Leids Universitair Medisch Centrum

DM en erfelijke vormen van DM

LUMC

Marielle Schroijen
Internist-endocrinoloog
LEIDEN

MONOGENE DIABETES
MODY

Leids Universitair Medisch Centrum
European Reference Network

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

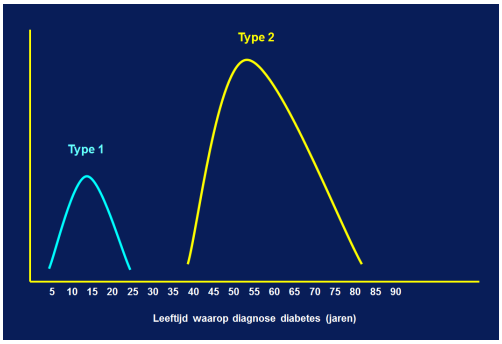
Vragen aan u…

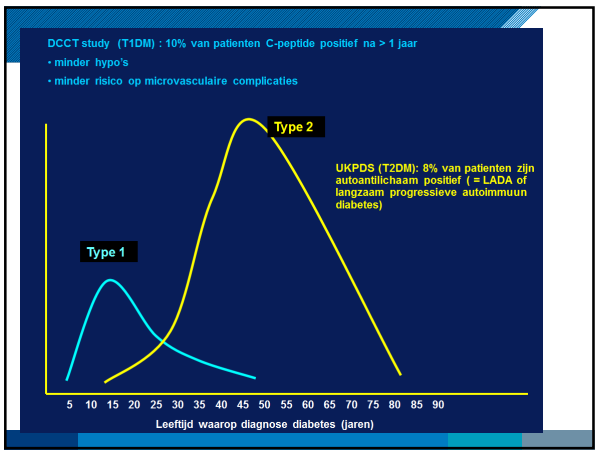
- Hoeveel pt met een erfelijke vorm (monogenetische afwijking) van DM heeft u in uw praktijk?
  - Opties: 0, 1-2, > 2
- Welk percentage van het totaal aantal patienten met DM heeft een erfelijke vorm van DM?
  - Opties < 1 %, 2-5 %, > 10 %

Inleiding

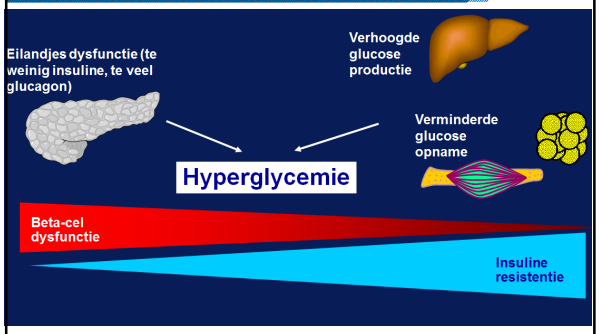
- DM type 2 en genetica
  - pathofysiologie, genetica en ontstaan van type 2 DM
  - genetische diagnostiek, waarom (nu) niet?
  - de toekomst: precision medicine
- Erfelijke vormen van DM, Wat is MODY?
  - verschillende typen MODY en overige genetische vormen van DM
  - genetische diagnostiek, waarom wel?
  - behandeling, net even anders dan bij type 2 DM

Historisch: type 1 en type 2



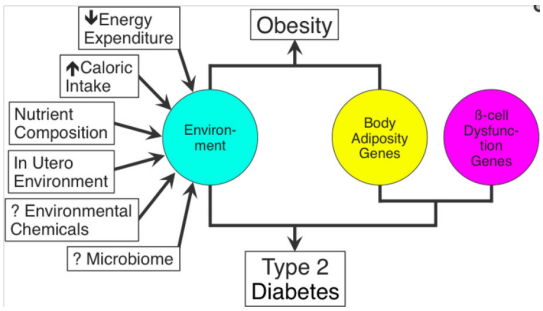


De oorzaak van DM is heterogeen



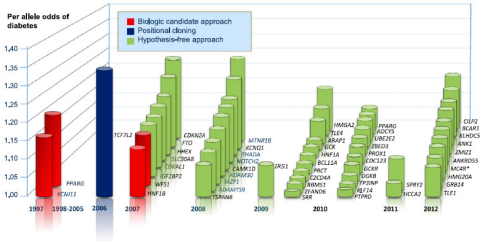
© Mariëlle Schroijen via Doktersacademie Friesland

