

### Εισαγωγή-Ορισμός

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι μια ετερογενής μεταβολική νόσος με κεντρικό σημείο τη διαταραχή ή και απώλεια της λειτουργίας των β-κύτταρων. Η αιτιοπαθογένεια του ΣΔ2 είναι πολυπαραγοντική με ισχυρή γενετική πολυγονιδιακή βάση, αλλά και καθοριστική συμβολή περιβαλλοντικών επιδράσεων. Τα δύο αυτά συστατικά –γονίδια και περιβάλλον- αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, συμμετέχοντας καθένα σε άλλοτε άλλο βαθμό στην τελική φαινοτυπική έκφραση. Ο μονογονιδιακός σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα ξεχωριστό τύπο ΣΔ2, ο οποίος προκύπτει από μετάλλαξη ή μεταλλάξεις σε ένα μόνο γονίδιο, και στην εκδήλωσή του η επίδραση του περιβάλλοντος είναι ανύπαρκτη ή πολύ μικρή. Συνήθως κληρονομείται με τον επικρατούντα ή υπολειπόμενο αυτοσωμικό χαρακτήρα.

Αρχικά λοιπόν, περιγράφηκε κλινικά μια υποομάδα μονογονιδιακού διαβήτη στον οποίο δόθηκε ο χαρακτηρισμός MODY (Maturity-onset diabetes of the young) και ο οποίος πληροί τα εξής κριτήρια:

- εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία (πριν το 25ο έτος).
- αφορά δυσλειτουργία του β-κυττάρου και συνήθως είναι μη-ινσουλινοεξαρτώμενος με ανιχνεύσιμα επίπεδα C-πεπτιδίου 5 έτη μετά τη διάγνωση.
- κληρονομείται με επικρατούντα αυτοσωμικό χαρακτήρα (τουλάχιστον δύο γενιές με πάσχοντα από MODY μέλη, αλλά συνήθως είναι τρεις ή και περισσότερες).
- η παχυσαρκία ή άλλα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου συνήθως απουσιάζουν.

Η πρόοδος της μοριακής γενετικής έχει δείξει ότι το MODY είναι ομάδα ετερογενής τόσο όσον αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις, όσο και τη γενετική και την παθοφυσιολογία, αφού έχουν πλέον εντοπιστεί μεταλλάξεις σε τουλάχιστον 6 διαφορετικά γονίδια, τα οποία εκτός από το πάγκρεας εκφράζονται και σε άλλους ιστούς, οδηγώντας σε διαφορετικούς φαινότυπους. Έτσι προκύπτουν οι διαφορετικοί υπότυποι MODY.

Πλέον τόσο η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA), όσο και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) συμπεριλαμβάνουν το MODY στην κατηγορία «γενετική διαταραχή στη λειτουργία του β-κυττάρου», ενώ υπάρχει υποκατηγοριοποίηση ανάλογα με το εμπλεκόμενο γονίδιο.

Στόχος αυτού του κεφαλαίου είναι η ανάπτυξη των μονογονιδιακών μορφών διαβήτη που οφείλονται σε διαταραχή της έκκρισης ινσουλίνης από το β-κύτταρο συμπεριλαμβανομένης και της παλαιάς κατάταξης MODY, με περιγραφή των κλινικών και γενετικών τους χαρακτηριστικών, καθώς και η εισαγωγή στη φαρμακογενομική, η οποία στοχεύει στην ορθότερη θεραπευτική προσέγγιση μέσα από τη νέα γνώση της ακριβούς αιτιολογίας και παθοφυσιολογίας τους.

Αν εξετάσουμε το μηχανισμό έκκρισης ινσουλίνης από το β-κύτταρο όπως αναπαριστάται στην εικόνα 1, καθίσταται σαφές ότι υπάρχουν αρκετά σημεία υποψήφια να υποστούν μεταλλάξεις που θα οδηγούσαν σε διαβήτη. Είναι αξιοσημείωτο ότι κάποιες μεταλλάξεις οδηγούν σε εκδήλωση μόνο διαβήτη, ενώ άλλες που αφορούν παράγοντες εκφραζόμενους και σε άλλους ιστούς συνοδεύονται από εξωπαγκρεατικές εκδηλώσεις και συνιστούν ξεχωριστά κλινικά σύνδρομα.



