

Etiologie a diagnostika dětského diabetu



Zdeněk Šumník

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha



FN MOTOL

***Diabetes mellitus:** definice*

DM = skupina metabolických chorob charakterizovaných hyperglykemií a vzniklých v důsledku **a)** porušené inzulínové sekrece, **b)** nedostatečné funkce inzulínu nebo **c)** obou těchto stavů

Chronická hyperglykémie způsobuje poškození ledvin, očí, cév a neuronů.

5-10% populace v rozvinutých zemích

Diabetes mellitus: *dg. kritéria*

1. Symptomy DM + glykémie ≥ 11.1 mmol/l

nebo

2. Glykémie nalačno ≥ 7.0 mmol/l

nebo

3. Ve 120. minutě oGTT testu glykémie ≥ 11.1 mmol/l

nebo

4. HbA1c ≥ 48 mmol/mol

Pokud se nejedná o jednoznačnou hyperglykémii, je nutno provést konfirmační vyšetření jiný den.

Porušená glukózová tolerance

**ve 120. minutě oGTT testu:
glykémie 7.8 – 11.0 mmol/l**

Zvýšená lačná glykémie (IFG - impaired fasting glucose)

**po alespoň 8-hodinovém lačnění
glykémie 5.6 – 6.9 mmol/l**

Diabetes mellitus - rozdělení

1. DM 1.typu – „závislý na inzulínu“

- a) imunologicky zprostředkovaný
- b) idiopatický

2. DM 2.typu – „nezávislý na inzulínu“

Diabetes mellitus - rozdělení

3. Jiné určené typy

A) geneticky podmíněné dysfunkce beta buněk

- **MODY**, mutace mitochondriální DNA

B) geneticky defekty dysfunkce účinku inzulínu

- inzulínová rezistence typu A, leprechaunismus, Rabson-Mendenhallův syndrom

C) choroby pankreatu

- pankreatitída, trauma, stavy po operacích, tumory, CF, hemochromatóza, fibrocalculus

D) endokrinopatie

- Cushingův syndrom, glukagonom, feochromocytom, hypertyreóza, akromegalie, aldosteronom, somatostatinom

Diabetes mellitus – rozdělení

3. Jiné určené typy II

E) diabetes způsobený léky nebo chemickými látkami

- glukokortikoidy, diazoxid, tacrolimus, thiazidy, thyroideální hormony, růstový hormon

F) diabetes indukovaný infekcemi

- kongenitální rubeola, CMV

G) vzácné formy imunitně mediovaného diabetu

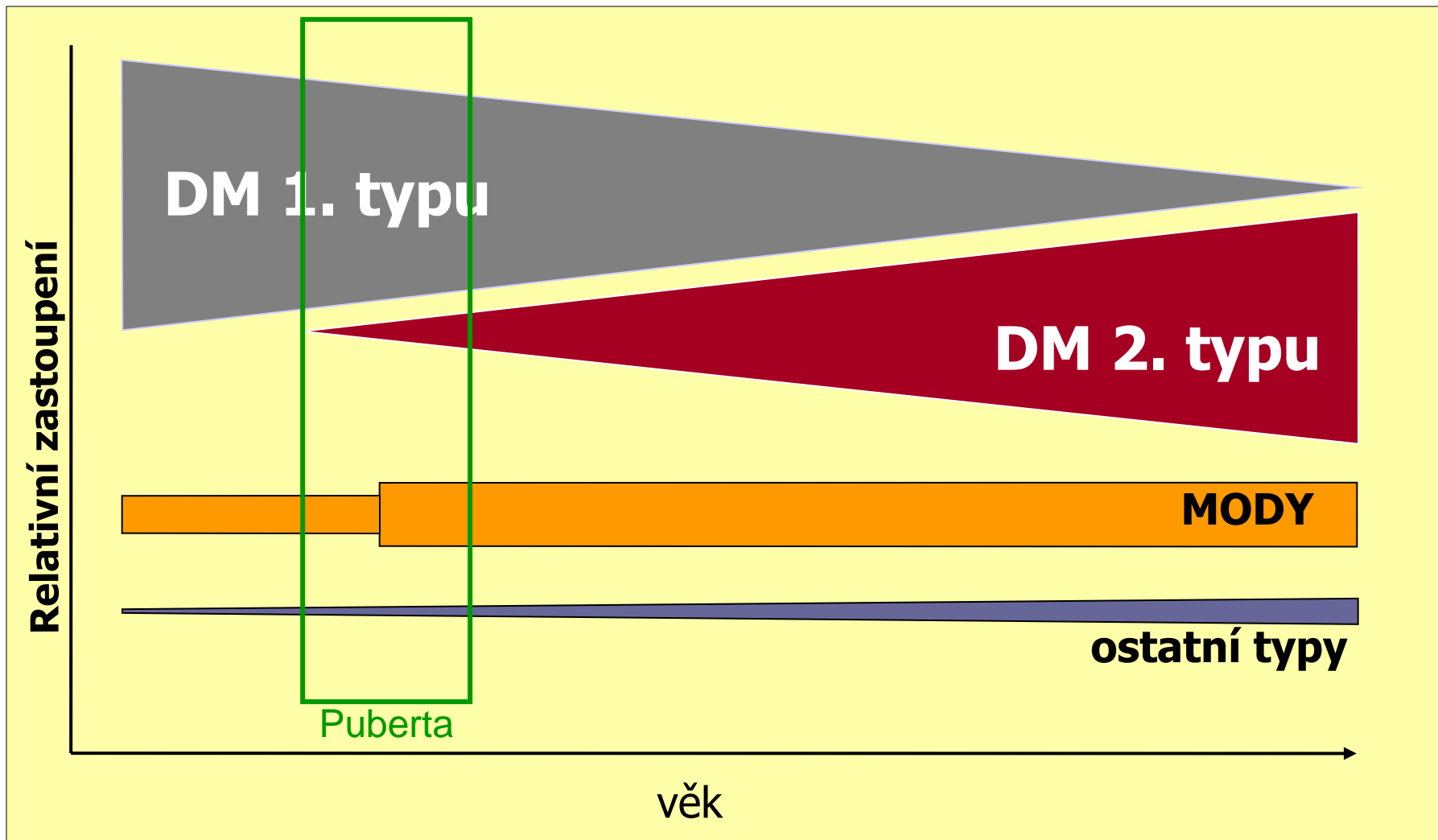
- Stiff-man syndrom, protilátky proti inzulínovému receptoru