Rol van genen en omgevingsfactoren in ontstaan DM type 2



Kahn et al, Lancet. 2014 March 22; 383(9922)

Erfelijkheid bij DM type 2 =polygenetisch



8 franks et al, Diabetes Care, Vol 36, may, 2013 15-dec-17

Erfelijkheid bij DM type 2

Twin Research and Human Genetics
Volume 18 ▮ Number 6 ▮ pp. 762–771 ▮ © The Author(s) 2015 ▮ doi:10.1017/thg.2015.83

The Concordance and Heritability of Type 2 Diabetes in 34,166 Twin Pairs From International Twin Registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium

9 Insert > Header & footer 15-dec-17

Erfelijkheid bij DM type 2

Twin Research and Human Genetics
Volume 18 ▮ Number 6 ▮ pp. 762–771 ▮ © The Author(s) 2015 ▮ doi:10.1017/thg.2015.83

The Concordance and Heritability of Type 2 Diabetes in 34,166 Twin Pairs From International Twin Registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium

72 %

10 Insert > Header & footer 15-dec-17

Genetische diagnostiek bij DM type 2?

JGIM

ORIGINAL RESEARCH

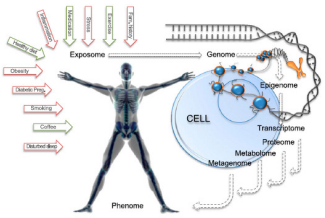
Does Type 2 Diabetes Genetic Testing and Counseling Reduce Modifiable Risk Factors? A Randomized Controlled Trial of Veterans

Corrine I. Voils, PhD[1,2], Cynthia J. Coffman, PhD[1,3], Janet M. Grubber, MSPH[1], David Edelman, MD, MHS[1,2], Azita Sadeghpour, Ph.D., MS[2], Matthew L. Maciejewski, PhD[1,2], Jamilya Bolton, MS[1], Alex Cho, MD, MBA[2], Geoffrey S. Ginsburg, MD, PhD[2,6], and William S. Yancy, Jr., MD, MHS[1,2]

Nee

11 Insert > Header & footer 15-dec-17

Toekomst: precision medicine



12 Franks et al, Diabetes Care, Vol 36, may, 2013 15-dec-17

© Mariëlle Schroijen via Doktersacademie Friesland

Casus 1, erfelijk?

Pt 32 jaar, BMI 19 kg/m2

- ter controle na DM gravidarum (behandeling met dieet)
- OGTT, nuchter glucose waarde 5.5 mmol/l en 2 uurs waarde 4.8 mmol/l
- Familie anamnese:
  - Moeder, komt jaarlijks bij de HA, hoge nuchter waarde, normaal HbA1c
  - Zus, ook BMI 19 kg/m2, status na DM gravidarum

Casus 2, erfelijk?

- Patiente 40 jaar
  - DM tijdens zwangerschap en daarna " DM type 2"
  - Metformine en SU (maar snel hypo's) "gedoe"
  - BMI 23, zus heeft ook DM
  - "voelt zich geen typische pt met DM type 2"

MODY

- MODY = maturity onset diabetes of the young → monogene DM
- Voor het eerst beschreven in 1974 door Tattersall and Fajans

"MODY which was defined as 'fasting hyperglycaemia diagnosed under age 25 which could be treated without insulin for more than two years'".

Maturity onset Diabetes of the Young (MODY)

- diagnose diabetes < 25 jaar
- autosomaal dominante overerving
- aanvankelijk behandeling met dieet/orale middelen

Bèta-cel defect
Normale insuline gevoeligheid

MODY –monogene diabetes

- "maturity onset" vergelijking naar type 2 DM
- Echter verschillen met type 2 DM, sybtypes MODY verschillen:
  - leeftijd ontstaan DM
  - patroon van hyperglycemie
  - respons op de behandeling
  - overige geassocieerde aandoeningen (mn MODY type 5)

MODY epidemiologie

- De novo mutaties, echter meesten autosomaal dominant (positieve familie-anamnese voor DM in opeenvolgende generaties)
- ± 1-5% DM Westerse wereld
- Nederland 2001-2010: 502 personen MODY 1-3
  44% MODY 3
  41% MODY 2
  15% MODY 1
- Mutaties 14 verschillende genen, leidend tot primair defect β-cellen pancreas

