LADA a MODY: Jak je poznáme?

doc. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D., doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

LADA a MODY jsou často se vyskytující formy diabetu, které se liší svou etiologií, terapií i prognózou. V určitých fázích svého vývoje však sdílejí některé charakteristiky. Stanovení správné etiologické diagnózy je naprosto zásadní pro výběr adekvátní terapie, dosažení uspokojivé kompenzace a prevenci pozdních komplikací diabetu.

Klíčová slova: diabetes, LADA, MODY.

LADA and MODY: How do we know them?

LADA and MODY are frequently occurring forms of diabetes of different etiology, treatment and prognosis, that may share some common clinical characteristics. This article highlights the importance of correct etiological diagnostic as a key prerequisite for a disease-tailored treatment and improvement of diabetes control.

Key words: diabetes, LADA, MODY.

Úvod

Diabetes mellitus (DM) patří mezi nejčastější chronická metabolická onemocnění, v rozvinutých zemích postihuje přibližně **10 % populace** a jeho prevalence postupně narůstá. Přestože diagnostická kritéria diabetu jsou univerzální, založená na nálezů klinicky významné hyperglykemie, jedná se etiologicky o velmi heterogenní onemocnění, jehož podstatě rozumíme díky rozvoji molekulární genetiky v posledních desetiletích stále lépe. Toto naše poznání přitom není pouhým předmětem akademických diskuzí odborníků na konferencích, právě naopak – zásadním způsobem ovlivňuje rozhodnutí lékaře o zahájení adekvátní terapie. Následující článek si klade za cíl popsat základní charakteristiky dvou typů diabetu označovaných zkratkami **LADA** (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) a **MODY** (Maturity Onset Diabetes of the Young). Přestože mohou v určitých fázích rozvoje diabetu působit podobně, jejich etiologie i terapie se zásadně odlišují.

Rozdělení diabetu

Podle široce akceptovaného doporučení Americké diabetické asociace dělíme diabetes do čtyř základních skupin (1). Oba nejčastější typy diabetu – **diabetes 1. typu** (DM1) a **diabetes 2. typu** (DM2) tvoří výraznou většinu všech případů, současné literární zdroje nejčastěji uvádějí, že DM1 postihuje přibližně 15 % a DM2 85 % všech diabetických pacientů (1). Etiologie diabetického syndromu je však podstatně pestřejší a součet DM1+DM2 jistě není 100 %, ale spíše 97–99 %. Skupina „**Jiné určené typy**“ obsahuje několik desítek geneticky podmíněných stavů a syndromů, jejichž společným základem je hyperglykemie. Pro všechny typy diabetu platí, že patofyziologicky může být hyperglykemie způsobena buď nedostatečnou produkcí inzulínu (absolutní či relativní inzulínopenie), nedostatečnou funkcí inzulínu (inzulinová rezistence), nebo kombinací obou těchto stavů. Diabetes těchto typů vyvolávají nejčastěji mutace genů ovlivňujících funkci beta buněk (a tedy produkci inzulínu), nebo jeho účinek v periferních tkáních. **Gestační diabetes** je u disponovaných

žen vyvolán přechodným nárůstem inzulínové rezistence v graviditě. Po porodu by měl zcela vymizet, je však známo, že matky s anamnézou gestačního diabetu mají vyšší riziko vzniku DM2 v dalších dekádách.

LADA

V klasifikaci diabetického syndromu pojem LADA nenajdeme. Je to dáno tím, že se nejedná o specifický typ diabetu. Etiologicky se totiž **nelíší od DM1**, vzniká v důsledku autoimunitní inzulinididy. Jak již název napovídá, proces destrukce beta-buněk Langerhansových ostrůvků, je v porovnání s DM1 pomalejší a manifestace diabetu proto mírnější. Současný model patofyziologie DM1 vychází z modifikovaného Eisenbarthova schématu (obrázek 1A) (2). Na počátku diabetogenního procesu má člověk se zvýšeným genetickým rizikem ke vzniku diabetu plný počet funkčních beta buněk. Pokud se setká s nepříznivými spouštěcími faktory z prostředí, jejichž úloze a podstatě stále plně nerozumíme, spustí se **autoimunitní proces**, který postupně vede k akutní inzulínopenii, ná-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D., zdenek.sumnik@lfmotol.cuni.cz

