominant or recessive	Developmental delay and epilepsy
	Chromosome 6q24	70% of TNDM	Variable	Macroglossia and umbilical hernia
	GCK (recessive mutation)	6 cases of PNDM ⁷⁷⁻⁷⁹ (6 families)	Autosomal recessive	Both parents have heterozygous GCK-associated hyperglycemia
	SLC2A2	1 case of PNDM ⁸⁰ (1 family)	Autosomal dominant	Hypergalactosemia, hepatic failure
Reduced pancreas mass	GLIS3	6 cases of PNDM ^{81,82} (3 families)	Autosomal recessive	Congenital hypothyroidism, glaucoma, liver fibrosis and cystic kidney disease
	PTF1A	5 cases of PNDM ⁸³ (2 families)	Autosomal recessive	Pancreatic and cerebellar agenesis
	PDX1	2 cases of PNDM ^{56,84} (2 families)	Autosomal recessive	Pancreatic agenesis
Increased β -cell destruction	HNF1B	1 case of PNDM, 1 case of TNDM ^{10,65} (2 families)	Autosomal dominant	Exocrine pancreas insufficiency and renal cysts
	EIF2AK3	25 cases of PNDM ⁸⁵⁻⁸⁷ (15 families)	Autosomal recessive	Spondyloepiphyseal dysplasia, renal failure, recurrent hepatitis and mental retardation
	FOXP3	17 cases of PNDM ⁸⁸⁻⁹² (13 families)	X-linked	Immune dysregulation, intractable diarrhea, eczematous skin rash and elevated IgE
	INS	21 cases of PNDM ³¹ (16 families)	Autosomal dominant	None

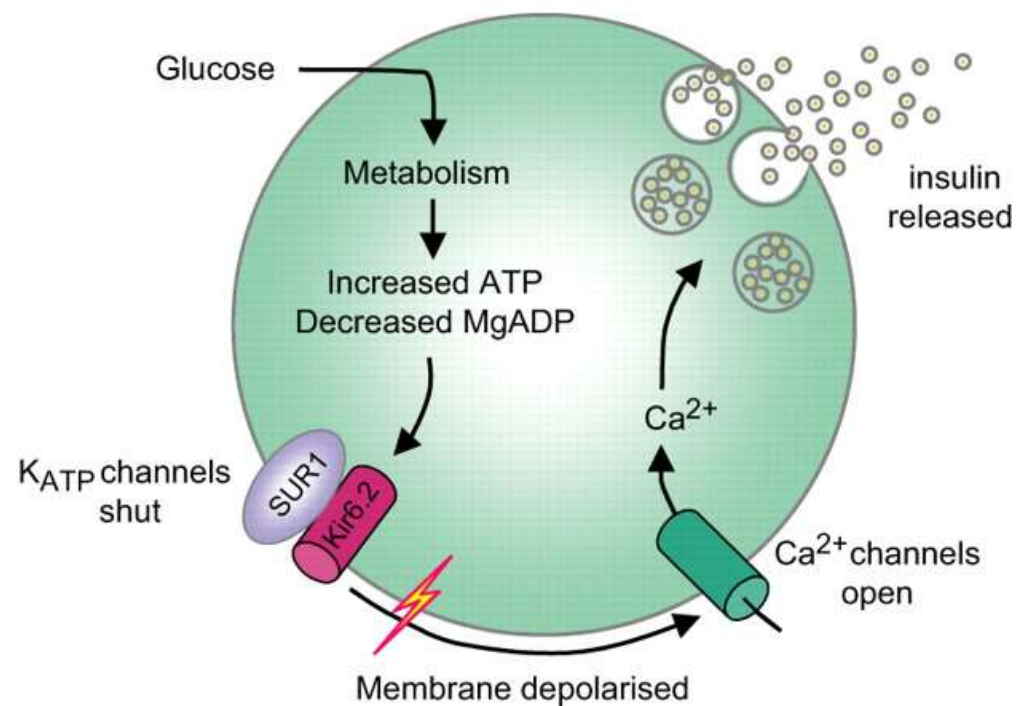
Abbreviations: *EIF2AK3*, eukaryotic translation initiation factor 2- α kinase 3 gene; *FOXP3*, forkhead box P3 gene; *GCK*, glucokinase gene; *GLIS3*, GLIS family zinc finger 3 gene; *HNF1B*, HNF1 homeobox B gene; *INS*, insulin gene; K_{ATP} channel, ATP-sensitive potassium channel; *PDX1*, pancreatic and duodenal homeobox 1 gene (previously termed *IPF1*); PNDM, permanent neonatal diabetes mellitus; *PTF1A*, pancreas specific transcription factor, 1a gene; *SLC2A2*, solute carrier family 2, member 2 gene (previously termed *GLUT2*); TNDM, transient neonatal diabetes mellitus.