Weinreich et al. (2015) *A decade of molecular testing for MODY: a retrospective study of utilization in the Netherlands* Eur J Hum Genet 23:29-33
Vaxillaire & Froguel (2016) *Monogenic diabetes: implementation of translational genomic research towards precision medicine* J Diabetes 6:782-795

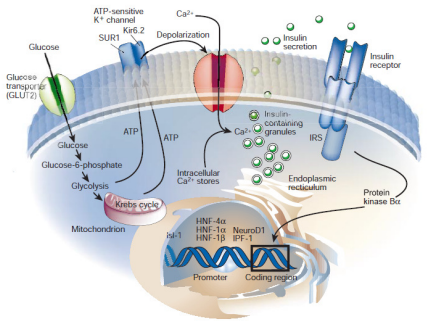
© Mariëlle Schroijen via
Doktersacademie Friesland

Typen MODY

MODY

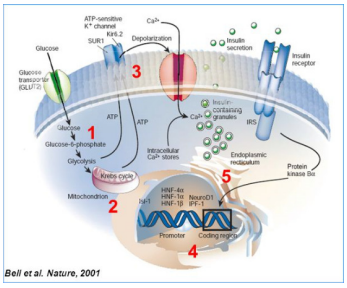
- MODY 2 glucokinase (20-30 %)
- MODY 1 HNF 4 α (5 %)
  MODY 3 HNF 1 α (40-50%)
  MODY 5 HNF 1 β (5 %)
- MODY x (10 %)

DM en genetische defecten in ß cel functie



Bell, Nature 2001

DM en genetische defecten in ß cel functie

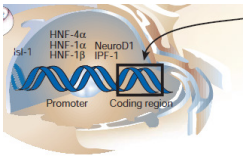


Bell et al. Nature, 2001

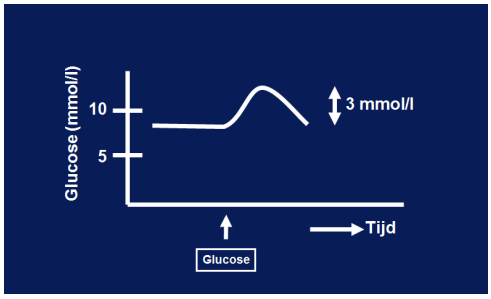
1. Fosforylering glucose
   glucokinase
2. Mitochondrien
   A3243G mutatie
3. Kaliumkanaal
   Kir6.2 SUR1
4. Transcriptiefactoren
   HNF-1A, HNF1B, HNF4a
5. Endoplasmatsch reticulum
   Wolframine

Type MODY

- MODY type 2
- MODY type 1 en 3
- MODY type 5



Glucokinase MODY (MODY2): Glucose sensor probleem (hogere drempelwaarde)

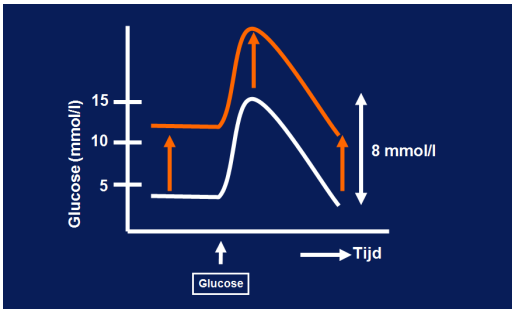


Behandeling MODY type 2

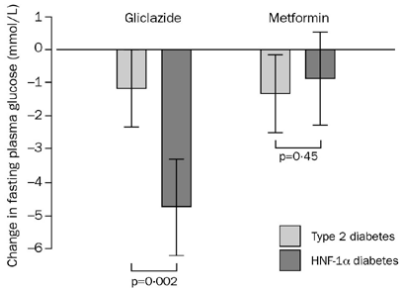
- Leefstijl advies
- Geen medicatie, soms wel nodig in de zwangerschap
- Complicaties: geen/ nauwelijks, geen controle nodig!

