



Nuevos modelos de atención a los pacientes con diabetes monogénica.

“Experiencia desde una Consulta de Diabetes Monogénica”

M^a Soledad Ruiz de Adana
UNIDAD DE DIABETES
UIGC Endocrinología y Nutrición
Hospital Regional Universitario Carlos Haya.

INTRODUCCION

Tabla 1. Distintos tipos de diabetes monogénicas

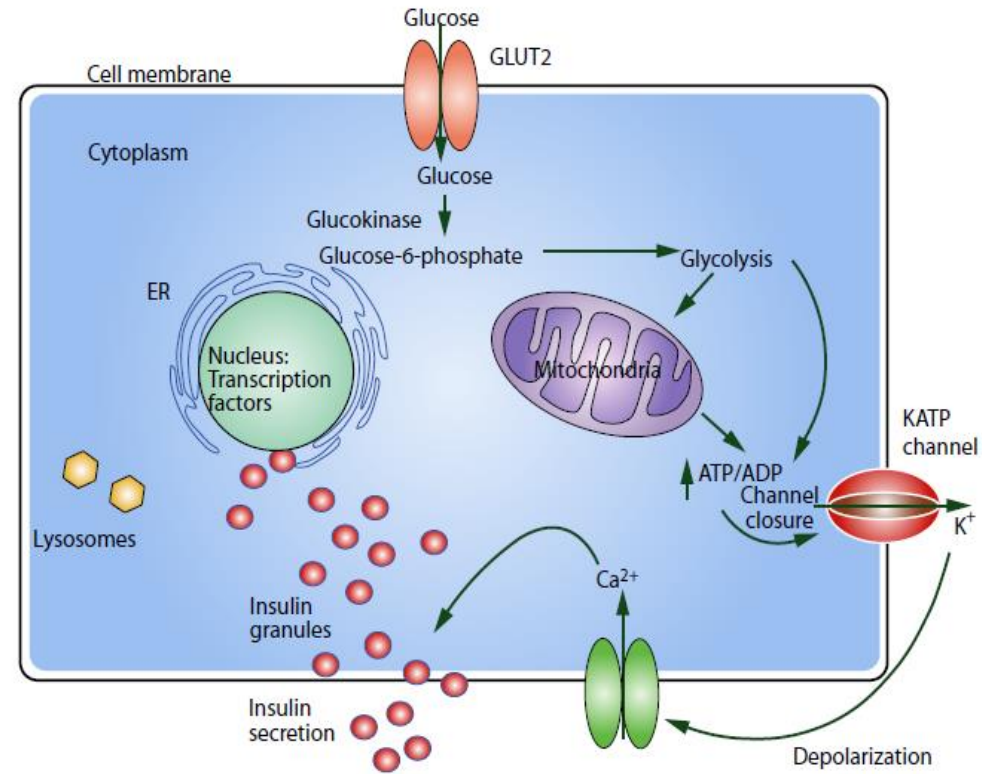
- Diabetes tipo MODY
 - MODY 1: mutaciones en HNF-4 α
 - MODY 2: mutaciones en la glucocinasa (GCK)
 - MODY 3: mutaciones en HNF-1 α
 - MODY 4: mutaciones en IPF-1
 - MODY 5: mutaciones en HNF-1 β
 - MODY 6: mutaciones en NeuroD1/BETA2
 - MODY 7: mutaciones en CEL VNTR
- Diabetes neonatal transitoria
 - Mutaciones activadoras en el gen KCNJ11 (Kir6.2)
 - Mutaciones activadoras en el gen ABCC8 (SUR1)
 - Defectos de *imprinting* en 6q24 (ZAC/HYAM1)
 - Mutaciones en GLUT2 (síndrome de Fanconi-Bickel)
- Diabetes neonatal permanente
 - Mutaciones homocigotas en GCK
 - Mutaciones homocigotas en HNF-1 β
 - Mutaciones homocigotas en IPF-1
 - Mutaciones PTF1A
 - Mutaciones activadoras en el gen KCNJ11 (Kir6.2)
 - Mutaciones activadoras en el gen ABCC8 (SUR1)
 - Mutaciones en FOXP3: síndrome IPEX
 - Mutaciones en FIF2AK3: síndrome de Wolcott-Rallison
- Diabetes mitocondrial (mutaciones funcionales en el ADN mitocondrial)
 - Síndrome de Kearns-Sayre
 - Síndrome de Pearson
- Diabetes por mutaciones del gen del receptor de la insulina
 - Leprechaunismo: síndrome de Donahue
 - Síndrome de Rabson-Mendenhall
 - Síndrome de insulinoresistencia tipo A
- Diabetes lipoatrófica congénita
 - Lipoatrofia congénita generalizada
 - Mutaciones en el gen AGPAT2
 - Mutaciones en el gen BSCL2
 - Lipodistrofia parcial familiar
 - Mutaciones en el gen LMNA: síndrome de Dunnigan
- Diabetes asociada a síndromes
 - Síndrome de Wolfram o DIDMOAD: gen WSF1
 - Síndrome de Rogers o TRMA: gen SLC19A2

Av Diabetol. 2007; 23(5): 333-340

Diabetes monogénicas: enfoque diagnóstico y tipos más frecuentes

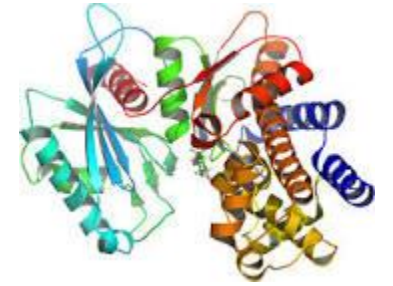
Monogenic diabetes: diagnosis and clinical characteristics

R. Barrio



“ La diabetes monogénica, resulta de la herencia de una o más mutaciones en **un gen**, se asocia en la mayoría de los casos a una **disfunción grave de la célula beta**, aunque también puede deberse a una **resistencia severa a la acción de la insulina**. Las mutaciones se heredan de manera dominante o recesiva, aunque se han constatado casos esporádicos”

Un poco de historia



- La prevalencia de diabetes monogénica se estima entre el 2-5 % de todos los pacientes con diabetes .
- 1928 . Cammidge P et al . Llevan a cabo la primera descripción de familias con diabetes heredadas de forma autosómica.
- 1975. Tattersall R et al. definieron “ Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) “ como diabetes que aparecen antes de los 25 años de edad de herencia autosómica dominante como resultado de un defecto intrínseco de la célula beta .
- 1992. Vionnet N et al . Describen el primer gen causalmente implicado : el del enzima glucocinasa(GCK) .
- 1996 . MODY1 y MODY3, fueron atribuidos a mutaciones en genes de factores de transcripción (HNF4A, HNF1A).

PREVALENCIA

- Prevalencia **MODY**.
 - 1-2 % de todos los pacientes con diabetes.
 - 80% HNF1A (58%) y GCK (22 %) .
 - 5% HNF 4A
 - 2%HNF 1B
 - 13 % Otros.
- Prevalencia de **DIABETES MITOCONDRIAL**.
 - 0,5 y el 1,5-2,8% del total de diabetes.



Contents available at ScienceDirect

Diabetes Research
and Clinical Practicejournal homepage: www.elsevier.com/locate/diabresInternational
Diabetes
Federation

Survey on etiological diagnosis of diabetes in 1244 Italian diabetic children and adolescents: Impact of access to genetic testing

Mozzillo E. Et al

Table 2 – The table displays the frequency of the different cause of diabetes in the SEARCH study, in the Norwegian registry, in DPV-Wiss data, and in our study.

	SEARCH study	Norwegian registry	DPV-Wiss data	Present study
Type 1 DM	6668 (85.65%)	2,725 (98.87%)	38,934 (95.5%)	1143 (91.88%)
Type 2 DM	837 (10.88%)	1 (0.04%)	562 (1.4%)	3 (0.24%)
MODY	Not reported	26 (0.94%)	339 (0.83%) (only 265 genetically confirmed, 0.63%)	59 (4.74%)
Syndromic DM		Not evaluated	922 (2.2%) reported as secondary or other genetic form	20 (1.60%)
Neonatal DM		4 (0.14%)		2 (0.16%)
Secondary DM	127 (1.65%)	Not evaluated		Not evaluated
Other	63 (0.82%) reported as other or unknown	Not reported	Not reported	17 (1.37%) reported as diagnosis in progress
Total sample	7695	2756	40,757	1244

GCK 84,7 %

DIAGNOSTICO

Diabetes monogénicas & fenotipo.

- Diabetes monogénicas que están presentes en la **INFANCIA**.
 - Diabetes neonatales :transitorias y permanentes.
 - Diabetes neonatales . canales KATP
 - Diabetes neonatales . NO canales KATP
- Diabetes monogénicas detectadas en la **ADOLESCENCIA Y EN ADULTOS**.
 - Diabetes monogénicas por glucokinasa (GCK)
 - Diabetes monogénicas Factor hepatocito nuclear (HNF1A Y HNF4A)
 - Diabetes y sordera de herencia materna → Diabetes Mitocondrial .
- Diabetes monogénicas de **RARA ETIOLOGÍA**.
 - *ABCC8, KCNJ11, IPF1, NEUROD1, CEL* and *INS*.

Diabetes monogénicas presentes en la infancia .

• **Diabetes neonatal .**

- 50% Permanente (PNDM) /50% Transitoria (TNDM) (1-18 meses) con reaparición con posterioridad frecuentemente .
- Diagnosticada en los primeros 6 meses de vida
- Incidencia 1/ 200.00 nacidos .
- 2004 → β mutaciones en los canales K_{ATP} → TRATAMIENTO CON SU .
- 50% PNDM / 20% de TNDM mutaciones activadoras de los genes de los canales K_{ATP} **KCNJ11/ Kir6.2 sub** ó **ABCC8 / SUR 1 sub**.

 - 20 % síntomas neurológicos : DEND síndrome (retraso mental , epilepsia , Diabetes neonatal) .
 - **Tratamiento : GLIBENCLAMIDA** (una sulfonilurea no beta selectiva : puede mejorar las manifestaciones extrapancreáticas) .

- **50 % - No genes de los canales K_{ATP} → \pm manifestaciones extrapancreáticas → **INSULINA****

Diabetes monogéncias detectadas en adolescencia y en adultos

- **Diabetes por glucocinasa (GCK)**
- **Diabetes por Factores hepaticos nucleares**
 - **HNF1A**
 - **HNF4A**
 - **HNF1B**
- **Diabetes y sordera de herencia materna. Diabetes mitocondrial**

Definición MODY

Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young

S. Ellard · C. Bellanné-Chantelot · A. T. Hattersley ·
European Molecular Genetics Quality Network (EMQN)
MODY group

Las **Diabetes MODY** son :

- Desordenes genéticamente **heterogéneos** , **monogénicos** , debido a mutaciones en heterozigosis en al menos **11 genes diferentes** (i hasta ahora j) .
- **Defecto primario** en la función de la célula beta pancreática.
- Inicio de la diabetes en la **infancia, adolescencia o jóvenes adultos.**
- **Una herencia autosómica dominante** .

MODY subtype	Gene name	Gene symbol	Gene function	Other
MODY1	Hepatocyte nuclear factor-4 α	<i>HNF4A</i>	Transcription factor	Macrosomia and neonatal hypoglycemia
MODY2	Glucokinase	<i>GCK</i>	Glycolytic enzyme	
MODY3	Hepatocyte nuclear factor-1 α	<i>HNF1A</i>	Transcription factor	
MODY4	insulin promoter factor 1/ Pancreas-duodenum homeobox protein 1	<i>IPF1/PDX1</i>	Transcription factor	
MODY5	Hepatocyte nuclear factor-1 β	<i>HNF1B</i>	Transcription factor	Renal cysts and diabetes
MODY6	Neurogenic differentiation 1	<i>NEUROD1</i>	Transcription factor	
MODY7	Kruppel-like factor 11	<i>KLF11</i>	Transcription factor	
MODY8	Carboxyl-ester hydrolyase/Bile salt-stimulated lipase	<i>CEL</i>	Lipase	MODY with exocrine dysfunction
MODY9	Paired box gene 4	<i>PAX4</i>	Transcription factor	
MODY10	Insulin	<i>INS</i>	Insulin	
MODY11	Tyrosine kinase, B-lymphocyte specific	<i>BLK</i>	Transcription factor	

Adaptado de Online Mendelian Inheritance in Man-<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim?term=MODY>)

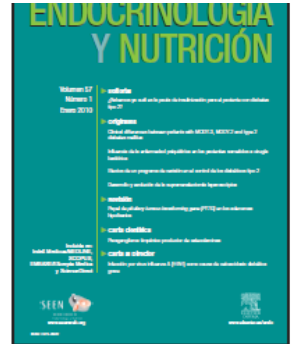
Historia natural de Diabetes MODY

- Reconocimiento en jóvenes edades.
 - A menudo por debajo de los 25 años.
 - Antes si se solicitara un SOG .
- Progresiva VS NO progresiva:
 - Hiperglucemia no progresiva desde el nacimiento →MODY 2
 - Hiperglucemia que responde a dieta y/ o ADO por décadas→ MODY1 y MODY 3.
 - Hiperglucemia que requiere insulina →MODY1 y MODY3.
 - Progresión rápida desde edad temprana →MODY1 y MODY3.
- Heterogeneidad fenotípica
 - Factores ambientales (dieta ,ejercicio ,...)
 - Insulinresistencia .
 - Obesidad .
 - Hipoglucemia neonatal (hiperinsulinemia fetal y neonatal) en algunos sujetos con MODY 1.



