

Haigusjuht: haruldane suhkruhaigus MODY 2

Mari-Liis Uudelepp¹, Klari Kohtla², Vallo Tillmann¹ –¹TÜ lastekliinik, ²TÜ arstiteaduskond

insuliinisõltumatu suhkurtõbi, MODY, insuliinravi, glükokinaas, molekulaargeneetiline diagnostika

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) – noorte küpsuseas algav diabeet – on autosoom-dominantselt päritav monogeense etioloogiaga insuliinisõltumatu diabeedi vorm, mida iseloomustab haiguse algus enne 25. eluaastat, stabiilne kergekujuline hüperglükeemia ja insuliinisõltumatu diabeedi esinemine vähemalt ühel esimese astme sugulasel. Erinevalt 2. tüüpi diabeedist ei ole MODY-patsiendid tavaliselt ülekaalulised ega kaldu ketoatsidoosi. Artiklis on käsitletud MODY erinevaid alavorme, nende põhjusi ja kliinilise pildi iseärasusi eristamiseks seda haigust 1. ja 2. tüüpi diabeedist. Pikemalt on kirjeldatud haiguse ühte alavormi, MODY-2, mis on tingitud mutatsioonist glükokinaasi geenis, ja toodud 12aastase tüdruku haigusjuhu kirjeldus.

Maturity-onset diabetes of the young (MODY), eesti keelde tõlgituna noorte küpsuseas algav diabeet, on autosoom-dominantselt päritav monogeense etioloogiaga insuliinisõltumatu diabeedi vorm. Hüperglükeemia avastatakse enne 25. eluaastat, sageli lapsepõlves või puberteedieas, harvem imikueas või noores täiskasvanueas. MODY-le on iseloomulik, et insuliinisõltumatu diabeet on diagnoositud vähemalt ühel esimese astme lähisugulasest (1). MODY diagnoosi kriteeriumid on toodud tabelis 1.

MODY aluseks on monogeenne mutatsioon glükokinaasi (MODY 2) või transkriptsioonegurite – HNF-4 α (MODY 1), HNF-1 α (MODY 3), IPF-1 (MODY 4), HNF-1 β (MODY 5), neuroD1 (MODY 6) – geenis, mis põhjustab pankrease β -rakkude düsfunktsiooni ning viib insuliini sekretsiooni vähenemiseni (2). Praeguseks avastatud kuue MODY geenimutatsiooniga on seletatav ligi 80% haigusjuhtudest (3).

Varjatud ja asümptomaatilise kulu ning keerukate diagnostikavõimaluste tõttu on MODY siiani aladiagnostitud. Arvatakse, et suhkurtõve MODY

alavormi põeb tegelikult 2–5% 2. tüüpi ja isegi kuni 10% 1. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidest Euroopas (4). Üle poolte MODY-juhtudest on asümptomaatilised ja leitakse sageli juhuleiuna plaanilisel tervisekontrollil. MODY-puhune hüperglükeemia kulg on kerge ja stabiilne (veresuhkruväärtused vahemikus 6–7 mmol/l) ning tavaliselt insuliinravi ei vaja. Suukaudse glükoosi koormustesti (OGTT) järel on veresuhkruväärtused normi piires või mõõdukalt suurenenud, kuid harva üle 11 mmol/l. Veres puuduvad pankreasevastased antikehad (4). C-peptiidid on mõõdetav vähemalt 3 (ideaalis 5) aastat pärast diabeedi diagnoosimist (5). Erinevalt 2. tüüpi diabeetikute pole MODY-patsiendid enamasti ülekaalulised ega kaldu ketoatsidoosi (3).

MODY diagnoosi molekulaargeneetiline kinnitamine on väga oluline, sest võrreldes 1. ja 2. tüüpi diabeediga on MODY leebema kuluga ning enamasti ei vaja igapäevast insuliinravi (vt tabel 2). Samuti on MODY kliiniliselt väga heterogeenne haiguste rühm ja alavormi täpsustamine võimaldab selgitada ravitaktikat ja prognoosi. Transkriptsioonegurite defitsiidist põhjustatud diabeedi alavorme (MODY 1, 3, 4, 5, 6) iseloomustab hilisem algus ja süvenev hüperglükeemia. Nende vormide raviks kasutatakse sulfanüüluurea preparaate, mille efekt veresuhkruväärtustele on küllaltki hea. Glükokinaasi defekti ehk MODY 2 puhul piisab

Tabel 1. MODY diagnostilised kriteeriumid (1)

