

Monogenní formy diabetes mellitus u dětí a dospívajících

MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Motol, Pediatrická klinika

Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Klinika dětí a dorostu

Souhrn

Přibližně 5 % diabetických pacientů má diabetes způsobený odchylkou jen jediného genu – tj. monogenně podmíněný diabetes. Nejčastější formou tohoto diabetu je MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) definovaný jako diabetes mellitus s časným začátkem a autosomálně dominantní dědičností. Může se projevovat jako trvalá mírná hyperglykémie způsobená mutací v genu pro glukokinázu nebo jako progresivně se zhoršující diabetes mellitus s velkým rizikem mikroangiopatických komplikací vznikajících na podkladě mutací genů působících jako transkripční faktory v jádře β -buněk. Vzácnější formou monogenního diabetu je novorozenecký diabetes, který může mít formu tranzitní nebo permanentní. Genetické syndromy spojené s diabetem jsou typické kombinací extrapankreatických projevů a diabetes mellitus. Monogenní diabetes je jedinou formou diabetu, pro kterou existuje jednoznačný diagnostický test zahrnující molekulárně genetické vyšetření, které je v mnoha případech dostupné i u nás. Většina pacientů s geneticky prokázaným monogenním diabetem je iniciálně nesprávně diagnostikována jako diabetes mellitus 1. typu nebo 2. typu. Přitom správná diagnóza monogenního diabetu je důležitá pro možnost předpovědět klinický průběh onemocnění u pacienta a jeho příbuzných, vysvětlit související klinické projevy a zvolit nejvhodnější léčbu.

Klíčová slova

MODY • novorozenecký diabetes diabetes • glukokináza • HNF-1alfa

Summary

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 5 % diabetických pacientů má diabetes způsobený odchylkou jen jediného genu – tj. monogenně podmíněný diabetes.

Monogenní diabetes vzniká na podkladě nosičství mutace nebo mutací v jednom genu. Toto nosičství může být dominantně nebo recesivně dědičné nebo se může jednat o *de novo* mutaci, tj. o mutaci nově spontánně vzniklou. U dětí je většina případů monogenního diabetu způsobena mutacemi v genech regulujících funkci beta-buněk. Vzácně může diabetes vzniknout i kvůli mutaci vedoucí ve svém důsledku k velmi těžké inzulínové rezistenci nebo jako monogenně podmíněný autoimunní diabetes mellitus.

MODY: dědičný diabetes

Posuzování rodinné anamnézy je nedílnou součástí vyšetření pacienta. V případě rodinné anamnézy diabetes mellitus se ukazuje, že tato informace může mít naprosto zásadní význam. Nejčastější formou monogenního diabetu je tzv. **diabetes MODY** (Maturity Onset Diabetes of the Young), pro který je nejdůležitějším kritériem právě pozitivní rodinná anamnéza diabetu. **MODY je definován jako diabetes mellitus s časným začátkem a autosomálně dominantním typem dědičnosti**, který patří podle klasifikace diabetes mellitus do samostatné kategorie: **diabetes způsobený genetickým**

Tab. – Přehled hlavních podtypů MODY diabetu.

	MODY1 HNF-4 α Hepatocytární nukleární faktor 4 α	MODY2 GCK Glukokináza	MODY3 HNF-1 α Hepatocytární nukleární faktor 1 α	MODY4 IPF-1 Inzulínový promotorový faktor-1	MODY5 HNF-1 β Hepatocytární nukleární faktor 1 β	MODY6 NeuroD1
chromosom, lokus	20q12–q13.1	7p15–13	12q24.1	13q12.1	17cen-q21.3	2q32
jiný název	NR2A1	glukokináza he- xokináza IV	TCF1 HNF1	PDX1, IDX1 STF1, GSF	TCF2 vHNF1	Beta2 NEUROD
frekvence	nízká (<5%)	vysoká (15–60 %)	vysoká (30–75 %)	velmi nízká	velmi nízká	velmi nízká
počátek choroby	adolescence, částečná do- spělost (< 30 let)	dětství, adoles- cence (< 20 let)	adolescence (< 25 let)	dospělost (< 35 let)	adolescence (< 25 let)	dospělost (< 40 let)
primární defekt	pankreas játra ledviny	pankreas játra	pankreas játra ledviny	pankreas jiné?	pankreas ledviny jiné?	pankreas střeva mozek
funkce genové- ho produktu	transkripční faktor	enzym	transkripční faktor	transkripční faktor	transkripční faktor	transkripční faktor
působení na inzulínový gen	nepřímé (přes HNF-1 α)	-	přímé	přímé	přímé	přímé
stupeň postižení	závažné, velká progresse	mírné, bez progresse	závažné, velká progresse	střední	těžší	středně těžší
komplikace diabetu	časté	zřídka	časté	ano	ano	neznámé
mutace	bodové, delece (> 20)	bodové, delece, rozsáhlé delece (> 200)	bodové, delece, inverze (> 120)	delece (1)	bodová delece (2)	bodová, inverze (2)
léčba	PAD, inzulín	dieta, nic	PAD, inzulín	PAD, inzulín	inzulín	PAD, inzulín

