



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Pediatrická klinika FN Motol

Miroslav Verner

MODY Diabetes – diagnostika a terapie
MODY Diabetes –diagnostic and therapy

Diplomová práce

Praha, květen 2010

Autor práce: Miroslav Verner

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Stanislava Koloušková, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Pediatrická klinika FN**

Motol

Datum a rok obhajoby: 9.6.2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 10.května 2010

Miroslav Verner

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval vynikající lékařce a školiteli v jedné osobě, MUDr. Stanislavě Kolouškové, CSc. Bez její laskavé pomoci by tato práce nikdy nevznikla. Rád bych také poděkoval MUDr. Štěpánce Průhové, Ph.D. za poskytnutá data, odborné články a hlavně nezištnou a ochotnou pomoc při práci.

Obsah

ÚVOD	6
1. HISTORIE MODY DIABETU A JEHO TYPY	7
2. DIAGNOSTIKA MODY	9
3. HNF4A - DIABETES (MODY 1)	11
4. GLUKOKINÁZOVÝ DIABETES (MODY 2).....	14
5. HNF1A – DIABETES (MODY 3).....	17
6. IPF-1 DIABETES (MODY 4)	21
7. HNF1B DIABETES (MODY 5).....	23
8. NEUROD1-DIABETES (MODY 6)	25
9. INS – DIABETES (MODY 10)	27
10. MODY X.....	27
11. JAK ZVÝŠIT ZÁCHYT MODY DIABETU?	28
ZÁVĚR.....	30
SOUHRN.....	31
SUMMARY	32
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	34
SEZNAM PŘÍLOH	38
PŘÍLOHY.....	39

Úvod

Téma své diplomové práce MODY diabetes jsem si vybral vzhledem k jeho aktuálnosti a rozvíjejícím se možnostem diagnostiky a terapie. V našich nemocnicích a praxích ambulantních specialistů se diabetes v ještě nedávné době dělil na diabetes mellitus I. typu dětí a mladých dospělých, který byl od počátku závislý na inzulinu a diabetes mellitus typu II, který se léčil dietou, PADy, inzulinem a nebo různou kombinací dle závažnosti stavu. V současné době, díky molekulárně-genetické diagnostice, se do popředí dostává problematika monogenního diabetu, jehož součástí je i tzv. MODY diabetes (Maturity-onset diabetes of the young).

Dle současné definice chápeme termín MODY diabetes (Maturity Onset Diabetes of the Young) jako diabetes mellitus s autosomálně dominantním typem dědičnosti a časným začátkem. Je vyvolán genetickým defektem β -buněk pankreatu (2). Může se jednat o mutaci genu kódujícího glukokinázu a nebo o mutaci v genech pro transkripční faktory β -buněk pankreatu.

Včasná diagnostika a vhodná terapie může zlepšit kvalitu života u celé řady pacientů. Počet těchto pacientů se v České republice odhaduje na 30 000. I když diagnostika je zatím pokulhávající.

Tato práce se zabývá možnostmi diagnostiky a odpovídající terapie. Zejména bych rád poukázal na to, kdy o MODY diabetu uvažovat.

1. Historie MODY diabetu a jeho typy

Poprvé byl pojem MODY diabetu použit Tattersallem a Fajansem už v roce 1974. Popsali tak onemocnění s trvalou hyperglykemií diagnostikovanou před 25. rokem, které může být léčeno bez inzulínu déle než dva roky a v rodinách se dědí(3).

Pacienti přicházeli s hyperglykemií, ale bez ketoacidózy, byli štíhlí, často se u nich vyskytoval diabetes v rodině.

Prvním popsaným genem způsobující MODY diabetes byl skoro až po 20 letech v roce 1991 gen pro HNF-4a (hepatocytární nukleární faktor 4a) zjištěný na základě genetické studie skotské rodiny s dědičným diabetem. Později nazvaný MODY 1. (1)

Druhým rozpoznaným genem byl v roce 1992 gen pro glukokinázu způsobující diabetes nazývaný MODY 2. (1)

V roce 1996 byl objeven gen kódující HNF-1a, který způsobuje nejčastější poruchu transkripčních faktorů vedoucí ke vzniku MODY 3. (1)

O rok později byl objeven gen pro IPF-1 (inzulinový promotorový faktor 1), jehož porucha vede ke vzniku MODY 4.

V roce 1998 se podařilo identifikovat gen pro HNF-1β, vedoucí při jeho mutaci k MODY 5, který je vždy spojen s postižením ledvin nebo urogenitálního systému. (2)

NeuroD1 gen, jehož mutace vede ke vzniku MODY 6, byl objeven v roce 2000. Ve světě jsou popsány 3 případy, z toho dva byly zachyceny v České republice. (1)

Ve stejném roce byl objeven gen pro transkripční faktor KLF11, který interaguje s HNF-1a.

V roce 2005 byl popsán gen pro CEL - MODY 8 a v dalších letech pro PAX 4 - MODY 9 a gen pro inzulín - MODY 10.

MODY X nazýváme variantu splňující klinická a anamnestická kritéria MODY diabetu, ale stále čekají na objevení svého příslušného genu. Mezi kandidátní geny patří Nkx2.2, HNF-3 β , Isl1 a PAX6.

Na základě výše uvedených poznatků dělíme MODY diabetes na **diabetes glukokinázový**, který je charakterizován trvalou mírnou hyperglykemií a **diabetes transkripčních faktorů**, který je v určitých rysech podobný diabetu mellitu 1. či 2. typu u kterého se vyskytují komplikace jak mikrovaskulární tak makrovaskulární. Podle nové nomenklatury patří MODY do větší skupiny tzv. monogenně podmíněné formy diabetu mellitu, kam zařazujeme tyto formy:

- **MODY**
 - Diabetes transkripčních faktorů
 - Glukokinázový diabetes
 - Nové formy MODY
- **Novorozenecký DM (>70% případů)**
- **Autoimunitní formy monogenního DM**
- **Genetické defekty účinku inzulínu**
- **Ostatní monogenně podmíněné formy**
 - Mitochondriální DM (MELAS)
 - DM při cystické fibróze
 - DIDMOAD (Wolframův syndrom)

2. Diagnostika MODY

Abychom mohli vyslovit podezření na možný výskyt MODY diabetu, musí pacient splňovat několik podmínek.