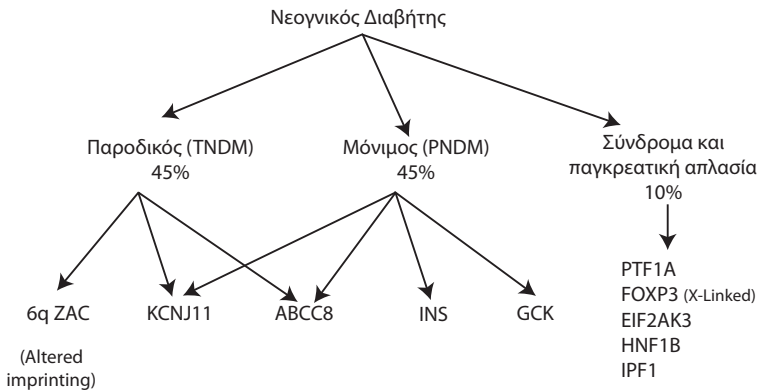
Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση της γλυκοζοεξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης από το β-κύτταρο και κατάδειξη των πιθανών θέσεων μεταλλάξεων στον μονογονιδιακό διαβήτη.

Το κλασικό MODY, παρά τη γενετική ετερογένεια, θα μπορούσε φαινοτυπικά να χωριστεί σε δύο διακριτές ομάδες. Την ομάδα των μεταλλάξεων στο γονίδιο της γλυκοκινάσης (GCK) και την ομάδα των μεταλλάξεων σε μεταγραφικούς παράγοντες (HNF-4α, HNF-1α, IPF-1, HNF-1β και Neuro-D1) (πίνακας 1).

Η ηλικία έναρξης του μονογονιδιακού διαβήτη είναι συνήθως η παιδική εφηβική ή η πρώιμη ενήλικος ζωή. Ωστόσο, είναι δυνατόν να εμφανιστεί και από τις πρώτες ημέρες της ζωής με τη μορφή του παροδικού (TNDM) ή μόνιμου (PNDM) νεογνικού διαβήτη ή τέλος ως επιμέρους εκδήλωση κλινικού συνδρόμου (εικόνα 2).

Πίνακας 1 Γενετική ταξινόμηση και κλινικοί φαινότυποι των υποτύπων MODY

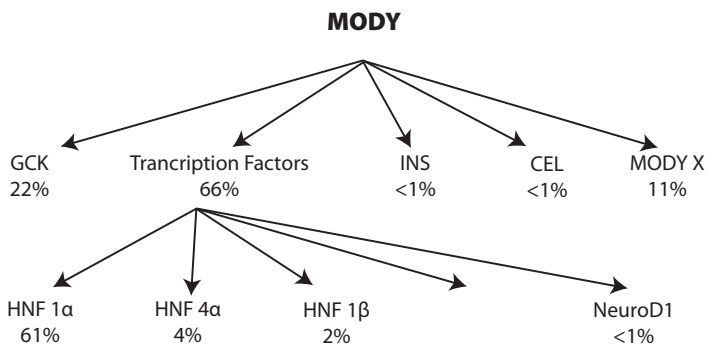
Γονιδιακός τύπος	Όνομα γονιδίου	Λειτουργία	Πρωτογενής βλάβη	Κλινική εικόνα
MODY 1 (20q)	HNF 4a	Μεταγραφικός παράγοντας (πυρηνικός υποδοχέας)	Πάγκρεας/αλλού	Νεογνική υπερινσουλιαιμία, διαβήτη (νεαροί ενήλικες)
MODY 2 (7p)	GCK	Εξοκίνηση IV	Πάγκρεας/ήπαρ	Ήπια υπεργλυκαιμία (νωρίς στην παιδική ηλικία)
MODY 3 (12q)	HNF1a/TCF1	Μεταγραφικός παράγοντας (homeodomain)	Πάγκρεας	Διαβήτη
MODY 4 (13q)	IPF1	Μεταγραφικός παράγοντας (homeodomain)	Νεφροί/πάγκρεας	Διαβήτη (αγενεσία παγκρέατος στους ομοζυγώτες)
MODY 5 (17q)	HNF1β/TCF2b	Μεταγραφικός παράγοντας (homeodomain)	Πάγκρεας	Διαβήτη, Σύνδρομο Νεφρικών Κύστεων & Διαβήτη, υποπλασία παγκρέατος
MODY 6 (2q)	NEUROD1	Μεταγραφικός παράγοντας (bHLH)		Διαβήτη (νεογνικός και σε νεαρούς ενήλικες)



Εικόνα 2: Νεογνικός διαβήτης: τύποι αιτιολογία και συχνότητες με βάση στοιχεία από τα εργαστήρια του Exeter και του Salisbury.

