

Genetické vyšetřování neonatálního diabetu praktické informace pro lékaře

Tento dokument si můžete v aktuální verzi stáhnout na

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

Nepřesnosti, překlepy nebo návrhy na vylepšení prosím oznamte na ondrej.cinek@Lfmotol.cuni.cz

Koho k vyšetření neonatálního diabetu indikovat:

Ke genetickému vyšetření jsou indikováni všichni pacienti, u nichž vznikl diabetes v prvních šesti měsících života, bez ohledu na to, jak jsou staří nyní.

Jak odebírat:

Prosíme Vás o to, abyste nám **v jedné** zásilce odeslali:

1) vyplněný dotazník (žádanku)

2) odebrané vzorky

- dvě běžné odběrové zkumavky s **EDTA** označené jménem i rodným číslem.
- množství krve: 2x min. 5 ml, či u kojenců a batolat 2x 1ml, u novorozenců 1x min. 0,2 ml.
- používejte pouze plastové zkumavky (vydrží bez úhony zamražení).
- krev pořádně promíchejte obrácením zkumavky po dobu min. 10 sekund.
- Zabalte zkumavky tak, aby krev nemohla ohrozit personál pošty infekcí: nejméně dvě vrstvy obalu uvnitř s buničinou nebo savým papírovým ručníkem tak, aby při netěsnosti nebo rozbití zkumavky absorboval veškerou krev.
- Poslat ihned; nejlepší je to v pondělí nebo úterý. Pokud nelze hned poslat, je možné krev skladovat v lednici při cca 4-8°C. V lednici vydrží jen cca týden.

3) Podepsané informované souhlasy

- pacient podepíše informovaný souhlas s odběrem a pak dokument přiložte do zásilky pro nás.
- další výtisk poučení a souhlasu prosím nechte pacientovi

Vše odešlete na adresu:

Prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.
Pediatrická klinika FN Motol a 2. LF UK, V Úvalu 84, Praha 5-Motol, 150 06

Děkují a srdečně zdraví,

MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.
pruhova@seznam.cz

Prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.
Jan.Lubl@Lfmotol.cuni.cz

Doc. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.
Zdenek.Sumnik@lfmotol.cuni.cz

MUDr. Ondřej Cinek, Ph.D.
Ondrej.Cinek@Lfmotol.cuni.cz

Mgr. Petra Dušátková
petra.dusatkova@Lfmotol.cuni.cz

Přímý telefon do laboratoře: 224 432 026

NEONATÁLNÍ DIABETES: dotazník / průvodka – odešlete se vzorky

Proband

Jm. a příjmení:	_____
Rodné číslo:	_____
Adresa domů:	_____ _____
Telefon:	_____

Odesílající lékař

Otiskněte razítko nebo napište kontakt + tel.
E-mail:
Datum, podpis:

Má proband ?

NE, ANO, ? diabetes s manifestací do půl roku věku

Zaškrtněte, co platí:

NE, ANO, ? pacient má diabetes i nyní

NE, ANO, ? rodiče jsou příbuzní

NE, ANO, ? pacient je negativní na autoprotilátky: které _____

NE, ANO, ? známe pacientovo HLA -DQ: vypište genotyp _____

Perinatální anamnéza:

Dítě narozeno rodičům nepříbuzným, příbuzným, jak: _____, není známo

Patří dítě k některé z etnických minorit? NE, ANO, komentář: _____

Pořadí narození této matce : _____. Předchozí aborty ? _____

Datum narození probanda: _____, narozen v _____ týdnu těhotenství.

Porodní hmotnost _____, délka _____.

Porod sekcí ano, ne, ?. Zvláštnosti poporodní adaptace _____.

Diagnóza diabetu:

Věk nebo datum diagnózy diabetu: _____

Jak k diagnóze došlo ? _____

Glykémie při diagnóze _____ mmol/l. Celkový stav _____.

C peptid, pokud možno párovaný s glykemií : _____ pmol/l za glykémie _____ mmol/l, kdy _____

Terapie po diagnóze (uv. dávku inzulínu na kg a den) _____

Pozdější terapie: _____

Byla remise? ne, ano, věk _____, byl poté relaps? ne, ano, věk relapsu _____

Další zdravotní problémy probanda:

svalová slabost	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
vývojové opoždění	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
epilepsie	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
makroglosie	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
umbilikální hernie	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
renální cysty	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
skeletální abnormality	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
abnormální jaterní testy	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
megaloblastická anémie	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
gastrointestinální abnormality	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
pankreatická hypoplázie	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
dysfunkce štítné žlázy	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
další, zde neuvedené	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO:

Diabetes v rodině:

diabetický otec NE, ANO: věk diagnózy, léčba: _____

diabetická matka NE, ANO: věk diagnózy, léčba: _____

diabetičtí sourozenci NE, ANO: věk diagnózy, léčba: _____

další členové rodiny s diabetem, prosím specifikujte: _____

Prosím, uveďte, na co jsme zapomněli, na co se formulář neptá:

Informace pro pacienta nebo jiné osoby vyšetřované na výskyt monogenního diabetu

Vážená paní, vážený pane,
vážení rodiče, milá slečno, milý pane,

před vyšetřením si, prosíme, přečtěte pozorně následující informace, které Vám mají pomoci se orientovat v problematice geneticky podmíněných typů diabetu.