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo

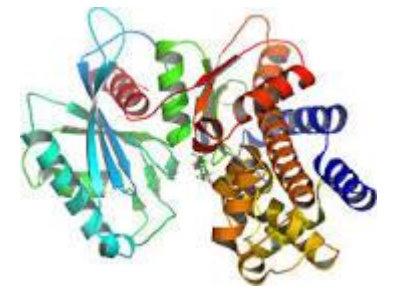


ORIGINAL

Clinical differences between patients with MODY-3, MODY-2 and type 2 diabetes mellitus with I27L polymorphism in the *HNF1 α* gene

Pedro José Pinés Corrales^{a,*}, María P. López Garrido^b, Silvia Aznar Rodríguez^a, Lynda Louhibi Rubio^a, Luz M. López Jiménez^a, Cristina Lamas Oliveira^a, Jose J. Alfaro Martínez^a, Jose J. Lozano García^a, Antonio Hernández López^a, Ramón Requejo Castillo^a, Julio Escribano Martínez^b y Francisco Botella Romero^a

Diabetes monogénica por glucocinasa.



- Hiperglicemia (5,5- 8 mmol/ mol) (100-140 mg/dl) .
- Excursiones postprandiales < 3 mmol/ mol (54 mg/dl) en SOG .
- HbA1c normal o < 60mmol/ml (7,6 %) .
- Desde el nacimiento .
- NO progresión .
- No complicaciones micro-macrovasculares.
- Gestación → monitorización ecográfica del tamaño fetal → para decidir tratamiento materno (con insulina) en el embarazo .
 - 50% feto afecto → NO TRATAMIENTO .
 - 50% feto no afecto → macrosomía → insulinoterapia durante gestación(vs Metformina ¿?)



CrossMark

The 0.1% of the Population With Glucokinase Monogenic Diabetes Can Be Recognized by Clinical Characteristics in Pregnancy: The Atlantic Diabetes in Pregnancy Cohort

*Ali J. Chakera,^{1,2} Gill Spyer,³
Nicola Vincent,¹ Sian Ellard,^{1,4}
Andrew T. Hattersley,^{1,2}
and Fidelma P. Dunne⁵*

CONCLUSIONS

- Our large population cohort of pregnant women tested estimates the population prevalence of **GCK-MODY of 1.1 in 1,000**.
- We have shown **routine clinical criteria** that can identify which women should be tested for GCK-MODY in pregnancy.
- Fasting glucose and BMI significantly differentiate GCK- MODY from GDM ($P < 0.0001$). **Combined criteria of BMI <25 kg/m² and fasting glucose ≥ 5.5 mmol/L (100 mg/dl) has a sensitivity 68%, specificity 96%**, and number needed to test of 2.7 women with GDM to find one case of GCK-MODY.

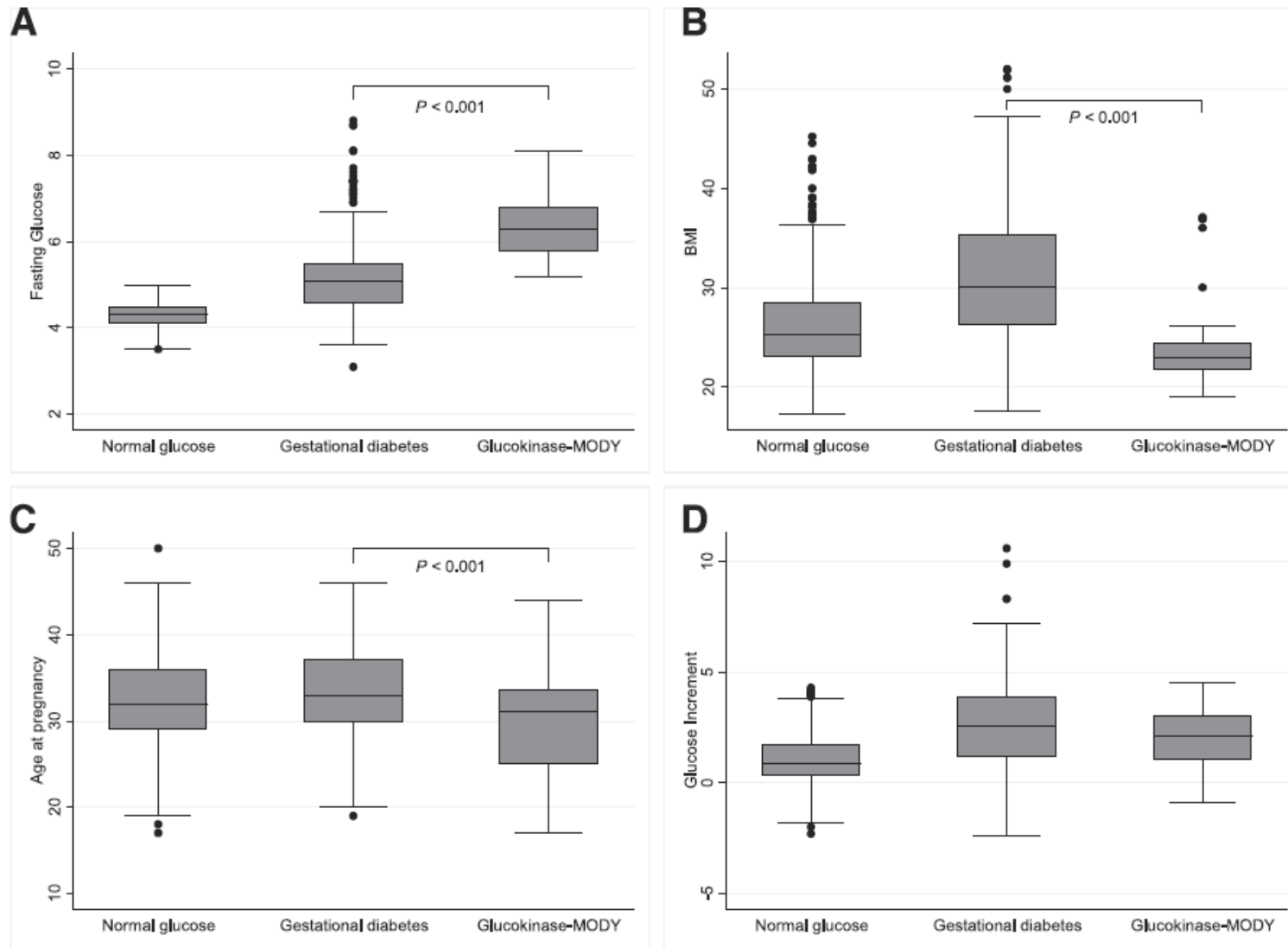


Figure 2—Box-and-whisker plots of clinical variables by diabetes types (normal glucose, $n = 1,108$; GDM, $n = 447$; GCK-MODY, $n = 44$). **A:** Fasting glucose for GCK-MODY significantly higher than for GDM ($P < 0.001$) and normal glucose ($P < 0.001$). **B:** BMI for GCK-MODY significantly lower than for GDM ($P < 0.001$) and normal glucose ($P = 0.0012$). **C:** Age at pregnancy for GCK-MODY significantly lower than for GDM ($P < 0.001$) and normal glucose ($P = 0.0055$). **D:** Glucose increment on OGTT; no significance between groups. Box, median and interquartile range; whisker, range; circles, outliers ($>1.5 \times$ interquartile range).

Chakera et al

Diabetes Care Volume 37, May 2014

Diabetes monogenica por Factor Nuclear hepático (HNF)

- Hiperglucemia postprandial → progresión a diabetes.
- Complicaciones micro-macrovasculares, en relación al control glucémico.
- Características fenotípicas específicas:
 - **HNF1A** : disminución de la reabsorción tubular de glucosa → glucosuria a niveles < 180 mg/dl
 - HNF1B: (riñón, hígado , tracto genital, pulmón , intestino y páncreas)
 - Anormal desarrollo renal : quistes renales, nefropatía familiar hiperuricémica atípica, monoreno o riñon en heradura.
 - Malformación genitales .
 - Test hepáticos alterados.
 - Atrofia pancreática y deficiencia exocrina .
 - Gota e hiperuricemia .
- Tratamiento :SU /metformina / DPP4 inh (en fallo de monoterapia). **¡¡ No guías clínicas !!**. Se puede evitar durante muchos años insulina → coste efectivo .

Diabetes mitocondrial .

(Diabetes y sordera de herencia materna)

- 50% de diabetes monogénicas.
- Mt3243A>G es la causa mas común de diabetes mitocondrial .
- Herencia materna. Heteroplasmia
- Fallo progresivo de celula beta ± sordera ± distrofia macular ±ACV ±miopatías.
- Tratamiento
 - Elección : SU / **INSULINA**.
 - Contraindicado :METFORMINA (Acidosis láctica)
 - Otras opciones : Coenzime Q, Tiamina .

Murphy R et al . Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabet. Med.* **2008**, *25*, 383–399.

Suzuki, S. et al, T. The effects of coenzyme Q10 treatment on maternally inherited diabetes mellitus and deafness, and mitochondrial DNA 3243 (A to G) mutation. *Diabetologia* **1998**, *41*, 584–588.

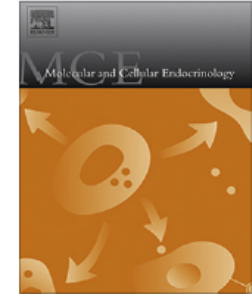


ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Molecular and Cellular Endocrinology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mce



Review

Endocrine disorders in mitochondrial disease

Q1 Andrew M. Schaefer^{a,*}, Mark Walker^b, Douglass M. Turnbull^a, Robert W.

^a Wellcome Trust Centre for Mitochondrial Research, Institute for Ageing and Health, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

^b Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

J Hum Genet (2001) 46:330–334

© Jpn Soc Hum Genet and Springer-Verlag

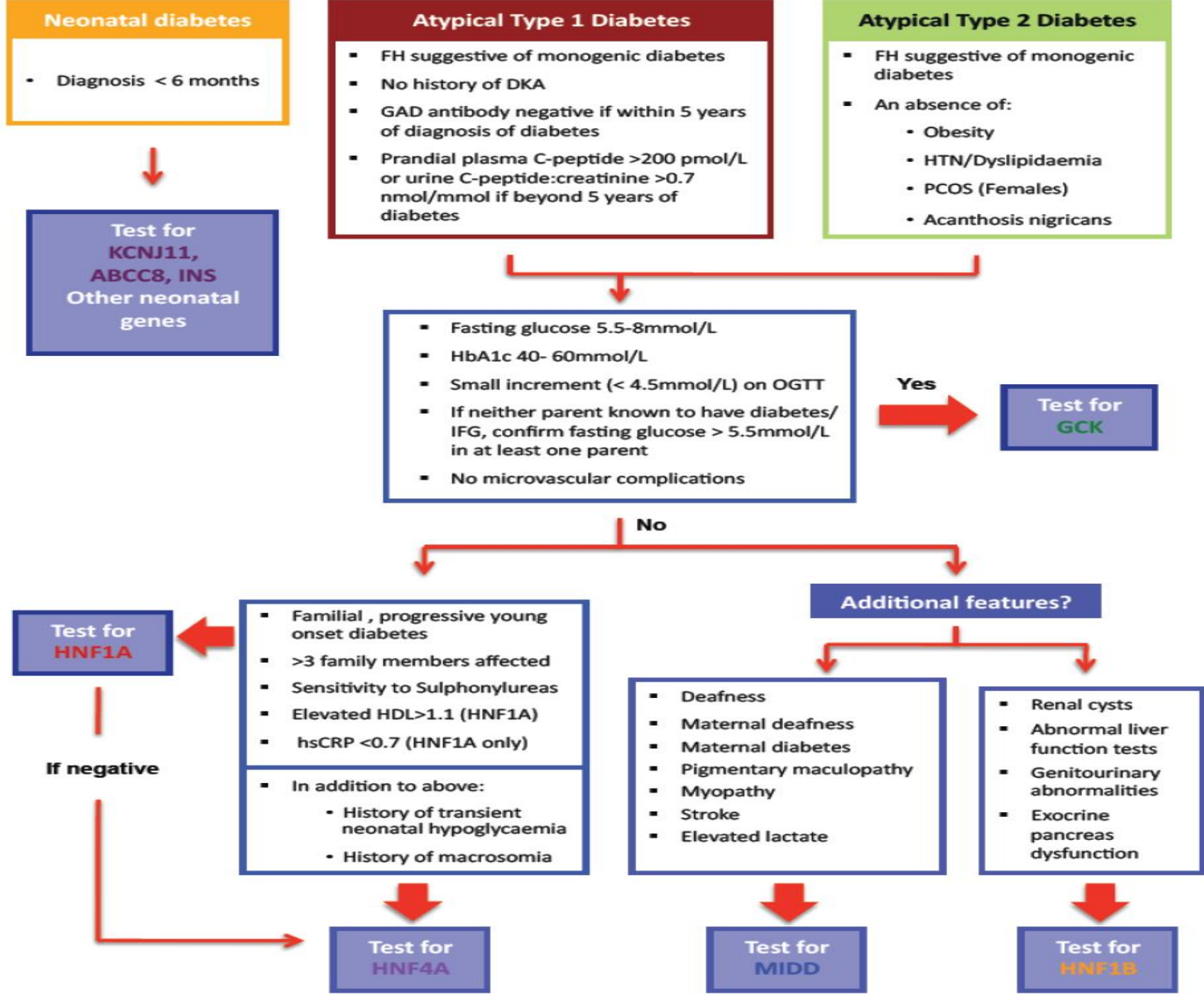
ORIGINAL ARTICLE

Naoko Iwasaki · Tetsuya Babazono · Ken Tsuchiya
Osamu Tomonaga · Akitake Suzuki · Michiko Togashi
Noriko Ujihara · Yumiko Sakka · Hirohide Yokokawa
Makiko Ogata · Hiroshi Nihei · Yasuhiko Iwamoto

Prevalence of A-to-G mutation at nucleotide 3243 of the mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene in Japanese patients with diabetes mellitus and end stage renal disease

Encuentran mutacion mt.3243A>G en 8/135 pac. diagnosticados de diabetes 2 (5.9%) . 5/8 pac. despues fueron diagnosticados de MELAS .NO se encontro mutacion en ninguno de los 92 sujetos sin diabetes e IRT.