Pozn.: Nově zařazené podtypy MODY7 a MODY8 jsou jen krátce zmíněny v textu.

defektem β -buněk. U většiny pacientů se MODY manifestuje do 25 let věku, u jejich starších rodinných příslušníků akceptujeme věk manifestace do 40 let. MODY obecně představuje formu diabetu, která **není životně závislá na inzulínu**, tj. může být léčen bez inzulínu déle než 5 let od stanovení diagnózy nebo je při inzulínové léčbě zachována významná sekrece C-peptidu jako ukazatel endogenní inzulínové sekrece. Inzulínová léčba však může být potřebná k zajištění dostatečné metabolické kontroly pacienta.⁽¹⁾ Díky metodám molekulární genetiky se podařilo identifikovat několik podtypů MODY, jejichž přehled naleznete v Tab. Nejčastější formy MODY diabetu, se kterými se v praxi setkáváme, jsou MODY2 diabetes způsobený nosičstvím mutace v genu pro glukokinázu a MODY3 diabetes vznikající na podkladě heterozygotní mutace v genu pro hepatocytární nukleární faktor-1 alfa.

MODY2: chronická mírná hyperglykémie

Pro MODY2 způsobený heterozygotním nosičstvím mutace genu pro glukokinázu

je typická chronická mírná hyperglykémie od narození do stáří, s minimální progresí během života. Glykémie nalačno se trvale pohybuje v rozmezí 5,5–8,5 mmol/l. Kolísání kolem této hodnoty je velmi malé a s věkem se příliš nemění. Glykémie 10 mmol/l nalačno je překročena jen zřídka. 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.^(1, 2)

Následující projevy vedou k podezření na MODY2:⁽³⁾

- hyperglykémie nalačno je stejná a stabilní během měsíců až let,⁽⁴⁾
- HbA_{1c} 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,⁽⁴⁾
- rodiče mohou mít T2DM nebo být bez diabetu. Při testování má jeden z rodičů mírně zvýšenou glykémii nalačno v roz-

mezí 5,5–8,5 mmol/l, což potvrzuje autosomálně dominantní dědičnost.⁽⁴⁾

Léčba. Mírná hyperglykémie nemá tendenci se zhoršovat. Glykémie je nastavena na vyšší hodnotu, na které je regulována.⁽⁴⁾ Diabetické mikroangiopatické komplikace jsou velmi vzácné, i přesto, že pacient není celý život léčen.⁽⁵⁾ Ve většině případů navíc léčba nemá významný vliv na kompenzaci diabetu. Pouze u malé části nositelů mutace porucha ve vyšším věku progreduje do fáze diabetu a zahájení léčby dietou, PAD nebo inzulínem je pak indikováno.⁽¹⁾ Léčba inzulínem se také často zahajuje v průběhu těhotenství. Děti a dospívající s potvrzeným MODY2 diabetem neléčíme, doporučuje se však občasné sledování v diabetologické poradně.

Hyperglykémie při MODY2 vniká na podkladě porušení funkce enzymu glukokinázy, který je senzorem β -buněk pro glukózu. V důsledku tohoto genetického defektu β -buňky zahajují sekreci inzulínu při vyšší glykémii, než je obvyklých 5 mmol/l. Tento defekt je přítomen již intrauterinně a zvýšenou glykémii nalačno lze zachytit v kte-

rémkoli věku. Část postižených o své poruše zřejmě vůbec neví, u části se mírná hyperglykémie považuje za velmi benigní formu diabetes mellitus 2. typu, u žen v těhotenství je MODY2 zodpovědný za přibližně 3 % případů gestačního diabetes mellitus.⁽⁶⁾