Diabetes je různorodý

Diabetes mellitus (cukrovka) je onemocnění, které mimo dvou hlavních typů (diabetes 1. a 2. typu) zahrnuje i některé vzácnější podtypy. Jsou jimi zejména tzv. MODY diabetes a permanentní novorozenecký diabetes. Oba patří do skupiny monogenního diabetu, diabetu způsobovaného mutací (defektem, poruchou, změnou) jednoho genu. U velké části pacientů je možné tuto genetickou poruchu najít a charakterizovat.

Význam znalosti genetické poruchy (mutace), která způsobila diabetes

Praktický význam znalosti genové poruchy způsobující MODY či novorozenecký diabetes je trojí:

- Taková znalost umožní poměrně jednoduchým vyšetřením zjistit další nositele mutace (genetické poruchy) v rodině. Někdo z nich může mít také diabetes, aniž o tom ví, jiný může být diabetem ohrožen v budoucnu. Jakýkoli neléčený diabetes může znamenat nebezpečí, protože může nepozorovaně způsobit těžké komplikace.
- U některých pacientů se MODY diabetes nebo permanentní novorozenecký diabetes schovává za diagnózu diabetu 1. typu a je léčen injekčním inzulínem. Některé podtypy MODY diabetu jsou však mnohem efektivněji léčitelné tabletami derivátů sulfonylurey, běžnými léky používanými zejména k léčbě diabetu 2. typu. U četných pacientů s MODY je tak možno snížit až vysadit dávky inzulínu. K tomu, aby se dali identifikovat pacienti, u nichž bude taková změna léčby možná, je však třeba genetického vyšetření.
- Jiní pacienti s MODY diabetem mají mutaci v genu pro glukokinázu. Taková mutace zpravidla zvyšuje glykémii jen mírně a pacienta neohrožuje. Lze zvažovat úplné vysazení léčby. Je logické, že k tak závažnému kroku je třeba jasný důvod v podobě genetického vyšetření.

Postup vyšetřování a potenciální prospěch z vyšetření pro pacienta a jeho rodinu

Váš ošetřující diabetolog se podle charakteru Vašeho onemocnění domnívá, že by se u Vás mohlo jednat o diabetes typu MODY nebo o permanentní novorozenecký diabetes. Indikoval proto u Vás genetické vyšetření. Vyšetření proběhne ze vzorku žilní krve nebo ze vzorku slin odebraných do speciální nádoby. Ze vzorku získáme DNA, která je nositelem genetické informace. Tuto DNA uschováme na dobu neurčitou. Z DNA budeme testovat, zda se ve Vašich genech vyskytují mutace, o nichž se ví, že způsobují monogenní diabetes.

- Pokud mutaci nalezneme, nejprve uvědomíme lékaře, který genetické vyšetření indikoval. Budete pozváni Vaším lékařem nebo námi do ambulance, kde Vám bude objasněn charakter nálezu a navrženy další možné kroky. Je velmi pravděpodobné, že bude třeba vyšetřit další členy rodiny, abychom věděli, kdo mutaci nese:
 - Členové rodiny s diabetem a nalezenou mutací budou poučeni o tom, zda u nich má naději na úspěch pokus o změnu léčby - ne všechny mutace jsou vhodné k takové změně a jen u mála mutací je možné léčbu zcela vysadit.
 - Další členové rodiny, kteří mají mutaci, nemusejí o svém diabetu vědět: proto budou testováni na přítomnost diabetu a budou poučeni, že obdobné testy je vhodné podstupovat v pravidelných intervalech. Nediagnostikovaný a neléčený diabetes je nebezpečný.
 - Členové rodiny bez diabetu a bez mutace budou informováni o výsledku vyšetření.
 - Konečně, není vyloučeno, že u některých členů rodiny bude přítomen diabetes jiného původu (např. 2. typu), aniž by měli mutaci. Tito členové rodiny budou poučeni v rámci genetického poradenství.

- U poměrně velké části pacientů nenalezneme žádnou mutaci v genech, o nichž se ví, že mohou způsobovat diabetes typu MODY nebo permanentní novorozenecký diabetes. Je tomu tak zejména proto, že ne všechny takové geny jsou dosud známy. Pro takovéto pacienty je důležité, že jejich DNA bude uschována v laboratoři pro další vyšetřování. Kdykoli se objeví další gen s předpokládaným nebo potvrzeným vlivem na vznik diabetu uvedených typů, budou tito pacienti testováni jako první. O tom, že jsme zatím nenašli mutaci v žádném známém genu, pacienty uvědomíme a pokud budou mít zájem, budeme je pravidelně informovat o pokroku v našem vyšetřování. Tento pokrok může být dosažen jen rozsáhlou mezinárodní spoluprací včetně výměny vzorků se zahraničními laboratořemi. Pokud budou vzorky odesílány do jiných laboratoří, bude se tak vždy dít pod anonymními kódy, takže nikomu nebude známy osobní údaje.