H) Jiné genetické syndromy asociované s diabetem

- Downův syndrom, Turnerův syndrom, Wolframův syndrom, syndrom Pradera-Williho

4. Gestační diabetes mellitus

Zastoupení jednotlivých typů DM podle věku



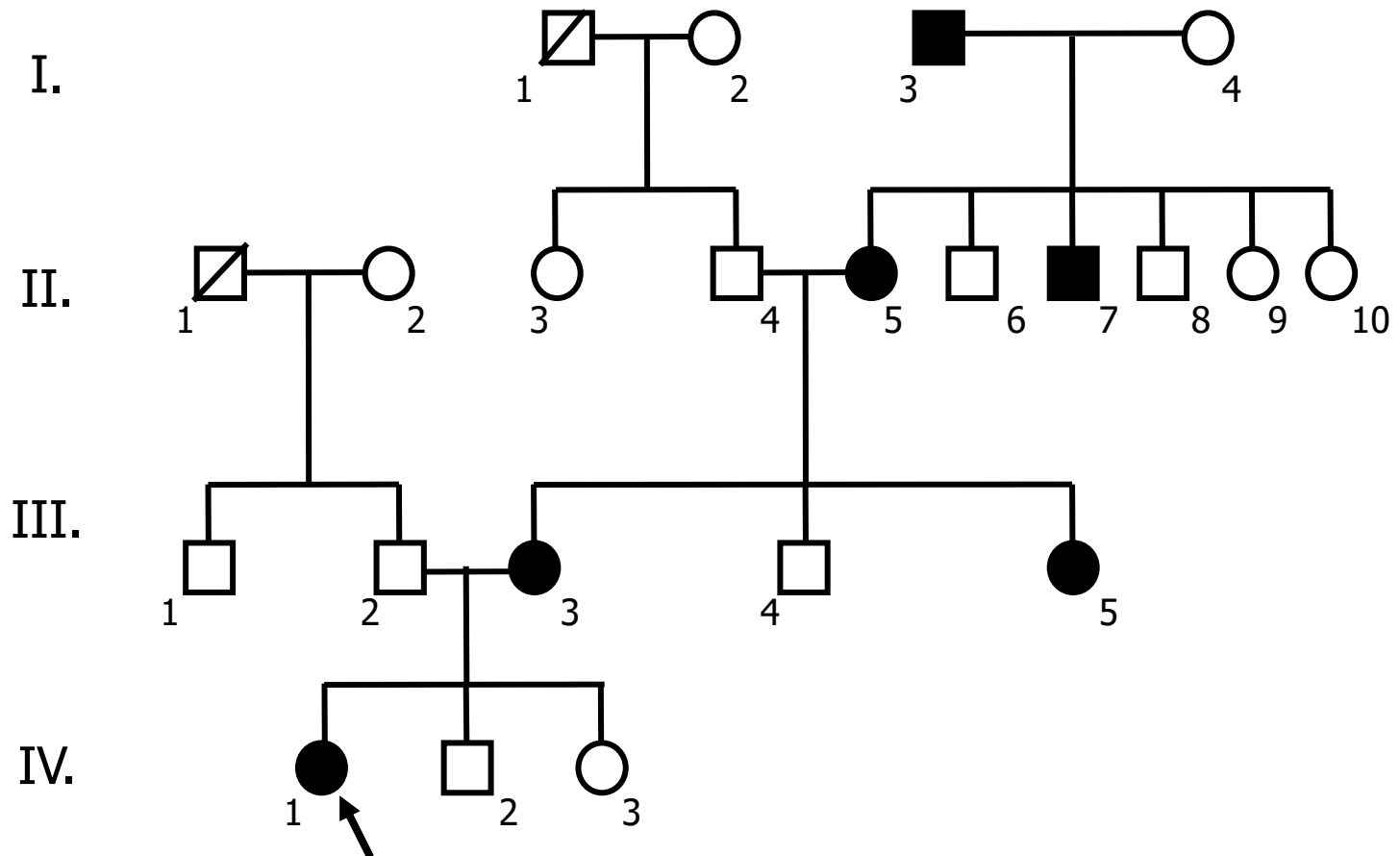
MODY - monogenní diabetes

MODY

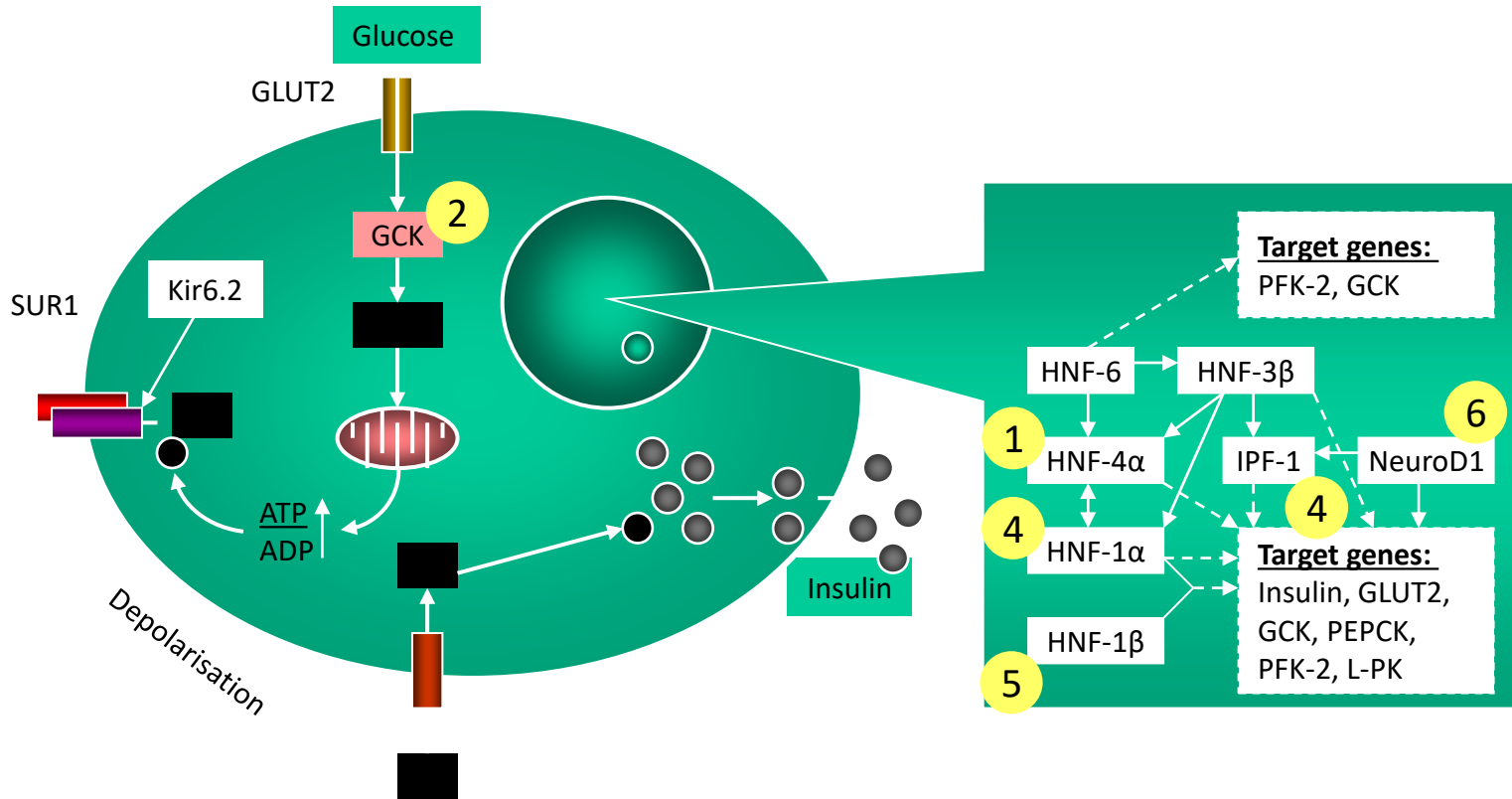
(Maturity Onset Diabetes of the Young)

- AD dědičný, monogenně podmíněný diabetes
- Nástup v časném věku (< 40 let)
- Nízké dávky inzulínu proti DM1
- Nikdy (skoro nikdy) nedojde ke ketoacidóze

MODY - typický rodokmen



MODY



Typy MODY

A) Defekt genu pro glukokinázu (MODY2)

- výskyt cca 50%

B) Diabetes transkripčních faktorů (MODY 1, 3-6)

- výskyt cca 20%

C) Ostatní (> 20 dalších genů)

MODY 2

Manifestace kdykoli v průběhu života

Benigní průběh

Netřeba terapie (výjimka: gravidita)

Diabetes transkripčních faktorů (MODY 1, 3-6)

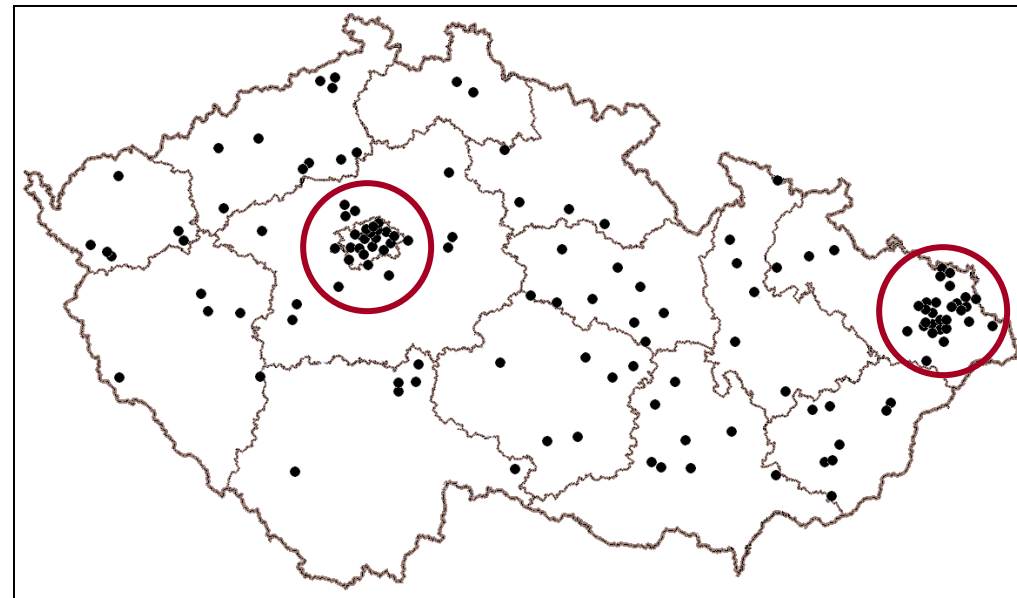
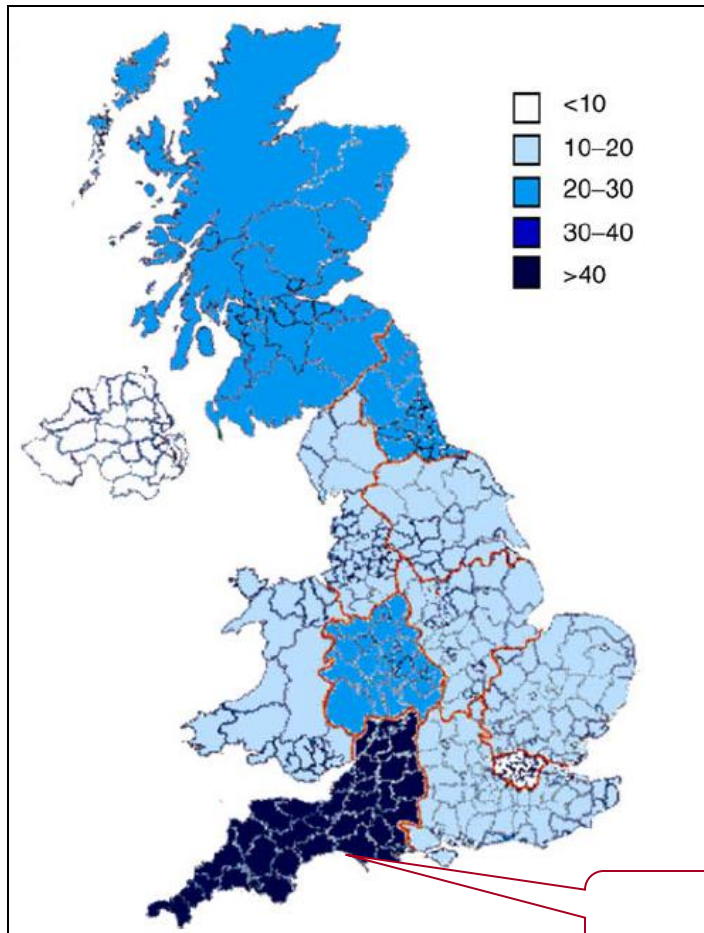
Manifestace typicky v pubertě