Anamnéza: První podmínkou, která dokladuje monogenní typ dědičnosti, je přítomnost diabetu v mladém věku alespoň ve dvou generacích pacientovy rodiny.

Podmínka mladého věku je splněna tehdy, pokud se porucha glukózového metabolismu (porucha glukózové tolerance, diabetes, gestační diabetes, mírná hyperglykémie nalačno) projeví do 25. roku věku, alespoň u jednoho člena rodiny. (Rozmezí pacientů však sahá od novorozence - velmi vzácná forma novorozeneckého homozygotního diabetu, až po prvozáchyt ve 40. roku věku.)

Klinické údaje:

Další podmínkou je splnění alespoň jednoho kritéria z následujících: a) stacionární mírná hyperglykémie

b) pacient dlouhodobě kompenzovaný na malých dávkách inzulínu, PAD, nebo na dietě

c) pacient u něhož byli zjištěny negativní autoprotilátky (nejčastěji vyšetřované anti-GAD, dále inzulínové protilátky IAA, IA2 tyrosin-fosfatáza a nově i autoprotilátky proti zinkovému transportéru)

d) manifestace diabetu bez známek ketoacidózy (2)

Klíčovou roli hraje rodinná anamnéza. Jak už bylo v úvodu zmíněno, je třeba důkladně pátrat v rodinné anamnéze, zda někdo z rodiny netrpí diabetem zjištěným v mladém věku, ideálně alespoň dvě generace po sobě před 25. rokem.

Dotazujeme se i na opakované záchyty hyperglykémie či glykosurie při preventivních prohlídkách u členů rodiny. Zda se v těhotenství objevila cukrovka u matky, babičky popřípadě sestry.

Na rozdíl od obézních pacientů s diabetes mellitus II. typu, jsou pacienti s MODY diabetem obvykle štíhlí.

Pokud pojmeme podezření na možné onemocnění monogenním diabetem je na řadě molekulárně genetická diagnostika. U adolescentů odebíráme 5 ml a u dospělých jedinců 10 ml do zkumavky s EDTA.

3. HNF4A - diabetes (MODY 1)

Ke vzniku MODY 1 vede mutace v genu pro hepatocytární nukleární faktor 4 α , který patří do skupiny nukleárních receptorů regulujících expresi genů v játrech a pankreatu. (4)

Gen se nachází na dlouhém raménku 20.chromosomu. V současnosti je v České republice diagnostikováno 38 osob ze 14 rodin. (stav k 19.1.2010)

3.1 Patofyziologie a klinický průběh

Hepatocytární nukleární faktor 4 α plní zřejmě roli hlavního regulátoru kontroly integrace jednotlivých nitrobuněčných signálů v jaterních buňkách a buňkách endokrinního pankreatu.

U myši s vyřazeným genem HNF-4 α dojde k úmrtí embrya ještě před samotným procesem formování pankreatu. Mutací tohoto genu je narušena exprese proteinů metabolismu glukózy (GLUT2, GA-3P a jaterní pyruvátkinázy), to narušuje intrauterinní vývoj β -buněk a vede k postnatálnímu selhání regulace glykémie. (5)

Defektní HNF-4 α protein se váže na sekvenci promotoru pro HNF-1 α genu a může způsobit jeho chybnou expresi vedoucí ke vzniku MODY 3. Byla tak prokázána regulační smyčka mezi těmito transkripčními faktory, jejíž správná koordinace je zásadní pro správné fungování β -buněk. (6)

Poruchy těchto integračních funkcí mohou vést k přechodné nadměrné sekreci inzulínu již intrauterinně, kdy vysoká hladina inzulínu působí jako růstový faktor a vede k fetální makrosomii. Po narození jsou pak tyto děti ohroženy novorozeneckou hypoglykemií. Takový plod pak dosahuje vysoké porodní hmotnosti, v literatuře je uváděna hmotnost vyšší než 4 kg. (1) V postnatálním období sice pacienti udržují normoglykémii, ale při vyšetření IVGTT nacházíme sníženou stimulovanou sekreci inzulínu v porovnání se zdravou populací a v období puberty a mladé dospělosti se objevuje porucha glukózové tolerance až diabetes v průměru mezi 10.-25.rokem života.

I přes vysoké hyperglykémie se pacient nedostane do diabetické ketoacidózy, protože stále přetrvává vlastní sekrece inzulínu. Ohrožuje ho však rozvoj mikro a makroangiopatií srovnatelné úrovně jako u diabetiků prvního typu.

K manifestaci tedy dochází díky zvýšené inzulínové rezistenci, přirozeně doprovázející pubertu a těhotenství, kdy β -buňky již nedokážou pokrýt vzrůstající potřebu inzulínu.

HNF-4 α pravděpodobně zasahuje i do metabolismu lipidů, protože u pacientů s MODY 1 se vyskytují snížené hladiny HDL cholesterolu, ApoA1, a ApoA2 oproti zdravým kontrolám. (2)

3.2 Diagnostika MODY 1

Vychází z rodinné anamnézy, jak je uvedeno v kapitole „Diagnostika“.

3.3 Terapie MODY 1

Léčbu zpravidla zahajujeme PAD z kategorie derivátů sulfonylurey (glibenklamid, glipizid, glimepirid apod.). Zpravidla vystačíme v průměru s 12,5% maximální doporučené dávky. V případě nedokonalé kompenzace přistupujeme k léčbě inzulinem. V literatuře jsou popsány případy, kdy lze přejít na PAD i po několikaleté aplikaci inzulinu. (9)

Klíčovou roli v průběhu onemocnění sehrává vlastní compliance pacienta, která je určující pro výskyt mikroangiopatických komplikací. Dobře spolupracující pacient si výrazně snižuje možnost výskytu diabetických komplikací, která při nespolupráci dosahuje úrovně diabetiků prvního typu.

4. Glukokinázový diabetes (MODY 2)

Je způsoben mutací genu kódujícího glukokinázu a vedoucí k chybné sekreci inzulínu, která je doprovázena mírnou chronickou hyperglykémií. (11) Gen je lokalizován na krátkém raménku 7. chromosomu. V České republice bylo k 19.1.2010 zachyceno 282 osob ze 119 rodin s mutací glukokinázy.

