

DIABETES TYPU MODY

Knih vyšla za laskavé podpory společnosti:



Medtronic

MUDr. Jana Urbanová, Ph.D.
MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.
MUDr. Jan Brož

DIABETES TYPU MODY

DIAGNOSTIKA A LÉČBA U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ

Jak najít pacienta s MODY mezi dospělými nemocnými
s diabetem a jak jej léčit

AUTOŘI

- MUDr. Jana Urbanová, Ph.D., II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
- MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D., II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha; Mediscan (Euromedic), Praha
- MUDr. Jan Brož, Interní klinika 2. LF UK a FN Motol v Praze

RECENZENT

- Doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D., Pediatriká klinika 2. LF UK a FN Motol v Praze

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Jana Urbanová, Ludmila Brunerová, Jan Brož DIABETES TYPU MODY. Diagnostika a léčba u dospělých pacientů

© Jana Urbanová, Ludmila Brunerová, Jan Brož, 2019

© Maxdorf, 2019

Illustrations © Maxdorf, 2019

Cover layout © Maxdorf, 2019

Cover photo © iStockphoto.com / monsiti

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: PharmDr. Aleš Dvořák, Ing. Veronika Pátková

Ilustrace: Mgr. Tereza Janková, MUDr. Jan Hugo

Sazba: Mgr. Tereza Janková

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-627-6

OBSAH

ÚVOD	7
1 DEFINICE MODY	8
2 RACIONÁLNÍ DIAGNOSTIKA MODY	14
2.1 Jak rozpoznat pacienta s MODY?	14
2.2 Klinická diagnostika nejčastějších podtypů MODY	20
3 KOMPLIKACE V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE	43
3.1 Různá doba manifestace diabetu	44
3.2 Přítomnost obezity a metabolického syndromu, současná manifestace diabetu 2. typu	45
3.3 Pozitivita specifických ostrůvkových autoprotilátek a vznik DKA	45
3.4 Nepřítomnost rodinné anamnézy diabetu	45
4 ODHAD PRAVDĚPODOBNOСТИ DIAGNÓZY MODY	49
5 JAK POSTUPOVAT PŘI PODEZŘENÍ NA MODY	53
6 ZÁVĚR A SHRNUTÍ PRO PRAXI	54
PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK	56
MEDAILONKY AUTORŮ	57
REJSTŘÍK	61

ÚVOD

Pacienti s diabetem typu MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) byli ještě donedávna spíše opomíjenou skupinou diabetiků, rozptýlenou bez správné diagnózy mezi pacienty s běžnějšími typy diabetu. Až širší dostupnost genetického vyšetření a zjištění, že frekvence monogenního diabetu v populaci je významně vyšší než se původně předpokládalo, společně s odhalením některých specifíků jeho léčby, zvýšilo zájem o jeho správnou diagnostiku.

Avšak i přes rostoucí povědomí lékařů o MODY jako o samostatném a relativně častém podtypu diabetes mellitus, až 90 % pacientů s MODY zůstává stále neodhalených, a po dlouhou řadu let nesprávně zařazených a léčených nejčastěji pod diagnózou diabetu 1. či 2. typu. Ke správné klasifikaci dochází o mnoho let později (v průměru až o 13 let). Lze se však domnívat, že v řadě případů jedinci s MODY zůstanou skryti pod nálepkou jiného typu diabetu trvale. Přitom rozpoznání MODY představuje pro pacienty značný přínos, jelikož zásadně mění pohled na prognózu nemocného a především často umožňuje změnit dosavadní způsob vedení léčby diabetu. Navíc dává možnost predikce a včasného zachytu diabetu u potomků a dalších rodinných příslušníků.

Identifikovat jedince s MODY ovšem nemusí být snadné, jelikož klinický obraz MODY je variabilní a může se též prolínat s klinickým obrazem jiných typů diabetes mellitus.

Cílem této knihy je představit charakteristický klinický obraz a základní kritéria klinické diagnostiky nejčastějších podtypů MODY, která jsou klíčová pro rozhodnutí o provedení molekulárně genetického testování potvrzující diagnózu MODY. Současně upozorňujeme na možné komplikace v diferenciální diagnostice MODY a vyzdvihujeme nejpodstatnější znaky, které mohou lékaře na pacienty s MODY nejčastěji upozornit, a to jak v době první manifestace diabetu, tak i u pacientů s již letitou anamnézou diabetu. Charakteristiky ostatních, méně obvyklých či vzácných podtypů MODY jsou též shrnuty v této publikaci.