Role of K_{ATP} channels in insulin secretion

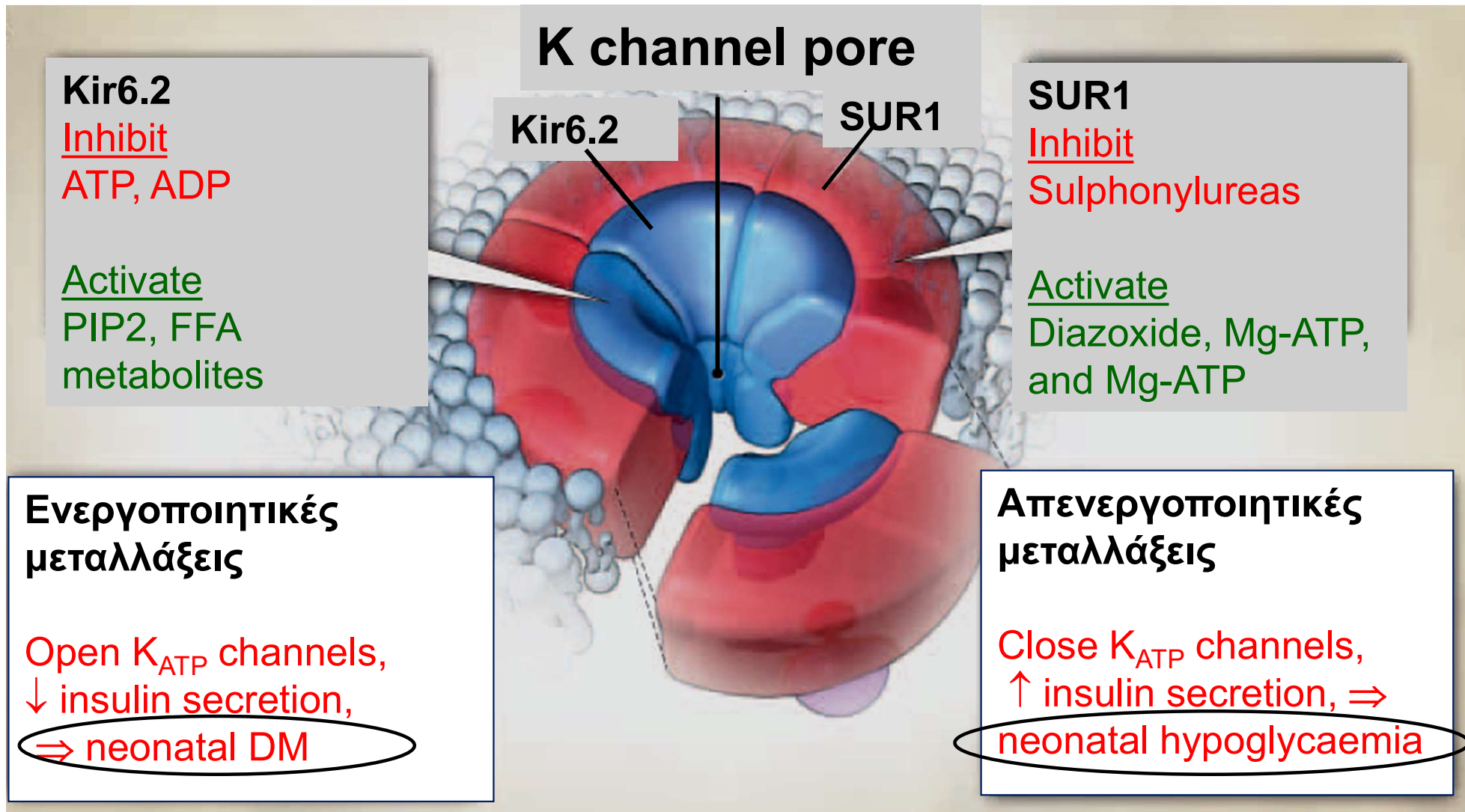
Χαμηλή γλυκόζη



Υπεργλυκαιμία



SU receptor: a component of the K_{ATP} -dependent channels in the pancreatic β cells