4.1 Patofyziologie a klinický průběh

Glukokináza u MODY 2 má nižší aktivitu než je obvyklé a fosforyluje tedy nitrobuněčnou glukózu v menším množství. Tím se samozřejmě zmenšuje i množství ATP získaného glykolýzou, které je zapotřebí k otevření draslíkových kanálů. Depolarizace membrány β -buňky je zpomalena a množství nasávaného vápníku sníženo. Tím je znemožněno fyziologické uvolňování inzulínu od 5 mmol/l. Aby došlo k nasátí potřebného množství vápníku pro uvolnění inzulínu, musí hladina glykémie dosáhnout 6 – 7 mmol/l. (12)

V játrech se účastní glukokináza prvních kroků při ukládání glukózy ve formě glykogenu. Její porucha vede ke snížení tvorby jaterního glykogenu a zvyšuje podíl jaterní glukoneogeneze. Glukóza je tak tvořena i přes mírnou hyperglykémii. (13)

Hyperglykémie se od narození významně nemění a ani neohrožuje svého nositele vznikem diabetických komplikací. Tato teze neplatí, pokud se u nositele během života vyvine diabetes II. typu v náhodném souběhu.

Pacienti jsou během života zcela asymptomatictí a zachyceni jsou většinou při preventivních prohlídkách pro mírně zvýšenou glykémii a nebo pro záchyt gestačního diabetu.

Pokud sledujeme matku s MODY 2 diabetem a její plod, zjistíme, že pokud je plod nositelem téže mutace, dosahuje plod přiměřené velikosti. Pokud však plod mutaci od matky nezdědil, vede zvýšený přísun glukózy k nadměrnému růstu dítěte a tzv. LGA (large-for-gestational-age) plodu. V porovnání s příbuznými jsou děti o 600g těžší. (11) V případě, že matka není nositelkou mutace a dítě ji zdědí od otce, je nabízená glukóza pro plod nedostatečná a dítě zpomaluje růst oproti délce gestace tzv. SGA (small-for-gestational-age) plod. Jeho hmotnost je oproti příbuzným bez mutace o 520g nižší.

4.2 Diagnostika MODY 2

Dnes je popsáno na 280 různých mutací. (14) Porucha glukokinázy se může dít na různých úrovních tohoto proteinu, od změny aktivní katalytické oblasti enzymu až po změny povrchových zbytků, které pouze mírně snižují účinnost glukokinázy.

Penetrance mutace je vysoká, a proto by děti MODY 2 diabetiků měly být molekulárně geneticky otestovány. Téměř u všech se najde porucha glukózového metabolismu. Ve studii provedené na 260 členech 42 francouzských rodin s 36 různými mutacemi glukokinázy bylo zjištěno, že většina jedinců má hladinu glukózy nalačno na úrovni 7 mmol/l. (15) Tato data byla potvrzena i na podobné studii ve Velké Británii. (7) Z těchto jedinců však méně než 50% naplňuje současná kritéria diagnózy diabetu.

Diagnóza se opírá o rodinný výskyt hyperglykémie, bez klinických příznaků u jedinců s normální tělesnou hmotností.

Stupeň hyperglykémie se může zvýšit v souvislosti s léčbou kortikoidy, ve výrazně stresové situaci, popřípadě v těhotenství nebo při rozvoji inzulínové rezistence u výrazně obézních osob. Diabetická komplikace se vyskytují u pacientů, kteří si díky své obezitě vyvinuli diabetes mellitus typu II.

4.3 Terapie MODY 2

V současné době převládá názor, že léčba glukokinázového diabetu není nutná. Doporučuje se racionální životospráva, pacienty vyzýváme k vynechání jednorázových sacharidových náloží typu sladkých limonád. Doporučuje se pravidelná roční kontrola glykosylovaného hemoglobinu.

Pokud množství glykosylovaného hemoglobinu překročí hranici 5%, nasazujeme deriváty sulfonylurey. Důvody použití sulfonylurey vychází z jejího působení přímo na receptor draslíkového kanálu. Tím, je snížena potřeba ATP pro aktivaci tohoto draslíkového kanálu a elegantně je tak obejita porucha glukokinázy. U pacientů s rostoucí hyperglykémií je možno použít metformin, který sníží hepatocytární produkci glukózy. (39)

5. HNF1A – diabetes (MODY 3)

Mutací genu pro hepatocytární nukleární faktor 1 alfa, dochází ke vzniku diabetu typu MODY 3. Protein je kódovaný genem na dlouhém raménku 12. chromosomu a reguluje expresi různých genů v játrech, pankreatu a ledvinách, které jsou klíčovými v embryogenezi těchto orgánů. (16) Existuje regulační okruh mezi tímto transkripčním faktorem a HNF-4 α , který způsobuje MODY 1. (6) V České republice trpí MODY 3 diabetem 30 rodin a celkem 75 osob. (stav k 19.1.2010)

5.1 Patofyziologie a klinický průběh

Patofyziologie MODY 3 není do dnešních dnů kompletně popsána. Víme, že HNF-1 α se exprimuje v různých tkáních, zejména však v játrech, pankreatu, ledvinách a střevech. Je součástí transkripční regulační sítě β -buněk. Nefunkční faktor způsobí poruchu GLUT 2 receptorů a tím snížený influx glukózy do buňky. V mitochondriích je snížena glykolýza a tvorba ATP spolu s NADH. Jaterní exprese pyruvátkinázy, glukokinázy a GLUT 2 transporteru je snížena. To vše vede ke sníženému influxu vápníku a tím snížené sekreci inzulínu.

Hlavní problémem je narušení na úrovni exprese ostatních transkripčních faktorů např. HNF-4 α , IPF-1/PDX-1 a NeuroD1 (17), vedoucích ke komplexním poruchám β -buněk, včetně narušené sekrece inzulínu.