Features associated with diabetes	Type 1 diabetes	Young onset Type 2 diabetes	Monogenic diabetes					
			GCK *	HNF1A #	HNF4A #	HNF1B #	Neonatal diabetes	MIDD #
DKA	Yes	No	No	No [∞]	No [∞]	No	Yes	Yes/No
Parent affected	2%–4%	Yes	Yes [≈]	Yes	Yes	Yes	variable	Mother
Age of onset	6 months to adulthood	Adolescence and young adulthood	Birth	Teens to young adulthood	Teens to young adulthood	Teens to young adulthood	<6 months	Young adulthood
Obesity	Population frequency	Increased frequency	Population frequency	Population frequency	Population frequency	Population frequency	Population frequency	Rare
Glycaemic pattern	Acute General hyperglycaemia	Progressive hyperglycemia	Stable, mild fasting glycaemia	Post-prandial hyperglycaemia initially, progressing to general hyperglycemia	Post-prandial hyperglycaemia initially, progressing to general hyperglycemia	Post-prandial hyperglycaemia initially Progressing to general hyperglycemia	Acute General hyperglycaemia	Variable dysglycaemic pattern either acute or slowly progressive
β cell antibodies[±]	Yes	No	No	No	No	No	No	No
C-peptide[‡]	Very low/Absent (>5 years)	Raised/Normal	Normal	Low but Detectable	Low but Detectable	Low but Detectable	Absent but detectable once treated with SU	Low but detectable
hsCRP	Normal	High/High normal	Normal	Very low	Normal	Normal	Normal	Normal
Additional clinical features	Other autoimmune disease (Thyroid, coeliac <i>etc.</i>)	Dyslipidaemia, PCOS, Hypertension, Acanthosis Nigricans	Absence of microvascular and macrovascular complications	Low renal threshold for glucose in early stages of diabetes	Macrosomia and transient neonatal hypoglycaemia	High renal involvement e.g., cysts <i>etc.</i>	Transient in 50% of cases, although may relapse	Deafness, short stature, macular dystrophy



Algoritmo diagnostico para valoración de posible diabetes monogenica: diabetes diagnosticada en < 35 años. Carroll R et. Genes 2013 .

ALGUNAS PISTAS

- La importancia de “las pequeñas cosas “ (hechos atípicos)
 - Paciente Joven y delgado +
 - Historia familiar de diabetes +
 - Ausencia de autoanticuerpos +
 - Ausencia de cetoacidosis +
 - Peptido C + (Basal, postcomida , test de glucagón , en orina)
 - BMI elevado ? .
 - NO signos de insulinresistencia ¿?

Home

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.

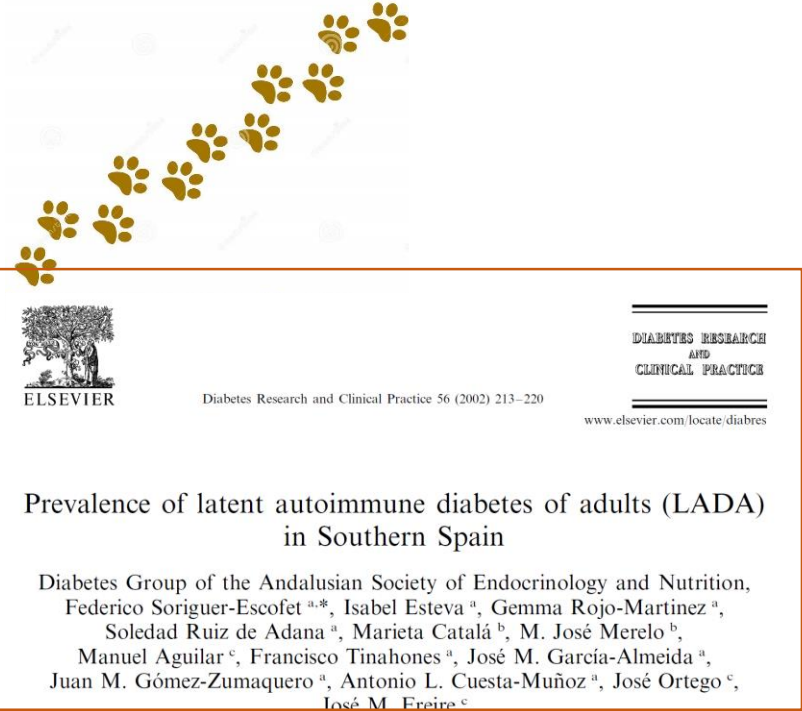
Age at diagnosis (years)	<input type="text" value="20"/>
Sex	<input type="radio"/> Male <input checked="" type="radio"/> Female
Currently treated with insulin <u>or</u> OHA?	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Time to Insulin Treatment (if currently treated with insulin)	<input type="radio"/> Not currently treated with insulin <input type="radio"/> Within 6 months of diagnosis <input checked="" type="radio"/> Over 6 months after diagnosis
BMI (kg/m ²)	<input type="text" value="18"/>
HbA1c (%)	<input type="text" value="7"/> or mmol/mol <input type="text"/>
Current Age (yrs)	<input type="text" value="34"/>
Parent affected with diabetes?	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

Based on the clinical features entered into the calculator, the post-test probability (Positive Predictive Value (PPV)) of your patient having MODY is > 75.5 % i.e. a 1 in 1.3 chance or lower of testing positive for MODY

Shields, B.M.; McDonald, T.J.; Ellard, S.; Campbell, M.J.; Hyde, C.; Hattersley, A.T. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* **2012**, *55*, 1265–1272.

En busca de biomarcadores.

- **Peptido C** + (en personas con mas de 5 años de diabetes) → HNF-4A y HNF-1A vs Diabetes 1 .
 - Basal
 - Estimulado → Postprandial Peptido c > 200pmol/L
 - → Glucagon
 - Urinario → péptido c / creat: > 0,78 nmol /mmol)
- **Anticuerpos antitejido pancreático** - (Anti GAD ;IA2 ; IAA , Zn T8A)
 - 98 % + :nuevo diagnostico de diabetes 1
 - 70 % + : a los 11 años post-diagnostico
 - < 1% en diabetes MODY 1,2,3.
- **HDL bajo** :Diabetes 2 .
- **HNF-4A** .
 - ↓Apo All y Apo C III ,Lpa , TG
 - En portadores con y sin diabetes. *Shih DQ et al .Diabetes 2000;49:832–837*
 - Overlap con población general
- **HNF-1A**
 - ↓APOM .
 - SI . *Ritcher et al Diabetes 52 2003*
 - NO .Skupien J et al Rev Diabet Stud 2007./C. Cervin et al . .Journal of internal medicine . 2009 .
 - ↓ PCR hs . (S 79 % , E : 70%)
 - Owen KR, et al. Diabetes Care 2010;33:1919–1924.



“The prevalence of GADAb+ in the general population was 0.9%”

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

Table 1—Characteristics of subjects

	HNF1A-MODY	Autoimmune diabetes	Type 2 diabetes	GCK-MODY	Nondiabetic	P value
n	31	316	240	24	198	
Sex (% male)	35.5	56.3	55.0	41.6	46.5	
Age of diagnosis (years)	21.4 (14.3–32.0)	21.5 (12.2–37.8)	34.4 (26.6–44.4)	21.3 (11.8–38.6)	43.4 (38.4–49.0)†	<1 × 10 ⁻⁶ ‡
Duration of diabetes (years)	13.8 (4.0–48.1)	11.7 (5.8–23.7)	8.5 (2.4–30.8)	13.1 (6.8–25.2)	—	0.001‡
BMI (kg/m ²)	25.6 (21.0–31.2)	25.9 (21.8–30.8)	32.7 (26.4–40.4)	27.3 (21.7–34.3)	26.2 (22.0–31.1)	<1 × 10 ⁻⁶ ‡
A1C (%)	7.1 (5.9–8.5)	NA	8.0 (6.5–9.9)	6.8 (5.6–8.3)	NA	5 × 10 ⁻⁵ ‡
FPG (mmol/l)	7.9 (5.2–11.8)	NA	8.3 (5.6–12.1)	7.7 (5.8–10.3)	5.1 (4.7–5.7)	<1 × 10 ⁻⁶ ‡
% treated with aspirin	16.1	7.5	28.1	12.5	0	0.002§
% treated with statin	22.6	29.7	63.8	8.3	1.0	3 × 10 ⁻⁶ §
Median hs-CRP (mg/l) (includes all values)*	0.19 (1.54)	0.92 (3.07)	3.25 (8.86)	1.25 (3.59)	0.63 (2.14)	<1 × 10 ⁻⁶ #
hs-CRP (mg/l) (hs-CRP<10 mg/l, unadjusted)	n = 28 0.20 (0.03–1.14)	n = 294 0.58 (0.10–2.75)	n = 187 1.33 (0.28–6.14)	n = 24 1.01 (0.19–5.33)	n = 186 0.48 (0.10–2.42)	<1 × 10 ⁻⁶ ‡
P value vs. HNF1A-MODY		0.001	<1 × 10 ⁻⁶	0.0004	0.009	
hs-CRP (mg/l) (hs-CRP<10 mg/l, users of aspirin and/or statin excluded)	n = 20 0.11 (0.02–0.50)	n = 186 0.45 (0.07–2.75)	n = 61 1.61 (0.30–8.59)	n = 20 0.95 (0.16–5.42)	n = 184 0.48 (0.09–2.45)	<1 × 10 ⁻⁶ ‡
P value vs. HNF1A-MODY		0.001	<1 × 10 ⁻⁶	0.001	0.001	
hs-CRP (mg/l) (hs-CRP<10 mg/l, adjusted for BMI)	n = 28 0.27 (0.15–0.46)	n = 294 0.76 (0.64–0.91)	n = 187 0.76 (0.60–0.96)	n = 24 0.95 (0.47–1.89)	n = 186 0.57 (0.46–0.71)	<1 × 10 ⁻⁶ ‡
P value vs. HNF1A-MODY		0.0004	0.001	0.005	0.01	

Data are geometric mean (SD range) unless otherwise indicated. NA, not available. *Median (interquartile range). ||Estimated marginal means (95% CI). †Age of sampling for control subjects. P value compares all groups and was calculated by ‡ANOVA, §χ² test (diabetic groups only), or #Kruskal-Wallis test.