PNDM

(Permanent Neonatal Diabetes Mellitus)

- Χαμηλό βάρος γέννησης (< 2.7kg), λόγω ενδομήτριας έλλειψης ινσουλίνης
- Διάγνωση μεταξύ 2-6 μηνών με εκσεσημασμένη υπεργλυκαιμία & κετοξέωση
- 20% με *KCNJ11* μεταλλάξεις, και σπανιότερα με *SUR1* μεταλλάξεις, παρουσιάζουν και **νευρολογικά προβλήματα** (σύνδρομο **DEND**)

Gloyn AL, NEEM 2004

DEND

(Developmental delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes)



PNDM

(Permanent Neonatal Diabetes Mellitus)

- Οι σουλφονουλουρίες είναι φάρμακο εκλογής για τις μορφές που οφείλονται σε μεταλλάξεις των K_{ATP} channel
 - κλείνουν τους διαύλους και οδηγούν σε αποκατάσταση της έκκρισης ινσουλίνης
 - χρειάζονται υψηλότερες δόσεις/kg από ότι στο ΣΔ 2
 - μπορεί να βελτιώσουν και τα νευρολογικά συμπτώματα
- 10% του PNDM οφείλεται σε μεταλλάξεις του *INS* γονιδίου. Οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται θεραπεία με ινσουλίνη.

