



ΝΕΑΝΙΚΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (MODY)

1. Τι είναι ο διαβήτης τύπου MODY;

Ο διαβήτης τύπου MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) ή Νεανικός Διαβήτης Όψιμης Έναρξης είναι μια μορφή μονογονιδιακού διαβήτη που συνήθως εμφανίζεται κατά την εφηβεία ή τα πρώτα χρόνια της ενηλικίωσης. Αφορά το 1-2% των ατόμων με διαβήτη και συχνά παραμένει αδιάγνωστος. Τα 3 κύρια χαρακτηριστικά του MODY είναι:

- Ο διαβήτης συχνά εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 25 ετών
- Ο διαβήτης συχνά υπάρχει στην οικογένεια και μεταβιβάζεται από γενιά σε γενιά
- Ο διαβήτης συχνά αντιμετωπίζεται μόνο με δίαιτα ή χάπια και δε χρειάζεται πάντα ινσουλίνη

2. Τι προκαλεί το MODY;

Ο MODY προκαλείται από μεταλλάξεις γονιδίων, οι οποίες οδηγούν σε μείωση την ικανότητας τους παγκρέατος να παράγει ινσουλίνη. Το γεγονός αυτό προκαλεί αύξηση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα που μπορούν να επιφέρουν επιπλοκές από τα μάτια, τα νεφρά, τα νεύρα και τα αγγεία. Για την πλειοψηφία των περιπτώσεων MODY ενοχοποιούνται μεταλλάξεις στα γονίδια GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, KCNJ11 και ABCC8, ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες το γενετικό αίτιο παραμένει άγνωστο.

3. Ποια είναι τα κλινικά χαρακτηριστικά του MODY;

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του MODY εξαρτώνται από τη μετάλλαξη που φέρει κάθε ασθενής. Υπάρχουν ασθενείς με μεταλλάξεις που οδηγούν σε ηπιώς αυξημένα επίπεδα σακχάρου τα οποία παραμένουν σταθερά εφόρου ζωής, προκαλούν ήπια ή και καθόλου συμπτώματα διαβήτη και δεν οδηγούν σε επιπλοκές. Οι αυξημένες τιμές σακχάρου συνήθως ανευρίσκονται τυχαία, στα πλαίσια ελέγχου ρουτίνας. Αντιθέτως, υπάρχουν άλλες μεταλλάξεις που απαιτούν θεραπεία είτε με ινσουλίνη είτε με ειδικά αντιδιαβητικά φάρμακα που ονομάζονται σουλφονουλιδίες και μπορεί να συνοδεύονται από άλλα χαρακτηριστικά, όπως για παράδειγμα νεφρικές κύστες. Συνεπώς, όταν γνωρίζουμε τον ακριβή τύπο του MODY ενός ασθενούς μπορούμε να μιλήσουμε για την πορεία που θα ακολουθήσει ο διαβήτης του στο μέλλον.

Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες ο MODY μπορεί να θεωρηθεί λανθασμένα ως διαβήτης τύπου 1 ή τύπου 2. Παλιότερα τα άτομα με MODY ήταν γενικώς αδύνατα και χωρίς παράγοντες κινδύνου για διαβήτη τύπου 2, όπως υπέρταση ή υπερλιπιδαιμία. Ωστόσο, με την αύξηση των ποσοστών της παχυσαρκίας, τα άτομα με MODY μπορεί να είναι και παχύσαρκα ή υπέρβαρα, δυσκολεύοντας έτσι τη διάγνωση. Δεν αποκλείεται ακόμη ένα άτομο με MODY να αποκτήσει ένα άλλο τύπο διαβήτη καθώς μεγαλώνει, ειδικότερα διαβήτη τύπου 2, και λόγω αυτού να χρειαστεί αντιμετώπιση με αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη. Τόσο ο διαβήτης τύπου 2 όσο και ο MODY χαρακτηρίζονται από οικογενειακή προδιάθεση, ωστόσο οι ασθενείς με MODY συχνότερα παρουσιάζουν ιστορικό διαβήτη σε πολλές διαδοχικές γενιές, δηλαδή στους παππούδες, τους γονείς και το παιδί.



ΝΕΑΝΙΚΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (MODY)

4. Πώς κληρονομείται ο MODY;

Ο MODY χαρακτηρίζεται από οικογενειακή προδιάθεση μιας και η μετάλλαξη στο υπεύθυνο γονίδιο μεταβιβάζεται από γενιά σε γενιά. Οι περισσότεροι τύποι MODY κληρονομούνται με αυτοσωμικές επικρατούσες μεταλλάξεις, δηλαδή η ασθένεια κληρονομείται ακόμη κι όταν μόνο ένας από τους δύο γονείς πάσχει ή έχει το μεταλλαγμένο γονίδιο. Όταν μία μετάλλαξη έχει επικρατούντα χαρακτήρα, όλα τα παιδιά ενός γονέα που φέρει τη μετάλλαξη έχουν 50% πιθανότητα να κληρονομήσουν τη μετάλλαξη και να αναπτύξουν διαβήτη τύπου MODY.