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 4

Cit. zkr: Med. praxi 2016; 13(1): 26–29

Článek přijat redakcí: 26. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 12. 8. 2015

Obr. 1. Patofyziologie autoimunitního diabetu. A) Diabetes 1. typu: rychlá destrukce beta buněk, diagnóza v dětství nebo mladé dospělosti, B) LADA: pomalá destrukce beta buněk (čárkovaná linie), diagnóza v dospělosti

růstu glykemie a metabolické dekompenzaci. Diagnostickým markerem DM1 (a tedy i LADA) jsou **autoprotilátky specifické pro diabetes**. Jedná se o protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové – anti-GAD, proti tyrozinové fosfatáze – anti-IA2, proti inzulinu – anti-IAA a proti zinkovému transportéru 8. typu – anti-ZnT8 (3). Výsledky longitudinálních studií, které sledovaly rizikové osoby od narození, ukázaly, že k serokonverzi dochází typicky již v **předškolním věku**, nejčastěji ve věku 2 let (4). Rychlost progresu do DM1 potom závisí na kombinaci genetického rizika a expozici nepříznivým faktorům prostředí (obr. 1B). Osoby s LADA diabetem mají křivku znázorněnou na obrázku 1B relativně pozvolnou, proto se vyznačují plíživým nástupem příznaků, nevysokou hyperglykemií při manifestaci a absencí ketoacidózy. Příčinou této pomalé progresy je

mj. zastoupení jednotlivých polymorfizmů diabetogenních genů, které zahrnují jednak méně rizikové varianty typické pro DM1, jednak kombinace asociované s inzulinorezistencí, a tedy charakteristické pro DM2. K dalším klinickým charakteristikám LADA patří relativně pozdní **věk** pro diagnózu autoimunitního diabetu (typicky nad 35–40 let), při manifestaci jsou tito pacienti většinou **neobézní**, nicméně jejich BMI je přece jen o něco vyšší než u osob s DM1. Může se objevit hubnutí a polyurie, ale podstatně mírnějšího rázu v porovnání s osobami s DM1. Diabetes typu LADA má tedy určité známky obou hlavních typů diabetu, proto může být zaměněn za častější DM2. Pokud léčíme dietou či perorálními antidiabetiky, můžeme být alespoň zpočátku relativně úspěšní, nicméně po několika týdnech či maximálně 6 měsících se ukáže nutnost zahájení inzulinoterapie (5).

Jak častý je diabetes LADA?

Odborná literatura dosud přesnou odpověď na tuto otázku nezná. Studie publikované na toto téma nicméně ukázaly, že 10–20 % osob klinicky hodnocených jako DM2 mají v séru alespoň jednu autoprotilátku specifickou pro DM1 (6). Nejčastěji se jedná o pacienty ve věku 25–40 let s ne příliš vysokým BMI. Lze tedy uzavřít, že **čím mladší je věk při začátku diabetu a čím nižší je BMI, tím vyšší je šance, že se nejedná o DM2, ale o LADA**.

Jak se léčí LADA?

Vzhledem k tomu, že se jedná o autoimunitní typ diabetu, metodou volby je zde jistě **inzulin**, který je možné u obézních osob kombinovat s metforminem. Pokusy s glitazony i se sulfonylureou neukázaly příznivé dlouhodobé výsledky.

