

Dr. Gaál Zsolt

A monogénes diabetes felismerésének háziiorvosi lehetőségei

A diabetes mellitus pontos tipizálása alapvető fontosságú az optimális kezelés kiválasztásához. Ma már gyakran nem elégséges önmagában a vércukor és HbA1C értékek ismerete, szükségessé válhat szekréciós, immunológiai és genetikai vizsgálatok elvégzése is. Ezen vizsgálatok mellett is kiemelkedően fontos marad a megfelelő kórelőzmény felvétele, beleértve a családi anamnézis felvételét. Ez teheti lehetővé korábban nem megfelelően tipizált diabetesesek azonosítását és újabb betegek felismerését. A betegeket, családokat legjobban ismerő háziiorvosok szerepe elsődleges lehet a monogénes diabetesesek azonosításában.

Pár évtizeddel ezelőtt úgy gondoltuk, hogy a diabetes mellitus nem jelent differenciáldiagnosztikai problémát, mert csak az ún. inzulin dependens diabetes-szel (ma 1-es típusú diabetes mellitus) és a nem inzulin dependens diabetes mellitus-szal (ma 2-es típusú diabetes mellitus) találkozhatunk. A gyermekkorban felismert cukorbetegknél gyakorlatilag csak az 1-es típusú diabetes merült fel. Később nyilvánvalóvá vált, hogy gyermekeknél, serdülőknél is egyre gyakrabban találkozhatunk 2-es típusú cukorbetegséggel az elhízás, inzulin rezisztencia miatt. Korábban úgy gondoltuk, hogy ez a forma csak középkorúaknál, idősebbeknél jelentkezik. Mindezek mellett egyre többször látunk idős, vagy agg betegeknek kialakult 1-es típusú („juvenilis”) cukorbetegséget.

A diabetes mellitus szindróma ma is érvényes 1999-es klasszifikációja már számos diabeteses nevesít és az 1-es típusú, a 2-es típusú és a gestatiós diabetes mellitus mellett megjelenik az ún. egyéb diabetes típusok kategóriája. Ide tartoznak az ún. monogénes diabetesesek is.

Monogénes diabetesesek

A monogénes diabetesesek egyetlen gén mutációja következtében kialakuló béta-sejt diszfunkció, vagy inzulinre-

zisztencia következtében jönnek létre. A diabetes szindrómának 1-2%-át reprezentálják, ezen diabetes formákat csaknem 90%-ban félrediagnosztizálják a diabetes felfedezésekor!

Akkor szükséges feltételezni a monogénes diabeteseset, ha atípusos 1-es, vagy 2-es típusú cukorbetegség mellett autoszómális domináns, vagy anyai ágon öröklődő diabetesesest észlelünk egy családban, vagy ha a diabetes az élet első 6 hónapjában alakult ki.¹

MODY

A monogénes diabetesesek között leggyakrabban az ún. MODY-val találkozhatunk. A különböző MODY-k (Maturity-Onset Diabetes of the Young) genetikai háttérben legalább 8 gén mutációja áll. E formákban általában nincs szükség inzulinkezelésre, jellemző a fiatalkori, a 25. életév kezdet, a kifejezett családi halmozódás. Inkább a béta-sejt diszfunkció, mint az inzulinrezisztencia áll előtérben. A MODY-s betegek általában nem kövérek, de náluk sem jellemző a későbbi elhízás. A GCK-MODY (korábban MODY2) háttérben a glukokináz gén heterozigóta inaktíváló mutációi állnak, míg az ún. transzkripció-faktor MODY-k, (HNF1A, HNF4A, HNF1B, IPF, NeuroD1) a béta sejt fejlődést és működést befolyásoló gének mutációi következtében alakulnak ki. Leggyakrabban a GCK (22%) és a HNF1A MODY (61%). Az IPF1, NeuroD1, INS, CEL gének mutációi külön-külön 1% alatti gyakorisággal fordulnak elő a MODY-n belül. A MODY-s esetek mintegy 11%-ában nem ismert, hogy mely gén mutációja következtében alakul ki a MODY-(MODY X).¹

A GCK-MODY-ra jellemző, hogy általában nincs szükség gyógyszeres kezelésre, a hiperglikémia mérsékelt, a HbA1C 7,5% alatti, OGTT során a 120 perces emelkedés nem éri el a 3 mmol/l-t, az életkor előrehaladtával az éhomi hiperglikémia csak enyhén emelkedik. Ebben a formában legtöbbször nem alakulnak ki diabeteses szövődmények. A GCK-MODY gyakran gestatiós cukorbetegséggé kerül felismerésre, mivel fiatal, egyébként egészséges nőknél gyakran ilyenkor történik először

vércukor-meghatározás. Ezen nőknél természetesen a várandósság után is megmarad a mérsékelt hiperglikémia.

