

## **Léčba pacientů s monogenním diabetem**

MUDr. Štěpánka Průhová, PhD.

Pediatriká klinika 2. Lékařské fakulty a FN Motol

### Abstrakt

Monogenní diabetes je zvláštní forma diabetu mellitu vyskytující se u cca 2% diabetických pacientů způsobená heterozygotním nosičstvím mutace v jednom genu. Nejčastěji se setkáváme s glukokinázovým diabetem a HNF diabetem. Pacienti s glukokinázovým diabetem mají trvalou mírnou hyperglykémii, kterou ve většině případů není třeba léčit a která se vyskytuje v rodině v několika generacích. HNF diabetes je typický dědičností závažnějších forem diabetu, s velkým rizikem chronických diabetických komplikací a nutností farmakologické léčby. Léky první volby jsou deriváty sulfonylurey, které mohou pomoci obejít genetický defekt v  $\beta$  buňce a udržet pacienta dobře kompenzovaného s cílem zpomalit rozvoj diabetických komplikací. Vzácně se setkáváme s pacienty s novorozeneckým diabetem a diabetem způsobeným mutací v genu pro inzulin. I v těchto případech lze optimalizovat léčbu podle výsledku genetického vyšetření.

### Abstrakt anglicky

Monogenic diabetes is distinct form of diabetes mellitus occurring in approximately in 2% of diabetic patients. The disease is caused by heterozygous mutation in a single gene. Most common forms of monogenic diabetes are glucokinase diabetes and HNF diabetes. Patients with glucokinase diabetes suffer from persistent hyperglycemia in several generations in the family. In most cases there is no need for the treatment. The more serious forms of diabetes with high risk of diabetic complications and need of pharmacological treatment are characteristic for patients with HNF diabetes. The first-choice treatment are sulphonylurea derivatives which are able to bypass the genetic defect of the beta cell, and therefore keep the patient on the good compensation level and slow the development of the complications. Rarely, patients with neonatal diabetes and monogenic diabetes caused by mutations in the insulin gene have been described. Also in these cases the treatment can be optimized according to the result of genetic testing.

Diabetes mellitus je heterogenní skupinou onemocnění s rozdílnou příčinou, ale podobným průběhem. Oba nejčastější typy diabetu – diabetes mellitus 1. typu (T1DM) a diabetes mellitus 2. typu (T2DM) – mají genetický základ, ale na jejich vzniku se podílejí odchylky ve více genech spolu s vlivy prostředí. Jedná se tedy o tzv. polygenní onemocnění. Přibližně 2 % diabetických pacientů má diabetes způsobený odchylkou jen jediného genu – tj. monogenně podmíněný diabetes. (1) Většina případů monogenního diabetu je způsobena mutacemi v genech regulujících funkci  $\beta$ -buněk. Vzácně může diabetes vzniknout i díky mutaci vedoucí ve svém důsledku k velmi těžké inzulinové rezistenci nebo jako monogenně podmíněný autoimunní diabetes mellitus. Velmi často je monogenní diabetes zaměněn za běžné formy diabetu (T1DM nebo T2DM). Přitom správná diagnóza umožní výběr optimální terapie a terapeutické rozhodování je v mnohých aspektech odlišné od běžných doporučení pro většinové typy diabetu (2, 3).

V klinické praxi se setkáváme především se dvěma hlavními skupinami pacientů s monogenním diabetem. Jsou to pacienti s glukokinázovým diabetem a HNF-diabetem. Na základě klinického podezření je v ideálním případě pacientovi a jeho rodině doporučeno molekulárně genetické vyšetření vzorku DNA, při němž se stanoví, v jakém genu je nesena mutace a je určena přesná genetická diagnóza diabetu. Od této diagnózy se následně odvíjejí léčebná doporučení.

Nejčastější typy monogenního diabetu jsou shrnuty v tabulce 1.

### **Glukokinázový diabetes (Familiární mírná hyperglykémie, MODY2, GCK-diabetes)**

Pro glukokinázový diabetes způsobený heterozygotním nosičstvím mutace genu pro glukokinázu (*GCK*) je typická chronická mírná hyperglykémie od narození do stáří, s minimální progresí během života (1, 4). Hyperglykémie při glukokinázovém diabetu vniká na podkladě porušení funkce enzymu glukokinázy, který je senzorem  $\beta$ -buněk pro glukózu. V důsledku tohoto genetického defektu  $\beta$ -buňky zahajují sekreci inzulinu při vyšší glykémii, než je obvyklých 5 mmol/l. Tento defekt je přítomen již intrauterinně a zvýšenou glykémii nalačno lze zachytit v kterémkoli věku (2). Osoby s mutací v genu pro glukokinázu jsou asymptomatické a porucha je zjištěna většinou náhodně. Věk při diagnóze závisí na prvním vyšetření glykémie a v průměru se pohybuje kolem 25 ( $\pm$  17) let (2, 4). Může se však jednat i

o záchyt mírné hyperglykémie v novorozeneckém nebo kojeneckém věku. V České republice je glukokinázový diabetes nejčastěji diagnostikovanou formou monogenního diabetu (5, 6).