Vysoké riziko chronických diabetických komplikací

Terapie: deriváty SU, ev. inzulín

Monogenic diabetes

– „top of the iceberg“

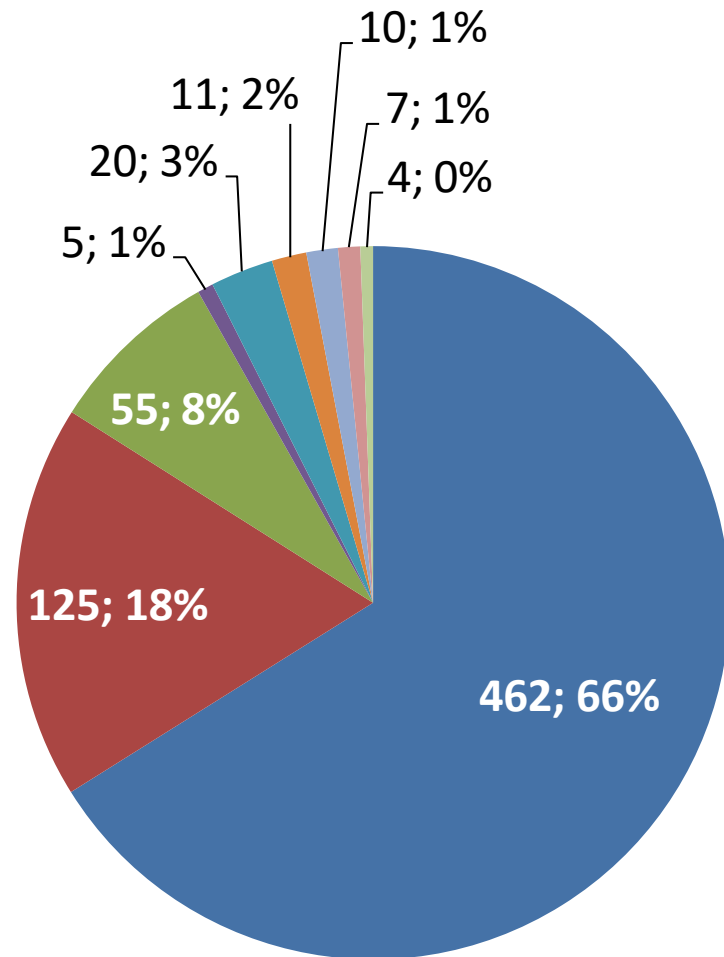


Estimated frequency: ~3-4% of all diabetic children

Confirmed cases: 20 to 1 000 000

Exeter

Diagnostika MODY na Pediatrické klinice FNM



- GCK
- HNF1A
- HNF4A
- IPF1
- HNF1B
- NEUROD1
- INS
- ABCC8
- BLK

Sekvenace:

GCK, HNF1A, HNF4A, IPF1, HNF1B, NEUROD1, INS, KLF11, PAX4, BLK, ABCC8, KCNJ11, IER3IP1, FOXP3

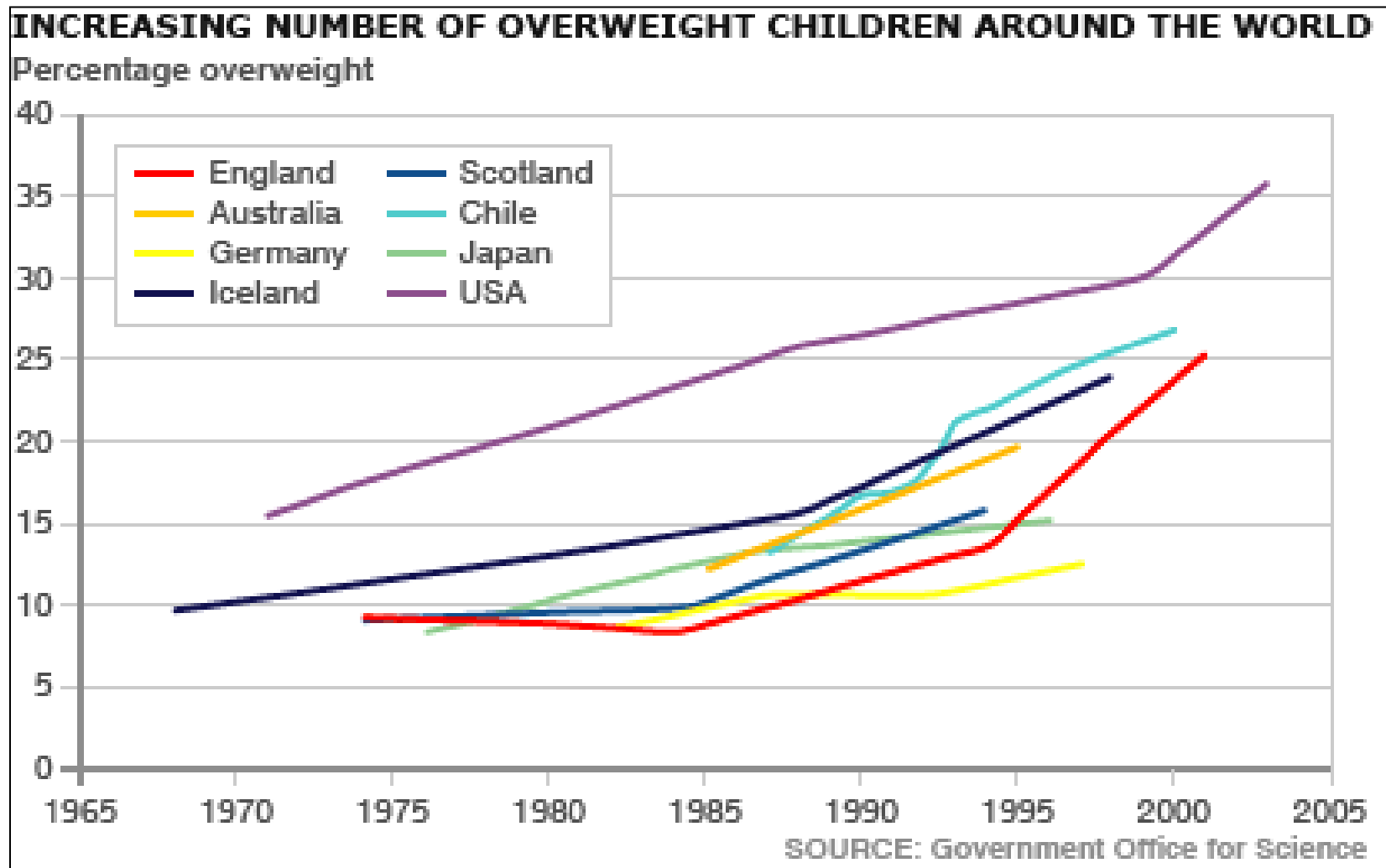
MLPA:

GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, INS, NEUROD1, IPF1, CEL, KLF11, ABCC8

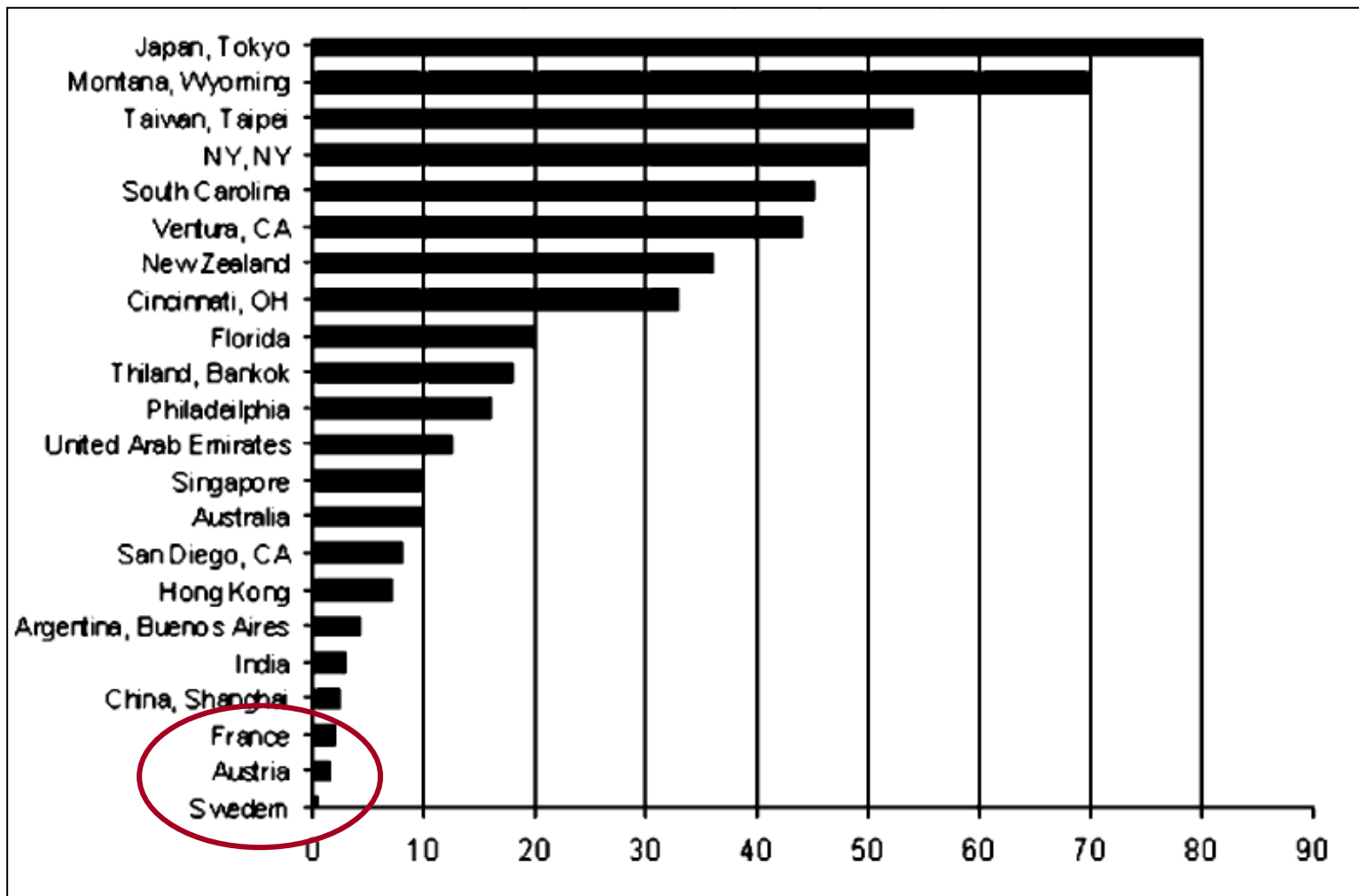
Celkem >750 osob z >400 rodin s geneticky potvrzeným MODY.