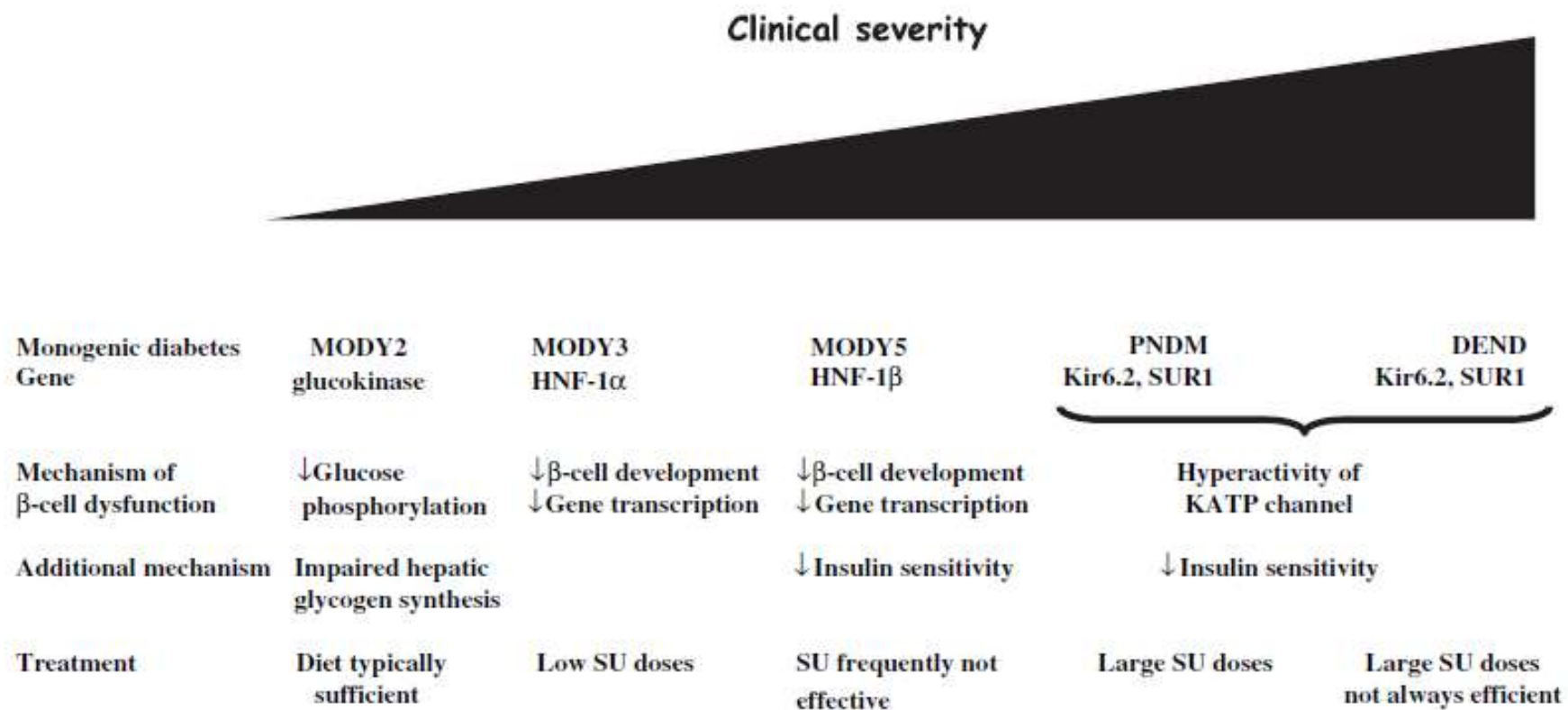


Fig. 1 The graph illustrates the relationship between the type of monogenic β -cell defect and severity of clinical picture of diabetes as well as basic pathophysiological mechanisms and common treatment of respective forms. SU - sulphonylurea.

**ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ
ΣΕ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ**

Μεταλλάξεις του υποδοχέα της ινσουλίνης

- Σπάνια αιτία μονογονιδιακού διαβήτη
- Μεταλλάξεις σε ένα από τα γονίδια των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στον υποδοχέα της ινσουλίνης
- Ευρύ κλινικό φάσμα- πολλαπλοί φαινότυποι.

Malecki M.T, 2008

Μεταλλάξεις του υποδοχέα της ινσουλίνης

- Σύνδρομο Donohue (leprechaunism):
 - IUGR
 - υπερινσουλιναιμία με υπογλυκαιμία νηστείας και μεταγευματική υπεργλυκαιμία
 - δυσμορφία προσώπου
 - ελάττωση του υποδόριου λίπους
 - προπέτεια κοιλιάς
 - οι περισσότεροι ασθενείς πεθαίνουν πριν την ηλικία των 2 ετών
- Rabson–Mendenhall syndrome (RMS)
 - λιγότερο σοβαρές μεταλλάξεις του υποδοχέα της ινσουλίνης
 - δυσπλασία ούλων και δοντιών, δασυτριχισμός, πεπαχυσμένα νύχια
 - διαβήτης και κετοξέωση
 - οι περισσότεροι ασθενείς πεθαίνουν πριν την εφηβεία
- Αντίσταση στην ινσουλίνη τύπου A
 - η πιο ήπια μορφή
 - υπερανδρογοναιμία, δασυτριχισμός σε ασθενείς χωρίς παχυσαρκία
 - καλή πρόγνωση

Λιποδυστροφίες

- Οι λιποδυστροφίες χαρακτηρίζονται από εκλεκτική απώλεια σωματικού λίπους
- Παρατηρείται:
 - αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναμία
 - ΣΔ ή IGT
 - δυσλιπιδαιμία (υπερτριγλυκεριδαιμία)
 - ηπατική στεάτωση
 - μελανίζουσα ακάνθωση
 - ΑΥ