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^{1,2,5}
 ANNA L. GLOYN, DPHIL^{1,2}

DIABETES CARE, VOLUME 33, NUMBER 9, SEPTEMBER 2010

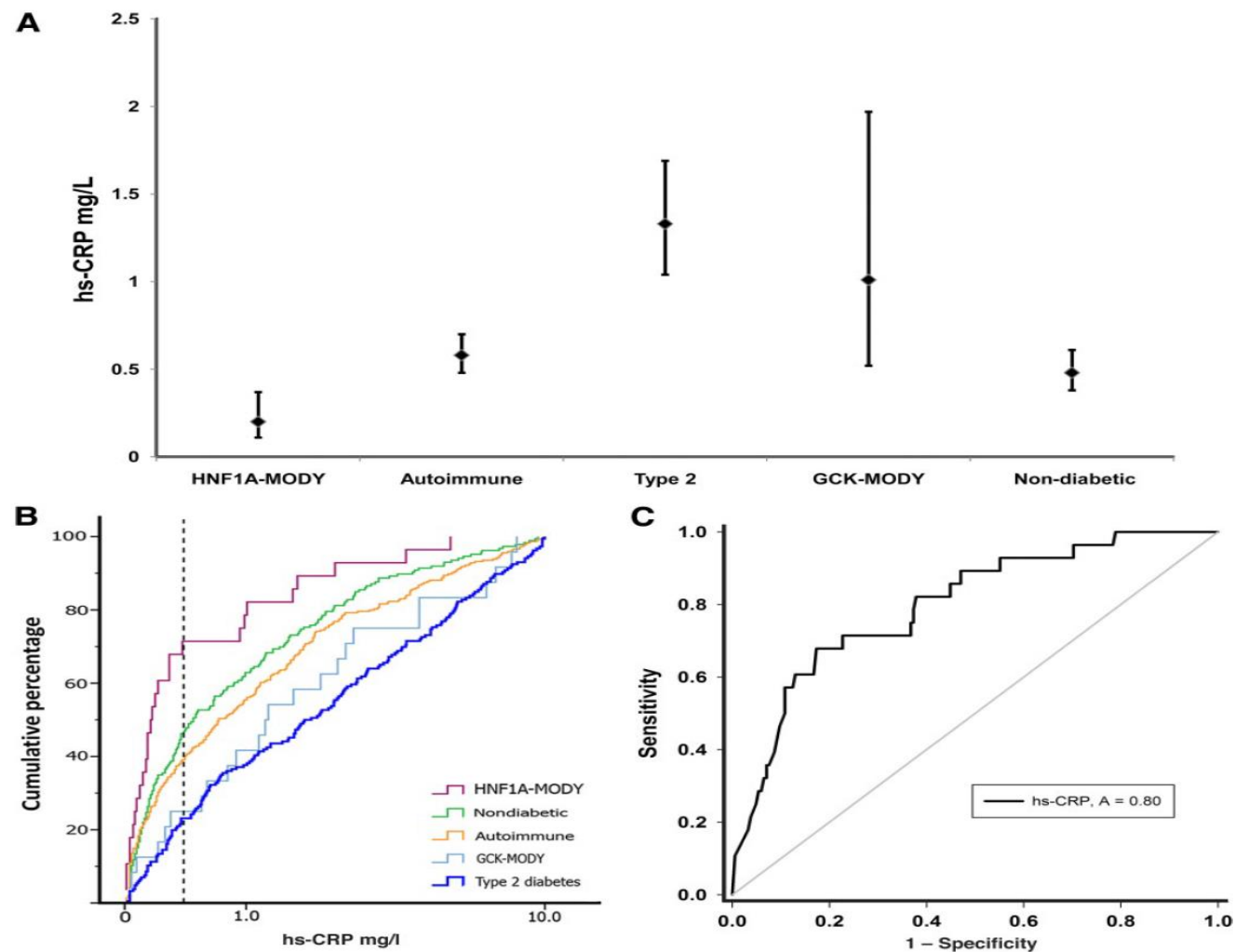
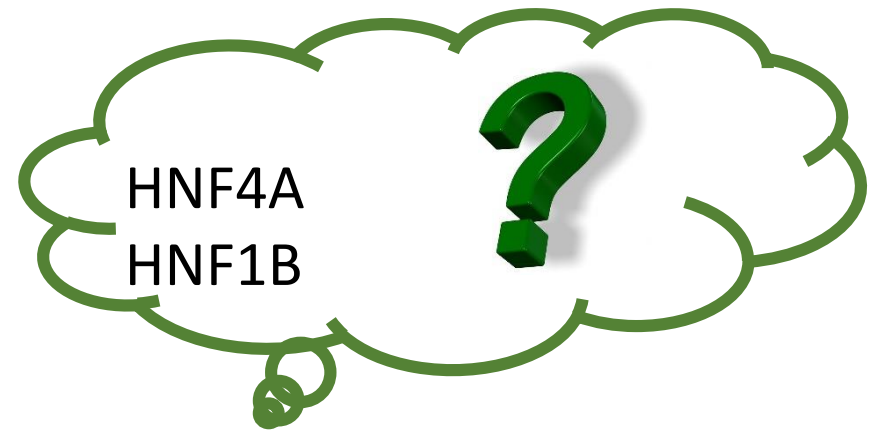


Figure 1—The analyses included 28 subjects with HNF1A-MODY, 294 with autoimmune diabetes, 187 with type 2 diabetes, and 24 with GCK-MODY and 198 nondiabetic control subjects. Values of hs-CRP >10 mg/l are excluded. A: Geometric mean hs-CRP levels for the different groups; error bars show 95% CI. B: Cumulative percentage plot for hs-CRP levels in the different groups. The dotted reference line corresponds to a hs-CRP value of 0.4 mg/l. hs-CRP levels are plotted on a log₁₀ scale. C: ROC curve illustrating the capacity of hs-CRP to distinguish between HNF1A-MODY and type 2 diabetes. The C-statistic (area under the curve) for this comparison is 0.8.

La combinación de criterios clínicos y niveles bajos de PCR hs < 0.2 mg/l se traduce en una Sensibilidad 79% y Especificidad of 83% para distinguir HNF1A-MODY VS Diabetes 2



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

Diabetes Care 34:1860–1862, 2011

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

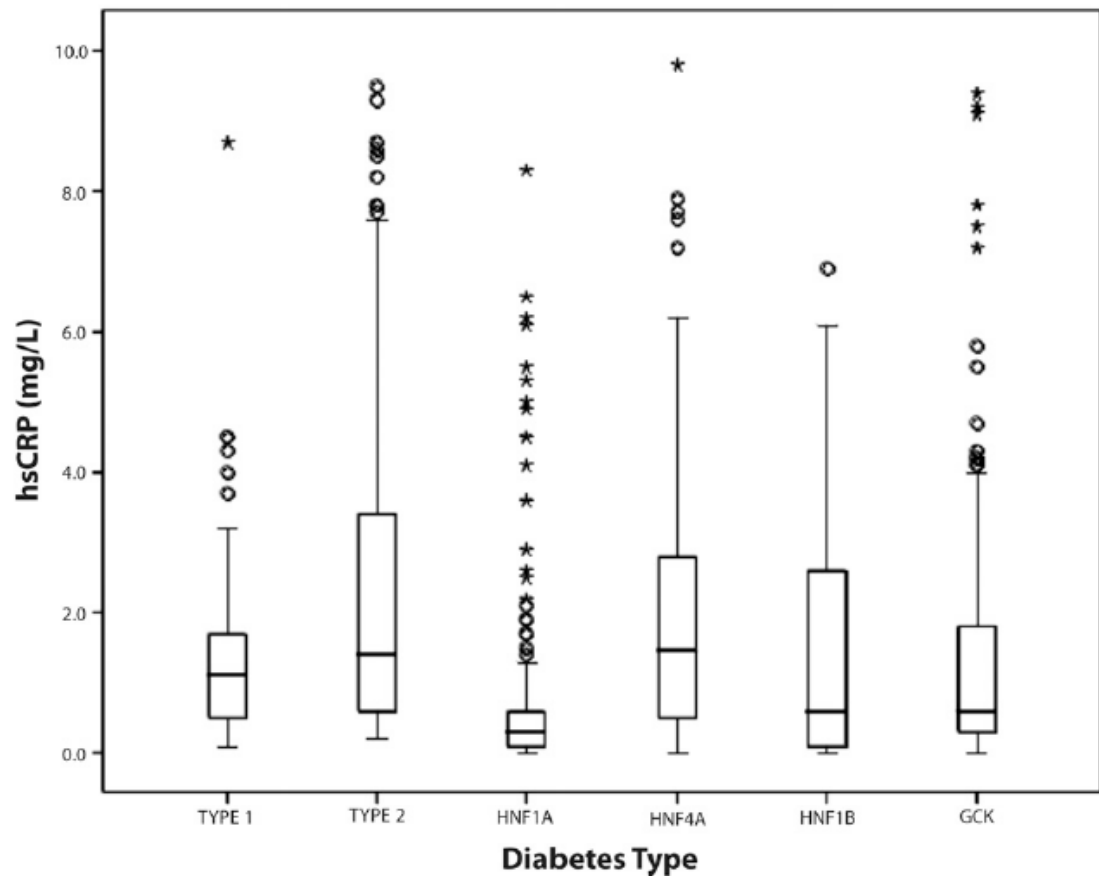


Figure 1—Boxplot to show serum hs-CRP in type 1 diabetes (n = 53), type 2 diabetes (n = 157), HNF1A-MODY (n = 220), HNF4A-MODY (n = 54), HNF1B-MODY (n = 21), and GCK-MODY (n = 245). Box, median and IQR; whiskers, data range. ○, outliers (>1.5× IQR); ★, extreme values (>3× IQR). The data exclude all subjects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

Descenso de PCRhs solo en MODY- HNF1A

→ HNF1A vs Diabetes 2 PCRhs > 0,75 mg/l (S79% ; E 71 %)

→ HNF1A vs HNF4A . PCRhs > 0,55 mg/l (S71% ; E 70 %)

PCR hs >.0.75 mg/L)(VPN 99,7 %) → descarta MODY-HNF1A

Diabetes mellitus diagnosticada en el adulto joven. Diferencias clínicas entre MODY-3 y diabetes mellitus de tipo 2

Ignacio Conget^a, Margarita Giménez^a, Joana Nicolau^a, Àngels Costa^a, Josep Oriola^b y Roser Casamitjana^b

^aServicio de Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínic i Universitari. Barcelona.

^bServicio de Hormonología. IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Suñer). Hospital Clínic i Universitari. Barcelona. España.

2006



TABLA 1

Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

	MODY-3 (n = 8)	DAJ (n = 16)	p
Edad media (años), años	51 (12)	52 (12)	0,849
Mujeres/varones	3/5	6/10	0,544
Duración de la diabetes (años)	22 (12)	15 (7)	0,093
Antecedentes familiares de diabetes (sí/no)	5/8	10/16	1
IMC (kg/m ²)	24 (3)	31 (4)	0,000
Cintura (cm)	97 (8)	101 (7)	0,221
Hipertensión arterial (sí/no)	1/8	9/16	0,1555
Tratamiento con insulina (sí/no)	2/8	8/16	0,464
Síndrome metabólico (sí/no)*	2/8	12/16	0,057
HbA _{1c} (%)	7,1 (1,0)	8,2 (1,2)	0,036
Triglicéridos (mg/dl)	147 (17)	184 (20)	0,000
cHDL (mg/dl)	50 (4)	43 (2)	0,000
PCR (mg/l)	0,6(0,2)	1,7(0,6)	0,000

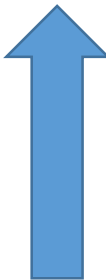
Los datos se expresan como media (desviación estándar) salvo donde se indica otra cosa. IMC: índice de masa corporal; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; PCR: proteína C reactiva; MODY: *maturity on-set diabetes of the young*; DAJ: diabetes mellitus 2 diagnosticada en el adulto joven.

*Según criterios NCEP-ATP-III (National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel-III).

La cascada de test diagnosticos de la familia.

- Reto 1 → Detección del caso índice .
- Reto 2 → Cascada de tests genéticos.
 - Lo demás miembros de la familia pueden ser diagnosticados de un forma más coste efectiva.
 - Información a familiares (1 y 2 grado de relación)
 - Riesgo de diabetes monogenica .
 - Impacto en su salud .
 - Impacto en su tto .
- Detección de posibles anomalías del metabolismo hidrocarbonado .

Fajans SS et al .Metabolism 2011;60.

- 
- SOG (el mas sensible)
 - 1 h Glu postprandial.
 - 2h Glu postprandial.
 - Glucosa plasmática en ayunas.
 - HbA1c .

ALGUNAS EXPERIENCIAS

“ Experiencia es el nombre que damos a nuestros errores. “

Oscar Wilde.

“Best Practice guidelines...” 2008 : less than half of those with a confirmed genetic diagnosis of MODY in European countries meet these testing criteria “ . (Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? Diabetologia 2010;53:2504–2508.

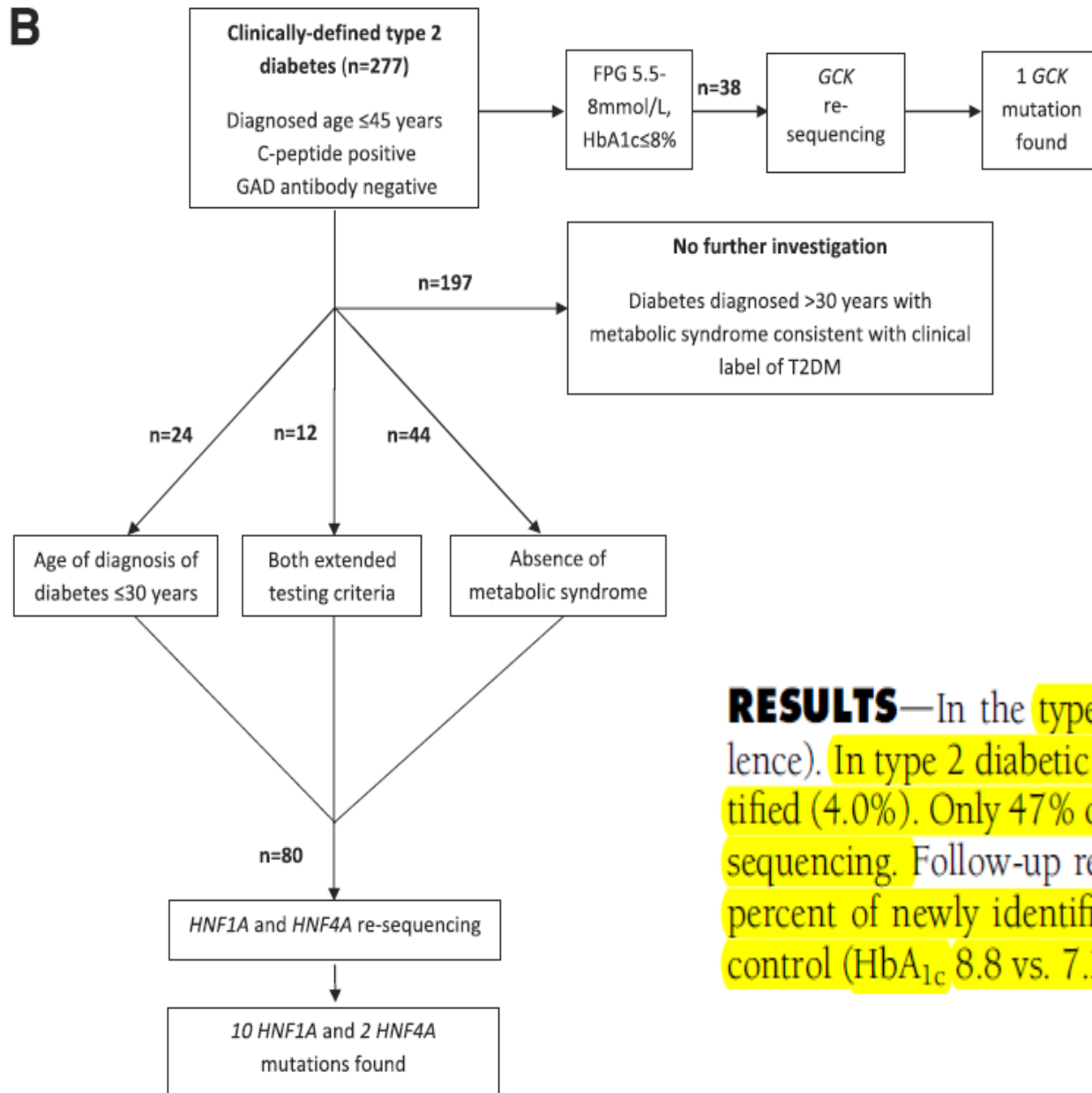
Clinical Care/Education/Nutrition/Psychosocial Research