## Επιδημιολογία MODY

Φαίνεται ότι το MODY συνιστά μόνο το 1-5% των περιπτώσεων σακχαρώδη διαβήτη. Μια τυπική κατανομή του επιπολασμού των υποτύπων του MODY φαίνεται στην εικόνα 3 και είναι αντιπροσωπευτική για τα άτομα της λευκής φυλής. Στην Κίνα φαίνεται ότι οι μεταλλάξεις του HNF1α και της GCK αφορούν μόνο το 9% και 1% αντίστοιχα του MODY. Αξίζει να σημειωθεί ότι 11% των περιπτώσεων που πληρούν τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια του MODY δε φέρουν καμιά από τις γνωστές μεταλλάξεις, ενώ στους Ιάπωνες το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 80%.



Εικόνα 3: Υπότυποι και επιπολασμός του MODY με βάση τις αναφορές στο εργαστήριο του Exeter (McCarthy & Hattersley, Diabetes 2008).

## Οι διάφοροι υπότυποι MODY: μοριακή μελέτη, παθοφυσιολογία, κλινική εικόνα και αντιμετώπιση

### Μετάλλαξη στο γονίδιο της γλυκοκινάσης (GCK): MODY 2

Το γονίδιο της γλυκοκινάσης κωδικοποιεί ένα ένζυμο κλειδί στην γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης (GSIR, Glucose Stimulated Insulin Release). Αποτελεί μια εξοκινάση που μεταβολίζει την γλυκόζη σε 6 φωσφορική γλυκόζη και αποτελεί το πρώτο βήμα περιορισμού του ρυθμού (rate-limiting step) μεταβολισμού της γλυκόζης. Κατά συνέπεια διαδραματίζει το ρόλο του αισθητήρα γλυκόζης στο β-κύτταρο, αφού αυτή καθορίζει το ρυθμό εισόδου της γλυκόζης στην οδό της γλυκόλυσης και από αυτήν εξαρτάται η GSIR.

Ετερόζυγες απενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου της γλυκοκινάσης -δημοσιευμένες σήμερα περίπου 190- οδηγούν σε αυξημένο κατώφλι επιπέδων γλυκόζης που διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης, και σε μετατόπιση προς τα δεξιά της καμπύλης γλυκοζοεξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης.

Κατά συνέπεια η κλινική εικόνα του MODY 2 χαρακτηρίζεται από ήπια υπεργλυκαιμία (επίπεδα νηστείας μεταξύ 108-144mg/dl) ανταποκρινόμενη στη δίαιτα και σταθερή σε όλη τη ζωή. Επίσης, η από του στόματος φόρτιση με γλυκόζη οδηγεί σε μικρή αύξηση της γλυκόζης ορού μετά δίωρο (<54mg/dl στο 70% των ασθενών) και η HbA1c σπανίως υπερβαίνει το 7,5%.

Η συχνότητα μικροαγγειακών επιπλοκών είναι μικρή.

*Ομόζυγες απενεργοποιητικές μεταλλάξεις* του γονιδίου της γλυκοκινάσης οδηγούν σε μόνιμο νεογνικό διαβήτη.

Από την άλλη μεριά, ετερόζυγες ενεργοποιητικές μεταλλάξεις οδηγούν σε επίμονη υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία της νεογνικής ηλικίας (Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy).

Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις η ετερόζυγη μορφή MODY 2 δε χρειάζεται συνήθως θεραπεία –αφού όπως έχει φανεί δεν είναι ούτε αποτελεσματική, αλλά ούτε και αναγκαία– με εξαίρεση την κύηση, όπου ανάλογα με την εμβρυϊκή ανάπτυξη πιθανά να χρειαστεί χορήγηση ινσουλίνης.