Změna nebo vysazení léčby u vybraných pacientů

Části pacientů se může týkat změna léčby (tabletami derivátů sulfonylurey), u další části pacientů může dokonce léčba být vysazena. Případná změna léčby by byla provedena buďto Vaším diabetologem podle standardizovaných postupů, jejichž protokoly mu poskytneme, nebo by byla provedena pod naším vedením. V současném písemnictví je k dispozici dostatek informací o tom, jak poznat pacienty, kteří mohou mít prospěch z takové změny léčby, jak tuto změnu provést a jak hodnotit její výsledek. Přítomnost mutace v určitém genu je sice podmínkou, ale není zárukou úspěšné změny léčby, zdůrazňujeme proto, že hodnocení vhodnosti změny léčby je na diabetologovi a jeho týmu.

Léčba deriváty sulfonylurey má některé nežádoucí účinky, v první řadě jsou to možné hypoglykémie, kterým lze předcházet častým měřeními glykemií zejména na počátku léčby. Jiné nežádoucí účinky nejsou podstatné vzhledem k prospěchu ze změny léčby.

Rizika plynoucí z vyšetření

Neexistují žádná podstatná zdravotní rizika vyšetření, pouze nepodstatná rizika související s běžným odběrem krve v množství dvou zkumavek (modřina, bolest v místě vpichu, mdloby u citlivějších jedinců).

Rizikem může být, že v některých rodinách nalezneme informace, které Vy nebo členové vaší rodiny nevíte nebo byste si nepřáli vědět. V některých rodinách nemusí být biologický otec ten, kdo byl za otce pokládán, v jiných rodinách je potomek adoptován, aniž o tom ví. Nalezení netypického vzorce dědičnosti budeme konzultovat s Vaším ošetřujícím lékařem a Vám jej sdělíme pouze, pokud lékař spolehlivě ví, že skutečnost je v rodině již známa.

Kontakt na tým provádějící genetická vyšetření

Svoje dotazy prosím směřujte na následující členy týmu:

MUDr. Štěpánka **Průhová**, Ph.D.
pruhova@seznam.cz

MUDr. Ondřej **Cinek**, Ph.D.
Ondrej.Cinek@fnmotol.cz

Prof. MUDr. Jan **Lebl**, CSc.
Jan.Lebl@Lfmotol.cuni.cz

Mgr. Petra **Dušátková**
petra.dusatkova@Lfmotol.cuni.cz

Doc. MUDr. Zdeněk **Šumník**, Ph.D.
Zdenek.Sumnik@lfmotol.cuni.cz

Pediatrická klinika
Fakultní nemocnice v Motole a 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze
V Úvalu 84
150 06 Praha 5 - Motol

Telefon: 224 432 026, 224 432 028
Fax: 224 432 020

Souhlas pacienta nebo jiné osoby vyšetřované na výskyt monogenního diabetu

Níže stvrzuji svým podpisem, že

- jsem byl lékařem poučen o charakteru vyšetření, byly mi poskytnuty potřebné informace a měl jsem možnost pokládat otázky
- souhlasím s tím, že mně / mému dítěti bude odebrán vzorek krve či slin, ze kterého bude získána DNA. Ta bude poté skladována na dobu neurčitou a zkoumána s cílem odhalit genetický podklad diabetu u mne nebo v mé rodině.
- souhlasím s tím, že poskytnu informace o svém zdravotním stavu a stavu svých rodinných příslušníků.
- souhlasím s transportem své DNA (bez osobních informací) do laboratoří, které pracují na obdobných genetických testech a které pomohou s odhalením genetické podstaty diabetu u mne nebo mé rodiny. Adresu laboratoří sdělíme na požádání.
- jsem si vědom, že informace o mně a mé rodině organizátoři projektu budou považovat za přísně důvěrné.
- jsem si vědom, že na mou žádost v průběhu projektu bude zničen vzorek krve nebo slin, který mi byl odebrán a vymazány veškeré osobní informace tak, aby nebylo dále dohledatelné, od koho DNA ze vzorku získaná pochází.
- jsem si vědom, že odmítnutí odběru vzorku nebo odmítnutí dalšího vyšetřování nebo změny léčby nebude mít vliv na běžnou diabetologickou péči, které se mi dostává.

Podepsán*: _____ (jméno a příjmení)

_____ (rodné číslo)

Podpis: _____

Datum: _____

Jako*: sám pacient nebo sám jeho rodinný příslušník

zákonný zástupce dítěte (doplňte):

_____ (jméno a příjmení)

_____ (rodné číslo)

*) Pokud se jedná o vyšetření pacienta pod patnáct let věku, musíme vyžadovat vždy souhlas zákonného zástupce.

Podpis lékaře, který informace poskytl: _____