ORIGINAL ARTICLE

Systematic Assessment of Etiology in Adults With a Clinical Diagnosis of Young-Onset Type 2 Diabetes Is a Successful Strategy for Identifying Maturity-Onset Diabetes of the Young

GAYA THANABALASINGHAM, BM, BCH^{1,2}
APARNA PAL, BM, BCH^{1,2}
MARY P. SELWOOD, MSC³
CHRISTINA DUDLEY, RGN^{1,2}
KAREN FISHER⁴

POLLY J. BINGLEY, MD⁵
SIAN ELLARD, PHD⁶
ANDREW J. FARMER, DM^{2,3}
MARK I. MCCARTHY, MD^{1,2,7}
KATHARINE R. OWEN, MD^{1,2}

B

RESULTS—In the type 1 diabetic group, two *HNF1A* mutations were found (0.8% prevalence). In type 2 diabetic subjects, 10 *HNF1A*, two *HNF4A*, and one *GCK* mutation were identified (4.0%). Only 47% of MODY case subjects identified met current guidelines for diagnostic sequencing. Follow-up revealed a further 12 mutation carriers among relatives. Twenty-seven percent of newly identified MODY subjects changed treatment, all with improved glycemic control (HbA_{1c} 8.8 vs. 7.3% at 3 months; $P = 0.02$).

Table 2—Subjects with clinically labeled young adult-onset type 2 diabetes showing characteristics of the subgroups selected for sequencing of HNF1A and HNF4A

	Clinically labeled type 2 diabetes (before investigation)	All subjects selected for HNF1A/HNF4A resequencing	Diabetes onset ≤25 years with parental diabetes	Diabetes onset ≤30 years	No metabolic syndrome	HNF1A/HNF4A mutation	P value*
Number of patients	277	80	14	36	56	12	N/A
% Of collection		28.9	5.1	13.0	20.2	4.3	N/A
% Male	61	63	29	47	64	33	0.04
Age at onset (years)	36.8 (35.9–37.7)	32.6 (30.7–34.6)	20.0 (18.2–21.8)	24.4 (22.6–26.1)	36.2 (34.1–38.2)	26.3 (20.6–31.9)	7×10^{-5}
Duration of diabetes (years)	14.4 (13.1–15.8)	15.0 (12.3–17.6)	21.4 (13.7–29.2)	20.2 (16.0–24.4)	12.0 (9.3–14.7)	18.3 (8.1–28.5)	0.58
BMI (kg/m ²)	33.0 (32.2–33.9)	31.1 (29.4–32.7)	35.0 (29.8–40.2)	33.7 (31.1–36.3)	28.9 (27.0–30.8)	27.8 (23.9–31.8)	0.01
Fasting glucose (mmol/L)	8.9 (8.5–9.3)	8.5 (7.6–9.3)	9.3 (7.2–11.5)	8.9 (7.5–10.4)	8.3 (7.5–9.2)	7.3 (5.8–8.7)	0.14
HbA _{1c} (%)	8.0 (7.8–8.2)	8.0 (7.6–8.4)	8.8 (7.5–10.0)	8.5 (7.8–9.2)	7.7 (7.2–8.2)	7.7 (6.6–8.7)	0.58
C-peptide (nmol/L)	0.76 (0.70–0.82)	0.58 (0.50–0.66)	0.65 (0.36–0.91)	0.55 (0.41–0.69)	0.55 (0.47–0.63)	0.53 (0.17–0.88)	0.01
HDL cholesterol (mmol/L)	1.20 (1.16–1.24)	1.27 (1.19–1.35)	1.28 (1.05–1.50)	1.22 (1.10–1.33)	1.34 (1.24–1.43)	1.36 (1.15–1.56)	0.06
Triglycerides (mmol/L)	1.80 (1.65–1.96)	1.67 (1.36–1.98)	2.39 (1.42–3.35)	2.08 (1.53–2.62)	1.29 (1.01–1.58)	1.34 (0.49–2.19)	0.03
HOMA-B (%)	62.6 (56.9–68.2)	58.5 (48.8–68.2)	51.2 (29.2–73.1)	53.2 (39.2–67.1)	56.4 (44.6–68.2)	61.1 (31.8–90.5)	0.97
HOMA-IR	2.7 (1.9–3.6)	2.2 (1.3–3.1)	2.3 (1.4–3.1)	2.8 (0.6–5.0)	1.6 (1.4–1.9)	1.41 (0.57–2.27)	0.03
% Parental diabetes	55	51	100	61	46	65	0.16
% Metabolic syndrome	75	30	64	67	0	25	0.001
% HNF1A/HNF4A mutation found	4.3	15.0	35.7	25.0	14.3	N/A	N/A

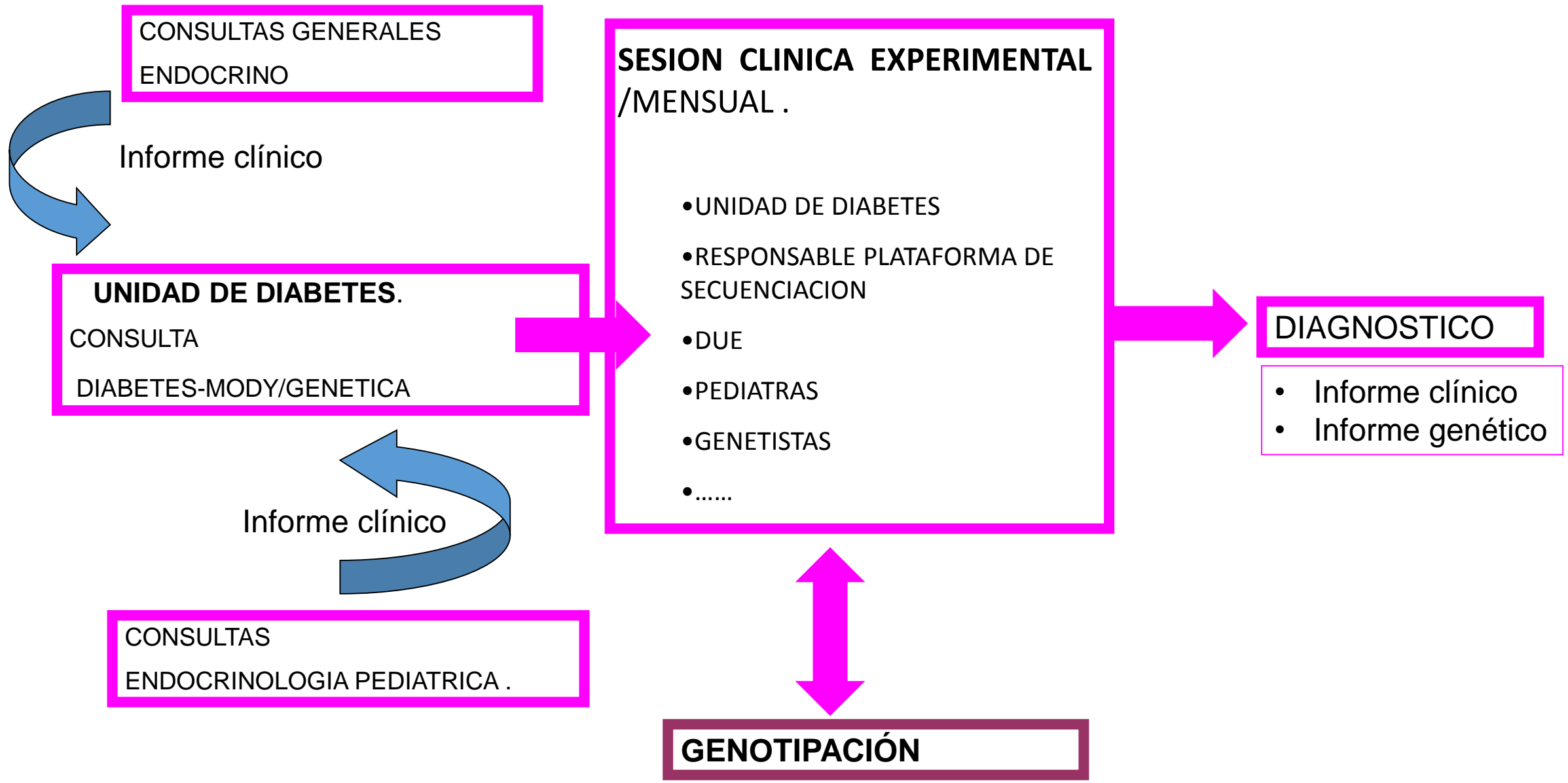
Mean (95% CI for mean) unless otherwise stated. HOMA, homeostasis model assessment (available at <http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php>). *P value: HNF1A or HNF4A mutation carrier vs. remainder of clinically labeled type 2 diabetic group assessed by *t* test or χ^2 test for proportions.

“LA NUESTRA”

2001-2008. “Preclínica” .

2008-2015. “ Clinica “ .





CONSULTAS GENERALES ENDOCRINO

Informe clínico

UNIDAD DE DIABETES.
CONSULTA
DIABETES-MODY/GENETICA

Informe clínico

CONSULTAS ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA .

SESION CLINICA EXPERIMENTAL /MENSUAL .

- UNIDAD DE DIABETES
- RESPONSABLE PLATAFORMA DE SECUENCIACION
- DUE
- PEDIATRAS
- GENETISTAS
-

GENOTIPACIÓN

DIAGNOSTICO

- Informe clínico
- Informe genético



POLICY

Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic)

Mireille Claustres¹, Viktor Kožich², Els Dequeker³, Brain Fowler⁴, Jayne Y Hehir-Kwa⁵, Konstantin Miller⁶, Cor Oosterwijk⁷, Borut Peterlin⁸, Conny van Ravenswaaij-Arts⁹, Uwe Zimmermann¹⁰, Orsetta Zuffardi¹¹, Ros J Hastings^{*,12} and David E Barton¹³, on behalf of the ESHG Quality committee

COSTE-EFECTIVIDAD DE UNA CONSULTA DE DIABETES MONOGENICA EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MALAGA...

J.M. Gómez-Zumaquero ²³ , J. Fernández Arias ¹³ , M-E. Dominguez López ¹²³ , S. Valdés Hernández ¹²³ , M. Guerrero Sánchez ¹²³ , N. Colomo ¹²³ ,
F. García-Torres ¹³ , M.S. Ruiz De Adana ¹²³ .

1. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario (HRU) de Málaga.; 2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM),Málaga, Spain;; 3.. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Spain;

Objetivos.

Evaluar en una **CONSULTA DE DIABETES MODY/GENETICA** integrada en la **UNIDAD DE DIABETES** del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga entre los años 2008-2013:

- 1) Resultados en **DIAGNÓSTICOS GENETICOS** efectuados .
- 2) **COSTE EFECTIVIDAD** de la estrategia de testado genético para HNF4A, GK , HNF1A.(80% de MODY conocidas)
 - Las medidas de coste – efectividad Benmarch convencionales establecen un punto de corte en 50.000 USD/Qaly para la incorporación de nuevas estrategias en la atención a pacientes.
 - Una estrategia coste-efectiva para efectuar estudios geneticos en diabetes MODY en poblaciones seleccionadas es coste-efectiva (< 50.000 USD/ Qaly) tanto si hay: a) incremento en la prevalencia de MODY en la población a estudiar del 6% ó b) un descenso en el coste del test genetico desde 2580 a 700 USD.

