

ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο Μονογονιδιακός Σακχαρώδης Διαβήτης (ΜΣΔ) αποτελεί ένα τύπο Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ), ο οποίος οφείλεται στην παρουσία παθολογικής παραλλαγής σε ένα και μόνο γονίδιο το οποίο εμπλέκεται στην έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα και διακρίνεται σε:

- 1) ΜΣΔ τύπου MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young: Διαβήτης Ωριμότητας σε Νεαρά Ατομα)
- 2) Νεογνικό ΣΔ (Neonatal Diabetes Mellitus, NDM).

ΜΣΔ MODY

Αφορά το 1-5% όλων των ασθενών με ΣΔ και τα κύρια χαρακτηριστικά του είναι:

- Η νεαρή ηλικία εμφάνισης (συνήθως πριν το 25^ο έτος της ηλικίας).
- Κληρονομικότητα με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα (κληρονομείται από τον ένα γονέα)
- Απουσία αντισωμάτων ICA, anti-GAD, IAA, IA2 και ZnT8, ειδικών για το Σακχαρώδη Διαβήτη 1
- Απουσία κετοξέωσης
- Απουσία αντίστασης στην ινσουλίνη

Η διάγνωση του ΜΣΔ MODY μπορεί να είναι τυχαία μετά από έναν αιματολογικό έλεγχο ρουτίνας ή ο ασθενής να παρουσιάζει συμπτώματα ΣΔ, δηλαδή πολυουρία, πολυδιψία, κόπωση, απώλεια βάρους και πολυφαγία. Συχνά, ασθενείς με ΜΣΔ MODY κατηγοριοποιούνται λανθασμένα ως ΣΔ1 ή ΣΔ2.

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί 14 γονίδια, παθολογικές παραλλαγές των οποίων είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση διαφορετικών υπότυπων ΜΣΔ MODY.

Οι συχνότερα εμφανιζόμενοι υπότυποι είναι οι: *HNF4A*-MODY (MODY1), *GCK*-MODY (MODY2), *HNF1A*-MODY (MODY 3), *HNF1B*-MODY (MODY 5), *INS*-MODY, *ABCC8*-MODY και *KCNJ11*-MODY.

Η αναγνώριση του υπεύθυνου γονιδίου του ασθενούς με ΜΣΔ είναι σημαντική καθώς υποδεικνύει την φαρμακευτική θεραπεία, εξηγεί τα κλινικά χαρακτηριστικά, συμβάλλει στην πρόγνωση της νόσου και στην έγκαιρη αναγνώριση συνοδών χαρακτηριστικών καθώς και στην γενετική συμβουλευτική της οικογένειας.

A) GCK-MODY

Το γονίδιο της Γλυκοκινάσης (GCK) κωδικοποιεί το ένζυμο της Γλυκοκινάσης, το οποίο θεωρείται ως ο “αισθητήρας” της γλυκόζης στο πάγκρεας, αναγνωρίζοντας τα υψηλά επιπέδα γλυκόζης στο αίμα και ρυθμίζοντας την έκκριση της ινσουλίνης.

Παθολογικές παραλλαγές του γονιδίου *GCK* έχουν ως αποτέλεσμα την απενεργοποίηση του ενζύμου, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένα επιπέδα γλυκόζης στο αίμα και μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης. Η αύξηση της γλυκόζης είναι ήπια και οι ασθενείς παρουσιάζουν ασυμπτωματική ήπια υπεργλυκαιμία από την γέννηση.

Ατομα με *GCK-MODY* (*MODY2*) ρυθμίζουν το σάκχαρο τους με δίαιτα και άσκηση, χωρίς φαρμακευτική αγωγή, με εξαίρεση την εγκυμοσύνη. Επίσης δεν παρουσιάζουν διαβητικές επιπλοκές και συνιστάται ετήσιος έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c).

B) HNF1A-MODY

Το γονίδιο *HNF1A* ρυθμίζει την έκφραση άλλων γονιδίων που λαμβάνουν μέρος στον μεταβολισμό της γλυκόζης, στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο έντερο. Παθολογικές παραλλαγές του γονιδίου έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης από το πάγκρεας και ευθύνονται για τον *HNF1A-MODY* (*MODY3*).

Ο διαβήτης *HNF1A-MODY* συνήθως εμφανίζεται κατά την εφηβεία ή λίγο αργότερα (συνήθως πριν την ηλικία των 25 ετών, αλλά και σε μεγαλύτερες ηλικίες). Η κλινική εικόνα των ασθενών είναι βαρύτερη από αυτή των ασθενών με *GCK-MODY* ενώ συχνά κατηγοριοποιούνται ως πάσχοντες από Διαβήτη τύπου 1. Επίσης παρουσιάζουν γλυκοζουρία, χαμηλότερες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων, ουρικού οξέος, γ-GT, φερριτίνης και υψηλότερη συγκέντρωση HDL χοληστερόλης σε σχέση με άλλους διαβητικούς ασθενείς.

Οι ασθενείς *HNF1A-MODY* είναι ευαίσθητοι στις σουλφονουλουρίες, οι οποίες επιτρέπουν καλύτερη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, ιδιαίτερα τα παιδιά και τα νεαρά άτομα.