- Diabeedi diagnoos enne 25. eluaastat.
- Stabiilsed veresuhkruväärtused või C-peptiid mõõdetav ilma insuliinravita vähemalt 3 aasta jooksul.
- Diabeet diagnoositud vähemalt ühel vanemast, ideaalselt ka ühel vanavanemast.
- Geneetiliselt tõestatud monogeenne mutatsioon.

veresuhkru stabiilsena hoidmiseks enamasti dieedist ja piisavast füüsilisest koormusest. Insuliinravi vajab vaid 2% haigetest (6). Samuti on tüüpiliste mikrovaskulaarsete tüsistuste nagu retinopaatia, nefropaatia ja neuropaatia esinemissagedus MODY 2 korral tunduvalt väiksem kui teiste MODY alatüüpide ja II tüüpi diabeedi korral (7). Sellele vaatamata on regulaarne veresuhkru monitoring ja kontroll niisama oluline kui teiste diabeeditüüpide puhul.

MODY võib esmaselt avalduda alles rasedusaegse gestatsioonidiabeedina, kui ajutine insuliinravi on üldjuhul vajalik. Regulaarset insuliinravi vajavad siiski vaid mõned alavormid (MODY 1, 3), mis moodustavad kuni 30% juhtudest (4).

Haigusjuht

12 a tütarlaps suunati endokrinoloogi konsultatsioonile püsiva hüperglükeemia tõttu. Ema rasedus ja sünnitus olid kulgenud iseärasusteta, kuid alates 10. elukuust kujunes probleemiks lapse vähene kaaluviive. Teisel eluaastal tekkis lapsel polüdipsia, polüuuria ja hüperglükeemia (kuni 9,8 mmol/l), mille põhjal diagnoositi I. tüüpi diabeet. Alustati insuliinraviga, mille järel polüdipsia ja polüuuria kadusid, kaaluviive paranes, kuid püsima jäi hüperglükeemia vahemikus 4–7 mmol/l. Pärast 2 aastat kestnud insuliinravi see lõpetati.

Nüüd uuringutel olles kaebas patsient pidevat väsimust ja jõuetust, liigjoomist ja -urineerimist nii päeval kui ka öösel. Samuti esinesid sageli pea- ja kõhuvalud koos iiveldusega, eriti hommikuti. Suukaudsel veresuhkru koormustestil (OGTT) tõusis vere glükoosisisaldus 2 tunni jooksul 7,1 mmol/l kuni 12,3 mmol/l-ini, plasma insuliinisaldus suurenes koormusel 11,8–29,5–35,4 µIU/l (hiline

tõus), insuliini antikehade tiiter oli 0,1 IU/ml, C-peptiidi kontsentratsioon veres suurenes koormusel 0,78–1,84–2,2 mmol/l (hiline tõus), türetropiini sisaldus veres oli 1,6 µIU/ml. Glükolüseeritud hemoglobiin (HbA1c) oli normi piires (5,1%). Peavalude tõttu teostati pea kompuutertomograafia, mis oli patoloogilise leiuta. Südame ultraheliuuringul leitud mitraalklapi prolaps osutus aga kliiniliselt ebaoluliseks.

Kaebuste tõttu alustati uuesti ravi pikatoimelise insuliiniga 3 Ü hommikul ja 2 Ü õhtul, seejärel enesetunne paranes, kuid veresuhkruväärtused jäid püsima 6–8 mmol/l piiridesse.

Järgmisel aastal patsiendi kaebused hoolimata regulaarsest insuliinravist püsisid, veresuhkruväärtused püsisid 5–9 mmol/l vahel. Seejärel otsustati kasutada insuliinravi asemel glibenklamiidi 5 mg 2 korda päevas, kuid ka see ravi ei mõjutanud oluliselt patsiendi kaebusi ega veresuhkrunäitajaid. Lisaks polnud patsiendil kordagi hüperglükeemia foonil esinenud ketonuuriat. Arvestades patsiendi veresuhkru stabiilsust ja korduvalt tõestatud sõltumatust insuliinravist, oli I. tüüpi diabeedi diagnoos ebareaalne. Kliiniliselt tekkis päritava monogeense diabeedivormi MODY 2 kahtlus: sellele viitasid haiguse varajane algus, ketoatsidoosi ja metaboolse sündroomi tunnuste puudumine, patsiendi normaalne kehakaal ning patsiendi isal ja isa emal diagnoositud 2. tüüpi diabeet. Diagnoos kinnitati Rootsisis Malmö Ülikoolis tehtud geenianalüüsil, millega tõestati mutatsioon glükokinaasi geenis M251 I eksonis 7. See mutatsioon on MODY 2 alatüübi tekkemehhanismi aluseks.