Ωστόσο, υπάρχουν τύποι μονογονιδιακού διαβήτη που κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η μετάλλαξη πρέπει να μεταβιβαστεί κι από τους δύο γονείς και κάθε παιδί της οικογένειας έχει 25% πιθανότητα να εμφανίσει μονογονιδιακό διαβήτη. Κάποιοι άλλοι σπανιότεροι τύποι μονογονιδιακού διαβήτη κληρονομούνται με το φυλοσύνδετο τρόπο, δηλαδή η μετάλλαξη κληρονομείται από τη μητέρα στα άρρενα μόνο παιδιά. Τέλος, υπάρχουν ακόμη και αυτόματες μεταλλάξεις που εμφανίζονται για πρώτη φορά στο πάσχον παιδί.

Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι αν και η ίδια μετάλλαξη είναι παρούσα σε παιδί και γονέα καθώς και σε άλλα μέλη της ίδιας οικογένειας, τα χαρακτηριστικά του διαβήτη που αναπτύξουν (η βαρύτητά του) ενδέχεται να παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές σε καθέναν από αυτούς. Επιπρόσθετα, η πορεία του διαβήτη, αλλά και η εμφάνιση επιπλοκών σε μεγάλο βαθμό εξαρτάται κι από την αποτελεσματική διαχείριση του διαβήτη και την επίτευξη ικανοποιητικών τιμών σακχάρου.

5. Πώς γίνεται η διάγνωση του MODY;

Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να διαγνώσει τις περισσότερες μορφές μονογονιδιακού διαβήτη. Η σωστή διάγνωση και η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση οδηγεί σε καλά επίπεδα σακχάρου και αποφυγή των επιπλοκών μακροπρόθεσμα.

Γενετικός έλεγχος συστήνεται:

- Όταν ο διαβήτης διαγιγνώσκεται σε ηλικία < 6 μηνών
- Όταν ο διαβήτης διαγιγνώσκεται σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, ειδικά σε αυτούς με θετικό οικογενειακό ιστορικό, που δεν έχουν τα τυπικά χαρακτηριστικά του διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2, όπως παρουσία θετικών αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με το διαβήτη ή η παχυσαρκία, αντίστοιχα.
- Όταν ένα άτομο εμφανίζει σταθερή, ήπια υπεργλυκαιμία νηστείας, ειδικά όταν δεν είναι παχύσαρκο.

Ο γενετικός έλεγχος για τις συχνότερες μεταλλάξεις που χαρακτηρίζουν τον διαβήτη τύπου MODY μπορεί να πραγματοποιηθεί στο Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο, στο Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία».



ΝΕΑΝΙΚΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (MODY)

Τα παθολογικά αποτελέσματα αναδεικνύουν το υπεύθυνο παθολογικό γονίδιο σε ένα άτομο που εμφανίζει διαβήτη ή την πιθανότητα να εμφανίσει κάποιος μια μορφή μονογονιδιακού διαβήτη στο μέλλον. Ο γενετικός έλεγχος βοηθά στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας σε άτομα με μονογονιδιακό διαβήτη, αλλά και στον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης και τον υπολογισμό της πιθανότητας να πάσχει από μονογονιδιακό διαβήτη το παιδί μιας οικογένειας της οποίας η μαμά, ο μπαμπάς ή άλλα μέλη της οικογένειας πάσχουν από κάποια μορφή μονογονιδιακού διαβήτη.

6. Ποια είναι η θεραπεία του MODY;

Η θεραπεία ποικίλει, ανάλογα με το γονίδιο του οποίου η μετάλλαξη προκάλεσε το διαβήτη. Έτσι, κάποιες μορφές διαβήτη τύπου MODY αντιμετωπίζονται με σουλφονυλουρία, ένα αντιδιαβητικό φάρμακο το οποίο λαμβάνεται από το στόμα και βοηθά στην απελευθέρωση περισσότερης ινσουλίνης στην κυκλοφορία του αίματος. Άλλοι τύποι MODY αντιμετωπίζονται με ενέσεις ινσουλίνης. Άλλοι τύποι δεν χρειάζονται καμία φαρμακευτική αγωγή, αλλά αντιμετωπίζονται μόνο με αλλαγές στον τρόπο ζωής, μεταξύ των οποίων η άσκηση και υγιεινές διατροφικές επιλογές.

Οι συχνότεροι τύποι MODY στην Ελλάδα είναι οι τύποι MODY 2 και MODY 3, που οφείλονται σε μεταλλάξεις των γονιδίων GCK και HNF1A, αντίστοιχα.