MODY2 je velmi častý. Reprezentuje až 65 % všech MODY pacientů s defektem některého ze známých genů. Mezi dětmi a dospívajícími s náhodně zjištěnou asymptomatickou hyperglykémií je prevalence MODY2 téměř 50 %.⁽⁷⁾

Velmi vzácně může dojít k situaci, kdy mutace postihne obě alely glukokinázového genu. V tom případě vznikne těžká forma permanentního novorozeneckého diabetes mellitus s nutností celoživotní léčby inzulinem.⁽²⁾

MODY3: diabetes transkripčních faktorů

Mezi tzv. diabetes transkripčních faktorů řadíme MODY3, který se vyskytuje v populaci nejčastěji, méně častý je MODY1 a vzácné jsou podtypy MODY4, MODY5 a MODY6. Všem je společný genetický defekt některého z transkripčních faktorů, nutných pro dokonalou funkci β -buňky. Od toho je odvozený název celé skupiny. Vývoj β -buněk se zřejmě narušuje již *in utero*. Nositelé těchto genových defektů mají při narození normální glukózovou toleranci. Funkce β -buněk začíná selhávat až v pozdním dětství, v adolescenci nebo v časně dospělosti, kdy lze zjistit nalačno mírnou hyperglykémii, při oGTT se však projev již typická diabetická křivka.^(1, 4, 8) Po manifestaci poruchy se glukózová tolerance dále progresivně zhoršuje. Nemoc se manifestuje polyurií a polydipsií při perzistentní hyperglykémii, většinou bez ketoacidózy. Nově diagnostikovaní pacienti s MODY3 nebyvají obézní, jejich typický věk při manifestaci je kolem 20 let a iniciální glykémie obvykle vyšší než 10 mmol/l. Nemají známky inzulinové rezistence. Provokačním momentem pro manifestaci poruchy může být také těhotenství nebo dospívání, kdy stoupají nároky organismu na inzulin. Ten nejsou β -buňky schopné pokrýt a tak dojde k rozvoji diabetu. Řada nemocných je mylně diagnostikována jako diabetici 1. typu, především pro mladý věk, osmotické symptomy a iniciální hyperglykémii.⁽⁹⁾ Pokud je zahájena inzulinová léčba, bývá nápadná dobrá kompenzace při nízkých dávkách inzulinu (< 0,5 IU/kg). K určení správné diagnózy může přispět negativita autoprotilátek a výskyt příbuzného s diabetem v rodině.⁽¹⁰⁾

Léčba. Pacienti MODY3 mohou být iniciálně léčeni dietou. Většina pacientů však časem vyžaduje farmakologickou léčbu k udržení optimální kompenzace diabetu a prevenci mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací.⁽¹¹⁾ Jedinci s MODY3 velmi dobře reagují na podávání PAD ze skupiny derivátů sulfonylurey (např. glibenklamid, gliklazid). Jasně se ukazuje, že pacienti s MODY3 mají porušeno uvolňování inzulinu z β -buněk, zatímco citlivost k inzulinu je velmi dobrá. Někdy se hovoří dokonce o jakési hypersenzitivitě k derivátům sulfonylurey, která je dána především velmi dobrou reakcí β -buněk na stimulaci receptoru pro sulfonylureu v rámci vazby léku na ATP-senzitivní kaliový kanál (K_{ATP}). Deriváty sulfonylurey mají schopnost obejít v β -buňce blok v mechanismu spouštění sekrece inzulinu způsobený vadným fungováním poškozeného genu. V současné době je dokonce u mnohých pacientů po léta léčených inzulinem tato léčba nahrazena za moderní deriváty sulfonylurey s prokazatelně lepším úspěchem v léčbě (snížení koncentrace HbA_{1c}).⁽¹²⁾ Lékem první volby u dětí, které nejsou úspěšně léčeny inzulinem, by proto měla být nízká dávka derivátů sulfonylurey.⁽¹²⁾ Dávka by měla být iniciálně nižší (čtvrtina startovací dávky u dospělých), aby se předešlo hypoglykémii. Jestliže se objevují hypoglykémie i přes titraci dávky sulfonylurey (např. gliklazide) 1–2krát denně, měly by se podávat pomalu se uvolňující preparáty nebo krátce působící léky jako nateglinid před jídlem.⁽¹³⁾

Pro dobrou kompenzaci diabetika s diabetem transkripčních faktorů je však rozhodující především compliance s léčbou. I přes vynechání aplikace inzulinu nebo PAD a navzdory vysoké glykémii se diabetický pacient s MODY3 (MODY1) nedostává do diabetické ketoacidózy, je však u něj významně akcelerován vznik diabetických mikroangiopatických komplikací. Četnost mikro- i makrovaskulárních komplikací je pak vysoká, dokonce vyšší než u diabetu 1. typu.^(1, 10) Dobře spolupracující pacient může být naopak v překvapivě dobrém stavu po mnoho let.