Diabetes 2. typu

„Epidemie“ dětské obezity

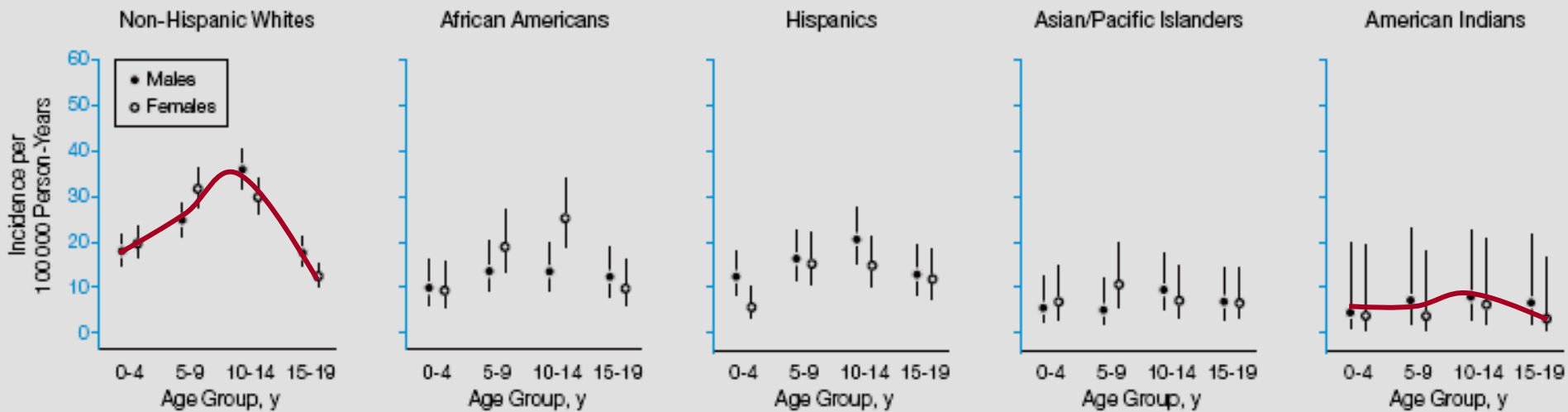


Percentuální zastoupení dětí s DM2 mezi nově manifestovanými



Incidence DM1 podle věku a ethnicity

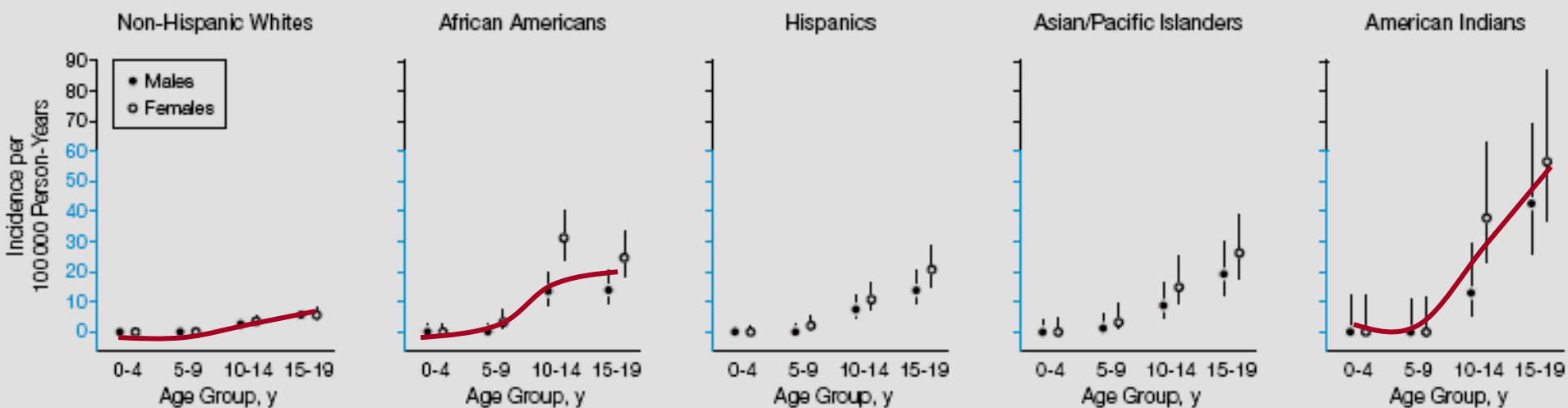
Figure 1. Incidence of Type 1 Diabetes Mellitus by 5-Year Age Groups, Sex, and Race/Ethnicity, 2002-2003



Error bars represent 95% confidence intervals. In Figures 1 and 2, y-axes in blue indicate an incidence range of 0 to 60 per 100 000 person-years.

Incidence DM2 podle věku a ethnicity

Figure 2. Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus by 5-Year Age Groups, Sex, and Race/Ethnicity, 2002-2003



Error bars represent 95% confidence intervals. In Figures 1 and 2, y-axes in blue indicate an incidence range of 0 to 60 per 100 000 person-years.

Symptomatologie

Náhodný záchyt x závažný stav

- Bez symptomů, glykosurie/hyperglykémie
- Polyurie / polydipsie
- Pokles hmotnosti
- Ketonurie až ketoacidóza (~ 1/3 případů v USA, výjimečně fatální průběh)
 - (Rosenbloom et al., Diabetes Care 2003)
- Acanthosis nigricans: 70-86 %



„Autoimunitní“ DM2

- **15-40%** dětí diagnostikovaných jako DM2 v Evropě a US má DM1-specifické autoprotilátky
- Tito **AB pozitivní** pacienti jsou charakterizováni:
 - nižším BMI
 - nižším věkem při dg.
 - vyšším HbA1c
 - nižší stimulovanou hladinou inzulínu
 - časnější inzulinodependencí

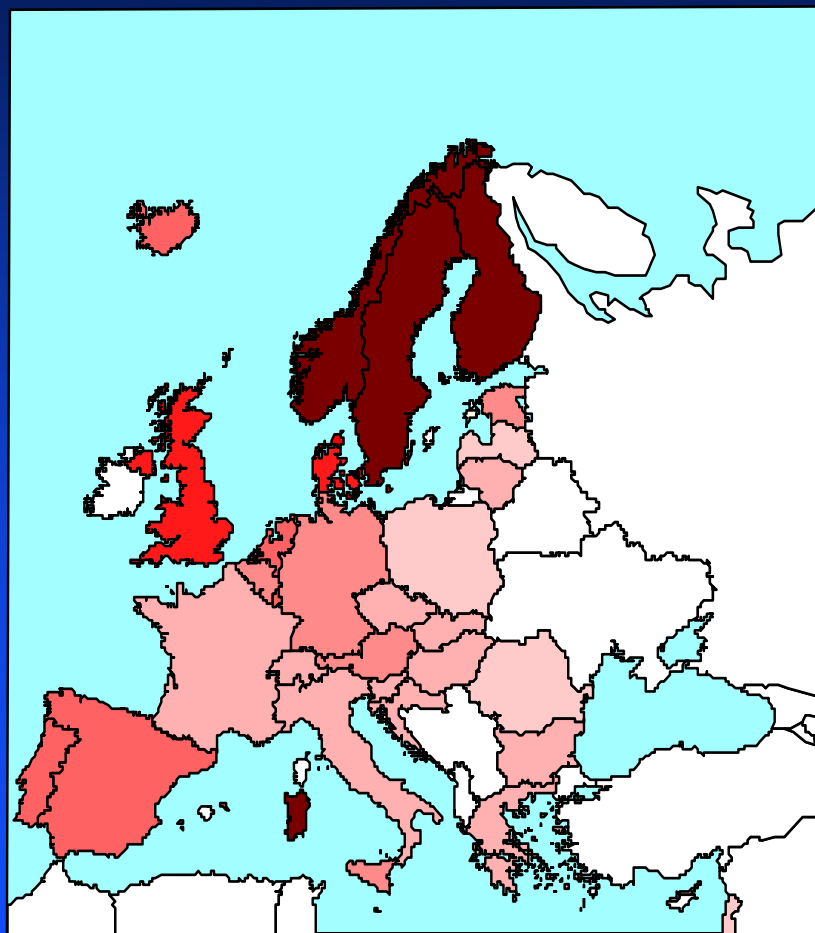
Nejspíše DM1 u obézních osob s inzulinorezistencí