V experimentu na myších modelech s vyřazeným HNF-1a genem se objevily četné zvláštnosti typu: jaterní steatózy s masivní proliferací hepatocytů, fenylketonurie, renální Fanconiho syndrom s těžkou polyurií, vážná růstová retardace a předčasná smrt. (18) Rovněž byly popsány poruchy metabolismu žluči a cholesterolu. (19)

Pacient s MODY 3 má rovněž výrazně sníženou stimulovanou sekreci inzulínu, jak při glukózovém, tak při argininovém stimulačním testu. (20)

Fenotypický obraz pacienta není jednoznačně definován pouze mutací samotnou, ale roli zde hraje penetrance. Při stejné mutaci v rámci jedné rodiny, došlo u jednoho člena k manifestaci už v raném věku a jeho 87-letý sourozenec se stejnou mutací přitom zůstal normoglykemický. (21)

Klasickou variantou onemocnění je progredující hyperglykémie, odpovídající postupnému snižování sekreční funkce β -buněk pankreatu. Po 16 letech od prvních projevů diabetu se výskyt počínající retinopatie pohybuje okolo 50% a 15 až 20% již potřebuje léčbu laserovou fotokoagulací. Mikroalbuminurie je přítomna u 20% pacientů a dosahuje tak stejného výskytu jako u diabetiků I. nebo II. typu. (22) Výskyt hypertenze, koronární aterosklerózy nebo zvýšená hladina lipidů je na nižší úrovni v porovnání s diabetem II. typu.

5.2 Diagnostika MODY 3

K manifestaci MODY 3 dochází nejčastěji mezi 20. až 26. rokem života. Část pacientů přivede do ambulance polyurie. Ta je osmotického původu a je způsobena hyperglykemií. Částečně se může podílet i snížená exprese glukózových transportérů a sodík/glukózových transportérů v proximálním tubulu díky nedostatečné aktivitě HNF-1 α . (23) Proto polyurie může být přítomna i u normoglykemických pacientů. To lze použít jako skriningovou metodu u dětí. Dítě je normoglykemické a má přítomnu glukózu v moči, což nás vede k podezření na mutaci HNF-1 α .

Další způsob manifestace může být klasická trias polyurie, polydypsie a únava. Která je způsobená vysokou hyperglykemií a velmi vzácně ketoacidózou. Na základě těchto symptomů bývá diagnóza uzavírána jako diabetes mellitus I. typu, u pacienta však nejsou přítomny autoprotiátky proti (GAD, IA2, inzulínu a zinkovému transportéru). U takto vyloučených objevíme 5 až 10% pacientů s mutací HNF-1 α . (24)

Odlišení od diabetu mellitu II. typu s časným nástupem není úplně jednoduché u MODY 3 obézních pacientů. Studie 88 pacientů s DM 2 u nichž došlo k manifestaci diabetu mezi 25 – 45 rokem ukázala, že 44 z nich bylo nositeli mutace HNF-1 α . Dobrým pomocným ukazatelem se ukázala normální hladina triglyceridů a nepřítomnost hypertenze. (25)

5.3 Terapie MODY 3

Neexistuje standardizovaný terapeutický postup. Na studii provedené Hattersleyem v roce 1998 na 100 pacientech byl demonstrován rozdílný způsob terapie s podobným stupněm kompenzace. Třetina pacientů byla léčena dietou, třetina deriváty sulfonylurey a třetina inzulínem.

V poslední době převládá názor, že pacienti s dobrou inzulinovou citlivostí, by měli být léčeni deriváty sulfonylurey. Často mají pacienti s HNF-1 α mutací zachovalou dobrou citlivost sulfonylureových receptorů, proto by jejich titrace měla být pozvolná, aby nedošlo k hypoglykémii. Z hlediska volby preparátu nepanuje shoda, protože se ukázalo na studiích provedených v letech 2003 až 2005, že inzulinová odpověď na preparáty tolbutamid, gliklazid a glyburid byla stejná. (26)

V ideálním případě by se měli pacienti nejdříve otestovat na sulfonylureové preparáty a až při jejich neúčinnosti by se mělo přistoupit k léčbě inzulínem. Pacienti léčení PAD mají mnohem lepší spolupráci a daří se je stabilněji kompenzovat. Dalším přínosem je psychický pocit, že pacienti si nepřipadají jako „praví diabetici“. Nemusejí si pravidelně měřit glykémii a píchat inzulín. Aby tento stav vydržel co nejdéle, doporučujeme držet si optimální tělesnou váhu a dodržování doporučené diabetické životosprávy, aby se nezvyšovala inzulinorezistence a tím pádem nároky na vyplavování inzulínu.

Přechod na deriváty sulfonylurey u pacientů již léčených inzulínem je možný a výsledky jsou více než uspokojivé, jak dokladuje kasuistika MUDr. Brunerové, kdy byl sourozenecký pár převeden z intenzifikované terapie inzulínem na glibenklamid. Jejich kompenzace se výrazně zlepšila a kvalita života výrazně vzrostla. (27)

6. IPF-1 diabetes (MODY 4)

K jeho vzniku vede mutace v genu kódující inzulinový promotorový faktor 1/pankreas duodenum homeobox (IPF-1/PDX-1). Jeho porucha ovlivňuje časný vývoj pankreatu a expresi některých genů β -buněk. Mezi hlavní patří gen pro inzulin, GLUT 2 receptor, glukokinázu a Amylin. (28) U nás nebyl MODY 4 doposud zachycen.

6.1 Patofyziologie a klinický obraz

V případě homozygotní mutace IPF-1/PDX-1 dojde k poruše diferenciaci pankreatu a jeho agenezi. Aby se vyvinul obraz MODY 4, musí být mutována pouze jedna alela, tedy heterozygotní mutace. Přesný patofyziologický princip nebyl zatím popsán, ale bylo prokázáno, že dojde k poruše glukózou stimulované inzulinové sekrece. (29) Nejspíše cestou snížené exprese genů pro inzulin, GLUT 2 receptor a podjednotku ATP ovládaného draslíkového kanálu.

Pacienti se projevují jako diabetici II. typu bez známek periferní rezistence. Průměrný věk při prvozáchytu se pohybuje mezi 35. až 40. rokem života. Pacienti mají častější výskyt diabetické nefropatie.

6.2 Diagnostika MODY 4

Na základě podezření z klinického a anamnestického šetření, stejně jako u všech MODY diabetů, odesíláme na molekulárně genetické vyšetření.

Gen pro IPF-1/PDX-1 se nachází na dlouhém raménku 13. chromosomu a poprvé byl popsán v roce 1997 u dítěte s agenezí pankreatu. (30)

Výskyt této mutace je velmi raritní. V České republice ještě nebyl diagnostikován pacient s diabetem typu MODY 4.

