

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest,¹ Jósa András Oktatókórház, IV. Belgyógyászat,² Gyermekosztály,³ Nyíregyháza, DEOEC, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen,⁴ Erzsébet Kórház, Hódmezővásárhely,⁵ Fejér Megyei Szent György Kórház, Gyermekosztály, Székesfehérvár,⁶ Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet⁷

A MODY-kalkulátor értéke a monogénes diabetesformák predictiójában

Bodnár Anita dr.,⁽¹⁾ Gaál Zsolt dr.,⁽²⁾ Balogh István dr.,⁽⁴⁾ Kántor Irén dr.,⁽³⁾ Károlyi Hortenzia dr.,⁽⁵⁾ Karádi Zsuzsanna dr.,⁽⁶⁾ Winkler Gábor dr.^(1,7)

Összefoglalás

Bevezetés: A hasnyálmirigy béta-sejtjeinek genetikai működészavara okozza a leggyakoribb monogénes diabetesforma, a MODY kialakulását. E csoport sem egységes, az egyes formák különböznek egymástól mind a háttérben álló genetikai eltérés, mind a klinikai megjelenés tekintetében. Felismerésük és azon belül a típus lehetőség szerinti meghatározása a helyes kezelésválasztás és a prognózis megítélése szempontjából egyaránt nagy jelentőségű. A kórisme alátámasztásához – költséges – genetikai vizsgálat szükséges, ennek indikálásában segíthet egy egyszerű becslési eljárás, az ún. MODY-kalkulátor használata. **Célkitűzés:** Genetikailag igazolt monogénes, illetve gondozásunk alatt álló 1-es, 2-es típusú vagy gestatiós diabetesben szenvedő betegek MODY-valószínűségének meghatározása a kalkulátor segítségével. **Betegek, módszerek:** Három kórházi osztály 19, genetikailag igazolt monogénes diabeteses betegén (17 MODY, 2 neonatalis diabetes), valamint a gondozásunkban szereplő 56, 1-es, 2-es típusú, illetve gestatiós diabeteses személyen mértük fel a MODY valószínűségét a kalkulátor használatával, s vetettük össze az így nyert értéket a klinikai adatokkal. **Eredmények:** A 17 MODY-eset közül 15-ben jelzett a kalkulátor >70%-os, az irodalmi adatok szerint a kórforma valószínűségét alátámasztó értéket, 2 esetben azonban nem erősítette meg a felvetett gyanút. A 2 neonatalis diabeteses esetében, valamint gondozott betegeinken alacsony, 5–35% közötti valószínűség volt megállapítható. Egy gestatiós diabeteses asszonyon a kalkulátor >70% valószínűséget jelzett, az elvégzett genetikai vizsgálat azonban nem erősítette meg a gyanút. **Következtetés:** A MODY-kalkulátor használata segíthet e kórforma valószínűségének felmérésében, megbízhatóságának ellenőrzéséhez azonban további, nagyobb esetszámú elemzés szükséges.

■ **Kulcsszavak:** monogénes diabetes, maturity onset diabetes of the young, MODY-kalkulátor, gestatiós diabetes mellitus

The predictive value of the MODY calculator in the prediction of monogenic diabetes forms

Summary: Introduction: MODY is the most common form of monogenic diabetes. It results from mutations in genes that regulate beta-cell function. However, even the MODY is a heterogeneous type of diabetes, both the genetic etiology and the clinical features are different within the subtypes. The recognition and the correct genetic diagnosis is important to guide the best treatment and predict the disease prognosis. Genetic testing is expensive, so prior to this an easy-to-use clinical prediction model may help to evaluate the probability of MODY. **Objectives:** to calculate the probability of MODY at patients with genetically proved monogenic mutations as well as at patients cared with type 1, 2 or gestational diabetes mellitus. **Patients, methods:** clinical data of 19 patients with monogenic diabetes (17 MODY, 2 neonatal diabetes),

as well as of 56 individuals with type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus were analysed with the use of the MODY calculator. **Results:** by using the calculator, the estimated probability of 15 patients having MODY was >70% corresponding to literary data, however at 2 patients proved to have MODY the calculated value was low (49,4%). At cared patients with type 1, 2 or gestational diabetes the calculated value ranged between 5–35%. At one woman with GDM the calculator showed >70% estimated probability to MODY, however, genetic testing did not confirm the diagnosis. **Conclusions:** the MODY prediction model can help to verify MODY cases and to initiate genetic testing, however its reliability needs further confirmation in large number analyses.