MODY

Diabetes MODY představuje **dědičnou, monogeně podmíněnou formu diabetu**, který ve většině případů není životně závislý na léčbě inzulinem, avšak farmakologická léčba může být nutná pro udržení optimální kompenzace diabetu (7). V klasickém pojetí se jedná o **autozomálně dominantně** dědičné onemocnění, které je typické výskytem diabetu v každé generaci s rizikem přenosu na děti 50 %. Etiologicky jde o heterogenní onemocnění, v současné době je známo více než 13 genů, jejichž mutace mohou způsobovat MODY diabetes. Nejčastější z nich jsou popsány v tabulce 1. Jednotlivé typy se liší ve věku při manifestaci, tíži symptomů, typu terapie i prognóze. Pro diagnostiku MODY je proto zásadní molekulárně genetické vyšetření umožňující zahájení cílené terapie. Indikace molekulárně genetické analýzy shrnuje tabulka 2.

Nejčastější typy MODY

1. Glukokinázový diabetes (synonyma GCK-MODY, MODY2)

Glukinázový diabetes je způsoben heterozygotním nosičstvím inaktivující mutace v genu pro **glukokinázu (GCK)**, což vede ke snížení koncentrace tohoto „glukózového senzoru“ v cytoplazmě β -buněk. V důsledku toho zahajují β -buňky sekreci inzulinu až při vyšší glykemii, než je obvyklých 5 mmol/l, což se klinicky projevuje **mírnou chronickou hyperglykemií**.

Tab. 1. Nejčastější typy monogenního diabetu

Skupina	Genetický název (synonyma)	Charakteristika
a) Glukokinázový diabetes	GCK-MODY (GCK-diabetes, MODY2)	Neprogresivní mírná hyperglykemie, nízké riziko pozdních komplikací Terapie: v graviditě v případě makrosomie plodu, ve stáří při zhoršení kompenzace
b) HNF diabetes	HNF1A-MODY (HNF1A-diabetes, MODY3)	Manifestace typicky v pubertě nebo mladé dospělosti (do 40 let), progresivní, vysoké riziko komplikací závislé na kompenzaci Terapie: deriváty sulfonylurey, ev. inzulin
	HNF4A-MODY (HNF4A-diabetes, MODY1)	
	HNF1B-MODY (HNF1B-diabetes, MODY 5)	Renální cysty, cystické změny na ledvině nebo malformace ledvin, diabetes, hypomagnezemie

Tab. 2. Indikace pro vyšetření monogenního diabetu

K vyšetření MODY genů jsou indikováni pacienti, kteří mají:
1. Pozitivní rodinnou anamnézu diabetu nebo poruchy glukózové tolerance nebo gestačního diabetu nebo mírné hyperglykemie nalačno s výskytem nemoci do 40 let věku v každé generaci
a dále alespoň jedno z následujících kritérií:
2. K manifestaci diabetu (hyperglykemie) došlo bez známek diabetické ketoacidózy
3. Pacient je sledován pro trvalou stacionární mírnou hyperglykemií
4. Byla zjištěna negativita protilátek anti-GAD, ICA, IAA, případně HLA genotyp protektivní proti autoimunnímu typu diabetu

Porucha je přítomna již u fétu *in utero* a zvýšenou glykemií nalačno lze u nositelů mutace zachytit v kterémkoli věku.

K podezření na glukokinázový diabetes vedou následující projevy (dle Ellard et al.) (7):

- hyperglykemie nalačno je stejná a stabilní během měsíců až let,
- glykovaný hemoglobin HbA1c je typicky na horní hranici normy nebo lehce nad ní (ale <56 mmol/mol dle škály IFCC),
- při orálním glukózovém tolerančním testu (oGTT) je vzestup glykemie mezi 0. a 120. minutou mírný (typicky o < 3 mmol/l),

Glukokinázový diabetes u dětí

U dětí představuje glukokinázový diabetes přes 50 % všech případů náhodně zachycené mírné hyperglykemie. Děti s glukokinázovým diabetem nevyžadují farmakologickou léčbu, je doporučován zdravý životní styl, prevence obezity a zamezení konzumace nápojů s velkým obsahem sacharidů.