## **MODY που οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων μεταγραφικών παραγόντων**

### **• HNF1a (MODY3)**

Ο HNF1a αποτελεί μέλος ενός σύμπλοκου δικτύου μεταγραφικών παραγόντων καθοριστικών για την ανάπτυξη και λειτουργικότητα των β-κυττάρων, στο οποίο συγκαταλέγονται και οι HNF4a, PDX1 και HNF1β.

Εκατόν ενενήντα τρεις διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο του HNF1a έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα.

Ο διαβήτης αναπτύσσεται συνήθως μετά την πρώτη δεκαετία της ζωής και η επίπτωσή του αυξάνει μεταξύ 10-40 ετών, ενώ συνήθως προηγείται ανώμαλη GSIR. Ο βαθμός δυσλειτουργίας του β-κυττάρου αυξάνει προοδευτικά με την ηλικία και πιθανά να διαφέρει από άτομο σε άτομο. Συχνά στα αρχικά στάδια διατηρούνται φυσιολογικές τιμές γλυκόζης νηστείας, παρά την παθολογική απόκριση κατά τη διενέργεια OGTT με αυξημένη απόκλιση της γλυκόζης διώρου από την τιμή 0' (>81 mg/dl).

Σε αντίθεση με την ήπια υπεργλυκαιμία του MODY2, το MODY3 συνιστά πιο βαριά μορφή διαβήτη η οποία συχνά εξελίσσεται σε ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη και συνοδεύεται από μικροαγγειακές επιπλοκές, αντίστοιχα με αυτές του διαβήτη τύπων 1 και 2. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος παρουσιάζεται μεγαλύτερος στο MODY3 σε σχέση με τον τύπου 1 διαβήτη, παρά το γεγονός ότι η συχνότητα εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης είναι ίδια. Ακόμη, τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης είναι αυξημένα, χωρίς ωστόσο να είναι και καρδιοπροστατευτικά.

Ο HNF1α εκφράζεται και στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων με αποτέλεσμα την ταυτόχρονη παρουσία και διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας, όπως ελαττωμένη ουδό γλυκοζουρίας που αντανakλά ανεπαρκή έκφραση γλυκοζομεταφορέων και σωληναριακή δυσλειτουργία.

Η μοριακή διάγνωση του HNF1α διαβήτη είναι σημαντική, γιατί σε αυτή τη μορφή υπάρχει μεγάλη ευαισθησία στις σουλφονουλουρίες. Αυτό συμβαίνει, γιατί η διαταραχή του β-κυττάρου που απορρέει από μεταλλάξεις μεταγραφικών παραγόντων εντοπίζεται στο μεταβολισμό της γλυκόζης και αυτό παρακάμπτεται από τις σουλφονουλουρίες οι οποίες δρουν απευθείας στον δίαυλο KATP διεγείροντας έτσι την έκκριση ινσουλίνης. Κατά συνέπεια, η θεραπεία συνιστάται να ξεκινά με πολύ μικρές δόσεις σουλφονουλουρίας, πχ γλυκλαζίδη 20-40mg. Ασθενείς που είναι ήδη υπό ινσουλίνη ή άλλη από του στόματος αγωγή δικαιούνται επίσης μια δοκιμή με σουλφονουλουρίες.

#### • HNF4a

Ο HNF4a ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων στεροειδών/θυροειδικών ορμονών. Έχει καταδειχθεί ότι λιπαρά οξέα μακράς αλύσου τροποποιούν την μεταγραφική δραστηριότητα του HNF4a, συνδεδεμένα στο ligand binding domain και αυτό πιθανά να αντανakλά το ρόλο των λιπών της διαίτας στην έκκριση της ινσουλίνης. Τα γονίδια που συμμετέχουν μέσω του HNF4a στην έκφραση του κλινικού φαινοτύπου εντοπίζονται στην οδό έκκρισης της ινσουλίνης, καθώς και στη μεταφορά και μεταβολισμό της γλυκόζης.

Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι ο HNF4a αλληλεπιδρά με τον HNF1a, τον PDX1 και τον HNF-1β στα πλαίσια ενός περίπλοκου ρυθμιστικού δικτύου, το οποίο είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη και τη λειτουργία των β-κυττάρων.

Η κλινική εικόνα σε φορείς μεταλλάξεων στον HNF4a είναι αντίστοιχη με αυτή του HNF1a. Ωστόσο, υπάρχουν διαφορές όσον αφορά τα επίπεδα λιπιδίων αφού ο τύπος αυτός συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα apoA1, apo A2 και HDL χοληστερόλης και υψηλά επίπεδα LDL.

Ακόμη χαρακτηριστικό είναι το αυξημένο βάρος γέννησης (κατά 800gr περίπου) και η παρουσία παροδικής νεογνικής υπογλυκαιμίας.

Η θεραπεία συνιστάται και εδώ σε χορήγηση σουλφονουλουριών σε μικρές δόσεις. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως στους υπόλοιπους ασθενείς με διαβήτη.

#### • HNF1β

Ο HNF1β εκφράζεται νωρίς κατά την εμβρυϊκή ζωή σε πάγκρεας, νεφρούς, ήπαρ και γεννητική οδό και για αυτό το MODY 5 συνοδεύεται και από εξωπαγκρεατικές εκδηλώσεις.

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από διαβήτη πρώιμης έναρξης με βαριά νεφρι-

κή νόσο, ενώ συνυπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο συχνότερος φαινότυπος είναι αυτός της υποπλασίας του παγκρέατος και της παρουσίας νεφρικών κύστεων συνιστώντας το ξεχωριστό κλινικό σύνδρομο νεφρικών κύστεων και διαβήτη (RCAD, Renal Cysts and Diabetes). Άλλες νεφρικές διαταραχές είναι η δυσπλασία, οι ανωμαλίες της νεφρικής αποχετευτικής οδού ή η οικογενής υποπλαστική σπειραματοκυστική νόσος. Επιπλέον, έχουν περιγραφεί και ανωμαλίες της γυναικείας αναπαραγωγικής οδού καθώς και ουρική αρθρίτις.

Το βάρος γέννησης συνήθως υπολείπεται κατά 800γρ, ως αποτέλεσμα της ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης κατά την ενδομήτριο ζωή.

Λόγω της συνυπάρχουσας ατροφίας του παγκρέατος και της αντίστασης στην ινσουλίνη, η ενδεικνυόμενη θεραπεία είναι η πρώιμη έναρξη ινσουλίνης.

#### • IPF1/PDx1

Το pancreatic duodenal homeobox-1 (PDx1) είναι μια πρωτεΐνη της οποίας η παρουσία είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη τόσο της ενδοκρινούς, όσο και της εξωκρινούς μούρας του παγκρέατος. Επίσης αποτελεί ρυθμιστή της μεταγραφής σημαντικών γονιδίων της ενδοκρινούς μούρας του παγκρέατος όπως αυτών της προπροϊνσουλίνης, του γλυκοζομεταφορέα-2 της γλυκοκινάσης, αλλά και του γονιδίου της σωματοστατίνης στα δ-κύτταρα του παγκρέατος.

Ετερόζυγες μεταλλάξεις οδηγούν σε φαινότυπους από διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης έως κλινικό μη-ινσουλινεξαρτώμενο διαβήτη. Σε λίγα παιδιά που φέρουν ομόζυγες μεταλλάξεις περιγράφηκε αγενεσία παγκρέατος.

#### • NeuroD1

Αποτελεί μεταγραφικό παράγοντα που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του παγκρέατος και του νευρικού συστήματος.

### Άλλες μορφές μονογονιδιακού διαβήτη

#### • Kir6.2 και SUR1

Η αντλία καλίου του β-κυττάρου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έκκριση ινσουλίνης. Δομικά συνιστά ένα οκταμερές σύμπλοκο που αποτελείται από τέσσερις εσωτερικούς διαύλους καλίου (Kir6.2) και τέσσερις εξωτερικές υπομονάδες υποδοχέα σουλφονυλουρίας (SUR1). Το Kir6.2 συνδεόμενο με ATP που προέρχεται από την ενδοκυττάρια γλυκόλυση οδηγεί σε κλείσιμο του διαύλου με αποτέλεσμα έκκριση ινσουλίνης. Η νηστεία οδηγεί σε ελαττωμένη ενδοκυττάρια γλυκόλυση και μεταβολή του λόγου ATP:ADP με αποτέλεσμα ο διάυλος καλίου να παραμένει ανοιχτός και να αναστέλλεται η έκκριση ινσουλίνης.