### **Následující projevy vedou k podezření na glukokinázový diabetes: (7)**

- hyperglykémie nalačno je stejná a stabilní během měsíců až let (8),
- HbA<sub>1c</sub> je typicky na horní hranici normy nebo lehce nad ní,
- při oGTT je vzestup glykémie mezi 0 a 120. minutou mírný (typicky o < 3 mmol/l), i když se doporučuje vzhledem k variabilitě v oGTT nebrat tuto hodnotu jako absolutní pravidlo, (8, 9)
- rodiče mohou mít T2DM nebo být bez diabetu. Při testování má jeden z rodičů mírně zvýšenou glykémii nalačno v rozmezí 5,5–8,5 mmol/l, což potvrzuje autosomálně dominantní dědičnost (8).

### **Glukokinázový diabetes u dětí**

U dětí představuje glukokinázový diabetes přes 50% všech případů náhodně zachycené mírné hyperglykémie (10). Jak bylo zmíněno, může být zachycena v kterémkoli věku včetně novorozeneckého období. Ke standardnímu vyšetřovacímu programu patří rodinná anamnéza se stanovením glykémie nalačno oběma rodičům, dynamické zátěžové testy (oGTT, případně ivGTT), stanovení hladiny autoprotilátek anti GAD, anti IA2 (případně také Ab proti zinkovému transportéru a inzulinu) a HbA<sub>1c</sub> s cílem odlišit především premanifestní fázi T1DM. Na základě klinického podezření je pak doporučeno molekulárně genetické vyšetření, které potvrdí diagnózu monogenního diabetu. Děti s glukokinázovým diabetem jsou většinou sledovány v dětské diabetologické poradně s cca roční kontrolou glykémie, glykovaného hemoglobinu, hladiny lipidů a BMI. Žádná dietní ani léčebná opatření nejsou nutná (11). Doporučuje se zdravý životní styl, prevence obezity a zamezení konzumace nápojů s velkým náhlým příivodem sacharidů (typu cola) (12). V případě, že byla nasazena léčba malými dávkami inzulinu před stanovením genetické diagnózy, je možné jej bez náhrady vysadit. Pokud jsou tyto děti léčeny inzulinem, dochází k supresi vlastní tvorby inzulinu. To je patrně důvod proč nemají na léčbě inzulinem hypoglykémie (12).

Velmi vzácně může dojít k situaci, kdy mutace postihne obě alely glukokinázového genu. V tom případě se narodí dítě s těžkou formou permanentního novorozeneckého diabetu s nutností celoživotní léčby inzulínem (4). V Čechách jsme takový případ zatím nezachytili.

**Těhotenství pacientek s glukokinázovým diabetem** je často prvním momentem, kdy se zjistí hyperglykémie. Díky aktivnímu screeningu glykémie je šance zachytit většinu těhotných žen s GCK-diabetem, které po celé dětství a dospívání unikaly diagnóze. Mutace v genu pro GCK je nalezena cca u 1–4 % žen s gestačním diabetem (13). Identifikace GCK-diabetu mezi pacientkami s gestačním diabetem je důležitá, neboť tyto pacientky mají jiný průběh diabetu, a především nosičství mutace samo o sobě má vliv na velikost plodu. Ženy s GCK-diabetem mají v těhotenství perzistující hyperglykémii nalačno, malý vzestup glykémie při oGTT (o méně než 3 mmol/l) a pozitivní rodinnou anamnézu (13). Zvláště »dědičný gestační diabetes« v rodině může být nápadným vodítkem. Ženy s GCK-diabetem jsou v těhotenství často léčeny inzulínem ke korekci hyperglykémie a ochraně plodu. Nicméně, jak bylo dokázáno, je to kombinace genotypu matky a dítěte, která rozhoduje o velikosti plodu, nikoli jen korekce glykémie (14). Vlastní inzulín je pro vyvíjející se plod hlavním růstovým faktorem ovlivňujícím velikost plodu. Také proto mají novorozenci diabetických matek s nekorigovanou hyperglykemií v těhotenství tendenci k makrosomii. Z toho vyplývá, že by děti matek s glukokinázovým diabetem měly být při narození makrosomické. Bylo skutečně dokázáno, že jinak zdravé děti, které se narodily matkám s GCK-diabetem, jsou ve srovnání se svými příbuznými průměrně o 600 g těžší (15, 16). Jiná situace ale nastává, jestliže dítě nese také mutaci v GCK genu. V tom případě má plod snížené vnímání mateřské hyperglykémie, nedochází k nadprodukcii inzulínu u plodu, a nedojde tudíž ani k nadměrnému růstu plodu. Takové děti se pak rodí s normální porodní hmotností přes to, že jejich matka měla v těhotenství neléčený gestační diabetes. Může také nastat situace, kdy zdravá normoglykemická matka nese plod s mutací v GCK genu. V takovém případě se dítě rodí s nižší porodní hmotností v průměru o 520 g. Stejná možnost může nastat také tehdy, pokud je matka v těhotenství léčena vysokými dávkami inzulínu s korekcí glykémie do normálních až nízkých hodnot. Dítě se pak může narodit s nízkou porodní hmotností (17). Rozhodnutí o léčbě těhotné ženy s gestačním diabetem způsobeným mutací v GCK genu by tedy mělo být vždy učiněno na základě pečlivého sledování růstu plodu. Inzulín by se měl aplikovat především tehdy, když dle ultrazvukového vyšetření hrozí makrosomie plodu. Pokud je inzulín aplikován, doporučují se plné dávky ke korekci glykémie. Po porodu je pak možné