Dif. dg. diabetu u adolescentů

	DM1	DM2	Monogenní diabetes
Prevalence	~95%	~1-2%	~3-4%
Obezita	+/-	++	+/-
Rodinná anamnéza	+/-	+	++
DKA	++	+/-	-
Protilátky	Hybridní diabetes (1.5 Diabetes)		-

Diabetes 1. typu

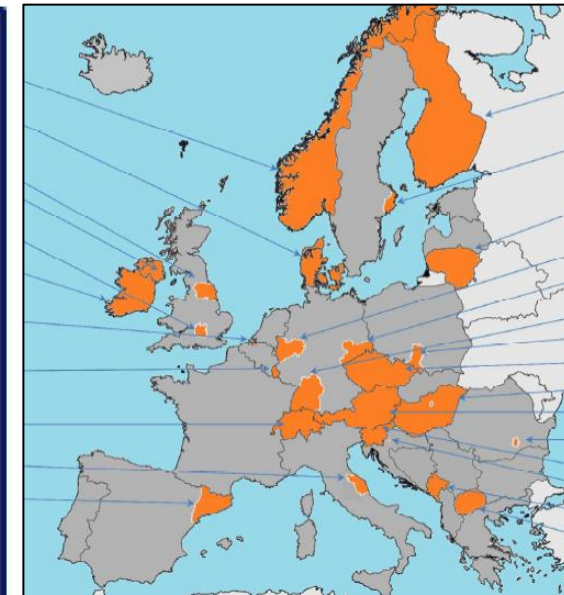
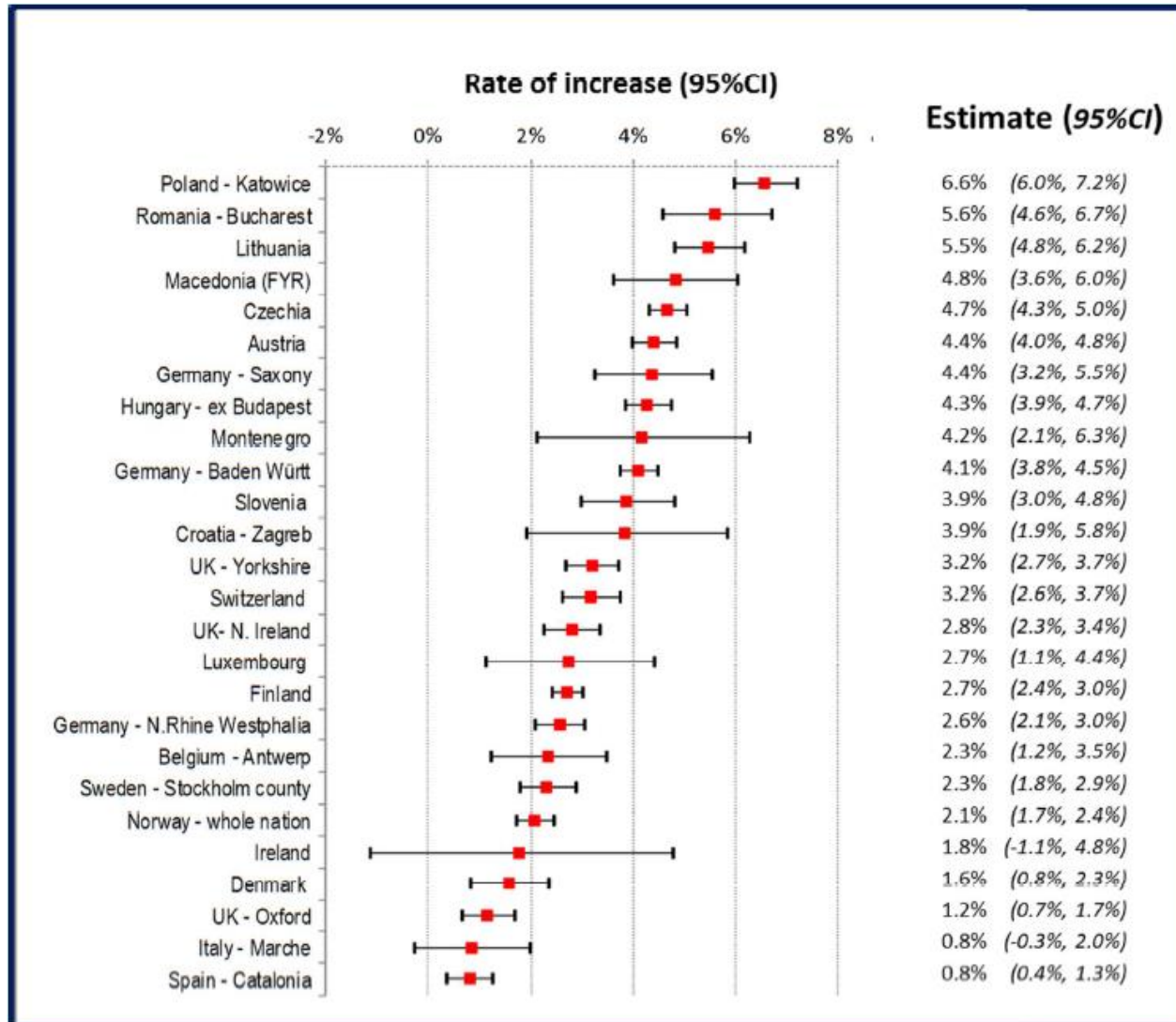
Noví pacienti s diabetem 1. typu u dětí v Evropě

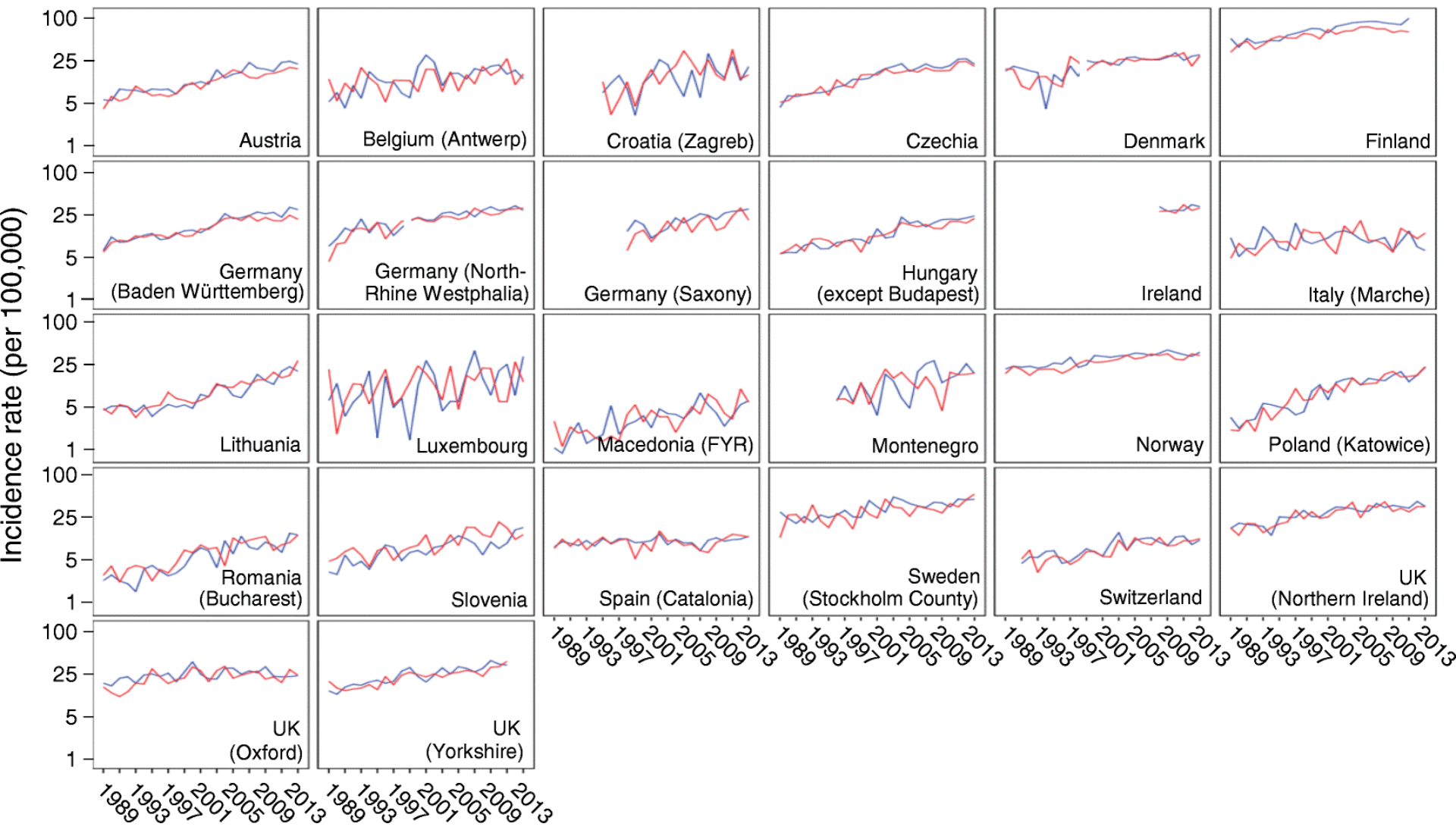


Výskyt diabetu
(na 100,000 dětí)