Απενεργοποιητικές μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τα δύο συστατικά της αντλίας καλίου του KCNJ11 (Kir6.2) ABCC8 (SUR1) οδηγούν σε αυτοσωμική

υπολειπόμενη εμμένουσα υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία των νεογνών (ΡΗΗ).

#### • **Werner syndrome**

Σπάνιο σύνδρομο που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από σημεία πρόωρης γήρανσης και ανάπτυξης ΣΔ2, οστεοπόρωσης, αθηροσκλήρωσης, νεοπλασιών.

#### • **Thiamine responsive megaloblastic anemia (Roger's syndrome)**

Πρόκειται για εξαιρετικά σπάνια κλινικό σύνδρομο που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και συνίσταται σε μεγαλοβλαστική αναιμία πρώιμης εμφάνισης, σακχαρώδη διαβήτη και νευροαισθητηριακή κώφωση. Έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις σε ένα μεμβρανικό μεταφορέα της θειαμίνης του THTR-1. Αποτέλεσμα της μετάλλαξης φαίνεται να είναι η αυξημένη απόπτωση κυττάρων που έχουν υψηλό ρυθμό παραγωγής νουκλεϊκών οξέων, όπως τα κύτταρα του μυελού των οστών ή κυττάρων με υψηλούς ρυθμούς μετάφρασης όπως τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

#### • **Διαταραχή εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος**

Έχουν περιγραφεί δύο οικογένειες με σακχαρώδη διαβήτη και διαταραχή της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος με μεταλλάξεις στο γονίδιο της λιπάσης καρβοξυλικών εστέρων (Carboxyl Ester Lipase, CEL). Ο διαβήτης οφείλεται σε ανεπάρκεια των β-κυττάρων. Η παγκρεατική λιπομάτωση αποτελεί ένα πρώιμο απεικονιστικό δείκτη σε μη διαβητικά παιδιά που φέρουν την μετάλλαξη.

#### • **Μιτοχονδριακός διαβήτης**

##### *MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness)*

Χαρακτηρίζεται από την παρουσία νευροαισθητηριακής κώφωσης που ακολουθείται από την εμφάνιση διαβήτη συνήθως στη δεύτερη δεκαετία της ζωής. Το κοντό ανάστημα αποτελεί ένα ακόμη κλινικό χαρακτηριστικό. Η διαταραχή έχει αποδοθεί σε αντικατάσταση μιας βάσης στο μιτοχονδριακό DNA (A3243G) που επηρεάζει το tRNA<sup>LEU</sup>. Η συγκεκριμένη διαταραχή σχετίζεται επίσης με το σύνδρομο MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes) και η φαινοτυπική έκφραση του ενός έναντι του άλλου συνδρόμου πιθανά εξαρτάται από το βαθμό συνύπαρξης μιτοχονδρίων με φυσιολογικό και με μεταλλαγμένο DNA σε διαφορετικούς ιστούς (heteroplasmy).

Η πλειοψηφία των πασχόντων αντιμετωπίζεται αρχικά με σουλφονουριές, ενώ η ινσουλίνη χρειάζεται κατά μέσο όρο 2 χρόνια μετά τη διάγνωση. Η μεταφορμίνη θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης.



## • Ενδοπλασματικό δίκτυο

### *a. Σύνδρομο Wolfram (WFS-1)*

Είναι γνωστό και ως DIDMOAD (Diabetes Insipidus Diabetes Mellitus Optic Atrophy and Deafness) ακρωνύμιο που δηλώνει και τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Είναι σπάνια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή που κληρονομείται με τον υπολειπόμενο αυτοσωμικό χαρακτήρα. Για να τεθεί η διάγνωση αρκεί η συνύπαρξη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη που εμφανίζεται συνήθως στην πρώτη δεκαετία και αμφοτερόπλευρης προοδευτικής οπτικής ατροφίας, ωστόσο μια μεγάλη ποικιλία ανωμαλιών από το κεντρικό νευρικό σύστημα μπορεί να είναι παρούσες.