■ **Keywords:** monogenic diabetes, maturity onset diabetes of the young, MODY calculator, gestational diabetes

DIABETOLOGIA HUNGARICA 22 (Nº1) 33–38. 2014. március

Rövidítések

BMI: testtömegindex (body mass index); **GADA:** glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest (glutaminic acid antibody); **GCK:** glukokináz; **GDM:** gestatiós diabetes mellitus; **HNF:** hepatikus nuclearis faktor; **LADA:** felnőttkorban jelentkező latens autoimmun diabetes (latent autoimmune type diabetes in adults); **MODY:** fiatalkorban jelentkező érett típusú diabetesforma (maturity onset diabetes of the young); **T1DM:** 1-es típusú diabetes; **T2DM:** 2-es típusú diabetes

A diabetes szindróma jelen felosztása szerint az egyéb csoportba sorolt monogénes – egy gén mutációja okozta – diabetesformák azt követően kerültek az orvosi érdeklődés homlokterébe, hogy jelentős részük genetikai háttere tisztázottá vált. Ezáltal lehetőség nyílt kóriszmézésük és kezelésük pontosítására, az esetenként társuló egyéb klinikai tünetek megértésére, prognózisuk behatárolására,¹ Jelen tudásunk szerint az összes esetek 1-2%-a sorolható a monogénes diabetesek közé, de feltétlenül hangsúlyozni kell, hogy a kórkép aluldiagnosztizált. Létrejöttében eddig mintegy 20 gén etiológiai szerepe igazolódott.² Legrészletesebben a leggyakoribb monogénes diabetes csoport, a MODY (maturity onset diabetes of the young) formák kóroktana került eddig feltárára.^{3,4,5} Ez egyben az a diabetestípus, amely felnőttkorban a legtöbb differenciáldiagnosztikai nehézséget okozza az 1-es típusú cukorbetegség (T1DM) elhúzódóan kialakuló formájától (LADA), valamint a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) szokásostól eltérő megjelenésű eseteitől való elkülönítésben.

A klinikust az anamnézis, a betegség fenotípusjegyei, az antitestek és a reziduális inzulinválasztás mérése (éhomiai és stimulált C-peptid-szint) segíthetik a típus helyes meghatározásában. Hangsúlyoznunk kell, hogy a típusba sorolás – a „klasszifikáció” – az esetek túlnyomó többségében klinikai jellemzők alapján is kellő biztonsággal elvégezhető, kétely felmerülésekor a felsorolt para-

méterek meghatározása nyújthat további támpontot. Az esetek kisebb részében előfordulhat, hogy genetikai vizsgálatok is szükségessé válhatnak az etiológia tisztázásához, e vizsgálatok azonban magas költségűek, elvégzésükre ezért csak kellő megalapozottsággal kerülhet sor. A mérlegelés megkönnyítésére dolgozta ki egy angol munkacsoport a MODY lehetőségének valószínűségét jelző kalkulátort, amely – 35 év alatti személyekben – egyszerű klinikai adatok felhasználásával segíti e kórformák fennállásának becslését. Kidolgozói szerint >70%-os valószínűség esetén érdemes monogénes diabetes irányában genetikai vizsgálatokat végezteni.⁶

Munkánk célja annak vizsgálata volt, milyen valószínűséget ad a kalkulátor használata a napi gyakorlatban. Elvégeztük ezért értékelését klinikai jellemzők alapján 35 éves kor alatti T1DM-es, illetve T2DM-es személyeken, genetikai vizsgálatokkal már igazolt neonatalis diabeteses és MODY-betegeken,⁷ valamint olyan újonnan gondozásunkba került 35 éves kor alatti gestatiós diabeteses személyeken, ahol a rendelkezésre álló adatok alapján felmerült MODY lehetősége is.

Betegek, módszerek

Vizsgálatainkat részben retrospektív jelleggel (ismert típusú esetek utólagos elemzésével), részben prospektív módon (újonnan gondozásba vett be-

tegek MODY-valószínűségének meghatározásával) végeztük.

A visszamenőleges elemzéshez a Jósa András Megyei Oktató Kórház, a Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, a hódmezővásárhelyi Erzsébet Kórház és a Szent János Kórház diabetes szakrendelése összesen 53 betegének adatát elemeztük. Közülük 19 igazolt monogénis diabetesben – kettő neonatalis diabetesben, 17 pedig MODY-ban – betegedett meg. (A monogénis diabetesesetek egy része korábbi közleményben ismertetésre került.⁸) További 16 személy T1DM, 18 T2DM miatt állt gondozásunk alatt.

Elvégeztük a kalkulátorral történő MODY becslést 22, GDM miatt újonnan gondozásba vett asszony esetében is, mivel az egyik leggyakoribb MODY-altípus, a glukokináz (GCK) MODY (korábbi elnevezéssel MODY 2) forma igen gyakran GDM-ként manifesztálódik.^{3,7}

A már ismert besorolású betegek esetében összevetettük a MODY-kalkulátorral nyert értéket a klinikai-gondozási adatokkal, az újonnan gondozásba vett esetek közül pedig genetikai vizsgálatot kezdeményeztünk, ha a kalkulátorral nyert érték >70%-os valószínűséggel jelezte MODY lehetőségét.