1 DEFINICE MODY

MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) patří do heterogenní skupiny monogenních typů diabetu zapříčiněných mutací v jednom z klíčových genů podílejících se prenatálně na vývoji a diferenciaci pankreatu anebo postnatálně na správném fungování a osudu β -buněk. Mutace v jednom z těchto genů podmiňuje vrozený defekt sekrece inzulínu β -buňkami, jenž vede k rozvoji diabetu. Doposud bylo objeveno 14 genů, jejichž mutace je příčinou vzniku MODY (tab. 1.1). K nejčastěji postiženým genům patří: gen kódující enzym glukokinázu (*GCK*) a geny transkripčních faktorů zvaných hepatocytární nukleární faktory (*HNF*) – především *HNF-1 α* (*HNF1A*), vzácněji *HNF-4 α* a *HNF-1 β* (*HNF4A* a *HNF1B*).

Epidemiologická data z řady zemí ukazují přibližně 1–5% podíl MODY mezi ostatními typy diabetes mellitus. Jeho prevalence však může být i vyšší, jelikož velké procento pacientů s MODY zůstává nediodagnostikováno a ukryto mezi pacienty s jinými typy diabetes mellitus. Odhaduje se, že MODY je zpočátku chybně klasifikován dokonce až v 90 % případů.

Nejčastějším typem MODY, se kterým se lze na území České republiky setkat, je *GCK*-MODY a *HNF1A*-MODY, naopak méně častou formou je *HNF4A*-MODY, ještě vzácnější je *HNF1B*-MODY (relativní četnosti se odhadují přibližně na 6:2:1:1). Další podtypy MODY se vyskytují velmi zřídka (tab. 1.1), některé z nich byly zachyceny pouze v několika málo rodinách.

Jednotlivé podtypy MODY mají svůj typický klinický průběh, známé riziko vzniku diabetických komplikací a jasně definované způsoby léčby. Právě **možnost poměrně přesného určení prognózy a cílené individualizace léčby pacientů s MODY** (tj. zejména možnost v řadě případů ukončit inzulínoterapii) představuje hlavní důvod, proč je rozpoznání MODY v klinické praxi tak důležité (obr. 1.1). V případě zcela benigního *GCK*-MODY je riziko diabetických komplikací minimální a žádná specifická antidiabetická léčba tudíž