hned inzulín vysadit. Pacientka má pak trvalou mírnou hyperglykémii bez nutnosti další léčby.

### **Glukokinázový diabetes v dospělosti a stáří.**

Ve svém přirozeném průběhu představuje glukokinázový diabetes neprogredující poruchu metabolismu projevující se mírnou hyperglykemií až do stáří a je nejčastěji zaměňován za T2DM. Při oGTT se nejčastěji setkáváme s úrovní poruchy glukózové tolerance nebo těsně na hranici kritérií pro diabetes (8). V této podobě zůstává průběh oGTT stabilní po mnoho let (9) s jen minimálním rizikem diabetických komplikací (16, 18, vlastní studie). Pokud je pacient s přirozeným průběhem glukokinázového diabetu léčen, má glykémii nalačno i hladinu glykosilovaného hemoglobinu prakticky stejnou jako bez léčby. Nejlepším důkazem je situace, kdy po zjištění genetické diagnózy pacientovi léčbu zkusmo vysadíme a po několika měsících i roce zjišťujeme zcela totožné výsledky, jaké měl pacient na předchozí léčbě (ať už se jednalo o malé dávky inzulínu nebo PAD).

Na druhou stranu glukokinázový diabetes nepředstavuje žádnou ochranu ale ani zvýšené riziko pro jiné typy diabetu (19). Obézní člověk s glukokinázovým diabetem proto velmi snadno může dojít do diabetu mellitu 2. typu s jeho typickými projevy jako je inzulínová rezistence a dyslipidémie se zvýšenou hladinou triglyceridů. Stejně tak u staršího pacienta, v jehož rodině se z jedné strany přenáší glukokinázový diabetes a ze druhé strany klasický diabetes 2. typu, může po mnoha letech neprogredující mírné hyperglykémie dojít ke zhoršení glykemií a rozvoji diabetu mellitu 2. typu. V těchto případech se pacienti musí léčit dle doporučení pro léčbu pacientů s T2DM. Jejich cílová glykémie však bude stejná jako u glukokinázového diabetu, protože ani dietou ani farmakoterapií se nesníží glykémie nalačno pod úroveň danou poruchou enzymu glukokinázy (s výjimkou plných substitučních dávek inzulínu, které zcela zablokují vlastní tvorbu) (7, 11).

### **Cílové hodnoty pro léčbu pacientů s glukokinázovým diabetem lze shrnout takto:**

- Glykémie nalačno: 5-8mmol/l
- Glykosilovaný hemoglobin HbA<sub>1c</sub> do 5,6% IFCC

Ačkoli je zvláště hladina HbA<sub>1c</sub> nad úrovní doporučovanou ADA i ČDS pro zahájení intenzivní léčby diabetika, u pacientů s glukokinázovým diabetem se jedná o bezpečnou hranici nezvyšující riziko dlouhodobých diabetických komplikací. Je však třeba pacienty

upozornit na zásady zdravého životního stylu a nutnosti udržet optimální tělesnou hmotnost s cílem předejít rozvoji diabetu mellitu 2. typu.

### **Metabolické známky přechodu glukokinázového diabetu do T2DM**

- Glykémie nalačno nad 8mmol/l
- Glykosilovaný hemoglobin HbA1c nad 6%
- Dyslipidémie, zvýšená hladina triglyceridů
- obezita

### **HNF-diabetes**

HNF-diabetes při užití moderní nomenklatury zahrnuje HNF1A diabetes (dříve MODY3) způsobený heterozygotní mutací v genu pro hepatocytární nukleární faktor-1alfa a HNF4A diabetes (dříve MODY1) vznikající na podkladě heterozygotního nosičství mutace v genu pro hepatocytární nukleární faktor - 4alfa (1). Vedle glukokinázového diabetu jsou to nejčastější formy monogenního diabetu, se kterými se můžeme v ordinaci diabetologa setkat. V České republice máme k 31.12.2010 potvrzenou genetickou diagnózu u 115 pacientů s HNF1A diabetem a 72 pacientů s HNF4A diabetem (zdroj [www.LMG.cz](http://www.LMG.cz)). Jejich počty v poslední době díky pečlivému výběru rodin s pozitivní rodinnou anamnézou stoupají každým dnem.