6.3 Terapie MODY 4

Záleží na tíži mutace a je odvislá od závažnosti defektu v expresi jednotlivých genů souvisejících se sekrecí inzulínu. Řídíme se schopností kompenzace glykémie od prosté diety, přes PAD až po intenzifikované inzulínové režimy. (31)

7. HNF1B diabetes (MODY 5)

Je zapříčiněn mutací genu pro hepatocytární nukleární faktor 1 β (HNF-1 β) na 17. chromosomu. Tento faktor je důležitý v organogenezi močového, pohlavního traktu, jaterních a žlučových vývodů a pankreatu. (32)

7.1 Patofyziologie a klinický obraz

Ve studiích na myších modelech publikovaných v roce 2004 Hiesbergerem (33), bylo prokázáno, že HNF-1 β se váže na promotorovou oblast genu *Pkhd1*, který kóduje polyductin a jeho porucha vede ke vzniku polycystického onemocnění ledvin (33).

Exprese *Pkhd1* byla ve větší míře prokázána v ledvinách a v menším množství také játrech, pankreatu, srdci, žaludku, střevech, kosterním svalstvu, děloze, varlatech a v placentě. Polyductin je hlavně exprimován v Henleově kličce, sběracích kanálcích ledvin a jaterních žlučových kanálcích.

Mutace *Pkhd1* vede u lidí ke vzniku polycystického onemocnění ledvin s autosomálně recesivní dědičností a časnému renálnímu selhání. Zároveň bývá postižena geneze žlučových cest, která může vyústit až v jaterní fibrózu.

Pacient s MODY 5 diabetem má vždy postižen urogenitální trakt a tou různou formou i při stejné mutaci. Bylo dokumentováno, že v rodině se stejnou mutací, měl jeden člen rychle progredující renální selhání, další polycystózu a třetí pouze mírnou proteinurii. Tyto malformace se vyskytnou zpravidla před vznikem diabetu a tito pacienti jsou vedeni spíše v nefrologických ambulancích.

Příčina renálního selhání rozhodně není následkem diabetického poškození, ale malformací ledvin a to v různých podobách (familiární glomerulocystické onemocnění ledvin, oligomeganefron s redukováným počtem glomerulů a kompenzatorní hypertrofií nebo cystická dysplazie). (34) Největším důkazem tohoto faktu je studie z roku 2002 publikovaná Binghamem. Popsal v ní několik rodin s mutací HNF-1 β , u kterých byla přítomna malformace urogenitálního systému (solitární ledvina, malformace dělohy nebo vagíny) a žádný ze členů netrpěl diabetem. (35)

Stimulovaná sekrece inzulínu je snížena, pacienti nebývají obézní a na CT lze prokázat atrofii pankreatu různého stupně.

V laboratorních nálezech bývá snížena hladina HDL cholesterolu, naopak zvýšena hladina triacylglycerolu a jaterních enzymů.

7.2 Diagnostika MODY 5

Na toto onemocnění bychom měli pomyslet vždy, když se v rodině objevuje nápadně často morfologické poškození ledvin (zejména cystické) spolu s diabetem. Popřípadě někdo ze sourozenců/rodičů zemřel na časně ledvinné selhání a další trpí diabetem s časným nástupem, měli bychom provést molekulárněgenetické vyšetření na mutaci HNF-1 β . Tento gen se nachází na 17. chromosomu.

7.3 Terapie MODY 5

Oproti MODY 3 je reakce na sulfonylureové deriváty výrazně nižší a spíše odpovídá diabetikům II. typu. Pro korekci hyperglykémie, tedy zpravidla volíme inzulínovou terapii.

8. NEUROD1-diabetes (MODY 6)

Gen jehož porucha vede ke vzniku MODY 6 diabetu se nachází na 2. chromosomu a kóduje protein neurogení diferenciace NeuroD1. Někdy je též nazýván Beta 2 (β -cell E-box transactivator 2). V České republice byly zachyceny dvě rodiny (11 osob) s MODY 6 diabetem z celkových třech na celém světě. (stav k 19.1.2010)

8.1 Patofyziologie a klinický obraz

Protein NeuroD1 je exprimován v pankreatu, tenkém střevě a mozku. Účastní se procesů organogeneze pankreatu a neurogeneze. Byla prokázána jeho vazba na promotorovou oblast genu pro inzulin.

Při pokusu na myších modelech s vyřazeným genem pro NeuroD1 dochází ke smrti myši záhy po narození s projevy diabetu. Dále byla u těchto myší zjištěna redukce ostrůvkové hmoty v pankreatu a to zejména β -buněk. (36)

Ve světě jsou doposud popsány pouze dvě rodiny s diabetem MODY 6. Členové jedné rodiny byli obézní s vysokou sekrecí inzulinu a připomínali diabetiky II. typu. Ve druhé rodině probíhal diabetes pod obrazem MODY 3 diabetu. Ani jeden ze členů obou rodin netrpěl onemocněním CNS či gastrointestinálního traktu, jak by odpovídalo expresi NeuroD1. (37)

8.2 Diagnostika MODY 6

Provádí se na základě anamnestického podezření, jak bylo řečeno v kapitole „Diagnostika“ a až po vyloučení běžnějších typů MODY diabetu.

8.3 Terapie MODY 6

Vzhledem k mizivému výskytu a chybějícím zkušenostem s tímto typem MODY diabetu, neexistují jednotná doporučení.

9. Ins – diabetes (MODY 10)

K jeho vzniku vede několik různých mutací v Ins genu, který se nachází na 11. chromosomu. Ins gen po posttranslačních úpravách vede ke vzniku molekuly inzulínu, který po vazbě na inzulínový receptor stimuluje příjem glukózy do buněk. Jeho porucha vede běžně ke vzniku permanentního novorozeneckého diabetu (PNDM) a vzácně k diabetu v dětství a dospívání. Pacienti jsou často diagnostikováni jako diabetici I. typu, ale bez přítomnosti autoprotilátek.(40) Bohužel jejich terapie vyžaduje inzulínovou kompenzaci.

V České republice bylo k 19.1.2010 zachyceno 5 osob ve dvou rodinách s mutací Ins genu.

10. MODY X

Pacienti, kteří splňují klinická kritéria MODY diabetu a přesto u nich není prokázána známá MODY mutace, jsou označováni MODY X. Pravděpodobně jsou nositeli dosud nepopsaných mutací. Jako další potenciální geny jsou zkoumány Nkx2.2, HNF-3 β , Isl1 a PAX 6.