■ **Tabulka 1.1** Typy MODY a geny asociované s MODY

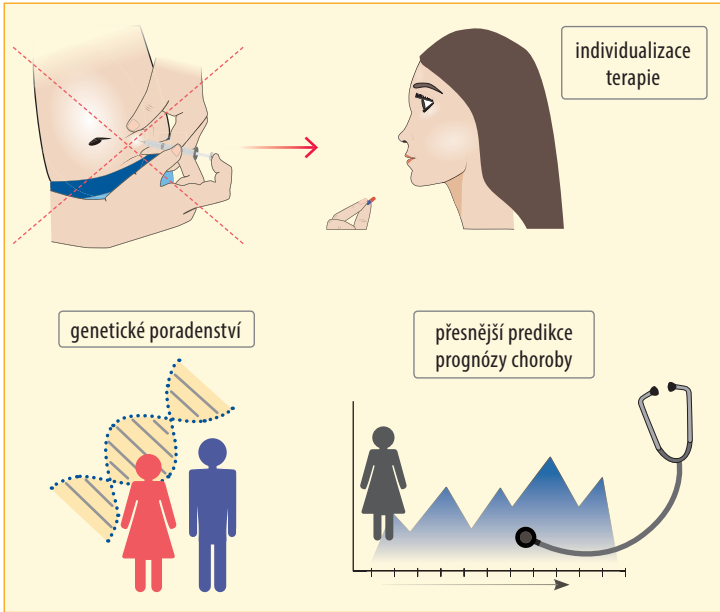
Typ MODY, kauzální gen	Kódovaný protein	Patofyziologické a klinické poznámky
Časté, dobře známé typy MODY, geny asociované s MODY		
<i>GCK</i>	enzym glukokináza	častý typ; zvýšená glykémie nalačno; výborná prognóza bez nutnosti léčby
<i>HNF1A</i>	transkripční faktor HNF-1 α	častý typ; snížená sekrece inzulínu; riziko mikrovaskulárních komplikací; terapeuticky citlivost na deriváty sulfonylurey
<i>HNF4A</i>	transkripční faktor HNF-4 α	relativně častý typ; snížená sekrece inzulínu; riziko mikrovaskulárních komplikací; terapeuticky citlivost na deriváty sulfonylurey
<i>HNF1B</i>	transkripční faktor HNF-1 β	relativně častý typ; snížená sekrece inzulínu; rozvoj diabetu spíše v pozdějším věku; současně přítomné urogenitální postižení (renální cysty, azoospermie, apod.) a hypomagnezemie; léčba inzulínem
<i>INS</i>	hormon inzulín	vzácný typ; heterozygotní mutace inzulínového genu; terapie dieta, perorální antidiabetika, inzulín
<i>ABCC8</i>	SUR1 podjednotka	vzácný typ; dysfunkce ATP-dependentního K ⁺ -kanálu; velmi heterogenní klinický obraz; MODY klinicky podobný <i>HNF1A</i> -/ <i>HNF4A</i> -MODY; terapeuticky citlivost na deriváty sulfonylurey
<i>KCNJ11</i>	Kir6.2 podjednotka	vzácný typ; dysfunkce ATP-dependentního K ⁺ -kanálu; velmi heterogenní klinický obraz; MODY klinicky podobný <i>HNF1A</i> -/ <i>HNF4A</i> -MODY; terapie dieta, citlivost na deriváty sulfonylurey, inzulín
Velmi vzácné typy, geny pravděpodobně asociované s MODY		
<i>PDX/IPF1</i>	transkripční faktor PDX/IPF1	snížená sekrece inzulínu, dysgeneze pankreatu; heterozygotní mutace nejspíše pouze zvyšují riziko diabetu 2. typu; u některých jedinců nadváha/obezita; terapeuticky dieta, perorální antidiabetika + inzulín
<i>NEUROD1</i>	transkripční faktor NEUROD1	abnormální vývoj a funkce pankreatických β -buněk; spíše varianta dědičného diabetu 2. typu; vznik diabetu v pozdějším věku než u <i>HNF1A</i> -/ <i>HNF4A</i> -MODY; častý výskyt nadváhy/obezity; terapie dieta, perorální antidiabetika, inzulín

■ **Tabulka 1.1** Typy MODY a geny asociované s MODY – pokračování

Typ MODY, kauzální gen	Kódovaný protein	Patofyziologické a klinické poznámky
<i>CEL</i>	enzym CEL	porušená endokrinní i exokrinní funkce pankreatu; terapeuticky perorální antidiabetika + inzulin
<i>RFX6</i>	transkripční faktor regulační faktor X6	vznik diabetu v pozdějším věku než u <i>HNF1A</i> -/ <i>HNF4A</i> - <i>MODY</i>
Dříve řazené mezi typy MODY, extrémně vzácné		
<i>KLF11</i>	tumor supresorový gen <i>KLF11</i>	snížená citlivost k inzulinu; fenotypicky odpovídá spíše diabetu 2. typu; terapeuticky perorální antidiabetika, inzulin
<i>PAX4</i>	transkripční faktor <i>PAX4</i>	ovlivnění apoptózy a proliferace pankreatických β -buněk; popsán výskyt ketoacidózy; terapie dieta, perorální antidiabetika, inzulin
<i>BLK</i>	enzym <i>BLK</i>	Heterozygotní mutace ovlivňující sekreci inzulinu; u některých jedinců nadváha/obezita; terapie dieta, perorální antidiabetika, inzulin

ABCC8 – gen kódující protein *SUR1* (ATP-binding cassette, subfamily C, member 8), *BLK* – B-lymfocytární kináza, *CEL* – karboxylester lipáza, *GCK* – glukokináza, *HNF* – hepatocytární nukleární faktor, *INS* – inzulin, *IPF1* – inzulinový promotorový faktor 1, *KCNJ11* – gen kódující protein Kir 6.2 (potassium channel, inwardly rectifying, subfamily J, member 11), *KLF11* – Krüppel-like factor, *NEUROD1* – neurogení diferenciální faktor 1, *PAX* – gen obsahující tzv. paired box (paired box gene), *PDX1* – pankreatický duodenální homeoboxový gen 1, *RFX6* – regulační faktor X6

Upraveno podle Urbanová J, Brunerová L, Brož J. Diagnostika MODY – stručný přehled pro klinickou praxi. Vnitř Lék. 2018;64(4):367–374.