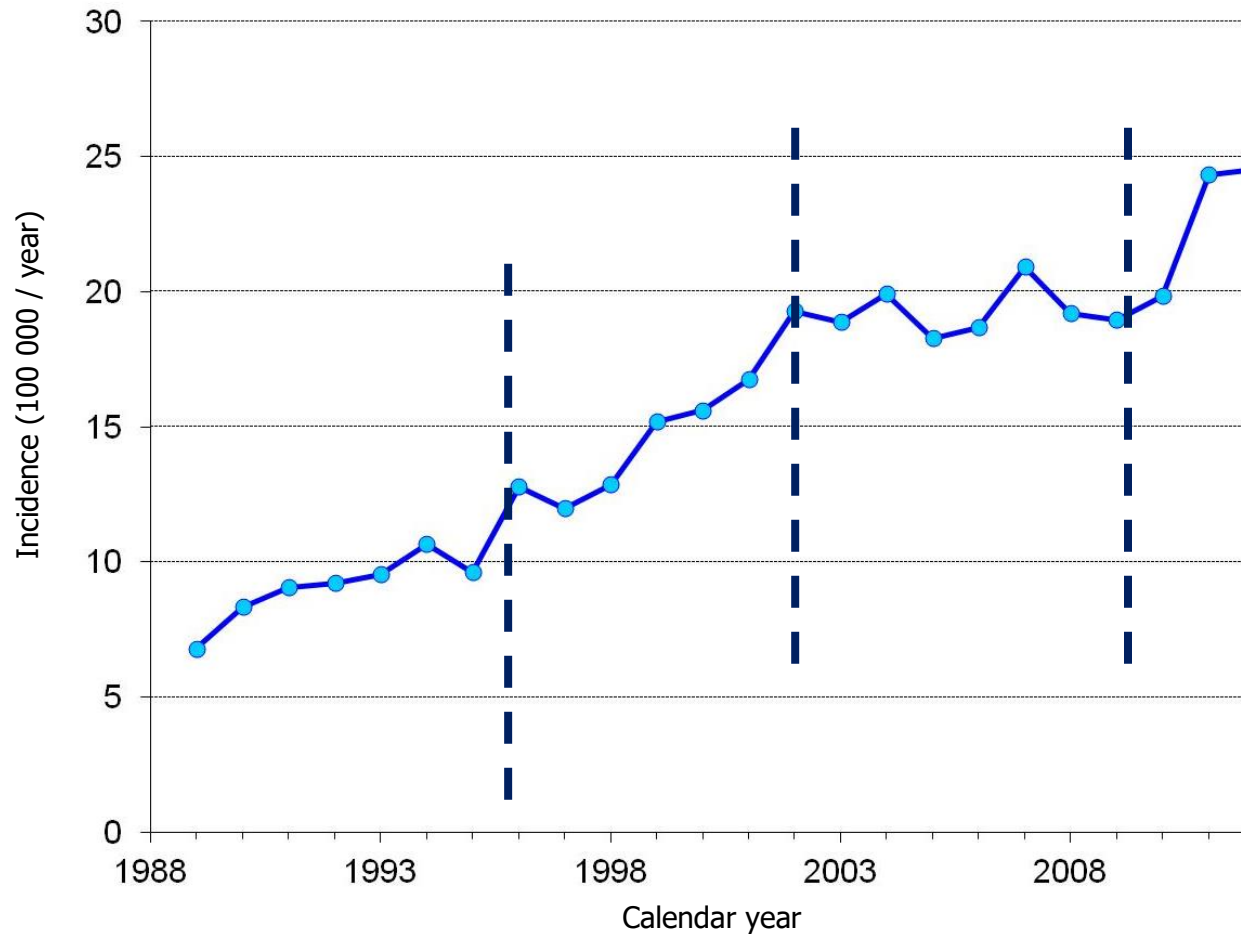


Incidence diabetu 1. typu roste (1989-2013)





Incidence DM1 v ČR



Cinek O, et al. Type 1 diabetes mellitus in Czech children diagnosed in 1990-1997: a significant increase in incidence and male predominance in the age group 0-4 years. **Diabet Med** 2000

Cinek O, et al. Continuing increase in incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Czech Republic 1990-2001. **Eur J Pediatr** 2003

Cinek O, et al. The incidence of type 1 diabetes in young Czech children stopped rising. **Pediatr Diabetes** 2012

Proposed Nomenclature

Stage 1

Stage 2

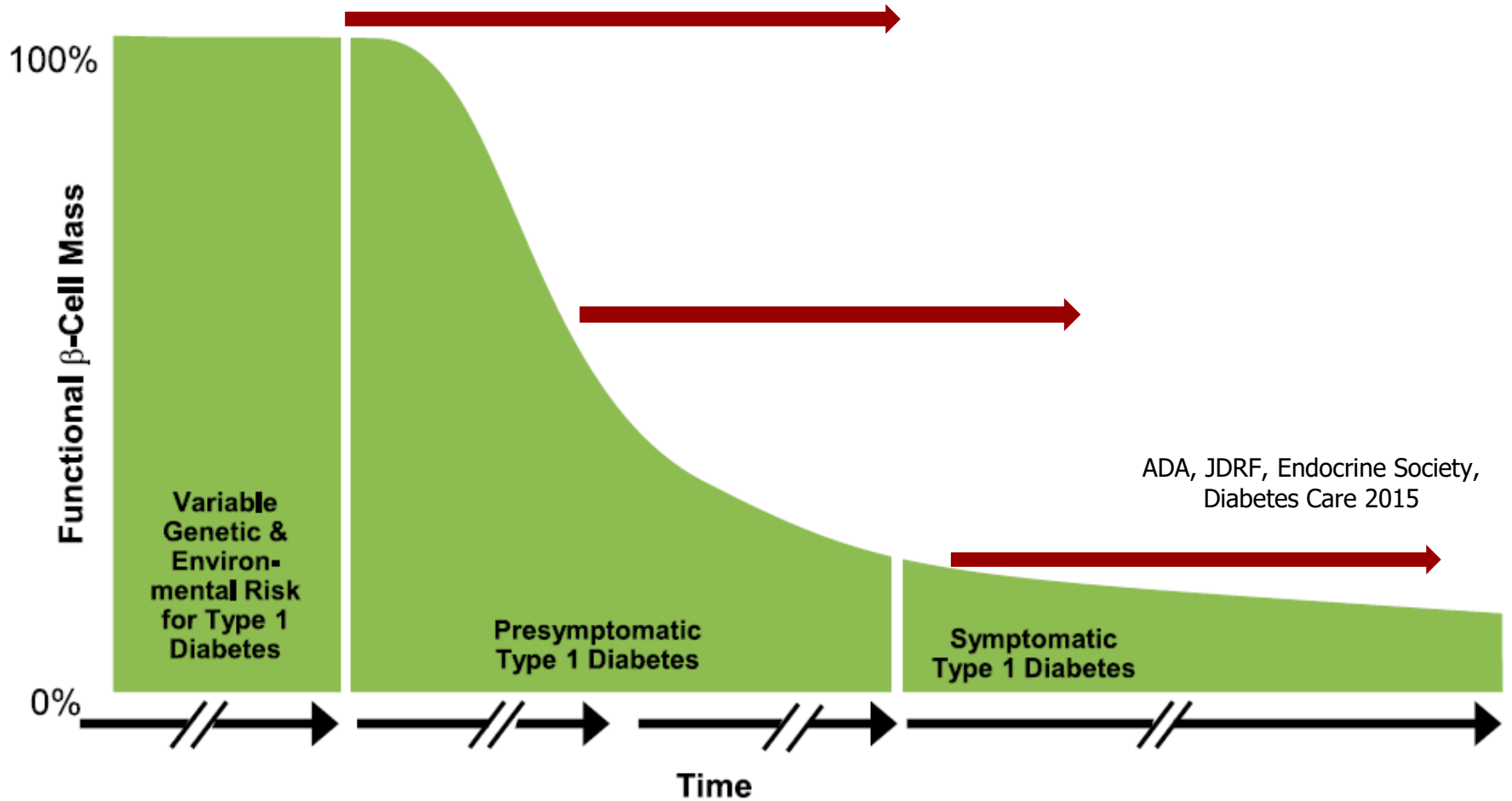
Stage 3

Phenotypic Characteristics

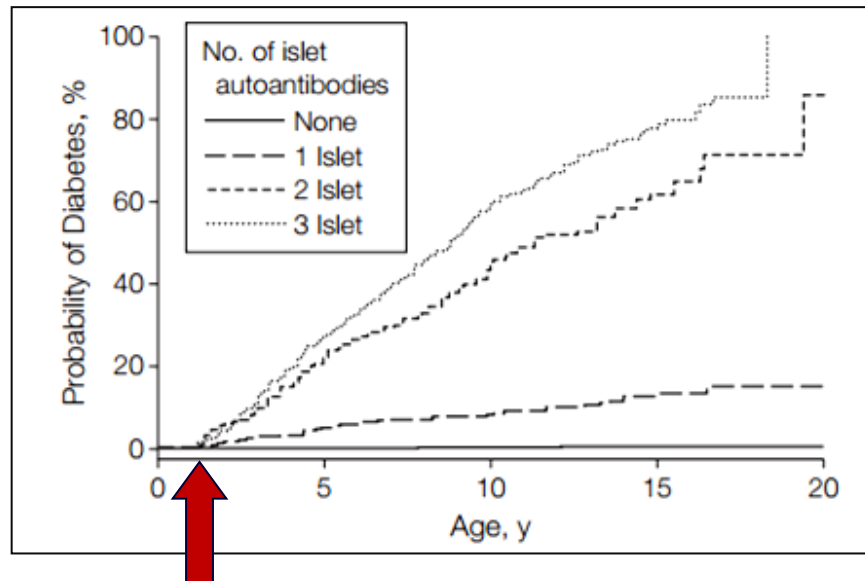
β -Cell
Autoimmunity
Normoglycemia
Presymptomatic

