

Monogénové formy diabetes mellitus (MODY a iné)

Oliver Rác

Definícia MODY – dokedy?

- Maturity-onset diabetes of the young (MODY) je heterogénna skupina autozómovo dominantne dedených chorôb charakterizovaných neketotickým diabetom so začiatkom vo veku mladšom ako 25 rokov u neobéznych jedincov.
- MODY môže byť následkom mutácie najmenej 8 rôznych génov a tvorí pravdepodobne až 1 - 5 % prípadov DM
- Tie isté gény sú exprimované v iných tkanivách a preto abnormality funkcie pečene, obličiek a exokrinného pankreasu môžu byť prítomné pri niektorých formách MODY
- Poznatky získané pri štúdiu MODY môžu byť prínosom pre pochopenie patogenézy T2DM

Definícia

- Maturity-onset diabetes of the young (MODY) je heterogénna skupina autozómovo dominantne dedených chorôb charakterizovaných neketotickým diabetom so začiatkom vo veku mladšom ako 25 rokov u neobéznych jedincov.
- Čo neznamená, že musí byť diagnostikovaná vo veku do 25 rokov!!!
- MODY môže byť následkom mutácie najmenej 8 rôznych génov a tvorí pravdepodobne až 1 - 5 % prípadov DM
- Dnes 8, zajtra ???
- Populačná prevalencia je 1/2000 – 1/400, t.j. jedna z najčastejších AD ochorení, podobne ako dedičné kardiomyopatie – aj tie sú AD
(Familiárna hypercholesterolémia: 1/500)

Výskyt a priebeh MODY a iných zriedkavých foriem DM

- MODY 3 20 – 75 % ŤAŽKÝ
- MODY 2 10 – 65 % LAHKÝ
- MODY 1 cca 5 % ŤAŽKÝ
- OSTATNÉ ZRIEDKAVÉ

- MITOCHONDRIÁLNY DM ZRIEDKAVÝ
- NEONATÁLNY DM (transient a permanent) EXTRÉMNE ZRIEDKAVÉ

Type	Gene	Features of heterozygous state	treatment	Features of homozygous state
1	HNF 4 α	Diabetes, microvascular complications, lipoprotein abnormalities	oral agents or insulin	
2	glucokinase	IFG, IGT, mild diabetes, mostly without complications	diet and exercise	permanent neonatal diab.
3	HNF 1 α	Diabetes, renal glycosuria, sensitivity to sulfonylureas	oral agents or insulin	
4	IPF 1	diabetes	oral agents or insulin	pancreatic agenesis with neonatal diabetes
5	HNF 1 β	diabetes, renal cysts with kidney dysfunction	insulin	
6	Beta 2	diabetes	insulin	

MODY

1. Hepatocytový nukleárny faktor 4A
2. Glukokináza
3. Hepatocytový nukleárny faktor 1A
4. Inzulínový promótorový faktor
5. Hepatocytový nukleárny faktor 1B
6. Neurogénny diferenciačný proteín
7. Transkripčný faktor Islet-1

MODY GÉNY

- | | |
|-------------------------------------|-------------|
| 1. Hepatocytový nukleárny faktor 4A | 20q12-13.1 |
| 2. Glukokináza | 7p15-13 |
| 3. Hepatocytový nukleárny faktor 1A | 12q24.1 |
| 4. Inzulínový promótorový faktor | 13q12.1 |
| 5. Hepatocytový nukleárny faktor 1B | 17cen-q21.3 |
| 6. Neurogénny diferenciačný proteín | 2q32 |
| 7. Transkripčný faktor Islet-1 | |

GLUKOKINÁZA A MODY 2 GLUKOKINÁZOVÝ DIABETES

- Glukokináza je glukózový senzor B buniek
- Našartuje glykolýzu, a vedie k tvorbe energie. Od toho závisí aj tvorba a sekrécia inzulínu.
- (*Glukokináza v pečeni reguluje syntézu glykogénu*)
- Viac ako 195 známych mutácií v géne, rôzne následky pre aktivitu/stabilitu enzýmu (ako Hb)
- Aj aktivačná mutácia s hypoglykémiou