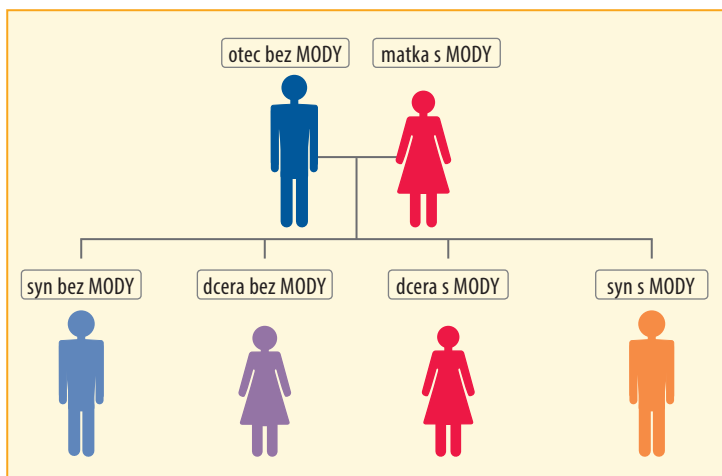


Obr. 1.1 Význam správného stanovení diagnózy MODY

není nutná. U nejčastějších typů MODY s mutovanými geny pro transkripční faktory (*HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY) je naopak riziko komplikací vysoké, zejména při špatné kompenzaci diabetu. Odhalení těchto typů MODY umožňuje nasazení derivátů sulfonylurey (SUR), jež jsou momentálně lékem první volby. U těchto pacientů jsou vysoce účinné a při zlepšení glykemické kompenzace výrazně snižují riziko komplikací.

MODY je v odborné literatuře tradičně charakterizován těmito základními znaky:

- **Autozomálně dominantním (AD) způsobem dědičnosti**, resp. **pozitivní rodinnou anamnézou diabetu** (obr. 1.2). Při AD přenosu je riziko vzniku diabetu u potomka nemocného 50%. Pro MODY je proto typický výskyt hyperglykemie, resp. diabetu alespoň ve dvou po sobě následujících generacích v linii jednoho z rodičů.
- **Časným nástupem diabetu, typicky před 25. rokem věku**, resp. rozvojem hyperglykemie v mladém věku, diagnostikované nejčastěji v období třetí dekády.



Obr. 1.2 Příklad autozomálně dominantní dědičnosti

- **Nezávislostí na** (subkutánním podávání) **inzulinu** (zejména v prvních letech od vzniku diabetu), resp. zachovalou sekrecí inzulínu, možností léčby perorálními antidiabetiky (PAD) anebo ponechání hyperglykemie bez jakékoliv terapie, bez následného rozvoje diabetické ketoacidózy (DKA).

Jednotlivé podtypy MODY se dále ve svém klinickém obraze vzájemně odlišují v závislosti na konkrétním, mutací postiženém genu.

SHRNUTÍ

- » MODY je onemocnění podmíněné poruchou jednoho z genů zodpovědných za vývoj pankreatu či za správnou funkci β -buněk.
- » MODY se přenáší z generace na generaci autozomálně dominantním způsobem.
- » Nejčastějším typem MODY je glukokinázový diabetes (GCK-MODY) a MODY transkripčního faktoru HNF-1 α (HNF1A-MODY).
- » Včasná diagnostika MODY umožňuje cílenou léčbu, v řadě případů vysazení inzulínoterapie.

LITERATURA

1. Brunerova L, Rahelic D, Ceriello A, Broz J. Use of Oral Antidiabetic Drugs in the Treatment of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): a minireview. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(1):e2940.
2. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51(4):546–553.
3. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1878–1884.
4. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):110.
5. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic β -cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4:200–213.
6. Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2018. p. 1993–2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500456/>
7. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (2016) Maturity-Onset Diabetes of the Young; MODY. Available from <http://mirror.omim.org/entry/606391>. Accessed 19 March 2018.
8. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1 α gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diab Med*. 2000;17(7):543–545.
9. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055–4062.
10. Průhová Š, Ek J, Lébl J et al. Genetic epidemiology of MODY in the Czech Republic: Novel mutations in the MODY genes HNF-4 α , GCK and HNF-1 α . *Diabetologia*. 2003;46(2):291–295.
11. Shepherd M, Miles S, Jones J et al. Differential diagnosis: Identifying people with monogenic diabetes. *J Diabetes Nurs*. 2010;14(9):342–347.
12. Shepherd M, Ellis I, Ahmad AM et al. Predictive genetic testing in maturity-onset diabetes of the young (MODY) *Diabet Med*. 2001;18(5):417–421.
13. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504–2508.
14. Urbanová J, Brunerová L, Brož J. Diagnostika MODY – stručný přehled pro klinickou praxi. *Vnitř Lék*. 2018;64(4):367–374.