Klinickou charakteristiku pacientů s MODY3 lze tedy shrnout takto:⁽³⁾

- časně vznikající diabetes, který není životně závislý na inzulinu. Např. nevede ke ketoacidóze při vysazení inzulinu, může být dobře kompenzován na malých dávkách inzulinu, má detekovatelný C-peptid na léčbě inzulinem při glykémii > 8 mmol/l mimo období iniciální remise (3 roky po manifestaci);

- rodinná anamnéza diabetu. Diabetes může být léčen inzulinem 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 mmol/l.^(3, 4) Některá individua mohou mít glykémii nalačno normální a přitom ve 120. minutě je jasně diabetická křivka;⁽⁴⁾

- chybění známek autoimunity (negativní autoprotilátky antiGAD, anti IA-2, antiinzulinové),

- pozitivní glykosurie při relativně normální glykémii způsobená sníženým renálním prahem pro glukózu;⁽⁴⁾

- doložitelná senzitivita k derivátům sulfonylurey vedoucí až k hypoglykémii, navzdory špatné kompenzaci diabetu před jejich nasazením.^(12, 13)

MODY1 vznikající na podkladě mutace v HNF-4alfa genu je celkově méně častá příčina dědičného diabetu než MODY3, ale má stejnou charakteristiku. Nenacházíme zde však snížení renálního prahu pro glukózu a věk při diagnóze může být vyšší.⁽⁸⁾ Zvláštností je tendence k novorozenecké makrosomii (přítomno u 56 % nositelů mutace), která může být provázena tranzitní novorozeneckou hypoglykémii (u 15 % nositelů mutace). HNF-4alfa mutace mají být vyšetřovány u pacientů splňujících kritéria pro MODY3, avšak bez nalezené mutace v HNF-1alfa genu.⁽³⁾ Pacienti jsou také většinou dobře citliví k léčbě sulfonylureou.⁽⁸⁾

MODY5: renální cysty a diabetes

MODY5 je způsoben mutací v HNF-1beta genu. Diabetes se většinou nevyskytuje samostatně,⁽¹⁴⁾ ale jeho manifestaci předchází onemocnění urogenitálního traktu. Porucha vývoje ledvin, zvláště renální cysty a renální dysplazie, jsou přítomny u všech pacientů⁽¹⁵⁾ a mohou být diagnostikovány již v děloze. Další projevy poskytující se u dětí mohou zahrnovat poruchy vývoje dělohy a genitálu, hyperurikémie, dnu a abnormální jaterní testy.⁽¹⁴⁾ Pacienti s MODY5 na rozdíl od pacientů s MODY3 nereagují na léčbu deriváty sulfonylurey, a proto většinou vyžadují léčbu inzulinem.⁽¹⁵⁾ Pankreas je menší, je redukována endokrinní i exokrinní tkáň a většina pacientů má subklinickou nedostatečnost exokrinního pankreatu, která se většinou neléčí.

Odlišení diabetu transkripčních faktorů mezi ostatními formami diabetu je významné. Nositeli poruchy přináší informaci o vysokém riziku nepříznivého průběhu a o nutnosti dokonalé spolupráce při léčení. Z typu dědičnosti a z téměř stoprocentní penetrance vyplývá, že při

cíleném vyšetření prvostupňových příbuzných odhalíme stejnou poruchu u 50 % z nich. U nich umožní průkaz poruchy v presymptomatické fázi včasné zahájení terapie a snad snížení dlouhodobých rizik. Odhaduje se, že v České republice je diabetem transkripčních faktorů postiženo nejméně 5000 pacientů.⁽¹⁶⁾