V roce 2005 byla popsána mutace genu CEL (karbonyl ester lipase) u dvou rodin s exokrinní dysfunkcí pankreatu. (38)

Vzhledem k novým záchytům, bývá již zařazován samostatně jako MODY 8.

11. Jak zvýšit záchyt MODY diabetu?

V České republice se odhaduje výskyt MODY diabetiků někde na úrovni 30 000 lidí. Diagnostikováno bylo k 19.1.2010 332 pacientů se známou mutací. Z toho vyplývá, že našemu záchytu uniká více jak 98% pacientů. Slovo „uniká“ neznamena, že u těchto pacientů se diabetes nevyvine, ale že jsou léčeni pod diagnózou, zejména jako diabetici I. nebo II. typu.

Při dnešní vytíženosti lékařů si dovedu představit, že není dost času si s pacientem pořádně popovídat a získat kvalitní rodinnou anamnézu, která by nás přivedla k podezření na MODY diabetes. Pro některé pacienty by však znalost jejich mutace mohla znamenat úplnou změnu léčby. Konkrétně u diagnózy HNF1A a HNF4A diabetu by mohli být pacienti převedeni z inzulínu na PADy bez zvýšení rizika diabetických komplikací. Toto si můžeme dovolit pouze u geneticky ověřených mutací, díky znalosti patofyziologické mechanismu na základě farmako-genetických studií.

Cílem všeho snažení je, aby byl pacient v optimální kondici, skvěle kompenzován a zároveň měl co nejlepší kvalitu života. Vedlejším benefitem je také snížení nákladů na terapii a pravidelné sledování.

I když ve všech případech nepřinese genetická diagnóza pacientovi změnu léčby (např. pacienti s Ins-diabetem vyžadují k léčbě většinou inzulín), pro většinu z nich to znamená zásadní informaci ovlivňující následnou léčbu. Genetická diagnóza může také pomoci ve vyhledávání rizikových příbuzných, umožní dříve diagnostikovat diabetes a cíleně léčit tak, aby se komplikace diabetu minimalizovaly.

Při řešení problému, jak ulehčit lékaři práci a přitom pomoci pacientům ke správné diagnóze, by mohla pomoci jednoduchá informace pacienta v čekárně diabetologické ambulance. Pacient by si přečetl stručný letáček s informacemi o MODY diabetu (viz příloha č. 2) a pokud by si myslel, že v jeho rodině se něco podobného vyskytuje, požádal by svého diabetologa o konzultaci a v případně podezření na MODY diabetes by byla krev po vyplnění dotazníku (viz příloha č. 3) odeslána k dalšímu vyšetření.

Tato aktivita by samozřejmě neměla v pacientovi vzbuzovat plané naděje ve změnu léčby, ale měla by mu přinejmenším pomoci poznat svou mutaci a u případných potomků zahájit včasné sledování a odpovídající terapii.

Závěr

V České republice je diagnostika MODY diabetu ne zcela využívána a to zejména v dospělé medicíně. Z předpokládaných 30 000 MODY diabetiků je diagnostikováno pouze 332, což znamená 1,1%. V českém registru osob s podezřením na monogenní diabetes bylo k 19.1.2010 1050 pacientů. (Klinická kritéria splňuje spousta diabetiků, ale jsou schováni v diabetologických ambulancích.) Možným řešením vzhledem k časové vytíženosti lékařů by mohlo být vyvěšení informačních letáků v diabetologických ambulancích s jednoduchou informací o MODY diabetu. Pacient by na základě těchto informací konsultoval lékaře a mohl požádat o případnou diagnostiku. Včasná diagnostika MODY diabetu by pro pacienta mohla znamenat změnu terapeutického režimu, která by se příznivě odrazila v jeho běžném životě.

Souhrn

V úvodu práce je zmíněna definice a základní dělení MODY diabetu. Podstatou diagnostiky MODY diabetu je důkladná rodinná anamnéza. Jsou uvedeny základní podmínky pro vyslovení podezření na MODY diabetes. Následuje rozbor jednotlivých typů MODY diabetu s nastíněnou léčbou. Závěrem práce navrhuji, zvýšit záchyt MODY diabetu, který je u nás poddiagnostikován, pomocí informačního letáku v diabetologických ambulancích.

Summary

This work summarized basic informations about different types of MODY diabetes. The keypoint is diagnostic, based on family history, followed by analysis of MODY diabetes types with suggestion of optimal therapy. In conclusion I suggest a possible solution of the underestimated diagnostic in MODY diabetes with an information poster in diabetological consulting rooms.

Seznam použité literatury

celá kniha:

1. Lebl, J. a Průhová, Š. *Monogenní diabetes mellitus od genetiky k léčbě*. Praha : Maxdorf, 2009. 35 s. ISBN 978-80-7345-193-6.

kapitola – části knihy v češtině a v angličtině:

2. Průhová, Š. a Lebl, J. MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young. Pelikánová, T. *Trendy soudobé diabetologie*. Praha : Galén, 2007, s. 29-53.

3. Tattersall, R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med*, 1998, 15, s. 11-14.

4. Suaud, L., Neminou, Y., Formstecher, P., et al. Functional study of the E276Q mutant hepatocyte nuclear factor-4a found in type 1 maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes*, 1999, 48, s. 1162-1167

5. Shih, D., Dansky, H., Fleisher, M., et al. Genotype/Phenotype relationships in HNF-4a /MODY 1. *Diabetes*, 2002, 49, s. 832-837.

6. Hansen, S., Parrizas, M., Jensen, M., et al. Genetic evidence that HNF-1 alpha dependent transcriptional control of HNF-4 alpha is Essential for human pancreatic β -cell function. *The Journal of Clinical Investigation*, 2002, 110, s. 827-833.

7. Hattersley, A. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabetic Medicíně*, 1998, 15, s 15-24

8. Průhová, Š., EK, J., Lebl, J., et al. Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4a, GCK and HNF-1a. *Diabetologia*, 2003, 46, s. 291-295.