2 RACIONÁLNÍ DIAGNOSTIKA MODY

2.1 JAK ROZPOZNAT PACIENTA S MODY?

Průkaz MODY spočívá v první řadě ve správném vyhodnocení anamnestických a laboratorních údajů (tab. 2.1), následně v potvrzení mutace v některém z kauzálních genů molekulárně genetickým vyšetřením.

Jak již bylo uvedeno, MODY se obecně vyznačuje *nástupem diabetu v mladém věku (obvykle okolo 25. roku), nezávislostí na inzulinu a autozomálně dominantní dědičností*. V klinické praxi proto na MODY pomýšlíme v těchto případech:

- **mladí pacienti s neakutní manifestací diabetu** (tj. bez DKA) a
- **nápadný** (alespoň dvougenerační) výskyt **diabetu** či jiných poruch glukózové homeostázy **v rodinné anamnéze** (resp. **v příbuzenské linii jednoho z rodičů**); přičemž diabetes (obvykle klasifikovaný různě jako diabetes 1., 2. či jiného typu) se u rodinných příslušníků typicky objevuje **v mladém věku** (alespoň u jednoho z nich do 25 let).

Při podrobnějším vyšetřování obvykle nelze pacienta s jistotou zařadit ani mezi diabetiky 1. typu, ani mezi pacienty s diabetem 2. typu (tab. 2.2). *Na rozdíl od diabetiků 1. typu* budou mít tito mladí pacienti dlouhodobě (tj. déle než obvyklé „honeymoon období“) **zachovalou vlastní (endogenní) sekreci inzulinu** (C-peptid > 200 pmol/l při glykemii > 8 mmol/l) a pravděpodobně **negativní ostrůvkové autoprotilátky** při laboratorním skríningu. *Od diabetiků 2. typu* se budou odlišovat **chyběním výraznější obezity, hyperinzulinismu** (normální C-peptid měřený nalačno) a **projevů inzulinové rezistence**. *Od pacientů s pankreatogenním diabetem*

■ **Tabulka 2.1** Ukazatelé MODY při klinickém vyšetření pacienta v době záchytu diabetu dle aktuálního doporučení České diabetologické společnosti

Vyšetření při zjištění diagnózy diabetu	Ukazatele upozorňující na možnost MODY	
	GCK-MODY	HNF-MODY
Anamnéza		
symptomy nemoci	asymptomatická, často náhodně zjištěná mírná hyperglykemie nalačno	mohou být vyjádřeny klasické symptomy hyperglykemie
dietní návyky, stav výživy	normální habitus (neobézní)	
přítomnost chronických mikro-vaskulárních komplikací	nejsou přítomny	mohou být již přítomny (rozvoj komplikací u <i>HNF1A/HNF4A</i> -MODY výrazně určuje úroveň glykemické kompenzace)
frekvence, závažnost a příčina akutních komplikací	bez výskytu DKA	
rodinná anamnéza diabetu a další endokrinních chorob	vícegenerační porucha glukózové homeostázy v linii jednoho z rodičů (diabetes alespoň ve dvou generacích, typicky v mladém věku); u <i>HNF1B</i> -MODY může být anamnéza diabetu v rodině zcela negativní (de novo mutace); u <i>GCK</i> -MODY je u jednoho z rodičů naměřena mírná hyperglykemie nalačno (tj. 5,5–8,5 mmol/l)	
gestační anamnéza (hmotnost dětí atd.)	anamnéza gestačního diabetu, diagnostika hyperglykemie nalačno v době těhotenství	anamnéza gestačního diabetu, diagnostika hyperglykemie nalačno v době těhotenství; u <i>HNF4A</i> -MODY vyšší porodní hmotnost potomka, anamnéza tranzientní novorozenecké hyperinzulinemické hypoglykemie
choroby, u nichž může být diabetes sekundárním onemocněním	--	--