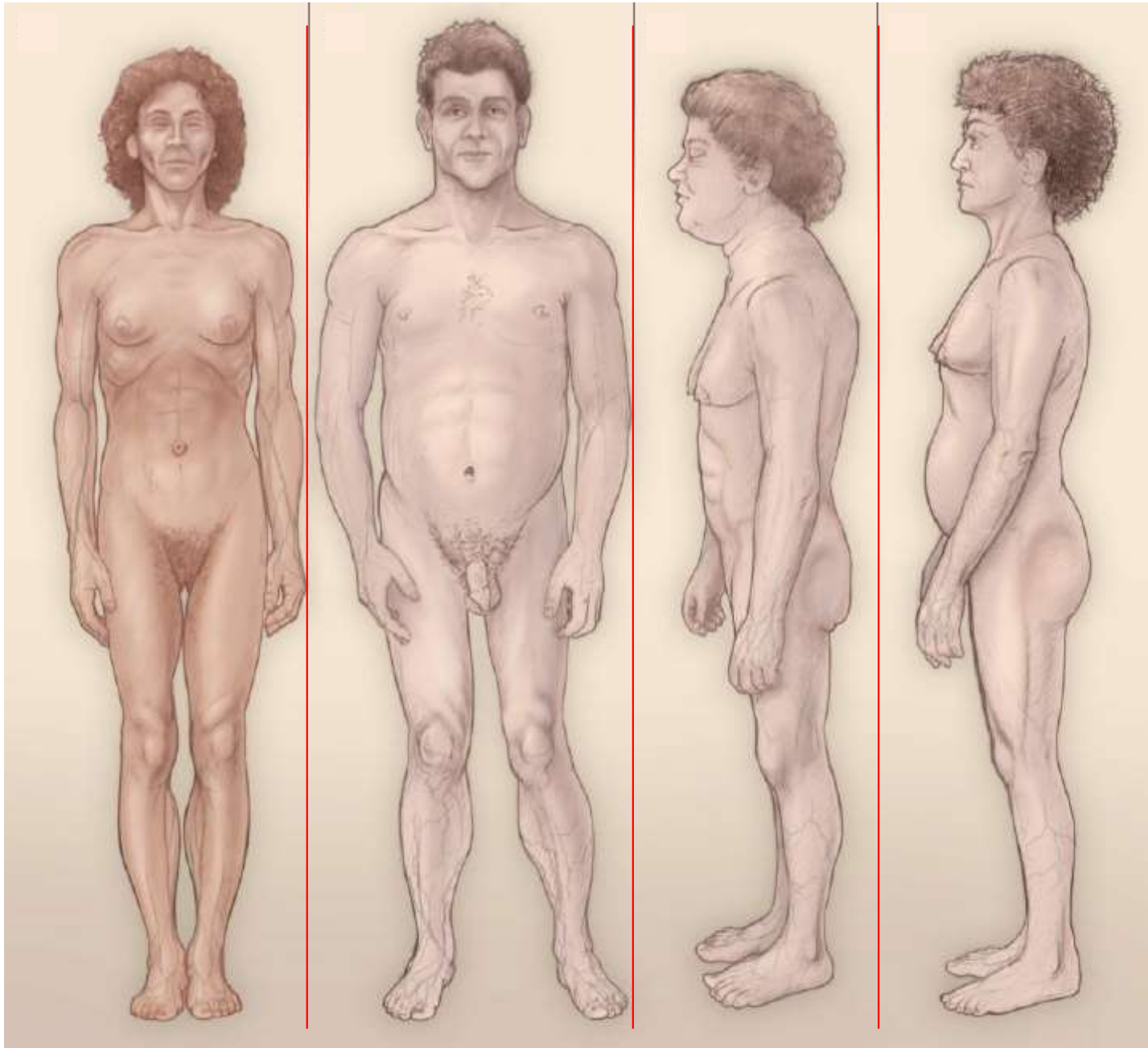
Malecki M.T, 2008

Λιποδυστροφίες

- Συγγενής γενικευμένη λιποδυστροφία (CGL):
 - γενικευμένη απώλεια λίπους
 - εκσεσημασμένη αντίσταση στην ινσουλίνη
 - διαβήτης από την εφηβεία
 - εκσεσημασμένη υπερτριγλυκεριδαιμία
- Οικογενής μερική λιποδυστροφία
 - Λιποατροφία στα άκρα, τον κορμό και τους γλουτούς
 - αντίσταση στην ινσουλίνη
 - δυπεργλυκαιμία-διαβήτης
 - υπερλιπιδαιμία