Το υπεύθυνο γονίδιο απομονώθηκε στο χρωμόσωμα 4p16.1 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη wolframin, μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη του ενδοπλασματικού δικτύου. Εξυπηρετεί ως δίαυλος ασβεστίου και φαίνεται ότι η ελαττωμένη δράση της οδηγεί σε διαταραχή του ενδοπλασματικού δικτύου και αυξημένη απόπτωση με αποτέλεσμα την απώλεια των β-κυττάρων και την νευρική εκφύλιση.

### *a. Wolcott-Rallison (EIF2-AK3)*

Σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από διαβήτη πρώιμης έναρξης (νεογνικός ή και αργότερα), δυσπλασία των επιφύσεων, νεφρική ανεπάρκεια, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, και καθυστέρηση ανάπτυξης. Ο διαβήτης οφείλεται σε απώλεια των β-κυττάρων και χρήζει χορήγησης ινσουλίνης.

### *b. Μεταλλάξεις του γονιδίου της ινσουλίνης*

Έχουν περιγραφεί περίπου δέκα ετερόζυγες μεταλλάξεις του γονιδίου της ινσουλίνης σε άτομα με νεογνικό διαβήτη. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο διαβήτης εμφανίστηκε περίπου την 9η εβδομάδα, συνήθως με διαβητική κετοξέωση και αρνητικά αυτοαντισώματα έναντι των β-κυττάρων.

Οι μεταλλάξεις εντοπίστηκαν σε κρίσιμα σημεία του μορίου της προπροϊνσουλίνης, που οδηγούν σε ανωμαλία της αναδίπλωσης της πρωτεΐνης με αποτέλεσμα τη γρήγορη αποδόμησή της που προκαλεί έντονο stress στο ενδοπλασματικό δίκτυο, με αποτέλεσμα απόπτωση των β-κυττάρων.

## • Άλλες γενετικές ανωμαλίες σε οικογενή διαβήτη με εμφάνιση στην ενήλικη ζωή

Σε μεμονωμένες οικογένειες με διαβήτη πρώιμης έναρξης έχουν εντοπιστεί μεταλλάξεις και σε τέσσερα ακόμη γονίδια.

Το IB-1 (Islet brain-1) είναι πρωτεΐνη ρυθμιστική της απόπτωσης και μετάλλαξή της σε μια οικογένεια συσχετίστηκε με διαβήτη.

Το Islet -1 αποτελεί μεταγραφικό παράγοντα που σχετίστηκε με διαβήτη σε μία

Ιαπωνική οικογένεια.

Ο παράγοντας Krüppel-like 11 (KLF 11) κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα που επάγεται από τον TGF-β και ρυθμίζει την ανάπτυξη της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος.

Μια μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί το ένζυμο τρανσγλουταμινάση 2 (TG2) βρέθηκε σε μια οικογένεια με MODY δείχνοντας ότι διαταραχή σε αυτό το ένζυμο μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης.

### **Μοριακή διάγνωση μονογονιδιακών μορφών διαβήτη**

Είναι πολύ σημαντική η ορθή διάγνωση του μονογονιδιακού διαβήτη, ο οποίος συχνά από λάθος θεωρείται ΣΔ2 ή ΣΔ1. Έτσι, θα ήταν δυνατόν να προβλεφθεί η κλινική πορεία, να εξηγηθούν συυπαύχουσες κλινικές καταστάσεις και τέλος να καθοριστεί η αποτελεσματικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση. Έτσι, παιδιά που έχουν λανθασμένα χαρακτηριστεί ΣΔ1 πιθανά θα μπορούσαν να διακόψουν την ινσουλίνη και να περάσουν σε σουλφονουλουργίες, ειδικά όταν φέρουν HNF1α και HNF1β μεταλλάξεις. Ακόμη σε μια κύηση θα εξασφαλιζόταν η σωστή προγεννητική φροντίδα και θα δινόταν η σωστή γενετική καθοδήγηση. Επιπλέον, η μοριακή διάγνωση θα βοηθούσε τα άλλα πάσχοντα μέλη της οικογένειας, και θα οδηγούσε στην εφαρμογή σωστής γενετικής καθοδήγησης.