Vzácné formy MODY

Malá část rodin s autosomálně dominantně dědičným non-inzulín dependentním diabetem má ostatní typy MODY. MODY4 způsobené mutací v genu pro IPF-1 (MODY4), které bylo poprvé popsáno u dítěte s novorozeneckým diabetem spojeným s genézí pankreatu, jehož oba rodiče mají MODY4.⁽¹⁷⁾ Osoby s MODY6 vznikajícím na podkladě mutací v genu pro NeuroD1 se manifestují většinou až kolem 30 let a mohou připomínat diabetiky 2. typu.⁽¹⁸⁾ Nově se jako MODY7 označuje diabetes spojený s mutací v genu pro karbonyl ester lipázu (CEL).⁽¹⁹⁾ Tito pacienti mají spolu s diabetem také poruchu zevně sekretorické funkce pankreatu. Jako MODY8 byly popsány rodiny s diabetem a mutací v KLF11 genu.⁽²⁰⁾ Všechny tyto případy jsou však velmi vzácné a molekulárně genetické vyšetření patří k výběrovým vyšetřením prováděným většinou k výzkumným účelům.

Stanovení diagnózy MODY

Pacienti, u kterých je stanovena diagnóza monogenního diabetu, by měli zároveň mít projevy typické pro jeho specifické typy. Zatímco u T1DM a T2DM jednoznačný diagnostický test prakticky neexistuje, u monogenního diabetu je to jinak. Ve více než 80 % případů je možná genetická diagnóza testováním DNA. Molekulárně genetické vyšetření je k dispozici ve většině evropských zemí a USA, u nás jej poskytuje Laboratoř molekulární genetiky Pediatrické kliniky 2. LF UK a FN Motol (kontakt např. na www.LMG.cz). Tato vyšetření jsou sice drahá, ale mohou mít zásadní význam pro léčbu pacientů a rodinných příslušníků s dopadem na celoživotní léčbu. Proto je vhodné podezření na dědičný diabetes vždy konzultovat s laboratoři, která se jeho diagnostikou zabývá.

Další specifické typy monogenního diabetu a jejich léčba

Novorozenecký diabetes a diabetes diagnostikovaný v prvních 6 měsících života

Pacienti s diabetem manifestovaným

v prvních 6 měsících života mají většinou negativní autoprotilátky a protektivní HLA genotyp proti T1DM.⁽²¹⁾ Jako novorozenecký diabetes označujeme diabetes nejčastěji diagnostikovaný v prvních 3 měsících života, který je nutné iniciálně léčit inzulínem. Klinicky se rozděluje na dvě skupiny. **Tranzientní novorozenecký diabetes mellitus (TNDM)**, který sice vymizí během 12 týdnů a dále nevyžaduje žádnou léčbu, ale až v 50 % případů později v životě relabuje.⁽²²⁾ Oproti tomu **permanentní novorozenecký diabetes mellitus (PNDM)** vyžaduje kontinuální léčbu inzulínem od diagnózy trvale. Pro pacienty s oběma typy novorozeneckého diabetu je nyní dostupná diagnóza genetická. Většina pacientů s TNDM má abnormality imprintingu genů ZAC a HYAI na chromosomu 6q.⁽²²⁾ Nejčastějším důvodem vzniku PNDM jsou mutace v genu KCNJ11 kódujícím Kir6.2 podjednotku KATP kanálu β -buněk.⁽²³⁾ Oba případy (TNDM i PNDM) mohou vznikat také na podkladě mutací v ABCC8 genu kódujícím SUR1 podjednotku K_{ATP} kanálu β -buněk. Některé z nich mohou být léčeny deriváty sulfonylurey, které stimuluji endogenní sekreci inzulínu.⁽²³⁾ Jestliže mají oba rodiče MODY2, může novorozenecký diabetes vzniknout na podkladě homozygotní mutace nebo jako složení heterozygoti mutací v genu pro glukokinázu,⁽²⁾ vzácně pak jako ageneze pankreatu při homozygotním nosičství mutace v IPF-1 genu.⁽¹⁷⁾ V obou případech je nutná celoživotní léčba inzulínem.

TNDM na základě anomálií imprintingu na 6q24.

Anomálie imprintingu na 6q24 zahrnující geny ZAC a HYAI jsou hlavní příčinou novorozeneckého diabetu, který má charakter TNDM.⁽²²⁾ Nejčastější anomálie 6q24 jsou paternálně dědičné duplikatury nebo paternální uniparentální disomie, dále se mohou vyskytnout poruchy metylace.⁽²⁴⁾ Diabetes asociovaný s poruchou metylace se typicky objevuje během prvních týdnů a do 12 týdnů od manifestace mizí.⁽²²⁾ Přibližně v 50 % případů se diabetes znovu objeví později v pediatrickém věku.⁽²²⁾ K nepankreatickým projevům může patřit ve 23 % případů makroglosie.⁽²⁴⁾ Glykémie při manifestaci může být vysoká (mezi 12–57mmol/l), proto je iniciálně indikována léčba inzulínem, dávky však mohou rychle klesat. Díky riziku relapsu diabetu v průběhu dětství se doporučuje ponechat pacienty ve sledování.