© Mariëlle Schroijen via Doktersacademie Friesland

MODY type 3 en MODY type 1
Insuline afgifte probleem en progressie



Farmacogenetica: goede reactie op SU bij patiënten met MODY1 MODY3



Pearson ER et al., Lancet 2003

Behandeling

- Start Sulfonylureumderivaten
  - kortwerkend (vb novonorm)
- Soms is toevoeging van metformine zinvol (mn bij achtergrond van DM type2)
- Soms is behandeling met insuline nodig
- Optreden van complicaties: mede afhankelijk van de glucose regulatie

Verschil MODY type 2 vs MODY type 1 &3

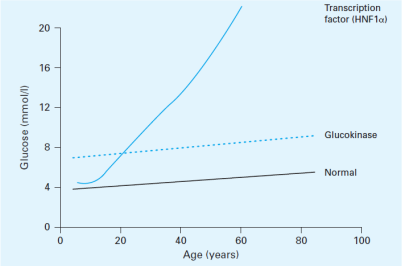


Fig 2. Diagram showing the variation of fasting glucose with age in normals and patients with glucokinase and transcription factor (usually hepatic nuclear factor (HNF)1α mutations.

Hattersley Clinical Medicine oct 2005

Verschil MODY type 2 vs MODY type 1 &3

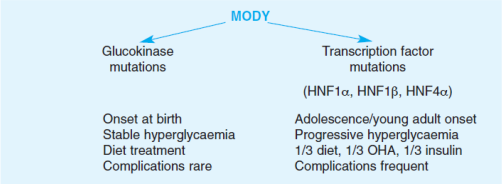


Fig 3. Clinical features of the two major subgroups of maturity onset diabetes of the young (MODY) (OHA = oral hypoglycaemic agent).

29 Hattersley Clinical Medicine oct 2005 15-dec-17

Diagnostiek

© Mariëlle Schroijen via Doktersacademie Friesland

Wanneer DNA naar MODY diagnostiek?

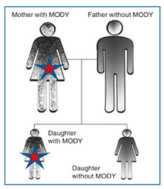
- Kliniek
  - diabetes op jonge leeftijd (<40 jaar)
  - geen ketoacidose
  - aanvankelijk behandeling dieet/orale middelen
  - geen obesitas
- Familie anamnese
  - diagnose< 25 jaar
  - autosomaal dominante overerving
- Lab
  - Geen aanwijzingen auto-immuun diabetes (anti- GAD negatief)

Waarom DNA Diagnostiek bij verdenking op MODY?

- therapeutische consequenties
- voorspelt prognose
- erfelijkheidsvoorlichting voor familieleden
- advies en behandeling evt zwangerschap (s) wens

Hoe Mody diagnostiek

- buisje bloed
- Vroeger: per gen
- Nu: gen panel



MODY aanvraag diagnostiek

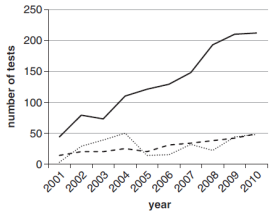
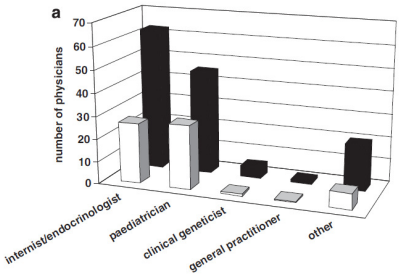


Figure 1 Molecular genetic testing for *HNF4A*, *GCK* and *HNF1A* MODY over the years 2001–2010. Solid line: mutations scans (nearly always multiplex testing for *HNF4A*, *GCK* and *HNF1A*). Dashed line: positive mutation scans. Dotted line: tests for known mutations (cascade testing) in *HNF4A*, *GCK* and *HNF1A*.

Weinreich et al, European Journal of Human Genetics 2015

MODY diagnostiek/ aanvrager



Weinreich et al, European Journal of Human Genetics 2015

Terug naar casus 1, erfelijk?