### **Klinickou charakteristiku pacientů s HNF diabetem lze shrnout takto: (7)**

- časně vznikající diabetes, který není životně závislý na inzulínu. Např. nevede ke ketoacidóze při vysazení inzulínu, může být dobře kompenzován na malých dávkách inzulínu, má detekovatelný C-peptid na léčbě inzulínem při glykémii > 8 mmol/l mimo období iniciální remise (3 roky po manifestaci);
- rodinná anamnéza diabetu. Diabetes může být léčen inzulínem a hodnocen jako T1DM, typicky je diagnostikován ve věku do 40 let, nejčastěji do 25 let života;

- oGTT v časném stadiu vykazuje velký vzestup glykémie  $> 5 \text{ mmol/l}$ . (7, 8) Některá individua mohou mít glykémii nalačno normální a přitom ve 120. minutě je jasně diabetická křivka; (8)
- chybění známek autoimunity (negativní autoprotilátky antiGAD, anti IA-2, antiinzulínové),
- pozitivní glykosurie při relativně normální glykémii způsobená sníženým renálním prahem pro glukózu (platí zvláště pro skrínig nediabetických příbuzných pacientů s HNF1A diabetem); (8)
- doložitelná senzitivita k derivátům sulfonylurey vedoucí až k hypoglykémii, navzdory špatné kompenzaci diabetu před jejich nasazením. (20, 21)
- navíc pouze u HNF4A diabetu: tendence k novorozenecké makrosomii (přítomno u 56 % nositelů mutace), která může být provázena tranzientní novorozeneckou hypoglykemií (u 15 % nositelů mutace) (22).

### **Léčba pacientů s HNF-diabetem.**

Léčba pacientů s HNF-diabetem nejlépe dokumentuje absolutní důležitost spolupráce pacienta s lékařem a výběr správné terapie. Dobře spolupracující pacient může být po léta léčen perorálními antidiabetiky (deriváty sulfonylurey) s malým rizikem rozvoje chronických diabetických komplikací. Na druhou stranu žádná jiná forma diabetu nepřináší tak zásadně rozdílné výsledky pokud, že je pacient s léčbou nonkompliantní. V takovém případě naopak dochází k extrémě rychlému rozvoji chronických komplikací diabetu se všemi svými důsledky včetně výrazného zkrácení života pacientů. Nespoupracující pacient díky absenci ketoacidozy dokáže „fungovat“ s glykemiemi hodně přes  $20 \text{ mmol/l}$  (setkali jsme se s dívkou, jejíž průměrná denní glykémie byla  $40 \text{ mmol/l}$  při normálních parametrech acidobazické rovnováhy), což má zásadní dopad na rychlý rozvoj komplikací. Paradoxně i takový pacient může být úspěšně léčen perorálními antidiabetiky – jak dokazují např. kazuistiky (23, 24).

Pacienti s HNF-diabetem mohou být iniciálně léčeni dietou (2). Jedná se však o mladé osoby před klinickou manifestací diabetu – např. pokud byla genetická diagnóza stanovena u dětí a jsou pravidelně sledovány. Bylo prokázáno, že i dosud nediabetičtí nositelé mutace (dětí a dospívající) mají ve srovnání se zdravými kontrolami sníženou tvorbu inzulinu (deficit  $\beta$

buněk) a zvýšenou periferní inzulínovou senzitivitu. Nositelé mutace v *HNF-1α* genu mají navíc snížený renální práh pro glukózu (25, 26). Glukosurie se u nich proto objevuje i po běžné zátěži glukózou a může sloužit jako skrining HNF1A diabetu u dětí a dospívajících.

V okamžiku vzestupu glykemií po jídle (např. při oGTT) nebo vzestupu HbA<sub>1c</sub> a celkovém zhoršení sledovaných diabetických parametrů je nutná již farmakologická léčba (8). U mladých osob s geneticky potvrzenou diagnózou se jednoznačně doporučuje začít léčbu perorálními antidiabetiky (viz tabulka 2). U osob iniciálně léčených inzulínem se následně doporučuje zvážit změnu léčby také na PAD. Hlavním cílem léčby je vybrat pro pacienta takovou možnost, která zajistí jeho motivaci k léčbě, spolupráci a díky tomu co nejlepší kompenzaci diabetu.

Již v roce 1997 bylo poprvé publikováno, že pacienti s HNF1A diabetem mají dobrou senzitivitu (hypersenzitivitu) k podávání derivátů sulfonylurey (SU). V roce 1998 byla publikována studie čítající 100 pacientů s HNF1A diabetem, kde třetina osob byla léčena pouze dietou, třetina deriváty sulfonylurey a třetina inzulínem (2). Mladí pacienti s HNF1A diabetem byli od stanovení diagnózy léčeni výhradně inzulínem díky představě, že nejlepší kompenzace (s cílem oddálit chronické diabetické komplikace) je možné dosáhnout pouze intenzifikovaným inzulínovým režimem.