A HNF1A-MODY (korábban MODY3) esetében progresszíven romlik a béta-sejt funkciója, fokozódik a hiperglikémia az életkor emelkedésével. Az OGTT 120 perces emelkedése 5 mmol/l feletti, gyakoriak a mikrovaskuláris szövődmények, gyakran alacsony a veseküszöb. E pácienseket gyakran 1-es típusú cukorbetegként diagnosztizálják, de a családi halmozódás, az autoantitestek (ICA, GADA) hiánya felveti a HNF1A MODY gyanúját. A betegség kezdetén kifejezetten érzékenyek kisdózisú szulfonilureára, ezzel jól kezelhetők akár évekig, de később inzulinkezelés válik szükségesé.^{2,3}

Magyarországon eddig mintegy 20 GCK-MODY és HNF1A-MODY családot azonosítottak, ami azt jelenti, hogy csak a betegek töredékét ismerjük. 2009-től hazánkban is lehetőség van a leggyakoribb MODY-k, a GCK-MODY, HNF1A és HNF4A MODY genetikai diagnosztizálására. A molekuláris genetikai vizsgálatok lehetőségét Balogh István tanár úr teremtette meg a debreceni egyetemen. Pontos információk elérhetők az MDT honlapján (www.diabet.hu). A korai genetikai diagnózis lehetőséget ad többek között a személyre szóló kezelés megtervezéséhez, szövődmények megelőzéséhez, a pontos prognózis meghatározásához, a családtagok céltzott szűréséhez.

Az anyai ágon öröklődő MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) a mitokondriális DNS-ben bekövetkező mutáció miatt alakul ki. Az anyai ágon öröklődő diabetes mellett jellemzi a szenzoneuronális sükettség vagy nagyothallás és a klinikai tünetek nagy változatossága. Magyarországon először Pánczél doktor és munkatársai azonosítottak ilyen betegeket.³

Neonatalis diabetes mellitus

Amennyiben az élet első 6 hónapjában manifesztálódik a diabetes, akkor neonatalis diabetesről beszélünk. Ez lehet permanens és átmeneti jellegű. Az esetek mintegy felében spontán javulás

Dr. Gaál Zsolt

Jósa András Oktatókórház,

IV. Belgyógyászat

4400 Nyíregyháza, Szent István u. 68.

észlelhető, transiens neonatális diabetes (TNDM), míg az esetek másik felében a diabetes perzisztál, permanens neonatális diabetes mellitus (PNDM) áll fenn. Korábban e betegeket 1-es típusúnak tartották, ma tudjuk, hogy leggyakrabban monogén cukorbetegségről van szó. A PNDM genetikai hátterében az esetek felében a béta-sejt ATP szenzitív K csatornájának KIR6.2 alegységét kódoló KJNC11 gén, illetve a SUR1 alegységet kódoló ABCC8 gén mutációi állnak. A TNDM kialakulásáért a 6. kromoszóma q24-es régiójának (6q24) eltérései és a KJNC11 és az ABCC8 gén mutációi tehetők felelőssé. Kiemelendő, hogy a KJNC11 és az ABCC8 gének mutációi következtében kialakult diabeteses esetek többségében kiválóan kezelhető a cukorbetegség szulfonilureákkal.¹ Eddig egy PNDM-es és egy TNDM-es családnál sikerült az inzulin kezelést sikeres szulfonilurea kezeléssel felváltani. Mindkét esetben KJNC11 gén mutáció igazolódott.

A monogén diabetesesek egyéb formái, így a Wolfram szindróma, a különböző monogén inzulinrezisztencia és lipodystrophia-formák a fentebb leírt

monogén diabeteseseknél sokkal ritkábbak, és kisebb jelentőségűek.

Összefoglalás

Kiemelendő, hogy a klinikum alapján számos monogén diabetes azonosítható. A háziorvosnak fontos lehet e formák felismerése, mert a háziorvos áll a legközelebb a betegekhez, a háziorvos ismeri legjobban a betegek családjait is. Rendkívül nagy jelentőségű ilyen esetekben a lehető legpontosabb családfa felállítása. Ma már Magyarországon is lehetséges a monogén diabetesesek leggyakoribb formáinak molekuláris genetikai diagnosztizálása. Amennyiben a klinikum, a fenotípus eltér a szokásos 1-es illetve 2-es típusú cukorbetegségtől, akkor fel kell, hogy merüljön a monogén diabeteses lehetőség, reklassifikációra van szükség. A családi halmozódás hiánya nem zárja ki a monogén diabetes lehetőségét, hiszen új mutációk is kialakulhatnak. Ha egy családban monogén diabeteset ismerünk fel, akkor számos esetben lehetővé válik, hogy akár csecsemőknél, gyermekeknél azonosítsuk a monogén diabetes génjeit már a diabetes manifesztációja előtt.⁵⁶

Magyarországon legalább 10 000 ilyen beteg élhet és csak töredéküknél történt meg a megfelelő klasszifikáció. Amennyiben a klinikum alapján monogén diabetes merül fel, akkor a családorvos is kezdeményezheti a genetikai vizsgálatot konzultáció után a nyíregyházi diabetológiai munkacsoport belgyógyászán, gyermekgyógyászán keresztül. (www.diabetologia.hu)