9. Pearson, E., Průhová, S., Tack, C., et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY cause by hepatocyte nuclear factor 4 alfa mutations in a large European collection. *Diabetologia*, 2005, 48, s. 878-885.
10. Velho, G., Blanché, H., Vaxillaire, M., et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia*, 1997, 40, s. 217-224.
11. Hattersley, A., Beards, F., Ballantyne, E., et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet*, 1998, 19, s. 268-270.
12. Byrne, M., Sturis, J., Clement, K., et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest*, 1994, 93, s. 1120-1130.
13. Velho, G., Petersen, K., Perseghin, G., et al. Impaired hepatic glycogen synthesis in glucokinase-deficient (MODY 2) subjects. *J Clin Invest*, 1996, 98, s. 1755-1761.
14. Gloyn, A. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat*, 2003, 22, s. 353-362.
15. Velho, G., Blanche, H., Vaxillaire, M., et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia*, 1997, 40, s. 217-224.
16. Yamagata, K., K, Yang, Q., Yamamoto, K., et al. Mutation P291fsinsC in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1 α is dominant negative. *Diabetes*, 1998, 47, s. 1231-1235.

17. Wang, H., Hagenfeldt-Johansson, K., Otten, L., et al. Experimental model of transcription factor – associated maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes*, 2002, 51, s. S333-S342.
18. Pontoglio, M., Barra, J., Hadchouel, M., et al. Hepatocyte nuclear factor-1 inactivation results in hepatic dysfunction, phenylketonuria, and renal Fanconi syndrome. *Cell*, 1996, 84, s. 575-585.
19. Shih, D., Bussen, M., Sehayek, E., et al. Hepatocyte nuclear factor-1 α is an essential regulator of bile acid and plasma cholesterol metabolism. *Nat Genet*, 2001, 27, s. 375-382.
20. Vaxillaire, M., Pioto, M., Clement, K., et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic and non-diabetic subjects with hepatic nuclear factor-1 α (maturity-onset diabetes of the young-3) mutations. *Eur J Endocrinol*, 1999, 141, s. 609-618.
21. Miedzybrodzka, Z., Hattersley, A., Ellard, S., et al. Non-penetrance in a MODY3 family with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene: implications for predictive testing. *Eur J Hum Genet*, 1999, 7, s. 729-732.
22. Isomaa, B., Henricsson, M., Lehto, M., et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia*, 1998, 41, s. 467-473.
23. Pontoglio, M., Prie, D., Chrnět, C., et al. HNF-1 α controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep*, 2000, 11, s. 359-365.
24. Miller, A., Dalgaard, L., Pociot, F., et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in Caucasian families originally classified as having type 1 diabetes. *Diabetologia*, 1998, 41, s. 1528-1531.

25. Owen, K., Sheperd, M., Stride, A., et al. Heterogeneity in young adult onset diabetes: aetiology alters clinical characteristics. *Diabet Med*, 2002, 19, s. 758-761.
26. Pearson, E., Liddell, W., Shepherd, M., et al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with HNF-1 α gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med* 2000, 17, s. 543-545.
27. Brunerová, L., Trešlová, L., Průhová, Š., et al. Glibenklamid místo inzulínu: nová šance pro pacienty s diabetem MODY 3: kasuistika. *Vnitřní lékařství*, 2006, 52(3), s. 275-279.
28. Hara, M., Linder, T., Paz, V., et al. Mutations in the cosiny region of the insulin promotor factor 1 gene are not a common cause of maturity-onset diabetes of the young in Japanese subjects. *Diabetes*, 1998, 47, s. 845-846.
29. Clocquet, A., Egan, J., Stoffers, D. Impaired insulin secretion and increased insulin sensitivity in familial maturity-onset diabetes of the young 4 (insulin promotor factor 1 gene). *Diabetes*, 2000, 49, s. 1856-1864.
30. Stoffers, D., Zinkin, N., Stanojevic, V., et al. Pancretic agenesis attributable to a single nukleotide deletion in the human IPF1 gene cosiny sequence. *Nat Genet*, 1997, 15, s. 106-110.
31. Frayling, T., Evans, J., Bulman, M., et al. Beta-cell genes and diabetes. *Diabetes*, 2001, 50, s. 94-100.
32. Kolatsi-Joannou, M., Bingham, C., Ellard, S., et al. Hepatocyte nuclear factor-1beta: a new kindred with renal cysts and diabetes and gene expression in normal human development. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12, s. 2175-2180.

33. Hiesberger, T., Bai, Y., Sbal, X., et al. Mutation of hepatocyte nuclear factor-1 β inhibits Pkhd1 gene expression and produces renal cysts in mice. *J Clin Invest*, 2004, 113, s. 814-825.
34. Sagen, J., Bostad, L., Njolstad, P., et al. Enlarged nephrons and severe nondiabetic nephropathy in hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF-1 β) mutation carriers. *Kidney Int*, 2003, 64, s. 793-800.
35. Bingham, C., Ellard, S., Cole, T., et al. Solitary functioning kidney and diverse genital tract malformations associated with hepatocyte nuclear factor-1 β mutations. *Kidney Int*, 2002, 61, s. 1243-1251.
36. Naya, F., Juany, H., Qiu, Y., et al. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/NeuroD-deficient mice. *Genes Dev*, 1997, 11, s. 2323-2334.
37. Malecki, M., Jhala, U., Antonellis, A., et al. Mutations in NeuroD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics*, 1999, 23, s. 323-328.
38. Reader, H., Johansson, S., Holm, P., et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet*, 2005, 20.
39. Stride, A., Vaxillaire, M., Tupni, T., et al. The genetic abnormality in the β cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*, 2002, 45, s. 427-435.

Internet:

40. Boesgaard et al.: Further evidence that mutations in INS can be a rare cause of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) *BMC Medical Genetics*, 2010, 11:42.
<http://www.biomedcentral.com/1471-2350/11/42>