Pacienti s HNF diabetem jsou právě unikátní v tom, že léčba PAD používaná přednostně u pacientů s T2DM se dá často s lepším výsledkem použít u osob i dlouhodobě léčených inzulínem. Filozofie léčby vychází přímo z genetické podstaty onemocnění: mutace v genech *HNF-1α* a *HNF-4α*, jejichž proteiny fungují v jádře β buňky jako transkripční faktory, zásadním způsobem ovlivní fungování celé β buňky. Nejvíce je však postižena signalizační cesta. Je dokázáno, že funkce K<sub>ATP</sub> kanálu nesoucího na sobě receptor pro deriváty sulfonylurey (SUR1), i následná část vedoucí k uvolnění inzulínu je zachována. Zdá se, že deriváty sulfonylurey mají schopnost obejít v β buňce blok v mechanismu spouštění sekrece inzulínu způsobený vadným fungováním HNF-1α nebo HNF-4α v jádře. Aktivace kanálu K<sub>ATP</sub> vnější cestou (podáním derivátu sulfonylurey) umožní arteficiální depolarizaci membrány β buňky vedoucí ve svém důsledku až ke spuštění sekrece inzulínu z inzulínových granul (20). Dříve se hovořilo dokonce o jakési hypersenzitivitě k derivátům sulfonylurey prokázané na zvířecích modelech (27). V humání medicíně se však jedná spíše o zachovalou dobrou citlivost, neboť není rozdíl v jejich metabolismu mezi pacienty s HNF1A diabetem a zdravými kontrolami (20, 28).



Dnes již existuje mnoho důkazů, že pacienti s HNF diabetem mají porušeno uvolňování inzulínu z  $\beta$  buněk, zatímco citlivost k inzulínu je velmi dobrá (29). Již Pearson v roce 2003 (20) popsal, že pacienti s HNF diabetem mají pětikrát lepší reakci na gliclazid než na metformin, a významně se tak odlišují od pacientů s diabetem 2. typu. Sagen v roce 2005 prokázal, že pacienti s HNF1A diabetem mají sníženou odpověď na glukózu při ivGTT, avšak po podání tolbutamidu se jejich odpověď výrazně zlepšila (28). Shepherdová v roce 2003 publikovala studii, ve které prokázala, že je možné úspěšně převést na léčbu PAD pacienty s HNF1A diabetem i po mnoha letech (median 20 let) léčby výhradně inzulínem. Všichni pacienti byli schopni přejít na deriváty sulfonylurey bez rozvoje ketonurie nebo výrazné hyperglykémie. Pouze v jednom případě (pacient 35 let léčený inzulínem) došlo ke zhoršení HbA<sub>1c</sub> a k návratu na léčbu inzulínem. V této studii byl využit gliclazid v průměrné dávce 80mg denně (20-320mg) (30).

V roce 2006 byla publikována studie porovnávající léčbu pacientů s HNF1A diabetem pomocí glibenclamidu a nateglinidu (21). Nateglinid je moderní perorální antidiabetikum (NovoNorm), které vyniká rychlým nástupem účinku a krátkým trváním. Ačkoli nepatří do skupiny derivátů sulfonylurey, mechanismus účinku je podobný – stimuluje K<sub>ATP</sub> kanál  $\beta$  buňky jinou cestou než deriváty SU. Hlavním cílem studie bylo posoudit vliv obou preparátů na vývoj postprandiální hyperglykémie a bezpečnost obou preparátů. Ukázalo se, že nateglinid lépe zabrání vzestupu glykémie po jídle a má nižší riziko hypoglykemií (21). Tento preparát je ideální pro zahájení léčby stoupající glykémie u mladých pacientů s HNF diabetem (dospívající, případně děti) a u osob s čerstvě manifestovaným diabetem, kde detekujeme především vzestup glykémie po zátěži. Ve zmíněné studii byl dospělým pacientům podáván nateglinid před jídlem v dávce 30mg/dávku (21).

**Léčba dětských pacientů s HNF diabetem** přinesla revoluci ve výběru preparátů. Před rozvojem poznatků o genetice diabetu byli dětští pacienti a dospívající léčeni výhradně inzulínem. PAD dříve jednotně kontraindikovaná do 18 let, zde mohou být efektivně a bezpečně využívána v léčbě. Musíme však mít na paměti nutnost začínat velmi nízkými dávkami (čtvrtina startovací dávky u dospělých) a zvláště v počátcích léčby bedlivě monitorovat hypoglykémie (12). Je možné využít celé spektrum derivátů sulfonylurey nebo nateglinid (tabulka 2). Právě nateglinid se výborně hodí k iniciální léčbě na pokrytí postprandiální hyperglykémie. Doporučuje se začít dávkou 0,5– 2mg/dávku před každým hlavním jídlem. V okamžiku, kdy nateglinid ke kontrole glykémie nestačí, nebo se objevují

ranní hyperglykémie, je možné zvolit některý z dlouhodoběji působících preparátů (např. gliklazid) 1–2krát denně (12).