Novorozenecký diabetes na podkladě mutací v KCNJ11 genu kódujícím Kir6.2 podjednotku KATP kanálu β -buněk

Mutace v KCNJ11 genu jsou druhou nejčastější příčinou diabetu diagnostikovaného v prvních 6 měsících života.^(23, 25) Pouze malá část (10 %) má tranzientní formu diabetu, která může později relabovat.⁽²³⁾ Většina pacientů má izolovaný PNDM, u 20 % se mohou objevit sdružené neurologické projevy. I když se jedná o heterozygotní mutace, v 90 % jsou to mutace spontánní u pacientů s negativní rodinnou anamnézou. 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.⁽²³⁾ 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.⁽²⁵⁾ Pacienti s mutací v genu KCNJ11 mají všichni klinické projevy inzulínové deficeience. Ve 30 % případů se objeví ketoacidóza, většina pacientů nemá detekovatelný C-peptid a jsou primárně léčeni inzulínem.⁽²⁵⁾ I přesto mohou být tito pacienti úspěšně léčeni PAD (deriváty sulfonylurey) a na této léčbě mohou být lépe kompenzováni 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.⁽²⁵⁾ Časem může dávka u některých pacientů klesat při zachování skvělé glykemické kontroly.

Wolcottův-Rallisonův syndrom

Wolcottův–Rallisonův syndrom je vzácné autosomálně recesivní onemocnění charakterizované časně vznikajícím diabetem, epifyzální dysplazií, poruchou ledvinných funkcí, akutním jaterním selháním a opožděním PMV.⁽²⁶⁾ Je asociováno s mutací v genu EIF2AK3. Diabetes většinou vzniká v kojeneckém věku, ale může se objevit i později. Je spojen se ztrátou β -buněk vedoucí k inzulínové deficienci bez autoimunitních projevů. Je léčen inzulínem.

Monogenně podmíněný autoimunitní diabetes mellitus

APECED (autoimunitní polyendokrino-patie, kandidóza, ektodermální dystrofie) dříve nazývaný také jako APS-1 (autoi-

munitní polyglandulární syndrom 1. typu) nebo Blizzardův či Whitakerův syndrom je vzácné autosomálně recesivní onemocnění s incidencí přibližně 1 : 100 000. Je charakterizováno autoimunitní destrukcí endokrinních žláz, zprostředkovanou T-buňkami, a současným postižením některých neendokrinních orgánů.⁽²⁷⁾ První příznaky se objevují u batolat či předškolních dětí, u 2–23 % pacientů je později diagnostikován také diabetes mellitus 1. typu. U 50 % pacientů je pozitivní nálezu auto-protilátek proti strukturám β -buněk, snížené hladiny C-peptidu a nižší první fáze inzulínové sekrece po stimulaci i. v. glukózou, což ukazuje na subklinické postižení β -buněk. Příčinou APECED je defekt v genu AIRE (AutoImmune REgulator), jehož produkt AIRE protein je transkripční faktor nezbytný k „přečtení“ molekulární sekvence všech potenciálních autoantigenů v thymu během vývoje imunitního systému.

IPEX syndrom: imunodysregulace, polyendokrinopatie, enteropatie, X vázaná. Je vzácné autoimunitní onemocnění, které postihuje pouze chlapce (X-vázaná dědičnost). Syndrom se projevuje dramaticky již u novorozenců a malých kojenců jako novorozenecký diabetes, tyreoiditida, průjmy, ekzémy, rekurentní těžké infekce, hemoragická diatéza a hemolytická anémie. Typická je trvalá aktivace CD4+ T-lymfocytů, které se chovají auto-agresivně. Příčinou IPEX syndromu je defekt genu FOXP3, jehož produkt scurfin působí jako transkripční represor.⁽²⁸⁾

Genetické syndromy asociované s diabetem

Jestliže se u dítěte objeví diabetes asociovaný s postižením jiného systému, může se jednat o možnost tzv. monogenních syndromů. Nejčastější genetické syndromy spojené s diabetem jsou následující.