Seznam příloh

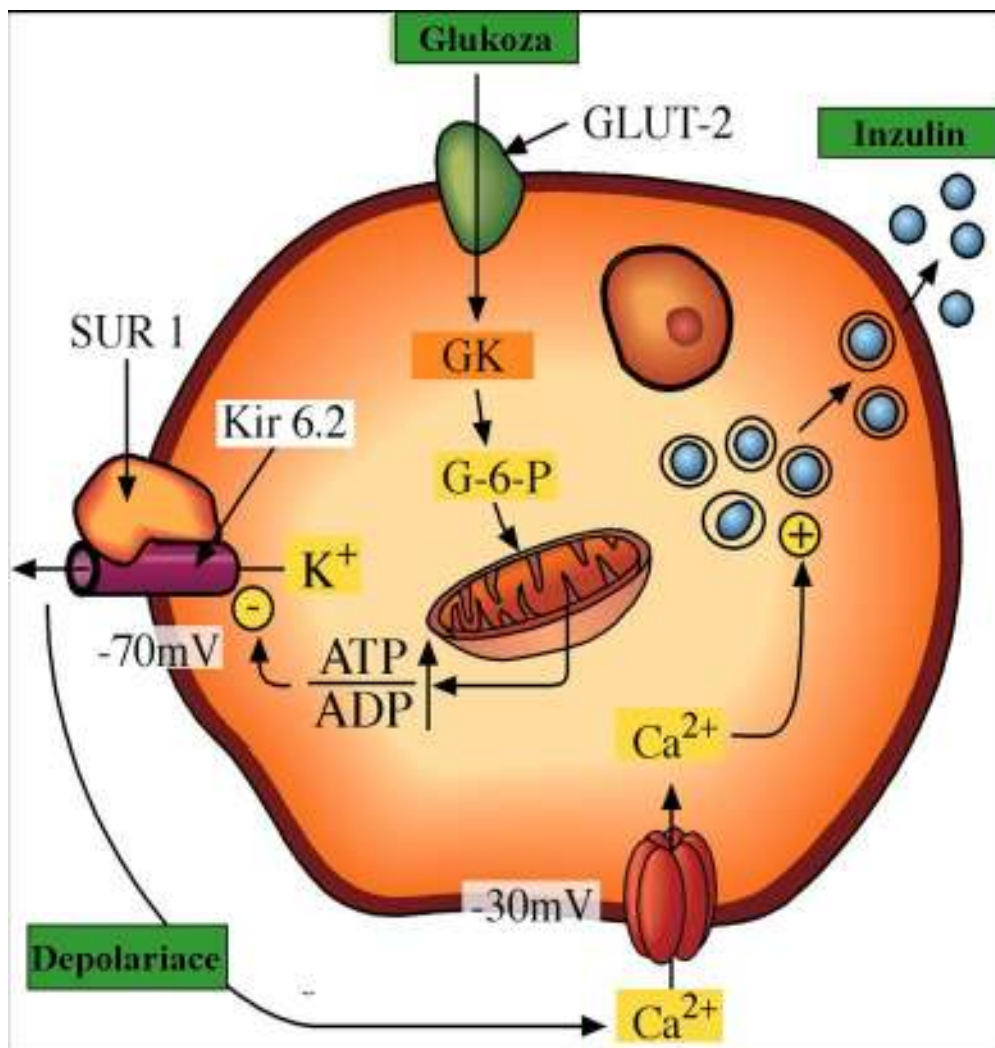
Příloha č. 1: Obrázek β buňky pankreatu

Příloha č. 2: Ambulantní MODY plakát

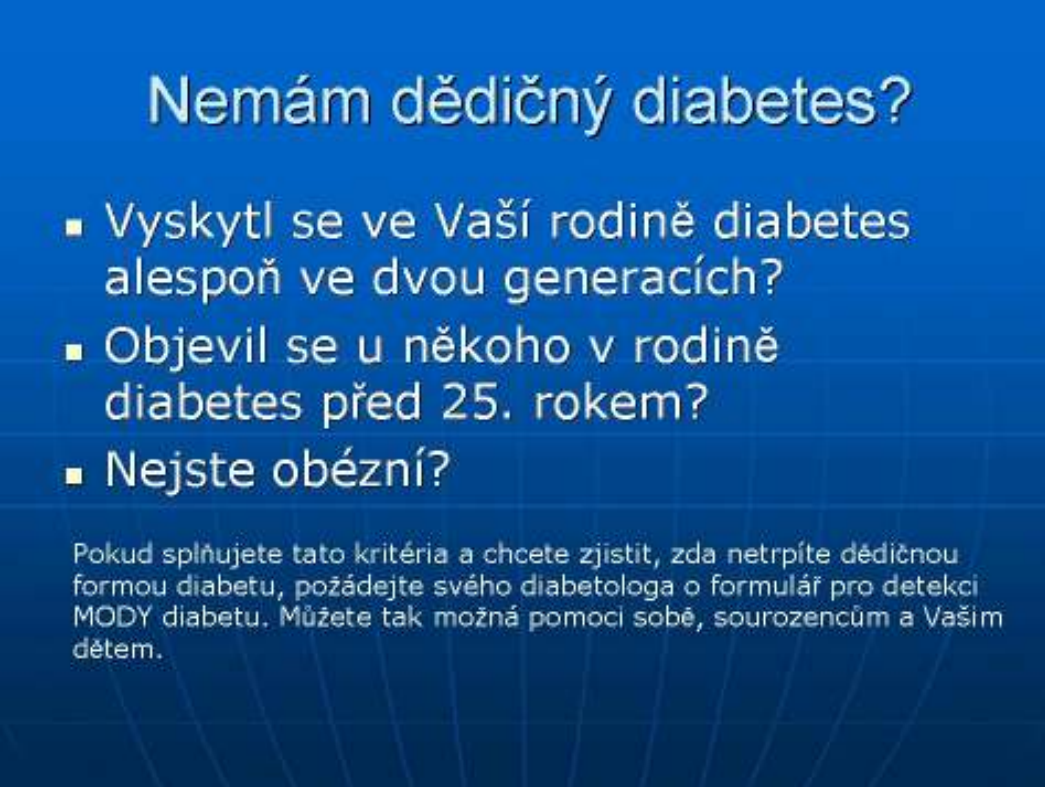
Příloha č. 3: Odkaz na formuláře pro MODY diabetes

Přílohy

Příloha č. 1: Obrázek β - buňky pankreatu (Pearson, 2003)



Příloha č. 2: Ambulantní MODY plakátek



Nemám dědičný diabetes?

- Vyskytl se ve Vaší rodině diabetes alespoň ve dvou generacích?
- Objevil se u někoho v rodině diabetes před 25. rokem?
- Nejste obézní?

Pokud splňujete tato kritéria a chcete zjistit, zda netrpíte dědičnou formou diabetu, požádejte svého diabetologa o formulář pro detekci MODY diabetu. Můžete tak možná pomoci sobě, sourozencům a Vaším dětem.

Příloha č. 3: Formuláře pro MODY diabetes

Aktuální verze jsou k dispozici na:

http://www.lmg.cz/download/mody_instrukce.pdf