Σε γενικές γραμμές τα κριτήρια που θα οδηγήσουν σε περαιτέρω γενετική έρευνα στα γονίδια GCK, HNF1α και HNF4α που αποτελούν το 70% του μονογονιδιακού διαβήτη είναι τα ακόλουθα:

#### **Μεταλλάξεις της GCK**

- a) Ήπια υπεργλυκαιμία νηστείας (99-153 mg/dl), εμμένουσα και σταθερή για μεγάλο χρονικό διάστημα.
- b) HbA1c που σπάνια ξεπερνά το 7.5%.
- c) Σε OGTT αύξηση συγκέντρωσης γλυκόζης πλάσματος από το χρόνο 0' στον 120' μικρότερη από 83mg/dl.
- d) Γονείς με αντίστοιχης μορφής υπεργλυκαιμία.
- e) Διαβήτης κύησης, συνήθως όταν πληρούνται τα a), c) και πιθανά, αλλά όχι απαραίτητα το d).

#### **Μεταλλάξεις του HNF1α**

- a) Εναρξη σε μικρή ηλικία, με τουλάχιστον ακόμη ένα πάσχον μέλος που εμφανίσε διαβήτη πριν τα 25 έτη.
- b) Ενδείξεις ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης με απουσία κέτωσης και ανιχνεύσιμο C-πεπτίδιο σε επίπεδα γλυκόζης >144mg/dl, εκτός της φάσεως του μήνα του μέλιτος (διάρκεια ΣΔ >3 έτη).

- c) Ισχυρό οικογενειακό ιστορικό με πάσχοντες σε τουλάχιστον 2 γενιές.
- d) Αρνητικά αυτοαντισώματα νησιδίων κατά τη διάγνωση.
- e) Γλυκοζουρία σε επίπεδα γλυκόζης <180mg/dl.
- f) Μεγάλη ευαισθησία στις σουλφονουρίες.
- g) Απουσία παχυσαρκίας, μελανίζουσας ακάνθωσης, αντίστασης στην ινσουλίνη με C-πεπτίδιο νηστείας εντός φυσιολογικών ορίων, ή εθνικότητα με χαμηλό επιπολασμό ΣΔ2, όπως πχ λευκοί ευρωπαίοι.

### Μεταλλάξεις του HNF4α

- a) Όταν ο έλεγχος για το HNF1α είναι αρνητικός αλλά υπάρχει ισχυρή υποψία.
- b) Σε μωρά με ιστορικό νεογνικής υπογλυκαιμίας που ανταποκρίθηκε στη διαζοξείδη και ισχυρό οικογενειακό ιστορικό διαβήτη.

### Συμπεράσματα

Η πρόοδος της μοριακής γενετικής οδήγησε στην αποκάλυψη ικανού αριθμού γονιδίων που ευθύνονται για τις μονογονιδιακές μορφές διαβήτη, ξεδίπλωσε πολλές πτυχές της παθοφυσιολογίας του αλλά και του περίπλοκου μηχανισμού μέσω του οποίου αναπτύσσεται, λειτουργεί αλλά και πεθαίνει το β-κύτταρο.

Σημαντικό είναι επίσης ότι η μελέτη του μονογονιδιακού διαβήτη ανοίγει νέους ορίζοντες μελέτης της αιτιολογίας του πολυγονιδιακού διαβήτη τύπου 2.

### Βιβλιογραφία

1. McCarthy MI, Hattersley AT. 2008 Learning from molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes. *Diabetes* 57(11):2889-98.
2. Vaxillaire M, Froguel P. 2008 Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 29(3):254-64.
3. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. 2008 Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4(4):200-13.
4. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT; European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. 2008 Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 51(4):546-53.
5. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. 2006 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 7(6):352-60.
6. Slingerland AS. 2006 Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord* 7(3):171-85.
7. Alzahrani AS, Baitei E, Zou M, Shi Y. 2006 Thiamine transporter mutation: an example of monogenic diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 155(6):787-92.
8. Ryffel GU. 2001 Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF)1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol* 27(1):11-29.