Siiski kurtis patsient endiselt nõrkust ja väsimust, aeg-ajalt iiveldushooge. Nende kaebuste tõttu puudus ta sageli koolist ja oli viimased 3 aastat

Tabel 2. MODY kliinilise pildi iseärasused haiguse diagnoosimisel võrreldes 1. ja 2. tüüpi diabeediga

	MODY	1. tüüpi diabeet	2. tüüpi diabeet
Insuliinisõltuvus	ei	jah	ei
Perekonna anamnees	alati	sageli	võib-olla
Diagnoos <25. eluaastat	jah	jah	harva
Ülekaalulisus	harva	harva	väga sageli
Hüperglükeemia	kerge, stabiilne	väga väljendunud, kõikuv	möödukas, kõikuv
Ketokehad uriinis	ei	jah	ei
Pankrease-vastased antikehad	ei	enamasti positiivsed	harva
C-peptiid	tavaliselt mõõdetav	võib olla mõõdetav	mõõdetav, kõrgetes väärtustes

koduõppel. Vestluses psühholoogiga selgus, et tüdruk pöörab väga palju tähelepanu oma tervisele, räägib sellest meelsasti ja üksikasjalikult. Esineb palju tervisega seotud hirme. Seetõttu jäi somatisatsiooni (psühholoogilised probleemid, mis väljenduvad somaatiliste sümptomitena) ja sümptomite võimendamise kahtlus. Niimoodi püüdis tüdruk alateadlikult vältida pingutust ja kohustusi.

Võttes arvesse, et MODY 2 patsientide prognoos on üldjuhul hea, ligi 2/3 neist ei vaja elu jooksul lisaks dieedi korrigeerimisele toetavat antidiabeetilist ravi ning kaugtüsistused kujunevad üliharva, lõpetati ravi glibenklamiidiga. Patsient on olnud ilma antidiabeetilise ravita üle aasta, veresuhkruväärtused on püsitud vahemikus 6–8 mmol/l ja viimane

HbA1c oli normis (6,1%). Patsient sai regulaarset psühhoteeraapiat, millega tema kaebused möödusid.

Kokkuvõte

MODY tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt arvesse alla 25aastastel diabeetikutel, kelle veresuhkruväärtused on ilma insuliinravita püsitud stabiilsena ja mõõdukalt kõrgeenenuna vähemalt 5 aasta jooksul ning kelle esimese astme lähisugulas(t)el on samuti diagnoositud insuliinisõltumatu diabeet. Erinevalt 2. tüüpi diabeedist ei ole MODY-le omane ülekaalulisus ega kalduvus ketoatsidoosi. Diagnoos ja haiguse alatüüp kinnitatakse molekulaargeneetilise uuringuga. MODY alatüübi väljaselgitamine on väga oluline, sest sellest sõltub haiguse prognoos ja ravitaktika.

Kirjandus

1. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974;170:339–57.
2. Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol* 1998;138(3): 233–9.
3. Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, Barrett TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004;89:526–9.
4. Velho G, Robert JJ. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): genetic and clinical characteristics. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 1:29–33.
5. Matyka KA, Beards F, Appleton M, Ellard S, Hattersley A, Dunger DB. Genetic testing for maturity onset diabetes of the young in childhood hyperglycaemia. *Arch Dis Child* 1998;78(6): 552–4.
6. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345(13):971–80.
7. Iwasaki N, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Yano N. Liver and kidney function in Japanese patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 1998;21(12):2144–8.

Summary

A rare form of diabetes mellitus – MODY2

A 12-year old girl with persistent hyperglycaemia was referred to a pediatric endocrinologist for further investigation and treatment. Her serum glucose levels had been elevated but stable (between 5-8 mmol/l) for years. She complained of tiredness and occasional head- and stomachaches. Treatment with low doses of insulin or glibenclamide revealed no differences in serum glucose levels. Maturity onset diabetes of the young (MODY) type 2 was suspected. The diagnosis was confirmed by genetic testing of the glucokinase gene which revealed

a mutation M251 I in exon 7. MODY 2 is characterized by non-ketotic and non-insulin-dependent diabetes with autosomal-dominant inheritance and early onset. These patients have elevated but stable serum glucose levels without increased risk for late complications and therefore usually do not need any specific antidiabetic treatment. Early molecular genetic diagnosis allows to apply appropriate follow-up and treatment.

Mari-Liis.Uudelepp@kliinikum.ee