Glukokinázový diabetes v dospělosti a stáří

Ve svém přirozeném průběhu představuje glukokinázový diabetes neprogredující poruchu metabolismu glukózy s mírnou hyperglykemií až do stáří. Nejčastěji je zaměňován za lehkou formu DM2. Orální GTT většinou ukazuje poruchu glukózové tolerance nebo je těsně nad hranicí kritérií pro diabetes. V této podobě zů-

stává průběh oGTT stabilní po mnoho let, riziko progresu do pozdních diabetických komplikací je minimální. Na druhou stranu glukokinázový diabetes **nepředstavuje žádnou ochranu před jinými typy diabetu** (8). U obézní osoby s glukokinázovým diabetem proto může dojít k **rozvoji DM2** s jeho typickými projevy, jako je inzulinová rezistence a dyslipidemie se zvýšenou hladinou triglyceridů.

Glukokinázový diabetes v těhotenství

Těhotenství je často prvním momentem, kdy se u ženy s glukokinázovým diabetem zjistí hyperglykemie. Mutace v genu pro GCK je nalezena cca u 1–4 % žen s gestačním diabetem (9). Ženy s glukokinázovým diabetem jsou v těhotenství často léčeny inzulinem ke korekci hyperglykemie a ochraně plodu. Nicméně bylo dokázáno, že právě **kombinace genotypu matky a dítěte rozhoduje o velikosti plodu**, nikoli pouhá korekce glykemie. Jestliže plod nese také mutaci v GCK genu, má snížené vnímání mateřské hyperglykemie, nedochází k nadprodukcii inzulinu u plodu a nedojde tudíž ani k nadměrnému fetálnímu růstu. Takové děti se pak rodí s normální porodní hmotností přesto, že jejich matka měla v těhotenství neléčený gestační diabetes. Rozhodnutí o léčbě těhotné ženy s gestačním diabetem způsobeným mutací v GCK genu by tedy mělo vycházet z pečlivého **sledování růstu plodu ultrazvukem**. Teprve počínající fetální makrosomie by měla být in-

dikací pro zahájení léčby inzulinem (10). Pokud je inzulin aplikován, doporučují se plné dávky ke korekci glykemie. Po porodu je pak možné hned inzulin vysadit.

2. HNF-diabetes

HNF-diabetes při užití současné nomenklatury zahrnuje HNF1A-MODY (dříve MODY3), způsobený heterozygotní mutací v genu pro hepatocytární nukleární faktor-1 alfa, a HNF4A-MODY (dříve MODY1), který vzniká na podkladě heterozygotního nosičství mutace v genu pro hepatocytární nukleární faktor-4 alfa. Vedle glukokinázového diabetu jsou to **nejčastější formy MODY diabetu**, se kterými se může diabetolog ve své ordinaci setkat. Zvláštní formou je pak HNF1B-MODY (dříve MODY5), dnes také označovaný jako RCAD – syndrom renálních cyst a diabetu.

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

- **časné** vznikající diabetes, který není životně závislý na inzulinu. Vysazení inzulinu nevede ke ketoacidóze, diabetes může být dobře kompenzován na malých dávkách inzulinu a C-peptid lze detekovat na léčbě inzulinem při glykémii > 8 mmol/l i mimo období iniciální remise (za více než 3 roky po manifestaci diabetu),
- rodinná anamnéza diabetu. Diabetes může být u některých členů rodiny léčen inzulinem a hodnocen jako DM1, typicky je diagnostikován ve věku do 40 let, nejčastěji do 25 let života,
- při oGTT dochází v časném stadiu k významnému vzestupu glykemie o > 5 mmol/l. Někteří nositelé mutace mohou mít glykémii nalačno ještě normální, ale glykemie ve 120. minutě je jasně diabetická,
- absence známek autoimunity (negativní autoprotilátky specifické pro DM1),
- pozitivní glykosurie při normální nebo mírně zvýšené glykémii, která je způsobena sníženým renálním prahem pro glukózu; tato skutečnost je zvláště důležitá při skríningu u příbuzných pacientů s HNF1A-MODY,
- u osob s HNF4A-MODY je častěji tendence k novorozenecké makrosomii (přítomna u 56 % nositelů mutace), která může být provázena tranzientní novorozeneckou hyperinzulinemickou hypoglykemií (u 15 % nositelů mutace),

■ Kombinace nediabetického postižení ledviny (cysty v ledvině, polycystické ledviny, vrozená malformace ledvin), diabetu a hypomagnezémie je typickým projevem HNF1B-MODY. Do tohoto obrazu mohou patřit také známky atrofie pankreatu, zvýšená hladina kyseliny močové a hepatopatie (11).