β -Cell
Autoimmunity
Dysglycemia
Presymptomatic

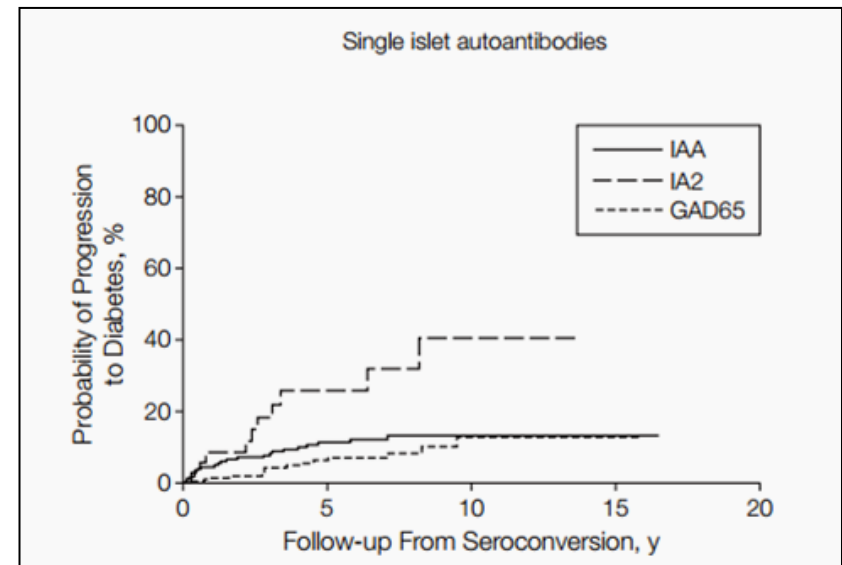
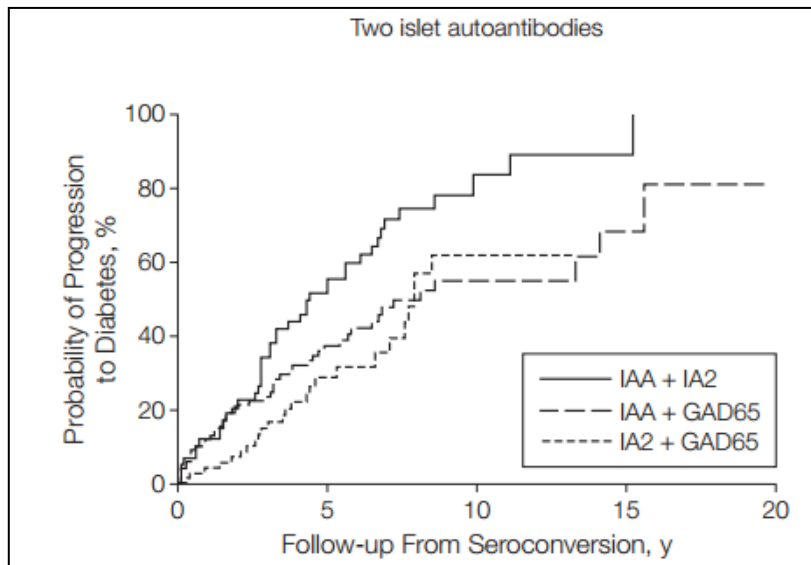
β -Cell
Autoimmunity
Dysglycemia
Symptomatic



Patří diabetes 1. typu mezi dětské nemoci?



Ziegler et al., JAMA 2013



DM1-specifické autoprotilátky

Marker, nikoli efektor autoimunitní inzulitidy

- **anti GAD65** – dekarboxyláza kyseliny glutamové
- **anti IA2** – tyrozin fosfatáza
- **anti ZnT8** – zinkový transportér
- **anti-inzulín** (vyšetřit do 24 od podání exogenního inzulínu)

DM1-specifické autoprotilátky

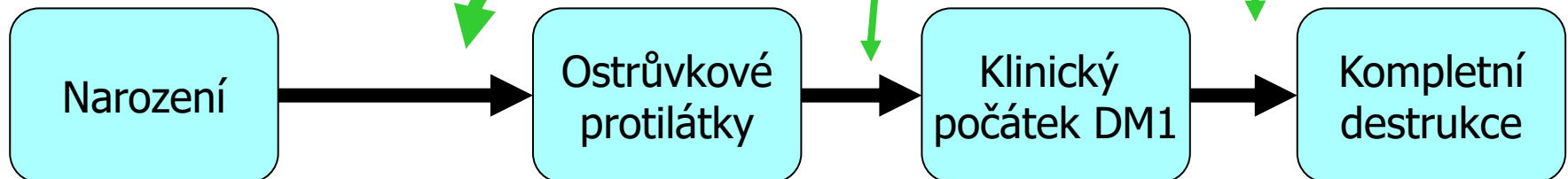
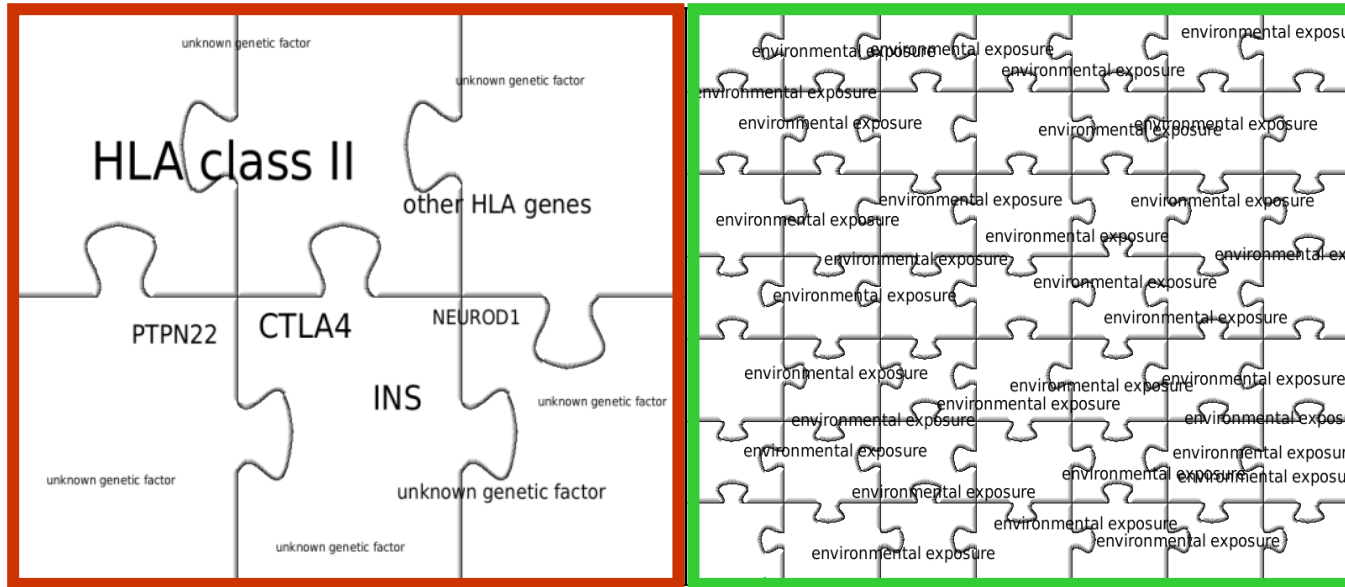
Indikace pro vyšetření:

- stavy, u nichž je nutno potvrdit/vyloučit DM1
 - IGT
 - diabetes, který nezapadá do klasického obrazu DM1
 - děti se zvýšeným rizikem vzniku diabetu
(prvostupňoví příbuzní pacientů s DM1)
 - nově manifestovaný diabetes – pokud protilátky negativní, lze uvažovat o jiném typu diabetu

Rizikové faktory DM1

1/2 genetika

1/2 prostředí



Etiologické faktory diabetu 1. typu

DIABETES 1.TYPU

50%

GENETICKÉ

- FAKTORY -

50%

NEGENETICKÉ

HLA-DQ (50% genetického rizika)
Polymorfismus inzulinového
Genu (10% genetického rizika)
PTPN 22 (10% genetického rizika)
... další desítky genů

Infekce (enteroviry)
Výživové faktory
Věk matky při porodu
Pořadí narození
Perinatální vlivy
Socioekonomický status

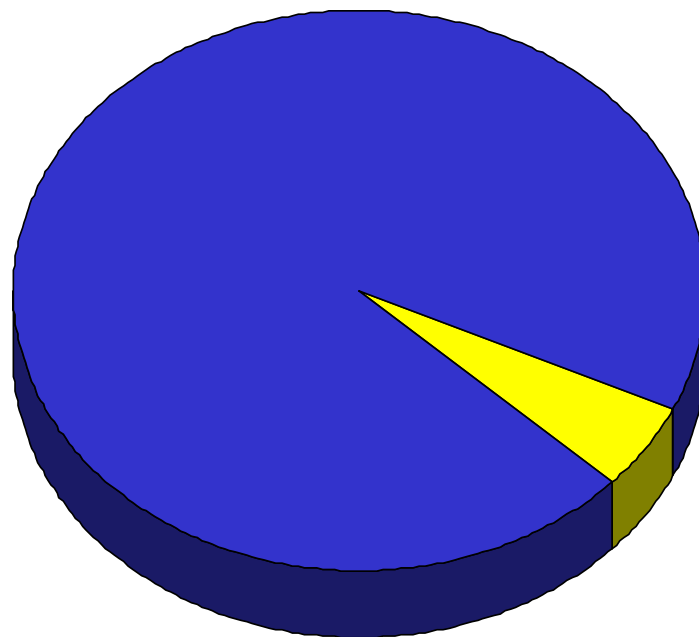
DM1 = multifaktoriální onemocnění

Jak velké je populační riziko DM1?