Tabulka 2.1 Ukazatelé MODY při klinickém vyšetření pacienta v době záchytu diabetu dle aktuálního doporučení České diabetologické společnosti – pokračování

Vyšetření při zjištění diagnózy diabetu	Ukazatele upozorňující na možnost MODY	
	GCK-MODY	HNF-MODY
Fyzikální vyšetření		
výška, hmotnost, BMI, obvod pasu	normální (neobézní) habitus (normální BMI), absence známek inzulinové rezistence	
vyšetření kůže, neurologické na DK, rizika diabetické nohy, oftalmologické vyšetření	bez průkazu chronických diabetických komplikací	chronické diabetické komplikace mohou být přítomny
další	--	funkční abnormality ledvin, pankreatu a urogenitálního traktu u HNF1B-MODY
Laboratorní vyšetření		
glykemie nalačno a postprandiálně	vzestup glykemie ve 120. minutě oGTT o < 3 mmol/l (v porovnání s glykemií nalačno)	<ul style="list-style-type: none"> • nárůst glykemie ve 120. minutě oGTT o > 5 mmol/l (glykemie nalačno může být ještě normální, ve 120. minutě však odpovídá diabetu) • snížená stimulovaná sekrece inzulinu během ivGTT
lipidy	--	u HNF1A-MODY normální či vyšší HDL (> 1,3 mmol/l); u HNF4A-MODY nižší HDL v séru, nižší či normální hladina TAG v séru (v porovnání s diabetiky 2. typu).
mineralogram, urea, kreatinin, eGF, KM, jaterní testy	--	u HNF1B-MODY abnormální jaterní testy, hypomagnezemie, hyperurikemie, funkční abnormality ledvin
HbA1c	typicky 40–60 mmol/mol	--
moč chemicky + sediment, event. kultivace; albuminurie	--	u HNF1A-MODY glykosurie při relativně nízké glykemii (< 10 mmol/l)

DK – dolní končetiny, DKA – diabetická ketoacidóza, eGF – kalkulovaná glomerulární filtrace, GCK-MODY – glukokinázový diabetes, HNF-MODY (HNF1A-MODY, HNF4A-MODY, HNF1B-MODY) – diabetes podmíněný mutací v genu pro transkripční faktor HNF-1a nebo HNF-4a či HNF-1β, KM – kyselina močová, oGTT – orální glukózový toleranční test, SUR – deriváty sulfonylurey, -- není speciický

Upraveno podle: Urbanová J., Brunerová L., Brož J. Diagnostika MODY – stručný přehled pro klinickou praxi. Vnitř Lék. 2018;64(4):367–374.

■ **Tabulka 2.2** Diferenciálně diagnostické znaky diabetu

Klinické znaky	MODY		Diabetes mellitus 1. typu		Diabetes mellitus 2. typu
	GCK-MODY	HNF1A-MODY, HNF4A-MODY, HNF1B-MODY	diabetes mellitus 1. typu	LADA	
typický věk v době diagnózy	v jakémkoliv věku	15–45 let (obvykle < 25 let)	1–30 let	≥ 30	40–60 let
diabetická ketoacidóza	ne	vzácná	častá	ano	vzácná
závislost na inzulínu	ne (s výjimkou HNF1B-MODY)		ano	obvykle až za více než 6 měsíců od dg., ne déle než do 6 let	ne
rodinná anamnéza diabetu	95–100 % (pokud je glykemie u rodičů vyšetřena)	60–90 %, (50 % u HNF1B-MODY)	< 15 %		> 50 %
	obvykle vícegenerační		není vícegenerační		vzácně vícegenerační
obezita a inzulínová rezistence	není běžná (inzulinová rezistence může být přítomna u HNF1B-MODY)		není běžná	může být přítomna	běžná
ostrůvkové autoprotilátky	nejsou časté		> 90 %	ano (zejména anti-GAD)	vzácné
C-peptid	normální		nedetekovatelný/nízký	spíše nízký	vyšší-normální-nížeší (dle doby stanovení od diagnostiky diabetu)
další znaky	--	glykosurie při nízké glykemii, anamnéza makrosomie, novorozenecké hyperinzulinemické hypoglykemie, renální a urogenitální abnormality	možná přítomnost dalších autoimunitních chorob		další znaky inzulínové rezistence

anti-GAD – autoprotilátka proti dekarboxyláze kyseliny glutamové

se odlišují chyběním anamnézy zjevného onemocnění pankreatu či gastrointestinálních symptomů. Jejich přítomnost však na druhou stranu možnost MODY nevylučuje. Charakteristické znaky typické pro jednotlivé typy MODY, jež mohou na tento typ diabetu dále upozornit, jsou uvedeny v další kapitole a shrnuty v tabulce 2.3.