HETEROZYGOTI A HOMOZYGOTI S MUTÁCIAMI GK GÉNU

- Sekrécia inzulínu nie je porušená, len sa začne pri vyššej koncentrácii glukózy ako u zdravých
- Mierna hyperglykémia u detí a mladých žien („dedičný gestačný diabetes“)
- Autozómovo dominantná dedičnosť – vyšetriť príbuzných, a detí!
- Bez progresie a komplikácií, stačí diéta a telesná aktivita
- Homozygoti – permanent neonatal diabetes (cca 1/25 000 000)

MODY 2 A GRAVIDITA

- Možnosť záchytu – screening gestačného diabetes mellitus
- Hyperglykémia matky = veľký plod
(fetálna hypersekrécia inzulínu)
- Intrauterinná podvýživa = malý plod
(a neskoršie zvýšené riziko T2DM)

MODY 2 A GRAVIDITA

- Hyperglykémia matky = veľký plod
(fetálna hypersekrécia inzulínu)
- Intrauterinná podvýživa = malý plod
(a neskoršie zvýšené riziko T2DM)

MATKA MODY 2, PLOD NIE ?

MATKA MODY 2, PLOD MODY 2 ?

MATKA ZDRAVÁ, PLOD MODY 2 ?

MODY 2 A GRAVIDITA

- Hyperglykémia matky = veľký plod
(fetálna hypersekrécia inzulínu)
- Intrauterinná podvýživa = malý plod
(a neskoršie zvýšené riziko T2DM)

MATKA MODY 2, PLOD NIE MAKROSOMIA

MATKA MODY 2, PLOD MODY 2 NORMA

MATKA ZDRAVÁ, PLOD MODY 2 HYPOTROFIA

MODY 1,3,5

DIABETES TRANSKRIPČNÝCH FAKTOROV

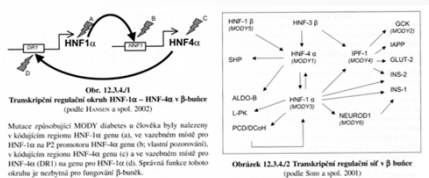
- Gény transkripčných faktorov pre embryonálny vývoj (nie len) ostrovčekov
- MODY 3 je najčastejšia forma (120 mutácií v géne) MODY 1 a 5 sú veľmi zriedkavé
- Na začiatku života normoglykémia, cca do veku 10 r.
- Potom progresívna choroba, niektorí potrebujú inzulín, ale väčšinou dobre kompenzovaní sulfanylureovými preparátmi

MODY 1,3,5

DIABETES TRANSKRIPČNÝCH FAKTOROV

- Gény transkripčných faktorov pre embryonálny vývoj (nie len) ostrovčekov
- Komplikácie možné – podľa kompenzácie
- MODY 1 mierne znížený HDL, APOA1 a 2
- MODY 5 tiež renálne cysty a abnormality ženského genitálu
- Na Slovensku screening (ÚEE BA) z 30 podozrivých rodín 6 MODY 3, jedna nová mutácia

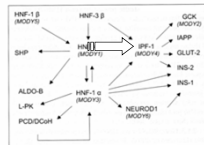
HNF a transkripčná regulačná sieť v B bunke



Nesmierne zložitá sieť, funguje aj pri polovičnom vypadnutí jedného z nich – ale nie je to bezchybná funkcia

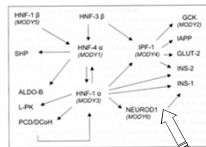
MODY 4 (transkripčný)

- Zriedkavý, gén pre IPF-1, transkripčný faktor rozvoja ostrovčiek a expresie génov pre inzulín a somatostatín
- Objavený po vyšetrení príbuzných prípadu novorodenca s agenézou pankreasu (homozygot)