Naylor R etal . Cost-Effectiveness of MODYGenetic Testing: TranslatingGenomic Advances Into Practical Health Applications. Diabetes Care 2014;37)

Material y métodos

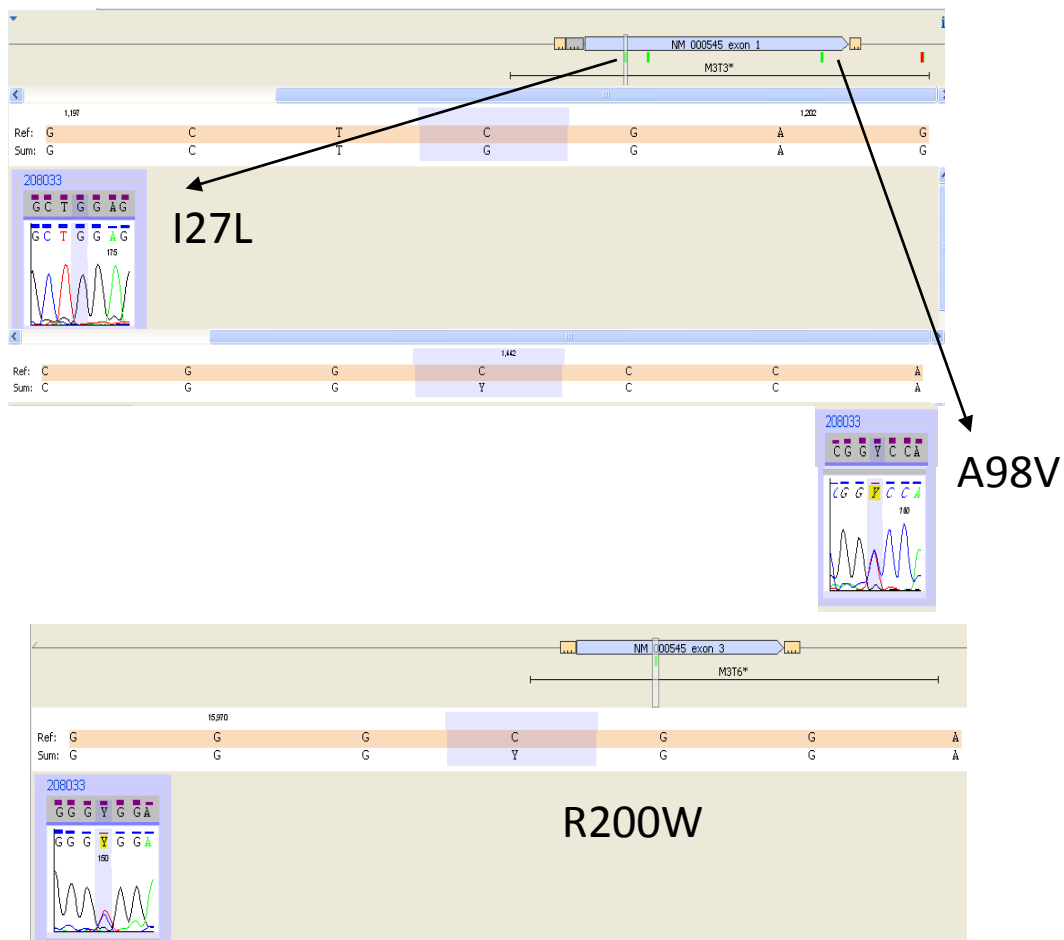
Tras la evaluación clínica de **92 pacientes** remitidos a la Consulta de Diabetes MODY .

Se incluyeron para estudio genético **78 individuos probandos** (35 hombres, 43 mujeres) con fenotipo acorde por presentar criterios clínicos de diabetes monogénica según “Best practical guidelines for the molecular genetic diagnosis of MODY” (Ellard S et al, Diabetología 2008) .

A) Los **14 casos** restantes no cumplían criterios MODY : 4 diabetes mitocondriales , 2 diabetes neonatal, 1 Diabetes 1, 4 Sd de Insulinresistencia y 3 Diabetes 2 .

A) SECUENCIACION

Estudio MODY3: Paciente 208033



Gen	Exón	Cambio nucleotídico	Cambio Aa
HNF1a	E1	GCG-GTG	I27L
HNF1a	E1	CGG-TGG	A98V
HNF1a	E3	CGG-TGG	R200W

La extracción del ADN se realiza a partir de sangre periférica mediante el kit “Maxwell® 16 DNA Purification Kits” (Promega Corporation).

La amplificación se realiza con 18 parejas de primers específicos abarcando todo el gen de GKC y HNF1A, y 23 parejas para el gen HNF4A.

A partir de los amplificados se secuenció en doble sentido de los productos de PCR mediante el secuenciador automático ABI 3130 de Applied Biosystems. El estudio posterior de las secuencias se realizó mediante la aplicación SeqScape v2.0 de Applied Biosystem y comprobación en Human Gene Mutation Database.

Resultados . Diagnosticos genéticos

- Se encontraron mutaciones en un total de **21 pacientes** de los 78 **probandos** (**PREVALENCIA DEL 27 %**) pertenecientes a 21 familias.
- Diagnosticos totales: **64 pacientes** (43 familiares) .

Gen	Probandos con mutación	Familiares con mutación
GCK	11	26
HNF1A	8	14
HNF4A	2	3

De las 18 mutaciones encontradas:

- MODY 2 (8) Dos de ellas pendientes de caracterizar
- MODY 3 (8)
- MODY 1 (2)

Gen	AA	Accession Number	Codon change	Amino acid change	Codon number	Familias/ Miembros	Phenotype
HNF1A	L12F	CM052920	gCTC-TTC	Leu-Phe	12	1/3	Diabetes, MODY
HNF1A	G31D	CM981894	GGT-GAT	Gly-Asp	31	1	Diabetes, MODY3
HNF1A	R200W	CM981899	gCGG-TGG	Arg-Trp	200	1	Diabetes, MODY3
HNF1A	A174V	CM082858	GCG-GTG	Ala-Val	174	1/2	Diabetes, MODY3
HNF1A	R272H	CM971459	CGC-CAC	Arg-His	272	1/2	Diabetes, MODY3
HNF1A	p.Gly292ArgfsX315	CI962354	AGCGGG^289CCCCcCC CCAGGGCC	Pro-Pro	?	1/2	Diabetes, MODY3
GcK	R191W	CM001170	aCGG-TGG	Arg-Trp	191	1/2	Diabetes, gestational
GcK	G227D		GGC-GAC	Gly-Asp	227	1/4	
GcK	T206M	CM012122	ACG-ATG	Thr-Met	206	3/1-1-5	Diabetes, MODY
GcK	T209M	CM940824	ACG-ATG	Thr-Met	209	1/1	Diabetes, NIDDM
GcK	S453L	CM032925	TCG-TTG	Ser-Leu	453	1/2	Diabetes, MODY
GcK	R43S	CM074225	cCGC-AGC	Arg-Ser	43	2/2-5	Diabetes, MODY
GcK	L45P				45	1/1	
GcK	T431K				431	1/1	
HNF4A	R331C	CM064051	gCGT-TGT	Arg-Cys	331	1/2	Diabetes, MODY
HNF4A	D215N		GAC>AAC	Asp-Asn	215	1	

Resultados . Coste efectividad de los tests

	Coste Optimizado (3 tests)	Coste inicial (3 tests)
Rochelle N. Naylor et al. Diabetes Care 2014.	700 USD ICER =50.000 USD/QALY	2580 USD
Consulta Diabetes monogénica HRU Carlos Haya (Málaga)	826 USD	1180 USD

Resultados . Coste efectividad de los tests

→ COSTE MEDIO.

→ Consulta Diabetes MODY/GENETICA. HREGIONAL (Málaga)

- **Por probando fue de 262,15€ (358,484 USD)**
- **Por familiar es de 28 € . (38,3 USD)**

Conclusiones

- En la UNIDAD DE DIABETES -CONSULTA DE DIABETES MODY/GENETICA DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MALAGA , la actual estrategia de fenotipado y de testado genético para HNF4A ,GcK, HNF1A es coste-efectiva en cuanto que la **prevalencia diagnóstica es superior al 6 % y los costes asociados < 700 USD/probando .**
- Estos datos apoyan la necesidad de cobertura sistemática de las pruebas genéticas en pacientes con alta sospecha clínica of MODY en **Unidades Clínicas de referencia.**

TRATAMIENTO

El escenario ...



- El **DIAGNOSTICO GENETICO** es deseable para jóvenes en riesgo de Diabetes MODY y tiene importantes implicaciones pronósticas .
- Los sujetos genéticamente susceptibles pueden ser aconsejados tener **EVALUACIONES PERIODICAS** de la Tolerancia a la glucosa empezando desde jóvenes
- La **NORMOGLUCEMIA** desde el momento de la aparición de las alteraciones hidrocarbonadas puede prevenir las complicaciones micro-macrovasculares.

Los actores.... MODY 3 , MODY 1

SULFONILUREAS .

→ Hipoglucemias en el 40 % de los sujetos con ejercicio (Tuomi et al. DC 20016 .)

INSULINA . MODY 3 . El 50 % de los pacientes suele estar con insulina.

- Skupien J et al . *Molecular background and clinical characteristics of HNF1A MODY in a Polish population. Diabetes Metab.*

GLINIDAS.

- Tuomi T et al . *Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with MODY 3. Diabetes Care 2006.*

Inhibidores de DPP4

- Lumb AN et al . *Treatment of HNF1-alphaMODY with the DPP-4 inhibitor sitagliptin. Diabet Med 2009.*
- Katra B et al . *Dipeptidylpeptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patientsd report of two cases. Diabetes Technol Ther 2010.*

Analogos de GLP1 .

- Vilsbøll T et al . *The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4897–4903.*
- Docena MK, Faiman C, Stanley CM, Pantalone KM. *MODY-3: novel HNF1A mutation and the utility of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist therapy. Endocr Pract 2014;20:107–111.*
- Østoft S et al . *Glucose-Lowering Effects and Low Risk of Hypoglycemia in Patient With Maturity-Onset Diabetes of the Young When Treated With a GLP-1 Receptor Agonist: A Double-Blind, Randomized, Crossover. Trial Diabetes Care Volume 37, July 2014.*

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (¿?) .

Compuesto	Nombre comercial	Presentación mg/comp	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Duración (horas)	Envase (nº c)
Clorpropamida ^a	Diabinese	250	125	500	24-42	30
Tolbutamida ^b	Rastinon	500	1000	3000	4 - 8	20 y 40
Glibenclamida	Daonil	5	2.5 - 5	15	10 - 16	30 y 100
	Euglucon 5	5	2.5 - 5	15	10 - 16	30 y 100
	Norglicen 5	5	2.5 - 5	15	10 - 16	100
	Glucolon	5	2.5 - 5	15	10 - 16	30 y 100
Gliclacida	Diamicron	80	80	320	12	20 y 60
	Unidiamicron	30	30	120	24	60
Glipizida ^c	Minodiab	5	2.5 - 5	20	3 - 6	30 y 100
	Glibenese	5	2.5 - 5	20	3 - 6	30 y 100
Gliquidona ^d	Glurenor	30	15 - 30	120	4	20 y 60
Glipentida	Staticum	5	2.5 - 5	20	4	30 y 100
Glimepirida	Amaryl	1	1	8	24	30 y 120
		2				30 y 120
		4				30 y 120
	Roname	1				30 y 120
		2				30 y 120

Compuesto	Nombre comercial	Presentación (mg/comp)	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Duración (horas)	Envase (nº comp)
Repaglinida	Novonorm Prandin	0.5	0,5 - 1	16	4	90
		1				90
		2				90
Nateglinida	Starlix	60	30-60	180	4	84
		120				84
		180				84

Improved Prandial Glucose Control With Lower Risk of Hypoglycemia With Nateglinide Than With Glibenclamide in Patients With Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 3

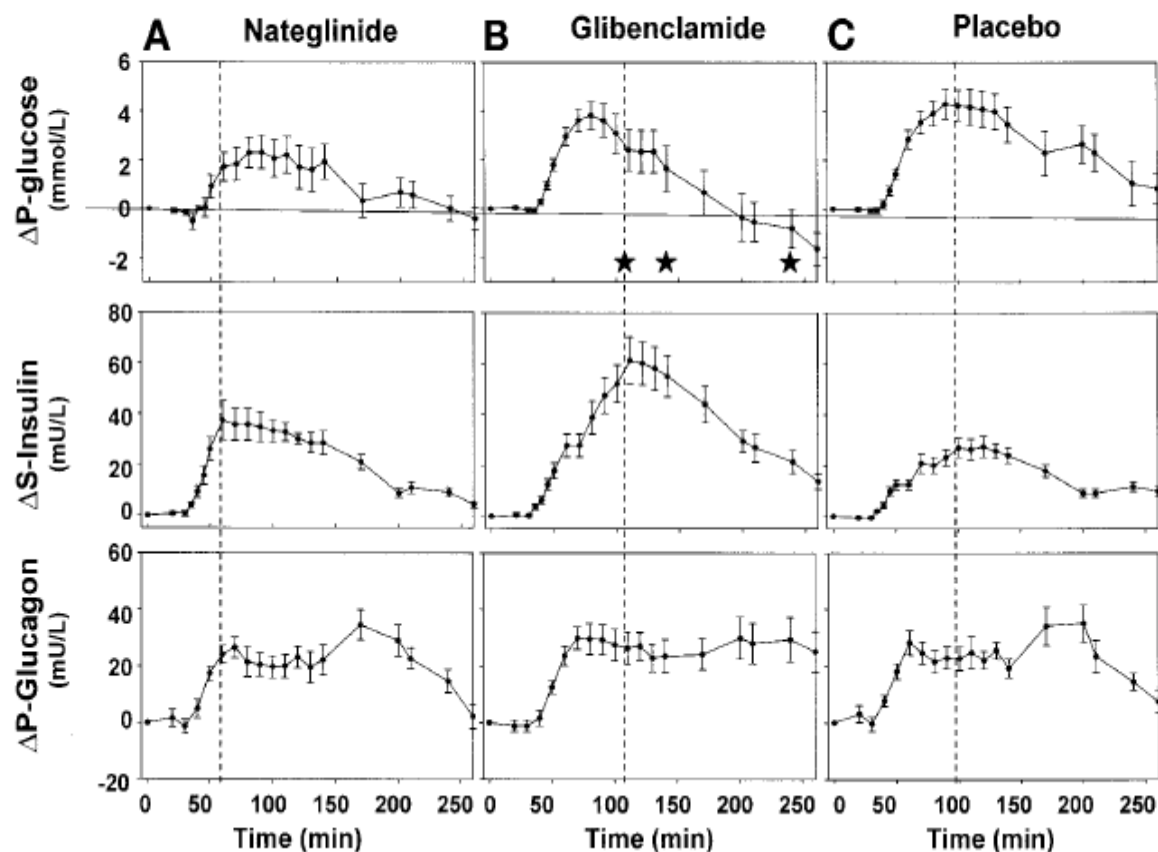
CONCLUSIONS — A low dose of nateglinide prevents the acute postprandial rise in glucose more efficiently than glibenclamide and with less stimulation of peak insulin concentrations and less hypoglycemic symptoms.