- dítě bez blízkých diabetických příbuzných
cca 1-2 / 1000
- jednovaječné dvojče diabetika cca 40%
- dítě diabetického tatínka až 7%
- sourozenec diabetického dítěte cca 5%
- dítě diabetické maminky cca 2.5%

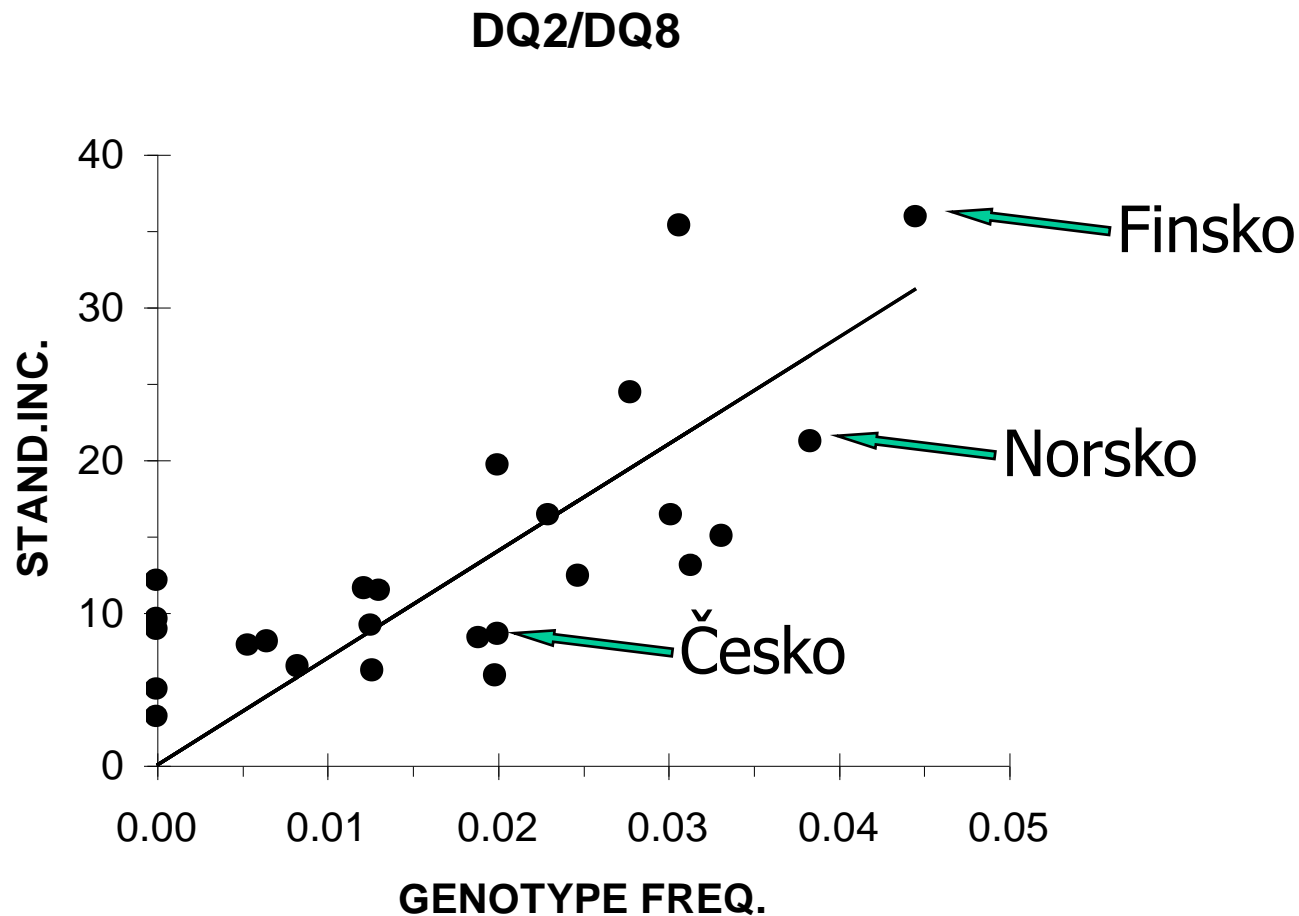
Odkud se berou noví pacienti ?

bez DM 1.typu
v rodině
95%



s výskytem DM
1. typu v blízké
rodině
5%

Čím více rizikových genotypů v populaci (DQ2/8), tím více DM1



Finsko vs. Ruská Karélie

(není vše jen genetika)



6x vyšší incidence
diabetu 1. typu
ve východním Finsku
než v Ruské Karélii

Kondrashova et al., Ann Med 2005

Negenetické vlivy

Důkazy pro negenetickou složku

1. Dvojčecí studie (konkordance 30-50%)
2. Strmý nárůst incidence DM
3. Změny v incidenci u migrující populace
4. Geografické rozdíly
5. Zvířecí modely



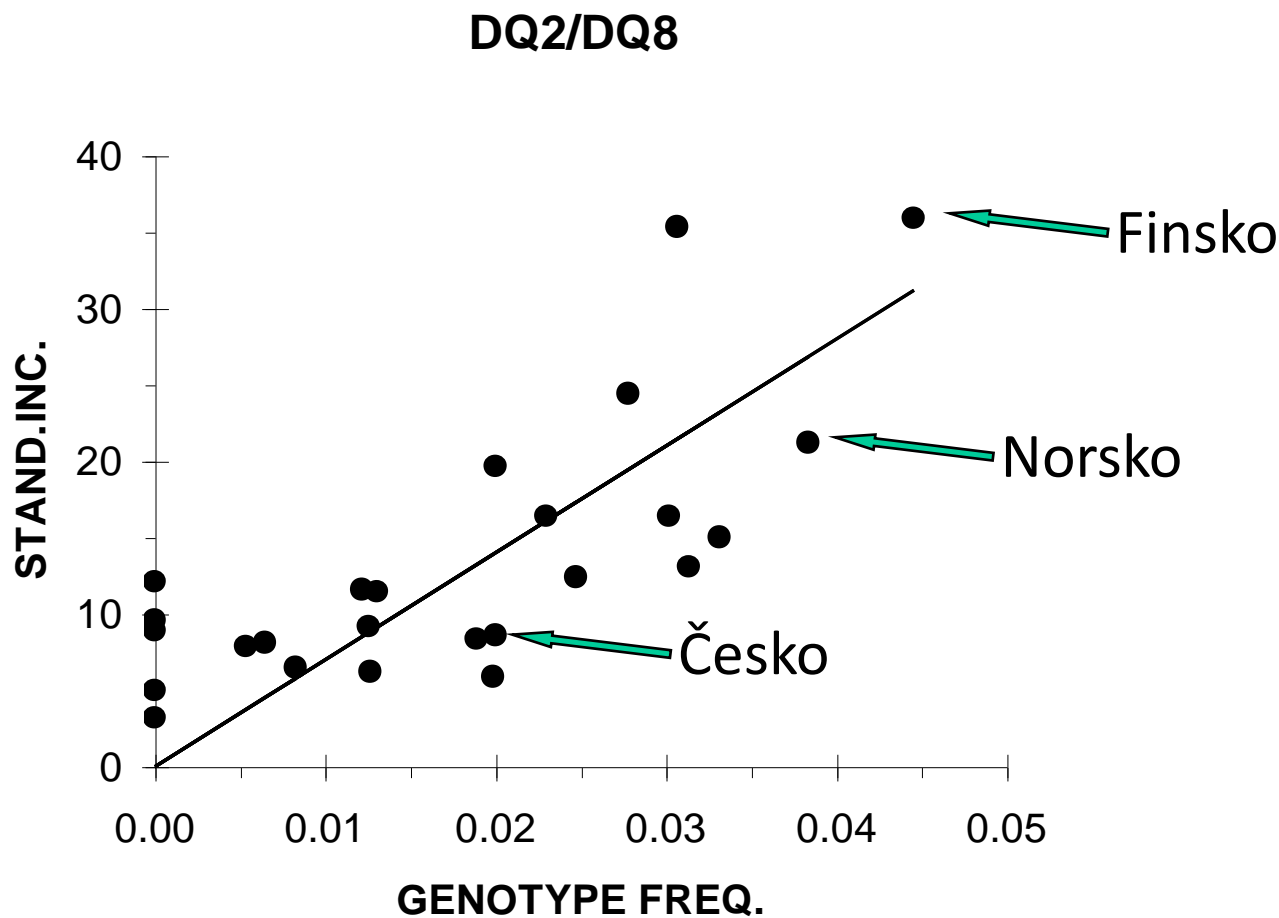
Tzv. hygiene hypothesis

NIŽŠÍ VÝSKYT DIABETU U DĚTÍ:

- navštěvujících předškolní zařízení
- žijících v hustě osídlených oblastech
- pocházejících z více sourozenců (ovšem ne jako prvorozený)

Genetika diabetu 1. typu

Genetika vs. incidence diabetu 1. typu



Finsko vs. Ruská Karélie

(není vše jen genetika)



*Ruská
Karélie*

6x vyšší incidence
diabetu 1. typu
ve východním Finsku
než v Ruské Karélii

Kondrashova et al., Ann Med 2005

Prevence DM1 – teplizumab (anti-CD3)

Oddálení DM1 u rizikové populace o 2 roky

Je čas na zahájení screeningového programu?