Malecki M.T, 2008

Συγγενείς λιποδυστροφίες



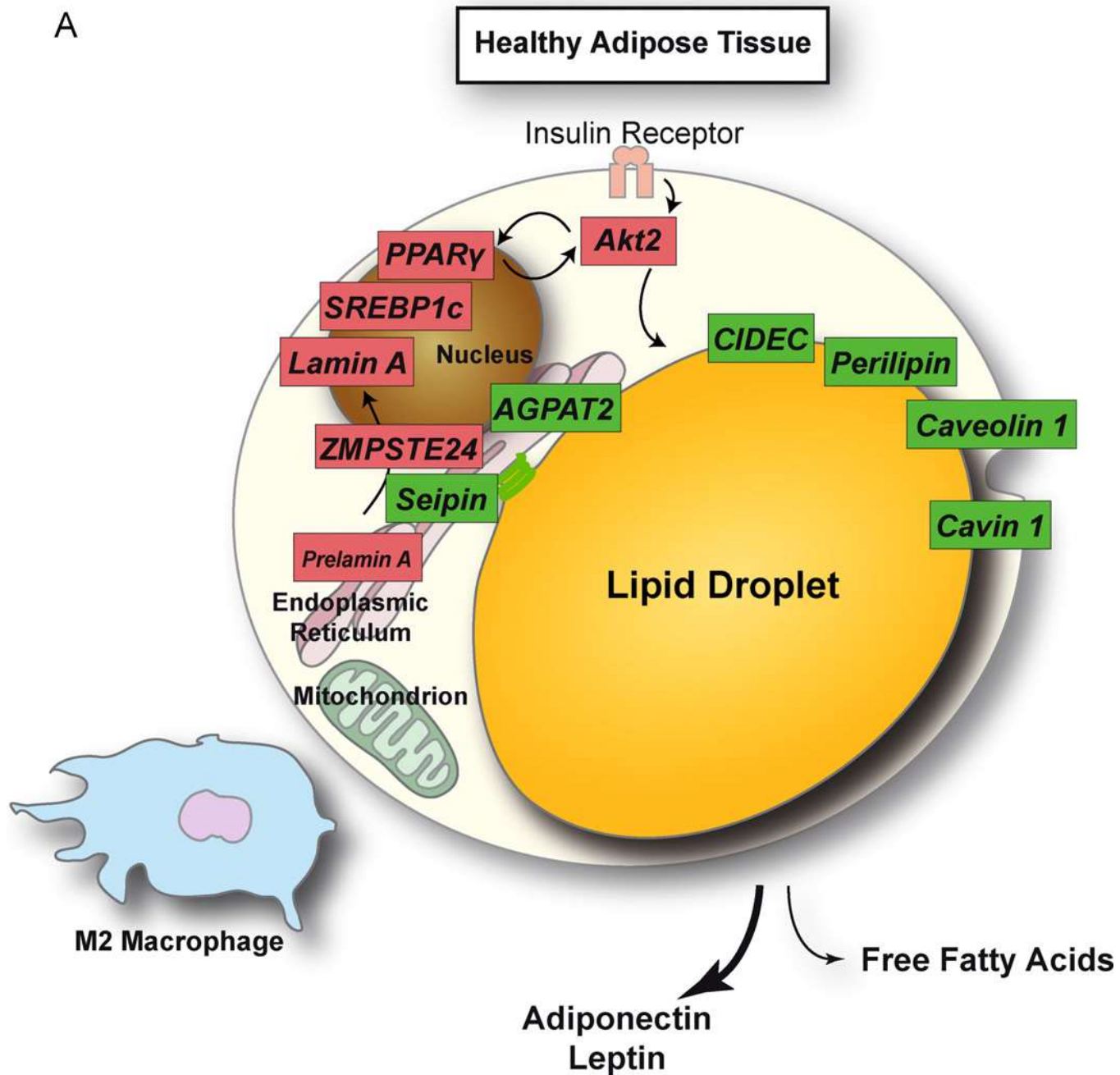
CGLD T1
(*AGPAT2*)

CGLD T2
(*BSCL2*)

CPLD
(*LMNA*)