Wolframův syndrom: diabetes insipidus, diabetes mellitus, atrofie optiku a hluchota. Wolframův syndrom je autosomálně recesivní syndrom, kde je diabetes asociovaný s progresivní atrofií optiku diagnostikovanou do 16 let života.⁽²⁹⁾ Současně se může objevit bilaterální senzomotorická hluchota, diabetes insipidus, dilatace kalichopánvičkového systému ledvin a trunkální ataxie nebo různě proměnlivé neurologické projevy. Plný klinický obraz syndromu má 75 % pacientů se stoupající prevalencí s věkem. Neurologické projevy mohou být variabilní v rámci rodiny. Medián věku úmrtí pacientů s Wolframovým syndromem je 30 let.⁽²⁹⁾

Mutace v genu WFS1 je přítomna u 90 % pacientů s klinickými projevy syndromu.⁽²⁹⁾ Diabetes je neautoimunitní s negativními auto-protilátky a s projevy inzulínové defice. K manifestaci diabetu dochází v průměru do 6 let života⁽²⁹⁾ a pacienti vyžadují od diagnózy léčbu inzulínem.

Rogersův syndrom: thiamine-responzivní megaloblastická anémie.

Thiamine-responzivní megaloblastická anémie je vzácný, recesivně dědičný syndrom zahrnující časně vznikající megaloblastickou anémii (s odpovědí na thiamin), diabetes a senzineuronální hluchotu. Je způsoben mutací v genu SLC19A2.⁽³⁰⁾ Diabetes je inzulín dependentní, u některých pacientů částečně reaguje na thiamin, všichni však dlouhodobě vyžadují léčbu inzulínem.⁽³⁰⁾ Hluchota na léčbu thiaminem nereaguje.

Mitochondriální diabetes

Maternální přenos mutací a delecí mitochondriální DNA může vést k maternálně dědičnému diabetu, který se manifestuje většinou v dospělosti. Diabetes je nejčastěji spojován s mutací 3243 (A–G) v mitochondriální tRNA [leu (UUR)].⁽³¹⁾ Stejná mutace je spojována s mitochondriální myopatií, encefalopatií, laktátovou acidózou a iktu podobným syndromem. V rámci jedné rodiny se vyskytuje pestrý obraz. Mitochondriální diabetes je většinou asociovaný se senzineuronální hluchotou a malou postavou. Diabetes je charakterizován progresivním neautoimunitním selháním β -buněk a většinou vyžaduje léčbu inzulínem.

Syndrom inzulínové rezistence: typ A inzulínové rezistence, leprechaunismus, Rabsonův-Mendenhallův syndrom a lipodystrofie.

Hlavním projevem všech syndromů inzulínové rezistence je acantosis nigricans, vysoká hladina androgenů a výrazně zvýšená koncentrace inzulínu při nepřítomnosti obezity.⁽³²⁾ Čím těžší je inzulínová rezistence a čím dříve vzniká, tím pravděpodobnější je rozvoj diabetu.⁽³²⁾ Léčba těžké inzulínové rezistence je velmi obtížná. Většina pacientů s diabetem má špatnou kompenzaci a často se objevují chronické komplikace diabetu.⁽³²⁾ Léčebné přístupy zahrnují inzulínové senzitivizéry, metformin a glitazony, ale jejich účinek je vzhledem k těžké inzulínové rezistenci omezený. Inzulín zůstává lékem volby, potřebná dávka inzulínu je velmi vysoká – až 500 U na den.⁽³²⁾

Kdy pomýšlet na monogenní diabetes?

Většina pacientů s geneticky prokázá-

ným monogenním diabetem je iniciálně nesprávně diagnostikována jako diabetes mellitus 1. typu nebo 2. typu. Přítomná správná diagnóza monogenního diabetu je důležitá pro možnost předpovědět klinický průběh diabetu u pacienta, vysvětlit související klinické projevy a zvolit nejvhodnější léčbu. Navíc stanovení diagnózy umožní správné genetické poradenství pro další rodinné příslušníky s možností korigovat jejich diagnózu a léčbu.

Klinické projevy monogenního diabetu lze shrnout takto:

1. novorozenecký diabetes a diabetes diagnostikovaný během prvních 6 měsíců života,
2. diabetes vyskytující se v rodině nejlépe u jednoho nebo obou rodičů,
3. mírná (5,5–8,5 mmol/l) hyperglykémie nalačno u mladých lidí,
4. diabetes spojený s extrapankreatickými projevy.