MODY 6, 7, 8

- 6 – Transkripčný faktor Beta 2, mutácia opísaná v 2 rodinách
 - K.O. myš: Redukcia počtu B buniek a perinatálny diabetes



- 7 – V jednej rodine, SNP
- 8 – spoločná porucha exo- a endokrinnnej časti, SNP v nekódujúcej časti

Mitochondriový diabetes

- DIDMOAD alebo Wolframov syndróm (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, sensorineural defects)
 - Rôzne delécie mtDNA alebo mutácie ch. 4 gén WFS1 a 2 nDNA. Diabetes a iné spt. od detstva
- MIDD (Maternally inherited diabetes and deafness)
 - Manifestácia vo veku 35 – 40 rokov
 - Až 1 – 2 % prípadov diabetes mellitus (!)
 - Bodová mutácia alebo delécia mtDNA pre tRNA Leu. Tá istá mutácia môže robiť MELAS. Príznaky závisia od percenta chybných molekúl tRNA v jednotlivých tkanivách
- Skoro 20 rôznych mutácií (väčšinou tRNA) asociovaných s diabetes mellitus

MODY is dead – Murphy 2008
4 podtypy monogénových foriem diabetes mellitus (beta-cell)

- Diabetes diagnostikovaný pred 6. mesiacom života
 - TNDM (6q24, imprinting) - prechodný
 - PNDM (KCNJ11 or ABCC8 – sulfonylurea treatment) - trvalý
- Familiárna mierne zvýšená hyperglykémia na lačno (MODY 2)
 - GCK mutácie, heterozygoti, homozygoti PNDM
- Familiárny diabetes, nástup v mladom veku (MODY 3,1 a iné)
 - Liečba sulfanylureovými preparátmi
- Diabetes s extrapancreatickými prejavmi (MODY 5, mitochondriový diabetes – MIDD, DIDMOAD)

Murphy et al, 2008
MODY is dead

- Nie je to T1DM
 - 2 – 3 generáčna rodinná anamnéza
 - Nie sú známky autoimunity
 - Merateľný C-peptid pomerne dlho
- Nie je to T2DM
 - Bez obezity a inzulínovej rezistencie
 - Normálne lipidy

Keď je dead, prečo nie je?

- Očakávaná zmena klasifikácie a terminológie mešká
- Precision medicine 2017
- Screening na neonatálny diabetes a na mutácie typu MODY???
- Môže mať jeden človek 2 cukrovky???

Použitá literatúra

- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS: Molecular mechanisms and clinical pathology of maturity-onset diabetes of the young. *New England J Med* 345, 2001, 971-980
- Šolcová D, Tkáč I: Mody – Maturity Onset Diabetes of the Young. *Diabetes a obezita* 3, 2003, č. 6, s. 25 - 34
- Pruhová Š, Lebl J: Mody („Maturity Onset Diabetes of the Young“) in: Kreze A a spol. (Eds): *Všeobecná a klinická endokrinológia*. Academic Electronic Press s.r.o., Bratislava, 2004, s. 614 – 619
- Gašperíková D, Šeböková E, Klimeš I: Mitochondriálna DNA a diabetes. in: Kreze A a spol. (Eds): *Všeobecná a klinická endokrinológia*. Academic Electronic Press s.r.o., Bratislava, 2004, s. 620 – 623
- Martinka E: Genetika diabetes mellitus. In: Sršeň Š, Sršeňová K: *Základy klinickej genetiky a jej molekulárna podstata*. Osveta Martin, 4. Vydanie, 2005, s. 271 – 273
- Schroner Z. a spol.: DNA diagnostika umožňuje potvrdiť klinické podozrenie na cukrovku typu MODY-3 a zmeniť liečbu inzulínom na deriváty sulfonylurey. *Kazuistiky v diabetológii* 4, 2006, š. 2, s. 4 – 9
- Prúhová Š, Lebl J: MODY – Maturity onset diabetes of the young. In: Pelikánová T (Ed): *Trendy soudobé diabetologie* 11, 2007, s. 29 - 53