Table 2—Comparison of glucose and insulin response to a test meal and nateglinide, glibenclamide, or placebo in the 15 patients with MODY3 patients

	Nateglinide	P_1	Glibenclamide	P_2	Placebo	P_3
Plasma glucose (mmol/l)						
Fasting	7.9 (5.6)	NS	7.8 (2.2)	NS	7.8 (2.7)	NS
Peak	9.8 (8.9)	0.031	11.5 (6.6)	0.031	12.7 (7.2)	<0.0001
140 min	9.1 (7.8)	0.029	7.1 (9.2)	0.0001	10.4 (9.9)	0.0038
170 min	7.3 (7.0)	0.004	6.3 (8.0)*	0.0005	8.3 (10.3)	0.0018
260 min	6.4 (4.9)	0.006	5.5 (3.9)†	0.0002	7.6 (7.8)	0.0124
$\Delta_{\text{Peak}}^\ddagger$	3.3 (2.9)	0.031	4.5 (3.9)			
$\Delta_{140 \text{ min}}^\ddagger$	1.85 (2.85)	0.026	-0.3 (5.6)			
$\text{AUC}_{140 \text{ min}}^\S$	101 (294)	0.041	186 (391)			
Urine glucose (mmol/l)						
Fasting	0 (20.4)	NS	1.4 (37.1)			
140 min	15.4 (59.8)	NS	42.7 (74.0)			
260 min	3.8 (52.8)	NS	10.4 (70.1)			
Serum insulin (mU/l)						
Fasting	5.8 (4.3)	NS	5.2 (4.5)			
Peak	47.0 (26.0)	0.023	80.4 (71.7)			
$\text{AUC}_{140 \text{ min}}^\S$	2,912 (1,668)	0.024	3,253 (3,888)			
Hypoglycemia (n)	0/15	0.030	6/15			

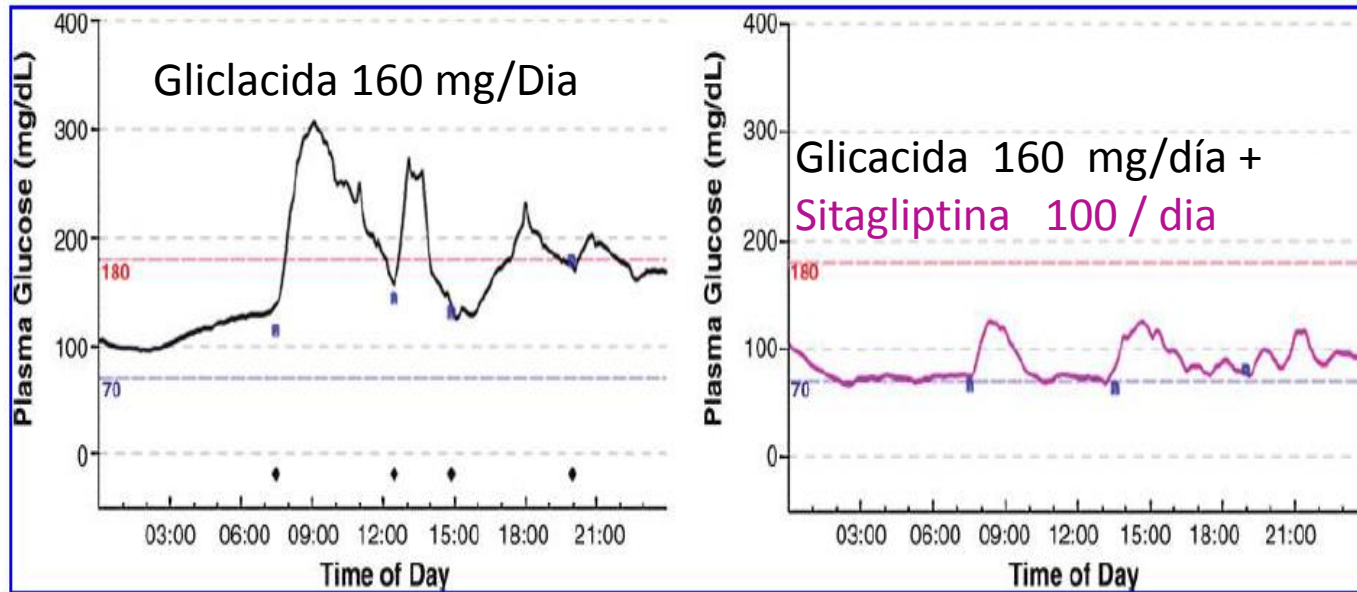
Data are median (interquartile range). Each patient participated in the test three times receiving 1) nateglinide at 20 min, 2) 1.25 mg glibenclamide at 0 min and placebo at 20 min, or 3) placebo at 0 min and 45 min. P_1 : nateglinide vs. glibenclamide visits; P_2 : glibenclamide vs. placebo visits; P_3 : nateglinide vs. placebo visits. †Difference between peak or 140 min glucose and fasting glucose. §AUC, incremental area under the curve. ||Number of hypoglycemic episodes.

Nateglinide in patients with MODY3

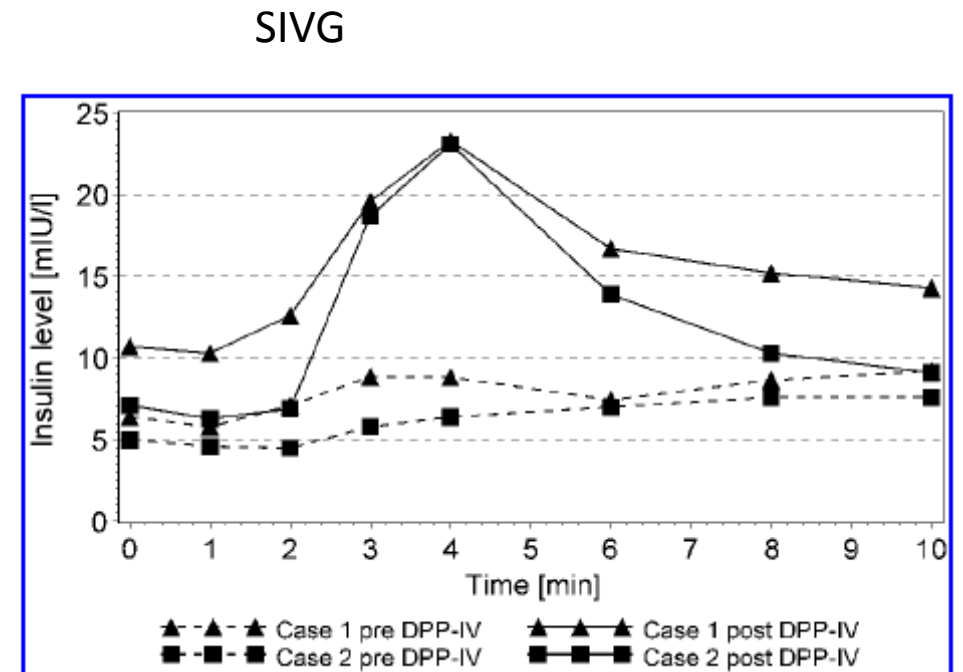


Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors Are Efficient Adjunct Therapy in *HNF1A* Maturity-Onset Diabetes of the Young Patients—Report of Two Cases

Barbara Katra, M.D., Ph.D.^{1,2} Tomasz Klupa, M.D., Ph.D.^{1,2} Jan Skupien, M.D., Ph.D.^{1,2,3}
Magdalena Szopa, M.D., Ph.D.^{1,2} Natalia Nowak, M.S.¹ Maciej Borowiec, Ph.D.⁴
Elzbieta Kozek, M.D, Ph.D.^{1,2} and Maciej T. Malecki, M.D., Ph.D.^{1,2}



MCG .





Glucose-Lowering Effects and Low Risk of Hypoglycemia in Patients With Maturity-Onset Diabetes of the Young When Treated With a GLP-1 Receptor Agonist: A Double-Blind, Randomized, Crossover Trial

Diabetes Care 2014;37:1797–1805 | DOI: 10.2337/dc13-3007

Signe H. Østoft,^{1,2,3} Jonatan I. Bagger,^{1,2}
Torben Hansen,^{3,4} Oluf Pedersen,³
Jens Faber,^{5,6} Jens J. Holst,^{2,3}
Filip K. Knop,^{1,2,3} and Tina Vilsbøll^{1,6}

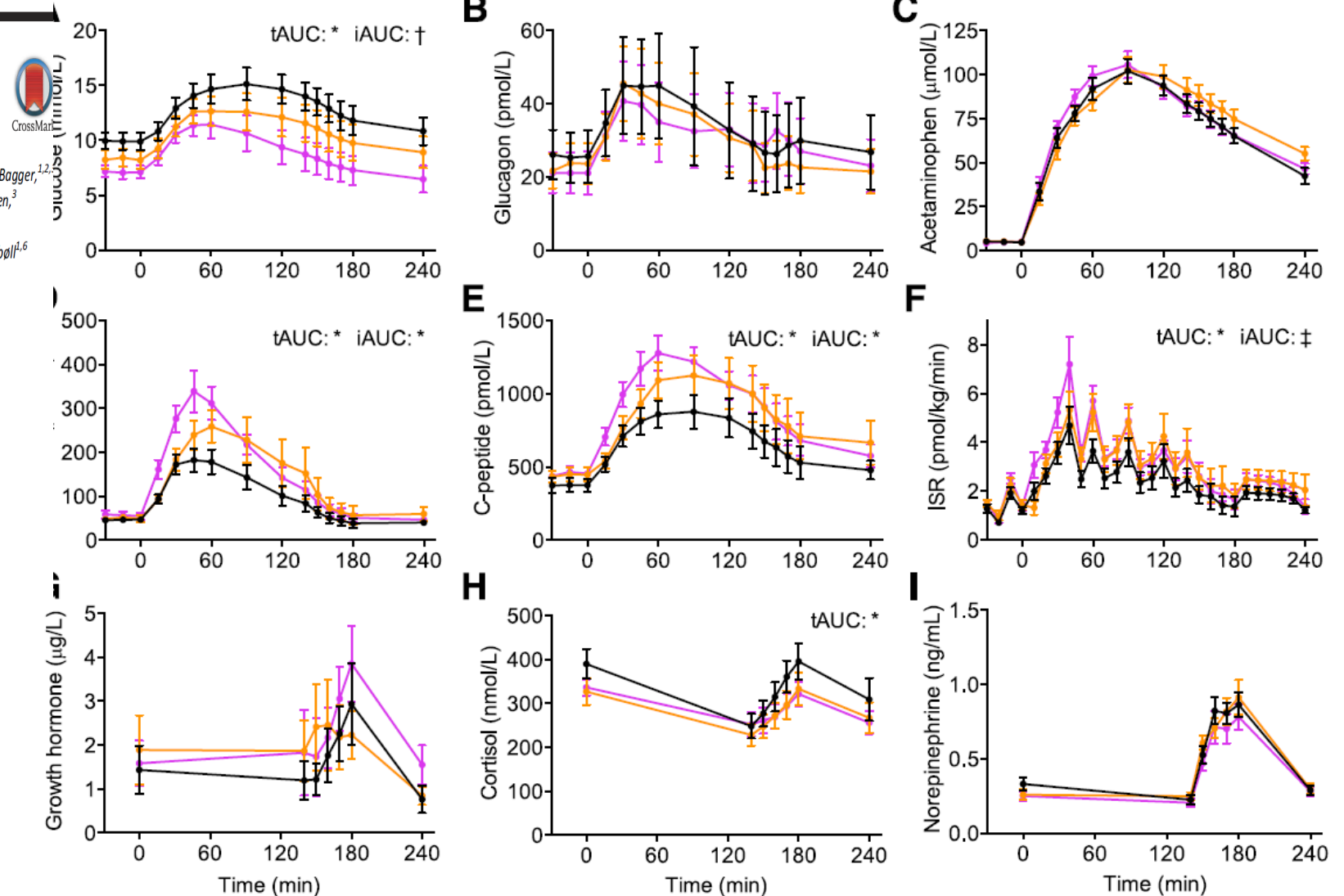


Figure 1—Glucose and hormone responses: PG (A), plasma glucagon (B), plasma acetaminophen (C), serum insulin (D), serum C-peptide (E), ISR (F), serum somatotropine (growth hormone) (G), serum cortisol (H), serum norepinephrine (I). Data are mean values \pm SEMs derived from a standardized liquid meal test at baseline (black line; after a 1-week washout of blood glucose-lowering drugs) and at the end of each period of treatment with liraglutide (orange line) and glimepiride (purple line). *Significant difference ($P < 0.05$) from baseline with both treatments, but no difference between treatments. †Significant difference ($P < 0.05$) between baseline and glimepiride. ‡Significant difference ($P < 0.05$) from glimepiride of both baseline and liraglutide but no difference between baseline and liraglutide. Further details are provided in Tables 2 and 3. iAUC, incremental area under the curve.