Pt 32 jaar, BMI 19 kg/m2

- ter controle na DM gravidarum (behandeling met dieet)
- OGTT, nuchter glucose waarde 5.5 mmol/l en 2 uurs waarde 4.8 mmol/l
- Familie anamnese:
  - Moeder, komt jaarlijks bij de HA, hoge nuchter waarde, normaal HbA1c
  - Zus, ook BMI 19 kg/m2, status na DM gravidarum

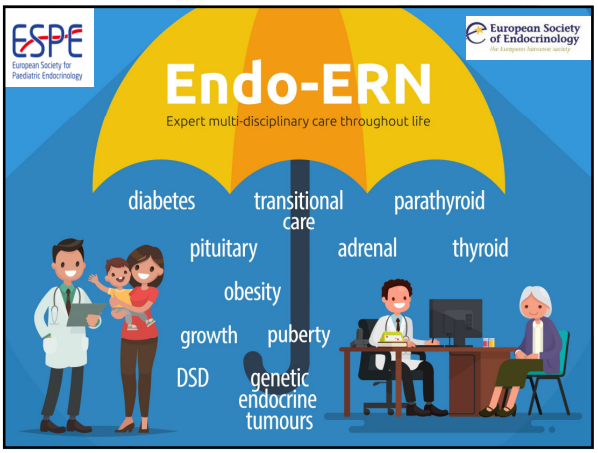
- MODY type 2, terug verwezen naar de huisarts, geen follow meer nodig (tenzij nogmaals zwanger)

© Mariëlle Schroijen via Doktersacademie Friesland

Casus 2, erfelijk?

- Patiente 40 jaar
  - DM tijdens zwangerschap en daarna " DM type 2"
  - Metformine en SU (maar snel hypo's) "gedoe"
  - BMI 23, zus heeft ook DM
  - "voelt zich geen typische pt met DM type 2"

- MODY type 3, gestart met novonorm, goede glucose regulatie, zonder hypo's, terug verwezen naar de huisarts



Organisatie LUMC

- LUMC= Mody expertise centrum,
  - onderdeel van Europees Referentie netwerk (ERN)
- MDO: wekelijks, met gehele team, artsen DVK, dietiek, medisch psycholoog, bijeenkomst gezamenlijk met klinische genetica (M. Losekoot, Prof Dr Breuning)
- voorjaar 2018 : MODY congres in Leiden
- informatie voorziening patienten: erfo centrum
- online cursus….

MONOGENE DIABETES MODY

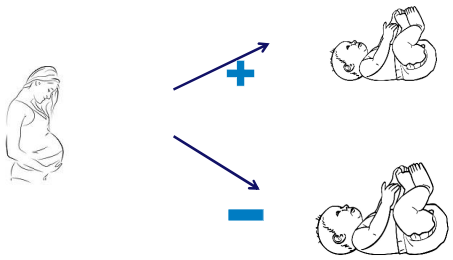
Vragen?

Vragen:
Marielle Schroijen
m.a.schroijen@lumc.nl

Vragen?

© Mariëlle Schroijen via
Doktersacademie Friesland

Aan of afwezigheid van MODY (type 2) bij kind bepaalt de groei



Insuline en c-peptide

C-peptide in patienten met DM type 1

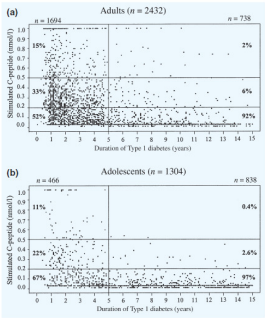
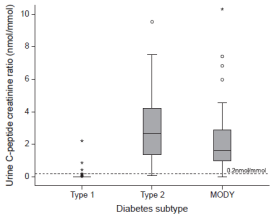


FIGURE 3 Two-hour mixed-meal test C-peptide values in relation to diabetes duration at entry screening for the Diabetes Control and Complications Trial in (a) adults aged > 18 years and (b) adolescents aged < 18 years. Reproduced with permission from Palmer et al.

C-peptide in verschillende type DM



Jones et al, Diabetic Medicin 2013

© Mariëlle Schroijen via Doktersacademie Friesland

© Mariëlle Schroijen via
Doktersacademie Friesland

© Mariëlle Schroijen via
Doktersacademie Friesland

© Mariëlle Schroijen via
Doktersacademie Friesland

© Mariëlle Schroijen via
Doktersacademie Friesland

© Mariëlle Schroijen via
Doktersacademie Friesland

© Mariëlle Schroijen via
Doktersacademie Friesland

Leids Universitair
Medisch Centrum

© Mariëlle Schroijen via
Doktersacademie Friesland