6.1. GCK (MODY 2)

Η γλυκοκινάση (GCK) είναι ένα γονίδιο που παίζει σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση των υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Λειτουργεί σαν τον «αισθητήρα γλυκόζης» του παγκρέατος, έτσι ώστε όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ανεβαίνουν, να αυξάνεται η παραγωγή της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα τελικά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα να παραμένουν φυσιολογικά. Όταν υπάρχει μετάλλαξη στο γονίδιο της γλυκοκινάσης, γίνεται πρακτικά επαναπρογραμματισμός του αισθητήρα σε υψηλότερο επίπεδο και δεν αυξάνεται έγκαιρα η παραγωγή της ινσουλίνης. Επομένως, τα άτομα με MODY 2 εμφανίζουν μόνο ήπιας αυξημένα επίπεδα σακχάρου και δε χρειάζονται ειδική θεραπεία. Έτσι, ενώ στα άτομα χωρίς μετάλλαξη τα επίπεδα σακχάρου έως 100 mg/dl, στα άτομα με MODY 2 τα επίπεδα σακχάρου κυμαίνονται μεταξύ 100 -160 mg/dl. Αυξημένα επίπεδα σακχάρου ανιχνεύονται ήδη από τη γέννηση και παραμένουν σταθερά εφόρου ζωής. Επίσης, σε αντίθεση με άλλους τύπους διαβήτη, η αύξηση των τιμών του σακχάρου μετά τα γεύματα δεν είναι σημαντική. Για τη διάγνωση του διαβήτη συνήθως απαιτείται η διενέργεια μιας καμπύλης γλυκόζης. Στις μεταλλάξεις γλυκοκινάσης η αύξηση του σακχάρου σε αυτή τη δοκιμασία είναι ήπια (<55 mg/dl στο 70% των ασθενών στις 2 ώρες μετά τη χορήγηση της γλυκόζης). Καθώς η αύξηση της γλυκόζης είναι ήπια δεν υπάρχουν συμπτώματα και συνήθως οι ελαφρώς αυξημένες τιμές εντοπίζονται στα πλαίσια ενός τυχαίου ελέγχου, συχνά δε και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι επιπλοκές του διαβήτη είναι σπανιότατες και γι' αυτό δεν απαιτείται θεραπεία. Η έναρξη αγωγής επιφέρει πολύ μικρά αποτελέσματα καθώς το σώμα προσπαθεί να επαναφέρει το σάκχαρο στην τιμή στην οποία έχει προγραμματιστεί. Ωστόσο, η παρουσία MODY 2 είναι σημαντική κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και απαιτείται ειδική συμβουλευτική και αντιμετώπιση.



ΝΕΑΝΙΚΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (MODY)

6.2. HNF1A (MODY 3)

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο HNF1A προκαλούν διαβήτη καθώς οδηγούν σε μείωση της ινσουλίνης που παράγεται από το πάγκρεας. Η παραγωγή της ινσουλίνης είναι φυσιολογική στην παιδική ηλικία, αλλά με την πάροδο των ετών μειώνεται. Ο διαβήτης συνήθως εμφανίζεται στην εφηβεία ή κατά τα πρώτα χρόνια της ενηλικίωσης, αν και είναι πιθανό να εμφανιστεί κι ακόμη αργότερα. Η διατήρηση καλών επιπέδων σακχάρου είναι πολύ σημαντική σε αυτόν τον τύπο MODY, καθώς μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση επιπλοκών, οι οποίες ωστόσο προλαμβάνονται με τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο. Ο διαβήτης MODY 3 χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, παρότι τα επίπεδα της «καλής» χοληστερόλης (HDL) είναι υψηλά. Έτσι συστήνεται έναρξη αντιλιπιδαιμικής αγωγής για την προστασία της καρδιάς από νεαρή ηλικία (τουλάχιστον από την ηλικία των 40 ετών). Οι ασθενείς με MODY 3 επίσης χαρακτηρίζονται από αυξημένη αποβολή σακχάρου στα ούρα, το οποίο μπορεί να ανιχνεύεται ακόμη κι όταν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα είναι φυσιολογικά. Ο διαβήτης MODY 3 ανταποκρίνεται άριστα σε μία κατηγορία φαρμάκων που λέγονται σουλφονουλουρίες, τα οποία δρουν διεγείροντας το πάγκρεας να εκκρίνει περισσότερη ινσουλίνη. Ακόμη και τα άτομα που λάμβαναν ινσουλίνη πριν την ολοκλήρωση του γενετικού ελέγχου και την οριστική διάγνωση μπορούν να διακόψουν την ινσουλίνη και να περάσουν σε αγωγή με σουλφονουλουρίες. Ωστόσο, με την πάροδο των ετών υπάρχει αυξανόμενη ανάγκη για προσθήκη ενός ακόμη αντιδιαβητικού φαρμάκου ή ακόμη και ινσουλίνης πάντα σε συνδυασμό με τις σουλφονουλουρίες. Η πορεία αυτή μπορεί να διαρκέσει αρκετά χρόνια, αν και το αυξημένο βάρος ή ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να οδηγήσει ταχύτερα στην ανάγκη προσθήκης ινσουλίνης. Έτσι, η διατήρηση καλής φυσικής κατάστασης με δίαιτα και άσκηση αποτελεί σημαντικό κομμάτι της αντιμετώπισης του MODY 3.