Short Report: Genetics

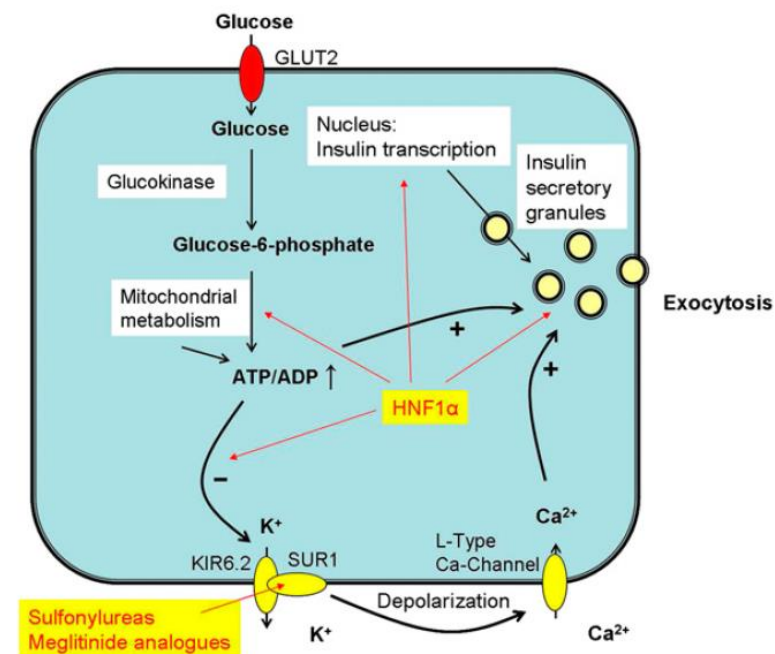
Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1A-MODY)

K. Raile¹, E. Schober², K. Konrad³, A. Thon⁴, J. Grulich-Henn⁵, T. Meissner⁶, J. Wölfle⁷, N. Scheuing⁸ and R. W. Holl⁸ for the DPV Initiative the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus

Diabet. Med. 32, 526–530 (2015)

What's new?

- The current International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes/International Diabetes Federation (ISPAD/IDF) guidelines published in 2009 suggest switching patients with proven *HNF1A* mutation (HNF1A-MODY) from insulin to sulfonylurea.
- Despite this, 40% of HNF1A patients with paediatric- and adolescent-onset diabetes continued to receive insulin treatment in Germany and Austria.
- Insulin treatment was associated with higher HbA_{1c} and a higher risk of hypoglycaemia.



ISPAD/IDF. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 (suppl 12):33–42

Table 1 Clinical and metabolic findings in young patients (diagnosis before 18 years of age) with HNF1A-MODY classified along with their medical treatment.

Clinical parameters	Drug treatment (<i>n</i> = 86)						<i>P</i> *
	Insulin alone (<i>n</i> = 34)	Sulfonylurea (<i>n</i> = 30)		Meglitinides (<i>n</i> = 22)		Lifestyle alone (<i>n</i> = 28)	
		Alone (<i>n</i> = 16)	+ Insulin (<i>n</i> = 14)	Alone (<i>n</i> = 13)	+ Insulin (<i>n</i> = 9)		
Demographic and clinical characteristics							
Female (%)	74	37	86	54	89	54	0.32
Age at last visit (years)	17.9 (14.8–19.5)	16.7 (16.1–18.1)	15.5 (14.2–16.6)	17.1 (14.7–19.4)	17.4 (13.7–17.4)	14.9 (8.5–18.4)	0.21
Age at diagnosis (years)	12.1 (9.9–14.6)	12.9 (10.6–15.4)	12.3 (11.0–14.8)	13.6 (12.3–14.7)	12.8 (11.0–15.0)	10.2 (4.9–14.7)	0.45
Diabetes duration (years)	5.8 (2.8–8.2)	3.8 (1.5–6.7)	3.2 (0.8–4.3)	3.4 (0.8–4.8)	4.6 (2.2–5.7)	4.7 (1.2–5.6)	0.22
Diabetes autoantibodies							
≥ One beta cell AB+ve	18% (6/34)	31% (5/16)	7% (1/14)	8% (1/13)	11% (1/9)	21% (6/28)	0.059
≥ Two beta cell AB+ve	0% (0/34)	6% (1/16)	7% (1/14)	8% (1/13)	0	0% (0/28)	0.65
GAD-A+ve	3% (1/34)	6% (1/16)	0% (0/14)	8% (1/13)	0% (0/9)	4% (1/28)	n.d.
IA-2-A+ve	0% (0/34)	12% (2/16)	7% (1/14)	0% (0/13)	11% (1/9)	4% (1/28)	n.d.
IAA+ve	9% (3/34)	19% (3/16)	7% (1/14)	0% (0/13)	11% (1/9)	14% (4/28)	n.d.
ICA+ve	6% (2/34)	0% (0/16)	0% (0/7)	8% (1/13)	0%	0% (0/28)	n.d.
Metabolic control							
HbA _{1c} (mmol/mol; %)	58 (44–67); 7.5 (6.2–8.3)	49 (40–57); 6.7 (5.8–7.4)	63 (49–74); 7.9 (6.7–8.9)	51 (41–55); 6.8 (5.9–7.2)	55 (49–63); 7.2 (6.6–7.9)	43 (32–49); 6.1 (5.1–6.6)	0.008
Weight							
BMI (SD score)	0.77 (0.25–1.75)	0.63 (0.0–1.16)	0.85 (0.13–1.96)	0.67 (0.32–1.22)	0.78 (–0.10 to 1.6)	0.81 (–0.7 to 1.2)	0.11
Severe hypoglycaemic event (1/100 patient-years)							
Help from others needed	3.6	0	2.2	0	0	0	0.66
Unconsciousness	0	0	0	0	0	0	1.0

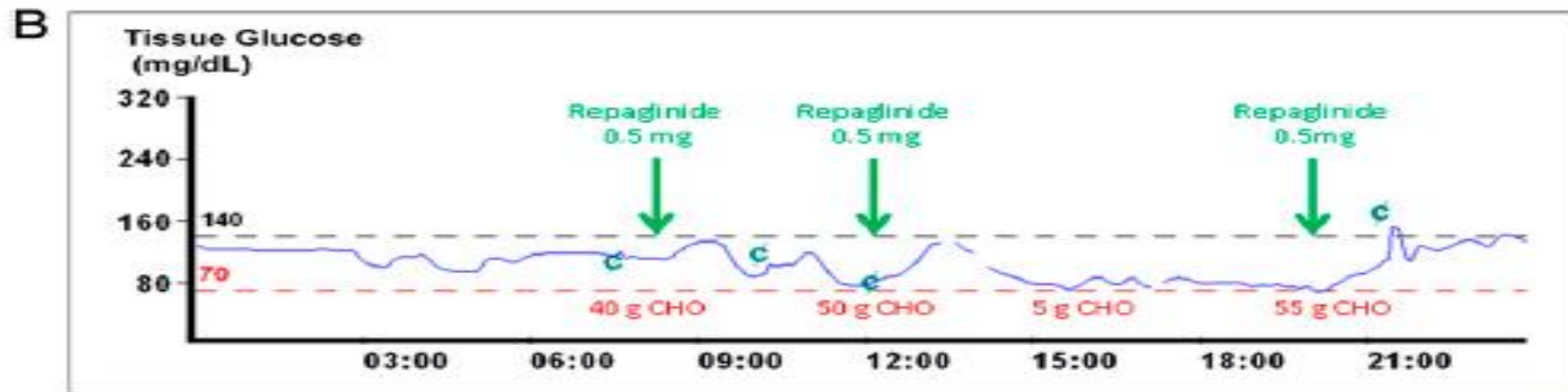
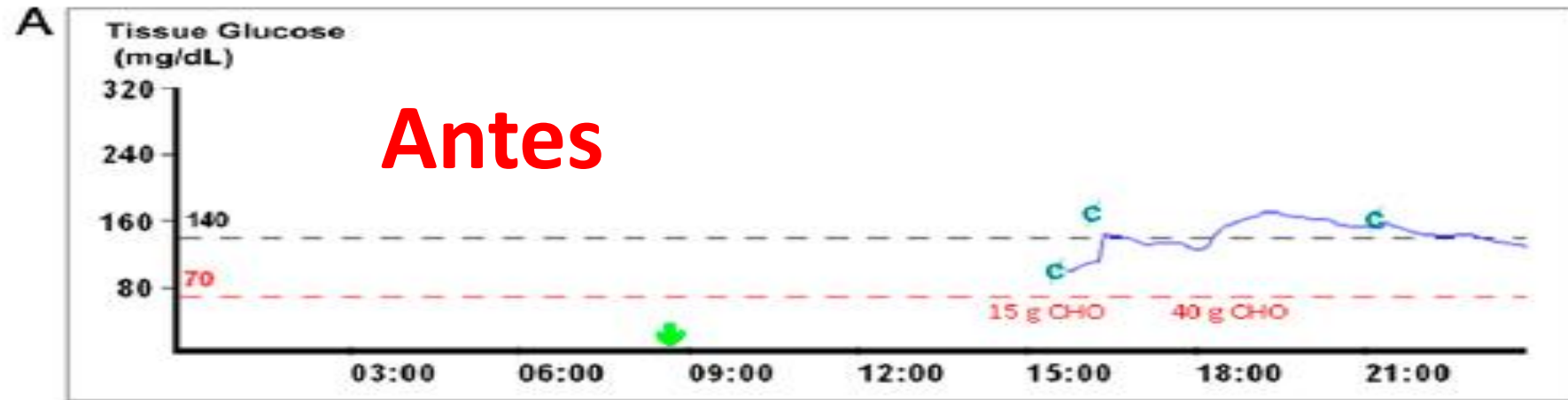
All values are means and interquartile range or \pm SD, where appropriate.

*Significance values and corrected *P* for multiple testing (Bonferroni-step-down).

N= 114 pacientes HNF1A MODY

Meglitinide Analogues in Adolescent Patients With HNF1A-MODY (MODY 3)

Marianne Becker, MD,^a Angela Galler, MD,^a and Klemens Raile, Pediatrics .2014



To take at home.....



- Las **DIABETES MONOGÉNICAS** deben ser consideradas cuando hay hechos atípicos en pacientes clasificados como diabetes tipo 1 o 2 , permitiendo un diagnostico preciso y un tratamiento adecuado en el campo de la medicina personalizada.
- **Diabetes MODY** (1-2 % de todas las diabetes) es un GRUPO HETEROGÉNEO de trastornos genéticos que resultan en una disfunción de las células β .
- A menudo se **DIAGNOSTICAN ERRÓNEAMENTE** como diabetes 1 o 2 .
- El **DIAGNÓSTICO GENETICO PRECISO** predice el curso clínico , permite un tratamiento individualizado (incluido el TX renopancreatico en IRT) y permite conocer el pronóstico de los familiares.
- El diagnostico genético es aún relativamente caro pero **COSTE EFECTIVO** con una selección fenotipica previa (aumento de la probabilidad preprueba) y en UNIDADES DE REFERENCIA necesarias en el manejo de la complejidad.

UNIDAD DE DIABETES.

CONSULTA DE DIABETES MODY .

M^a Soledad Ruiz de Adana.

- ❖ **Marta Dominguez Lopez.**
- ❖ **Sergio Valdés**
- ❖ **Natalia Colomo**
- ❖ **Isabel Sanchez**
- ❖ **INVESTIGACION Mercedes Guerrero**

- ❖ **Mari Cruz Almaraz**
- ❖ **Rosario Fernandez**
- ❖ **Isabel Esteva de Antonio .**
- ❖ **David Fernandez Arias**
- ❖ **Francisca Garcia**
- ❖ **Cristina Maldonado**
- ❖ **Antonio Omiste**
- ❖ **David Palau**

CONSULTA DE DIABETES Y EMBARAZO

- ❖ **Stela Gonzalez-Romero .**
- ❖ **MJ Palomo**

UNIDAD DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

- ❖ **JP Lopez Siguero**
- ❖ **Isabel Leiva**
- ❖ **Jose Manuel Jimenez**
- ❖ **Carolina Jimenez**
- ❖ **M^a De los Desamparados Mateo**

UNIDAD DE GENETICA

- ❖ **Carmen Benito**

PLATAFORMA DE SECUENCIACION

- ❖ **JM Gomez-Zumaquero .**





Gracias por la atención i