Γ) HNF4A-MODY

Το γονίδιο *HNF4A* ελέγχει την έκφραση γονιδίων που συμμετέχουν στην γλυκονεογένεση και στο μεταβολισμό των λιπιδίων και παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του παγκρέατος, του ήπατος, των νεφρών και του εντέρου. Παθολογικές παραλλαγές του γονιδίου έχουν ως

αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης από το πάγκρεας και ευθύνονται για τον *HNF4A-MODY* (*MODY1*). Ο υπότυπος *HNF4A-MODY* είναι σπάνιος.

Ασθενείς με *HNF4A-MODY* παρουσιάζουν παρόμοιο φαινότυπο με τους ασθενείς με *HNF1A-MODY*. Ο διαβήτης εμφανίζεται κατά την παιδική ηλικία ή την εφηβεία είναι όμως πιθανόν να εμφανιστεί και σε μεγαλύτερες ηλικίες. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο βάρος γέννησης, περίπου 800 g παραπάνω από το φυσιολογικό (βάρος γέννησης >4 Kg), και μακροσωμία, πιθανόν λόγω αυξημένης έκκρισης ινσουλίνης κατά την εμβρυϊκή περίοδο, αλλά και παροδική νεογνική υπερινσουλιναϊκή υπογλυκαιμία. Επίσης παρουσιάζουν χαμηλές συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων, HDL-χοληστερόλης, A1 και A2 απο-λιποπρωτεϊνών και αυξημένη συκέντρωση LDL-χοληστερόλης, ενώ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών επιπλοκών.

Οι ασθενείς *HNF4A-MODY* είναι ευαίσθητοι στις σουλφονουλουρίες, οι οποίες επιτρέπουν καλύτερη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, ιδιαίτερα τα παιδιά και τα νεαρά άτομα.

Δ) *HNF1B-MODY*

Το γονίδιο *HNF1B* ρυθμίζει την δράση άλλων γονιδίων. Εκφράζεται και παίρνει μέρος στην ανάπτυξη διαφόρων οργάνων και ιστών, όπως πάγκρεας, ήπαρ, νεφρούς, πνεύμονες, αναπαραγωγικό και ουροποιητικό σύστημα.

Παθολογικές παραλλαγές ή απαιεψίες του γονιδίου *HNF1B* είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση διαταραχών του ουροποιητικού συστήματος (νεφρικές κύστες και δομικές ανωμαλίες) και ΣΔ *HNF1B-MODY* (*MODY5*). Η νεφρική βλάβη στους ασθενείς αυτούς μπορεί να εκδηλωθεί πολύ πριν από την εμφάνιση του ΣΔ. Το 50% των *HNF1B-MODY* ασθενών φέρουν απάλειψη ολόκληρου του γονιδίου *HNF1B*, οι οποίες συνήθως είναι εκ νέου (*de novo*), δεν έχουν δηλαδή κληρονομηθεί από τον ένα εκ των δύο γονέων. Η ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα των ασθενών με *HNF1B-MODY* απαιτεί χορήγηση ινσουλίνης.

Ε) *ABCC8* και *KCNJ11* *MODY*

Παθολογικές παραλλαγές των γονιδίων *ABCC8* και *KCNJ11*, τα οποία κωδικοποιούν τον δίαυλο K_{ATP} , ευθύνονται για την εμφάνιση Νεογνικού Σακχαρώδη Διαβήτη (παροδικού ή μόνιμου) καθώς και για τον Συγγενή Υπερινσουλιτισμό αλλά για τον ΣΔ *MODY* (κυρίως το γονίδιο *ABCC8*).

Ασθενείς με *ABCC8-MODY* εμφανίζουν φαινοτυπική ετερογένεια, η οποία μπορεί να είναι ήπια όμοια με το *GCK-MODY* ή βαρύτερη όμοια με τα *HNF1A-MODY* και *HNF4A-MODY*. Ο

Διαβήτης εμφανίζεται στην παιδική αλλά και στην ενήλικη ζωή. Η θεραπεία των ασθενών με *ABCC8-MODY* ποικίλλει ανάλογα με την βαρύτητα των συμπτωμάτων, με την πλειοψηφία αυτών να ρυθμίζουν τα αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης με σουλφονουλουρίες.

Ασθενείς με παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο *KCNJ11* εκτός από ΣΔ μπορεί να εμφανίζουν αναπτυξιακή καθυστέρηση και επιληψία (Developmental delay, Epilepsy and Neonatal Diabetes syndrome, DEND syndrome).

Στο εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας της Α' Παιδιατρικής Κλινικής:

Ελέγχεται η παρουσία παθολογικών παραλλαγών στα γονίδια *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A* και *HNF1B*, με την μεθοδολογία του PCR και Sanger Sequencing.

Εφαρμόζεται η μεθοδολογία Next Generation Sequencing (NGS) σε πλατφόρμα Miseq Illumina, για στοχευμένη ομάδα γονιδίων MODY και Υπερινσουλινισμού: *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*, *INS*, *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD-1*, *HK1*, *PGM1*, *SLC16A1*, *PMM2*, *INSR*, *TRMT10A* και *HADH*.

Εφαρμόζεται η μεθοδολογία MLPA για την ανίχνευση ελλείψεων των γονιδίων *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B* και *ABCC8*.