Molekulárně genetické vyšetření při podezření na monogenní diabetes je možné provést na základě klinického podezření v **Laboratoři molekulární genetiky** Pediatrické kliniky 2. LF UK UK a FN Motol (www.LMG.cz).

Výzkum pacientů s MODY je možný díky podpoře norského grantu CZ0100, Výzkumného záměru MSM 0021620814 a grantu GAUK 7544/2007.

Literatura

1. HATTERSLEY, AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med*, 1998, 15, p. 15–24.
2. 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.
3. ELLARD, S., BELLANNÉ-CHANTELLOT, C., HATTERSLEY, AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*, 2008, 51, p. 546–553.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. FEIGERLOVÁ, E., PRUHOVA, S., DITTERTOVA, L., et al. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 2006, 165, p. 446–452.
8. PEARSON, E., PRUHOVA, S., TACK, C., et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4 alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia*, 2005, 48, p. 878–885.

9. MOLLER, AM., DALGAARD, LT., POCIOT, F., et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Caucasian families originally classified as having Type I diabetes. *Diabetologia*, 1998, 41, p. 1528–1531.
10. ISOMAA, B., HENRICSSON, M., LEHTO, M., et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY 3 diabetes. *Diabetologia*, 1998, 41, p. 467–473.
11. LEHTO, M., TUOMI, T., MAHTANI, M., et al. Characterization of the MODY 3 phenotype. *J Clin Invest*, 1997, 99, p. 582–591.
12. PEARSON, E., STARKEY, B., POWELL, R., et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*, 2003, 362, p. 1275–1281.
13. 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, 29, p.189–194.
14. BINGHAM, C., HATTERSLEY, AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1[beta]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19, p. 2703–2708.
15. PEARSON, E., BADMAN, MK., LOCKWOOD, CR., et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care*, 2004, 27, p. 1102–1107.
16. PRŮHOVÁ, Š., EK, J., LEBL, J., et al. Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4alfa, GCK and HNF-1alfa. *Diabetologia*, 2003, 46, p. 291–295.
17. STOFFERS, DA., FERRER, J., CLARKE, WL., HABENER, JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IFF1. *Nat Genet*, 1997, 17, p. 138–139.
18. GONSORČÍKOVÁ L, PRŮHOVÁ S, CINEK O et al. Autosomal inheritance of diabetes in two families characterized by obesity and a novel H241Q mutation in NEUROD1. *Pediatr Diabetes*, 2008, 9, p. 367–372.
19. RAEDER, H., JOHANSSON, S., HOLM, PI., et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet*, 2006, 38, p. 54–62.
20. NEVE, B., FERNANDEZ-ZAPICO, ME., ASHKENAZI-KATALAN, V., et al. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proc Nat Acad Sci*, 2005, 102, p. 4807–4812.
21. IAFUSCO, D., STAZI, MA., COTICHINI, R., et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia*, 2002, 45, p. 798–804.
22. TEMPLE, IK., GARDNER, RJ., MACKAY, DJ., et al. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes*, 2000, 49, p.1359–1366.
23. GLOYN, AL., PEARSON, 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.
24. GARDNER, RJ., MACKAY, DJ., MUNGALL, AJ., et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet*, 2000, 9, p. 589–596.
25. 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.
26. SENEV, V., VATTEM, KM., DELEPINE, M., et al. Wolcott-Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes*, 2004, 53, p. 1876–1883.
27. ČIHÁKOVÁ, D., TRBUŠAK, K., HEINO, M., et al. Novel AIRE mutations and P450 cytochrome autoantibodies in Central and Eastern European patients with APECED. *Hum Mutat*, 2001, 18, p. 225–232.
28. RAMSDELL, F., ZIEGLER, SF. Transcription factors and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*, 2003, 15, p. 718–724.
29. BARRETT, TG., BUNDEY, SE., MacLEOD, AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet*, 1995, 346, p.1458–1463.
30. LABAY, V., RAZ, T., BARON, D., et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*, 1999, 22, p. 300–304.
31. Van den OUWELAND, JM., LEMKES, HH., RUITENBEEK, W., et al. Mutation in mitochondrial tRNA (Leu) (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*, 1992, 1, p. 368–371.
32. MUSSO, C., COCHRAN, E., MORAN, SA., et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)*, 2004, 83, p. 209–222.

e-mail: pruhova@seznam.cz