Irodalomjegyzék:

1. Jones A, Hattersley A.T; *Monogenic Causes of diabetes in Textbook of Diabetes* eds, Holt R.I.G, Cockram C, Flyvberg A, Goldstein B.J. Wiley-Blackwell 2010. pp 245-264.
2. Shields B.M et al. *Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing?* Diabetologia 53:2504-2508, 2010.
3. Gaál Z et al *Glukokináz- MODY és gestatio diabetes.* Diabetologia Hungarica 14: 227-232,2006.
4. Pánczél P. et al. *Mitochondriális génmutációhoz társuló diabetes mellitus: Az első magyarországi család leírása.* Diabetologia Hungarica, 12: 199-206, 2004.
5. Malecki M.T. *The search for undiagnosed MODY patients: what is the next step?* Diabetologia 53:2465-2467. 2010.
6. Fajans S.S et al: *History, genetics, pathophysiology, and clinical decision making.* Diab Care 34:1878-1884.2011.

Új, innovatív, célzott terápia a szisztémás lupusz eritematózus (SLE) kezelésében

Az Európai Gyógyszerügyi Hatóság (EMA) 2011. július 13-án törzskönyvezte a Benlystát®, kiegészítő kezelésként olyan aktív fázisban levő szisztémás lupusz eritematózusban szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknél a standard terápia ellenére a betegség magas aktivitást mutat. 50 éve ez jelenti az első új, törzskönyvezett terápiát ennek a krónikus, gyulladásozó, autoimmun betegségnek a kezelésében.

A szisztémás lupusz eritematózus egy olyan több szervrendszert érintő autoimmun betegség, amely külső és belső tényezők hatására (pl. ultraibolya sugárzás, hormonális hatások, fertőzések) a természetes autoimmunitás szerzett károsodását, az immunrendszer működésének komplex zavarát hozza létre genetikailag fogékony egyéneknél. A betegség kialakulásában és fenntartásában az autoreaktív T-sejteknek és a nagy mennyiségben képződő autoantitesteknek kiemelkedő szerepe van. Az immunrendszer káros működése olyan gyulladásozó folyamatot eredményez, amely bármelyik szervet érintheti (pl. bőrt, ízületeket, vesét, idegrendszert) vagy akár egy időben többet is, amelynek következménye egy heterogén, nehezen diagnosztizálható tünetegyüttes lesz. Az SLE döntően a fogamzóképes korú nőket betegíti meg. Incidenciája irodalmi adatok alapján 2-7/100 000/év, Magyarországon kb. 500 új megbetegedés fordul elő évente.

Az SLE terápiaja kihívást jelent a kezelő orvos számára. A kezelés megkezdésekor a beteg alapbetegsége mellett figyelembe kell venni a gyakran előforduló kísérőbetegségeket és az SLE által érintett szervek állapotát is. A betegség súlyosságától függően az SLE standard terápiaját a nonsteroid típusú gyulladáscsökkentők, az antimaláriás szerek, a kortikoszteroidok, illetve a daganatok kezelésében is

alkalmazott, immunszuppresszív szerek alkotják. A betegek számára számos mellékhatással járó kezelése sokszor nem eredményeznek javulást. Ezért a Benlysta® (belimumab) új hatásmechanizmusával, innovatív célzott terápiaként nagymértékben hozzájárulhat az SLE-s betegek hatékony kezeléséhez. A Benlysta®, egy humán IgG típusú monoklonális antitest, mely a szolubilis humán B limfocita stimulator proteinre (BLYS-re, vagy más néven BAFF-ra) specifikus. A BLYS a TNF- α családba tartozó citokin, mely B limfocita proliferációt indukál. A Benlysta megakadályozza a szolubilis BLYS kötődését a B sejteken levő receptoraihoz, a BLYS megkötésével kapcsolódik a B sejtekhez. Csökkenti a B sejtek immunglobulin termelő plazmasejteké történő differenciálódását. Gátolja a B sejtek túlélését, köztük az autoreaktív B sejteket, melyek autoantitest termelése, a megfelelő gátló folyamatok hiányában, a későbbiekben elindítja a gyulladást kiváltó komplex immunológiai folyamatokat.

Klinikai vizsgálatok adatai alapján, ennek következményeképpen, javul az SLE-s betegek klinikai állapota és életminősége, csökken a szteroid igénye.

Irodalomjegyzék:

1. Az EÜM szakmai protokollja a szisztémás lupusz eritematosus kezeléséről
2. Kiss E., Gergely P., Szegedi Gy.: *Újabb ismeretek a szisztémás lupusz eritematosusról.* LAM 2005;15 (4):280-88.
3. Navarra et al: *Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo controlled, phase 3 study.* www.thelancet.com, February 7, 2011.
4. Benlysta Alkalmazási előírás: www.ema.europa.eu