Určitou obavou při dlouhodobé léčbě deriváty sulfonylurey by mohla být s věkem se snižující sekrece inzulínu a tedy nižší účinnost sulfonylureových derivátů. Nicméně stále více se objevují studie dokumentující dlouhodobou bezpečnost a účinnost terapie např.

glibenklamidem (s naprostým vynecháním inzulínové léčby), která vedla také ke zlepšení spolupráce pacientů a zvýšení kvality jejich života (20, 30, 31). V roce 2009 Shepherdová (32) publikovala práci, v níž bylo 79% pacientů s diagnózou HNF1A diabetu úspěšně převedeno z léčby inzulínem na léčbu PAD po stanovení genetické diagnózy. 71% pacientů z původního množství zůstalo po 39 měsících (17-90 měsíců) stále na léčbě PAD s dobrou kompenzací diabetu. Důvody pro volbu léčby inzulínem byly: plánování těhotenství a přání pacienta (předchozích mnoho let léčby inzulínem). Byly využity tyto preparáty: gliclazid, glimepirid, glibenclamid, glipizid. Nebyla zaznamenána žádná vážná hypoglykémie. Průměrná dávka glipizidu činila 1,3mg/kg/den (IQR 0,5-2,4 mg/kg/den). Maximální dávka před tím, než byl pacientovi přidán k léčbě inzulín v kombinované terapii, byla 1,8-5,0mg/kg/den a důvodem bylo pouze v 5 případech ze 43 osob zhoršení HbA<sub>1c</sub>(32).

Z přehledu publikovaných zkušeností vyplývá naléhavé doporučení vyzkoušet účinnost derivátů sulfonylurey u pacientů s HNF diabetem, i u těch, kteří byli z různých důvodů (např. tíže symptomů při diagnóze, záměna za jiný typ diabetu) od počátku léčení inzulínem (33). Pro jejich volbu hovoří také významné zlepšení kvality života při léčbě deriváty sulfonylurey ve srovnání s léčbou inzulínem (34). Na druhou stranu u starších osob, které si po léta píchají inzulín a jsou na této léčbě dobře kompenzováni a přejí si na ní zůstat, není nutné za každou cenu léčbu měnit.

Pokud u starších mnoho let léčených pacientů léčba deriváty sulfonylurey nevede k uspokojivé kompenzaci, je možné využít kombinovanou terapii s inzulínem (32) nebo dokonce s využitím inhibitorů dipeptidil peptidazy IV(gliptiny) (35).

### **Zásady léčby deriváty sulfonylurey u HNF diabetu lze shrnout takto:**

1. deriváty sulfonylurey mohou zlepšit kompenzaci diabetu a jejich nasazení má být indikováno v případě diety nebo inzulínem špatně kompenzovaných diabetiků,
2. vzhledem k citlivosti k derivátům sulfonylurey hrozí hlavně zpočátku léčby hypoglykémie, proto je nutné opatrně upravovat dávku,

3. ukončení léčby deriváty sulfonylurey má být pozvolné kvůli riziku metabolické dekompenzace (31).

**Komplikace.** Pacienti s HNF diabetem mají vysoké riziko mikrovaskulárních komplikací (36), které se zásadně odvíjí od kompenzace jejich diabetu dané správně zvolenou léčbou a především compliance pacienta. Pacienti, kteří nedodržují léčebná doporučení, mají vývoj komplikací akcelerován. Také riziko makrovaskulárních komplikací a z toho vyplývající mortality na kardiovaskulární onemocnění je vysoké (37). Při porovnání diabetických nositelů mutace v HNF1A genu a jejich příbuzných bez mutace byla zjištěna celkově vyšší mortalita v nižším věku (průměr ve studii  $66 \pm 10$  let). V 66% případů bylo příčinou úmrtí právě kardiovaskulární onemocnění. V komplexní péči o starší pacienty s HNF diabetem je proto třeba sledovat také krevní tlak a hladinu lipidů, případně obojí včas léčit dle běžných doporučení pro diabetické pacienty (37).

### **Novorozenecký diabetes**

Diabetes diagnostikovaný do 6 měsíců života nese souborný název novorozenecký diabetes a naprostá většina případů je monogenních. Může být permanentní (PNDM) nebo transietní (TNDM) a většina mutací je spontánních. Rodinná anamnéza diabetu je pozitivní jen v 15% případů. Geny, jejichž mutace způsobují většinu případů novorozeneckého diabetu jsou: KCNJ11 kodující Kir6.2 podjednotku  $K_{ATP}$  kanálu  $\beta$  buňky, ABCC kodující SUR1 podjednotku  $K_{ATP}$  kanálu a genu pro inzulin (Ins) (38, 39, 40).