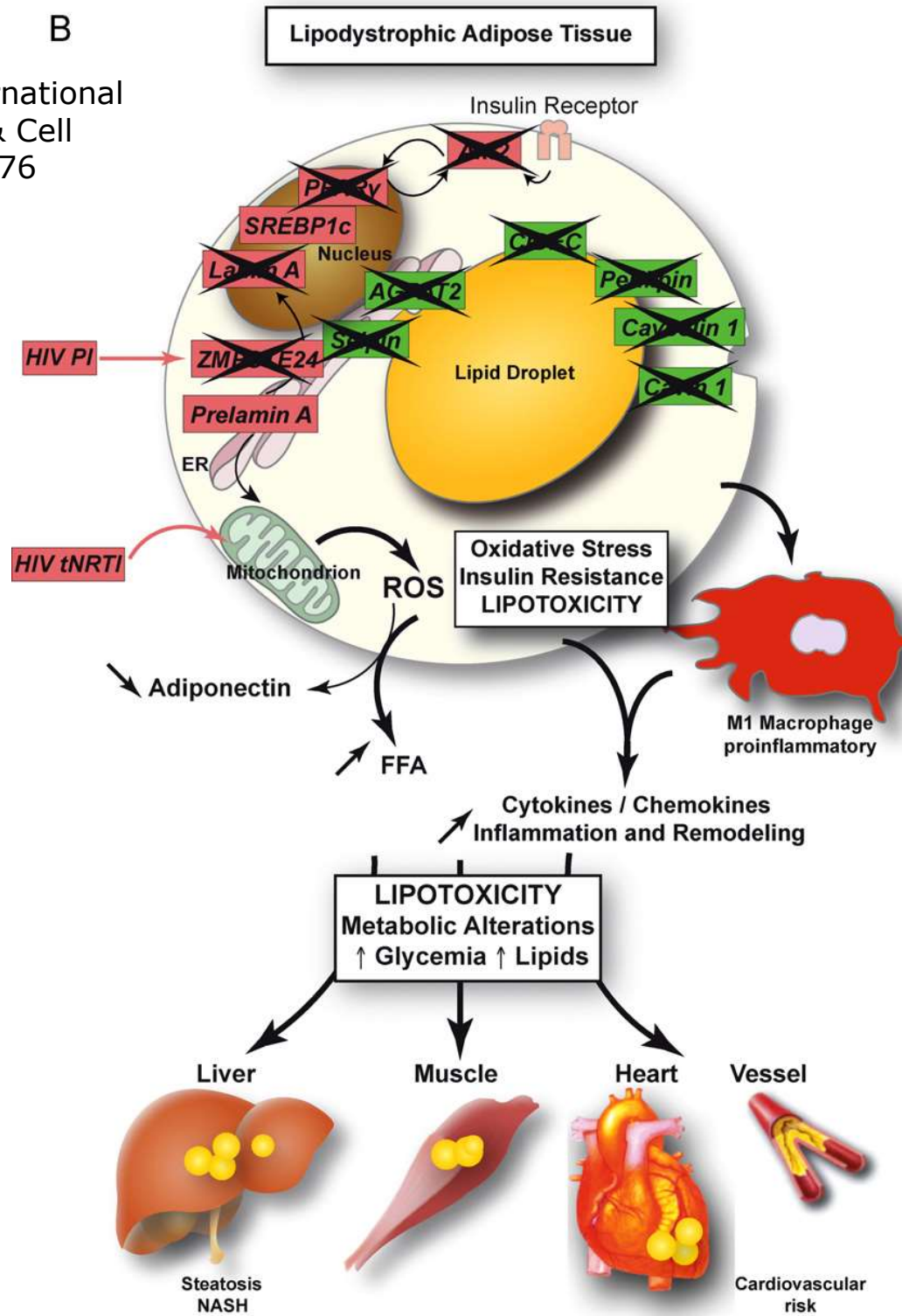
CPLD
(*PPARγ*)

A



B

Vigoroux et al., The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 43 (2011) 862–876



Λιποδυστροφία

πότε θα υποψιαστούμε τη διάγνωση;