Některé z těchto znaků je možné zaznamenat již v době manifestace diabetu a prvního vyšetření pacienta. Jiné znaky, zejména endogenní inzulinovou sekreci, lze posoudit až s odstupem času (tab. 2.4). Proto také nemusí lékař na MODY v prvním momentě vůbec pomyslet. Někdy může i určitou dobu trvat, než se klinický průběh diabetu svědčící pro MODY klinicky projeví. Podezření na tuto diagnózu se tak může objevit až za několik let od prvního záchytu hyperglykemie.

Na druhou stranu však s postupem času může být identifikace MODY na základě výše uvedených základních znaků obtížnější. U starších pacientů s MODY se může vlivem genetické predispozice a sedavého životního stylu objevit či progredovat nadváha a metabolický syndrom (zejména dyslipidemie a arteriální hypertenze). Ještě více se tak může zakrýt skutečnost, že se jedná o pacienta s MODY.

Svůj specifický význam má také diagnostika MODY u pacientek s gestačním diabetem. Této problematice se budeme věnovat v samostatné kapitole.

SHRNUTÍ

- » Na MODY upozorňuje záchyt (obvykle mírné) hyperglykemie u mladého, neobézního pacienta bez doprovodné ketoacidózy.
- » Vyšetření endogenní inzulinové sekrece bude svědčit pro zachovalou produkci inzulinu (tj. v pásmu normy); nepřesáhne hranici zvýšené produkce (hyperinzulinemie jako v případě prediabetu či diabetu 2. typu).
- » V rodinné anamnéze je patrný častý výskyt diabetu (různě klasifikovaný, obvykle jako 1. či 2. typ diabetu), manifestovaný v mladém věku.

Tabulka 2.3 Klinické a laboratorní znaky čtyř nejčastějších podtypů MODY

GCK-MODY	HNF1A-MODY	HNF4A-MODY	HNF1B-MODY
perzistentní mírná hyperglykemie na lačno (5,5–8,5 mmol/l) od narození a hodnota HbA1c blízko normě	vznik diabetu během dospívání a časné dospělosti	vznik diabetu obvykle do 25 let věku	variabilní doba nástupu diabetu (0–61 let), obvykle do 25 let
vzestup glykemie při oGTT (rozdíl mezi hodnotou ve 120 min a 0 min) < 3 mmol/l	vzestup glykemie při oGTT (rozdíl mezi hodnotou ve 120 min a 0 min) > 5 mmol/l		
negativní ostrůvkové autoantilátky			
zachovalá sekrece C-peptidu nalačno (stimulovaný sérový C-peptid > 200 pmol/l)			
žádné diagnostikované mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace	rapidní progresse mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací při špatné kompenzaci diabetu		
žádné specifické extrapankreatické znaky	normální/zvýšený HDL (> 1,3 mmol/l) glykosurie při glykemii < 10,0 mmol/l	nízký HDL a TAG, zvýšený LDL fetální makrosomie a/nebo kongenitální hyperinzulinemická hypoglykemie	renální poškození s vyšším kreatininem hypomagnezemie hyperurikemie zvýšení jaterní testy (ALT, GMT)
žádná specifická léčba není vyžadována	citlivost na SUR		obvykle nutná léčba inzulímem
jeden z rodičů obvykle s mírnou hyperglykemií nalačno (5,5–8,5 mmol/l)	rodinná anamnéza diabetu (jakýkoliv typ), obvykle alespoň ve dvou generacích po sobě		rodinná anamnéza diabetu může chybět

ALT – alaninaminotransferáza, GCK – glukokináza, GMT – gamma-glutamyl transferáza, HbA1c – glykovaný hemoglobin, HDL – lipoprotein s vysokou hustotou (high density lipoprotein), HNF – hepatocytární nukleární faktor, LDL – lipoprotein s nízkou hustotou (low density lipoprotein), MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young, oGTT – orální glukózový toleranční test, SUR – deriváty sulfonylurey, TAG – triglyceridy (triacylglyceroly)