Většina pacientů s mutací v KCNJ11 a ABCC8 genu má izolovaný PNDM, u 20 % se mohou objevit sdružené neurologické projevy. Nejzávažnějším, avšak naštěstí velmi vzácným projevem je nápadná porucha psychomotorického vývoje s poruchou motorických a sociálních funkcí a generalizovanou epilepsií často s hypsarytmií na EEG (38). Tato kombinace klinických projevů se označuje jako DEND syndrom (developmental delay, epilepsie a novorozenecký diabetes). Častěji se vyskytuje intermediální DEND syndrom, kdy pacienti mají méně závažnou poruchu PMV a nemají epilepsii (39). Pacienti mají všichni klinické projevy inzulinové deficience. Ve 30 % případů se objeví ketoacidóza, většina pacientů nemá detekovatelný C-peptid a jsou primárně léčeni inzulinem (39). I přesto mohou být tito pacienti úspěšně léčeni PAD (deriváty sulfonylurey) a na této léčbě mohou být lépe

kompensováni s nižším rizikem hypoglykemií. Potřebná dávka kalkulována na tělesnou hmotnost je v porovnání s dospělými vysoká. Pacienti většinou potřebují 0,5 mg/kg/glibenklamidu na den, v některých případech mohou vyžadovat až 1 mg/kg/d (39, 41). Časem může dávka u některých pacientů klesat při zachování skvělé glykemické kontroly.

### **Diabetes způsobený mutací v genu pro inzulin**

Tento diabetes může mít formu novorozeneckého diabetu (40), vzácně se také projevuje jako typický MODY diabetes tj. s manifestací v průběhu dětství a dospívání s pozitivní rodinnou anamnézou diabetu ve 2-3 generacích. Diabetes způsobený mutací v genu pro inzulin je i při genetickém stanovení přesné diagnózy možné léčit pouze inzulinem (42). U starších dospělých se někdy setkáváme s kombinací inzulinové léčby s perorálními antidiabetiky.

Molekulární diagnostika pacientů s klinickým podezřením na monogenní diabetes je v České republice dostupná v Laboratoři molekulární genetiky Pediatrické kliniky 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol ([www.Lmg.cz](http://www.Lmg.cz)) a je podporována finančním mechanismem Norského království CZ0100 a granty: MZČR 11402, MZ000064203.

### **Literatura:**

1. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345(13): 971-80
2. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med*, 1998, 15, p. 15–24
3. Shepherd M. Our evolving understanding of monogenic diabetes: possibilities of improving glycaemic control following transfer from insulin to sulphonylureas. *Prim Care Diabetes*. 2008 Jun;2(2):87-90.
4. Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia in infancy. *Human Mutat*, 2003, 22, p. 353–362.
5. Pruhova S, Dusatkova P, Sumnik Z et al. Glucokinase diabetes in 103 families from a country-based study in the Czech Republic: geographically restricted distribution of two prevalent GCK mutations. *Pediatr Diabetes*. 2010 Dec;11(8):529-35.

6. Pruhova Š, Ek J, Lebl J., et al. Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4 $\alpha$ , GCK and HNF-1 $\alpha$ . *Diabetologia*, 2003, 46, 291-295
7. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*, 2008, 51, p. 546–553
8. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T et al. The genetic abnormality in the  $\beta$  cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*, 2002, 45, p. 427–435
9. Martin D, Bellanne-Chantelot C, Deschamps I et al. Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (MODY2). *Diabetes Care*. 2008; 31:1321-3.
10. Feigerlova E, Pruhova S, Dittertova L, et al. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 2006, 165, p. 446–452
11. Hattersley AT. Molecular genetics goes to the diabetes clinic. *Clin Med*. 2005 Sep-Oct;5(5):476-81.
12. Hattersley AT, Bruining J, Shield J et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diab* 2006, 7: 352-360
13. Ellard S, Beards F, Allen LI, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia*, 2000, 43, p. 250–253.
14. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet*, 1998, 19, p. 268–270
15. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE, et al. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185, p. 240–241

16. 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, p. 217–224.
17. Velho G, Hattersley AT, Froguel P. Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY 2) kindreds but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity. *Diabetologia*, 2000, 43, p. 1060–1063
18. Page RC, Hattersley AT, Levy JC et al. Clinical characteristics of subjects with a missense mutation in glucokinase. *Diabet Med.* 1995; 12:209-17
19. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic  $\beta$ -cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008; 4:200-13.
20. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet.* 2003 Oct 18;362(9392):1275-81
21. Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B et al. 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. *Diabetes Care.* 2006 Feb;29(2):189-94.
22. Pearson ER, Boj SF, Steele AM et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med.* 2007 Apr;4(4):e118
23. Brunerová L, Trešlová L, Průhová Š et al. Glibenklamid místo inzulínu: nová šance pro (mladé) pacienty s diabetem MODY 3 (kazuistika). *Vnitr Lek* 2006 52(3):205-6
24. Průhová Š, Dušátková P: Jak genetické vyšetření může pomoci ve výběru vhodné léčby diabetika. *Lékařské listy ZDN* 2010, 20:3-5
25. Stride A, Ellard S, Clark P et al. B-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care* 2005, 28(7): 1751-6
26. Vaxillaire, M, Pueyo, ME, Clément, K et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic and non-diabetic subjects with HNF-1alfa mutations. *Eur. J. Endocrinol.* 1999; 141:609-18.