Συνήθως, μη παχύσαρκοι ασθενείς με

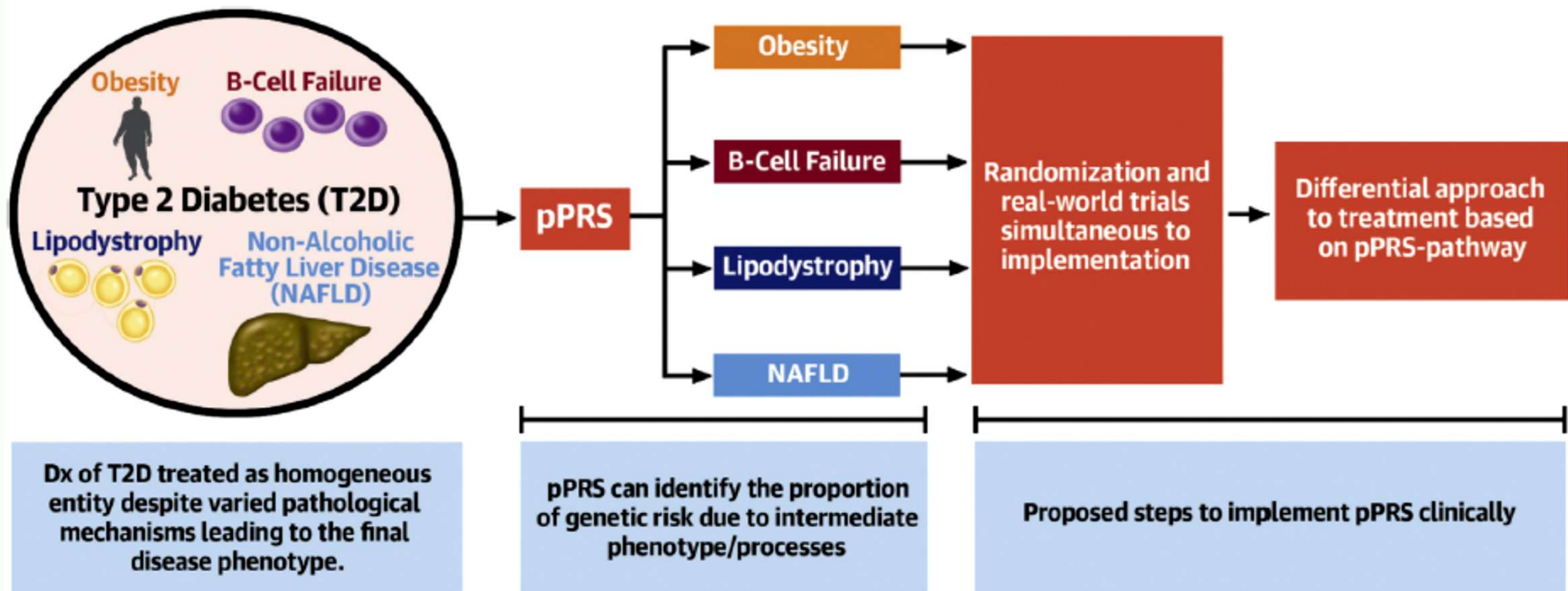
- πρόιμη διάγνωση διαβήτη
- σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία
- λιπώδη διήθηση ήπατος
- νεγροειδή ακάνθωση
- αντίσταση στην ινσουλίνη
- PCOS



Γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με διαβήτη

- Σύνδρομα που σχετίζονται με παχυσαρκία:
 - Alstrom, Laurence-Moon-Biedl, Bardet-Biedl, Prader-Willi
- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες:
 - σύνδρομο Down, Klinefelter, Turner
- Νευρολογικά νοσήματα:
 - Friedreich's ataxia, Huntington's, μυοτονική δυστροφία
- Παθήσεις της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος:
 - κυστική ίνωση, αιμοχρωμάτωση
- Άλλα σύνδρομα:
 - πορφυρία, σύνδρομο Wolfram (DIDMOAD)

Η συνδρομή της Γενετικής: από την παθογένεια του ΣΔ2 στην Ιατρική Ακριβείας



Kim, D.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(5):496-512.

Partitioned polygenic risk scores (pPRS) can identify the intermediate phenotypes that are driving T2D pathogenesis in a specific patient. With further research (preferably with randomization concurrent with clinical implementation), we aim to develop an evidence base similar to that with monogenic diabetes that tailors prevention/treatment strategies based upon a specific patient's genetics and pPRS-identified pathologic pathways. B-cell = pancreatic beta cell.

ευχαριστώ για την προσοχή σας!