Léčba pacientů s HNF-diabetem

Léčba pacientů s HNF-diabetem nejlépe dokumentuje zásadní důležitost spolupráce pacienta s lékařem a výběr správné terapie. Dobře spolupracující pacient s HNF-diabetem může být dlouhodobě léčen perorálními antidiabetiky (**deriváty sulfonyleurey**) s malým rizikem rozvoje chronických diabetických komplikací. Účinnost derivátů sulfonyleurey je vhodné vyzkoušet i u těch pacientů s HNF-diabetem, kteří byli z různých důvodů (např. tíže symptomů při diagnóze, záměna za jiný typ diabetu) od počát-

ku léčení inzulinem. Pokud u starších, mnoho let léčených pacientů léčba deriváty sulfonyleurey nevede k uspokojivé kompenzaci, je možné využít kombinovanou terapii s inzulinem nebo s využitím inhibitorů dipeptidyl peptidázy IV (gliptiny). Za potenciálně vhodné preparáty lze považovat také inkretiny.

Pozdní komplikace diabetu

Pacienti s HNF-diabetem mají vysoké riziko mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací (12). Jejich rozvoj zásadně závisí na kompenzaci diabetu, která je dána správně zvolenou léčbou a především spoluprací pacienta.

Diferenciální diagnostika

HNF1A-MODY lze odlišit od ostatních typů diabetu podle statisticky významně nižší hladiny hs-CRP: hodnoty pod 0,75 mg/l odliší HNF1A-MODY především od DM2 a mohou

sloužit jako biomarker pro tento typ diabetu. Na druhou stranu přítomnost diabetické ketoacidózy není jednoznačný vylučující faktor pro HNF-diabetes (13).

Závěr

LADA a MODY jsou časté formy diabetu, které sdílejí některé charakteristiky. Stanovení správné etiologické diagnózy je naprosto zásadní pro zahájení adekvátní terapie a prevenci pozdních komplikací diabetu. Molekulární diagnostika pacientů s klinickým podezřením na monogenní diabetes je v České republice dostupná v Laboratoři molekulární genetiky Pediatrické kliniky UK, 2. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Motol (www.Lmg.cz).

Poděkování: grant IGA MZ ČR NT1402 a projekt (Ministerstva zdravotnictví ČR) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 0006423 (FNMotol).

LITERATURA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2015; 38: S8–S17.
2. Eisenbarth GS. Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7): 2403–2407.
3. Petruzelkova L, Ananieva-Jordanova R, Vcelakova J, et al. The dynamic changes of zinc transporter 8 autoantibodies in Czech children from the onset of Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2014; 31(2): 165–171.
4. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309(23): 2473–2479.
5. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4635–4644.
6. Groop L, Tuomi T, Rowley M, Zimmet P, Mackay IR. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA)—more than a name. *Diabetologia* 2006; 49(9): 1996–1998.
7. 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: 546–553.
8. 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.
9. Ellard S, Beards F, Allen L, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia* 2000; 43: 250–253.
10. Colom C, Corcoy R. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 605–615.
11. Lebl J, Koloušková S, Dušátková P, et al. Játra, ledviny a diabetes: tři tváře deficitu genu HNF1B. *Vnitř Lek* 2014; 60: 725–9.
12. Steele A, 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; 27: 157–161.
13. Průhová Š, Dušátková P, Neumann D, et al. Two Cases of Diabetic Ketoacidosis in HNF1A-MODY Linked to Severe Dehydration: Is it time to change the diagnostic criteria for MODY? *Diabetes Care* 2013; 36: 2573–2574.