27. Boileau, P, Wolfrum, Ch, Shih, D, Stoffel, M. Decreased glibenclamide uptake in hepatocytes of HNF-1 $\alpha$  deficient mice. *Diabetes* 2002; 51(3): S343-S348
28. Sagen JV, Pearson ER, Johansen A et al. Preserved insulin response to tolbutamide in HNF-1 $\alpha$  mutation carriers. *Diabet. Med.* 2005; 22(4):406-9.
29. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY cause by hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  mutations in a large European collection. *Diabetologia.* 2005 May;48(5):878-85.
30. Shepherd M, Pearson E, Houghton J et al. No deterioration in glycaemic control in HNF-1 $\alpha$  Maturity-Onset Diabetes of the Young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. *Diab Care* 2003; 26(11): 3191-3192
31. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M et al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med.* 2000 Jul;17(7):543-5.
32. Shepherd M, Shields B, Ellard S et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med* , 2009 Apr;26(4):437-41
33. Timsit J, Bellanné-Chantelot Ch, Dubois-Laforgue D et al. Diagnosis and management of Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Treat Endocrinol* 2005; 4(1): 9-18.
34. Shepherd M. Stopping insulin injections following genetic testing in diabetes: impact on identity. *Diabet Med*, 2010, 27:838-843
35. Katra B, Klupa T, Skupien J et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients--report of two cases. *Diabetes Technol Ther.* 2010, 12(4):313-6.
36. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY 3 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41:467-73
37. Steele AM, Shields BM, Shepherd M et al. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med.* 2010 Feb;27(2):157-61.

38. Gloyn AL, Perason ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med*, 2004, 350, p. 1838–1849.
39. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes*, 2005, 54, p. 2503–2513.
40. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM et al. Neonatal Diabetes International Collaborative Group, Hattersley AT, Ellard S. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes*. 2008 Apr;57(4):1034-42.
41. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR et al. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med*. 2006 Aug 3;355(5):467-77
42. Boesgaard TW, Pruhova S, Andersson EA et al. Further evidence that mutations in INS can be a rare cause of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) *BMC Med Genet*. 2010 Mar 12;11:42.



Tabulka 1: Typy monogenního diabetu vycházející z porušené  $\beta$  buňky (upraveno dle Shepherd 2008)

|                             | HNF – diabetes<br>Diabetes transkripčních faktorů      |                                                                  |                                                     | Glukokinázový<br>diabetes                                         | novorozenecký DM /<br>MODY                   | Novorozenecký DM                                          |       |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|
| Gen                         | HNF1A                                                  | HNF4A                                                            | HNF1B                                               | GCK                                                               | INS                                          | KCNJ11                                                    | ABCC8 |
| Typický věk<br>při diagnóze | < 25 let (40 let u příbuzných)                         |                                                                  |                                                     | Hyperglykémie od<br>narození,<br>náhodný nález                    | < 6 měsíců / < 25 let                        | < 6 měsíců                                                |       |
| Optimální<br>léčba          | PAD (deriváty SU)                                      |                                                                  | inzulín                                             | Bez léčby                                                         | inzulín                                      | PAD (deriváty SU) ve vyšší dávce                          |       |
| Rodinná<br>anamnéza<br>DM   | 2-3 generace RA diabetu                                |                                                                  |                                                     | Mírná<br>hyperglykémie,<br>T2DM, GD                               | NDM – spontánní,<br>MODY: 2-3 generace<br>DM | Většinou spontánní mutace –<br>rodiče zdraví              |       |
| Klinické<br>projevy         | Snížený<br>renální<br>práh,<br>pozitivní<br>glukosurie | Zvýšená<br>porodní<br>hmotnost,<br>novorozenecké<br>hypoglykémie | Renální<br>cysty,<br>malformace<br>genitálu,<br>dna | HbA1c do 6%<br><br>Minimální riziko<br>diabetických<br>komplikací | 20% má neurologické<br>postižení             | 20% má neurologické postižení,<br>opoždění PMV, epilepsie |       |

Tabulka 2 Perorální antidiabetika v léčbě HNF diabetu

|                             |                                                                            |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vhodné léky</b>          |                                                                            |
| Deriváty sulfonylurey       | glibenclamid, tolbutamid,<br>glipizid, gliquidon, gliklazid,<br>glimepirid |
| Glinidy                     | repaglinid                                                                 |
| <b>Nevhodné léky</b>        |                                                                            |
| Biguanidy                   | metformin, glucophage,<br>siofor                                           |
| Glitazony, thiazolidindiony | troglitazon, pioglitazon,<br>rosiglitazon                                  |
| Inhibitory alfa-glukosidázy | acarboza                                                                   |