A MODY valószínűségének meghatározása klinikai jellemzők (nem, aktuális életkor, életkor a diabetes kórismézésekor, a diabetes aktuális kezelése, tápláltsági állapot [BMI], anyagcsere-állapot [HbA_{1c}], cukorbetegség előfordulása az első fokú rokonok között) alapján, a www.diabetesgenes.org honlapon hozzáférhető képlet segítségével (*I. ábra*) történt.^{6,9} A T1DM, illetve T2DM-ként azonosított esetekben a típusba sorolás klinikai jellemzők, antitestvizsgálatok (GAD), illetve a szérum C-peptid meghatározásán alapult.

1. ábra. A MODY-kalkulátor (forrás: www.diabetesgenes.org)

Eredmények

A genetikailag igazolt MODY-esetekben e diabetesforma valószínűségét a kalkulátorral történő számítás két eset kivételével >70%-osnak jelezte, míg az ugyancsak a monogénis diabetesformák közé tartozó neonatalis diabeteses betegek esetében a kalkulált érték 19,1, illetve 1,0% volt. A kivételt jelentő 2 esetben a kalkulátor egyaránt 49,4%-os valószínűséget mutatott. Egyikük, egy GCK MODY-ként kórismézett gyermek a fenotípus alapján is monogénis diabetes gyanúját vetette fel. A másik igazolt MODY-eset – ahol a cukorbetegséget a beteg 30. életéve után diagnosztizálták, inzulinkezelésben részesült, s magas BMI-vel rendelkezett – nem volt típusos egy gén mutációja által okozott cukorbetegségre, a klinikai kép inkább T2DM-re utalt. A MODY becslült valószínűsége az igazolt T1DM-es esetekben átlagosan 5,3%, a T2DM-es betegekben 32,5% volt (*I. táblázat*).

1. táblázat. MODY valószínűsége a kalkulátorral történő becslés alapján, feldolgozott eseteinkben

Diabetes típusa	Esetszám	BMI (kg/m ² , átlag±SD)	Életkor a diagnózis idején (év, átlag±SD)	MODY valószínűsége (átlag±SD)
Neonatalis DM (genetikailag igazolt)	2	25,6	10 hét	19,1%
		25,7	10 hónap	1,0%
MODY (genetikailag igazolt)	17	24,5±3,5	14,5±6,1	76±13%
T1DM	16	23,9±3,4	17,7±7,5	5,3±11%
T2DM	18	26±5,5	30,9± 3,9	18,5±20%
GDM	22	26,7±4,3	32,2±3,2	32,5±25%

A GDM miatt gondozásba vett várandósok közül egy esetében a kalkulátor >70% feletti értéket (86,3%) jelzett. Már a kórforma klinikai jellemzői alapján is felmerült MODY lehetősége (manifesztáció 27 éves korban, BMI 22,5 kg/m², életmódkezeléssel az anyagcsere egyensúlyban tartható, enyhe fokú glukózintolerancia, negatív szigetsejtellenes antitest titer, édesapja T2DM-es személy), így a kalkulátorral számított értéket is figyelembe véve, esetében molekuláris genetikai vizsgálatot (GCK gén analízis) kezdeményeztünk. A glukokináz gén molekuláris genetikai vizsgálata során azonban a GCK gén kódoló régiójában mutáció nem volt kimutatható. A 21 további GDM-es várandós között a MODY számított valószínűsége határérték (70%) alatt volt.

Megbeszélés

A MODY *Fajans és Tattersall*^{3,10} munkássága révén került a figyelem középpontjába, az elnevezés acronym formája is *Tattersall*tól származik. Bár hosszú időn keresztül vita folyt önálló kórformaként történő klasszifikálásuk jogosságáról, mára eldőlt, hogy az egyéb diabetesformák monogénes csoportjába tartoznak, s ez idő szerint 9 altípusuk genetikai háttere tisztázott.¹

A MODY két leggyakoribb formája a HNF-1 α , illetve GCK MODY. Főbb elkülönítési lehetőségeit az 2. táblázatban foglaljuk össze. Differen-

ciáldiagnosztikai szempontból a GCK MODY (MODY2) a LADA-tól, illetve a kezdődő T2DM-től, a HNF-1 α MODY (MODY3) viszont a LADA mellett a T1DM-től különítendő el. Nehezíti a klinikus dolgát az is, hogy – igaz, ritkán – a MODY1 is T2DM fenotípusában jelentkezik. Az elkülönítő kórisme legfontosabb szempontjait a 3. táblázatban mutatjuk be.

Becslések szerint – ismervén e kórformák felmérések szerinti átlagosan 1-2%-os prevalenciáját³ – hazánkban több ezer MODY-s beteg élhet, de csak töredéküknél történik meg a helyes kórismézés. A diabetes pontos típusba sorolásának pedig nagy a jelentősége, mivel a HNF-1 α MODY-ban a betegek többsége szulfanilurea-érzékeny, a kórforma igazolódása esetén tehát a már elkezdett inzulinkezelés elhagyható! Elsődleges cél ezért a klaszifikáció minél pontosabb behatárolása, s ebben a kalkulátor hasznos segédeszköz lehet.

Feldolgozásunkban részben arra kerestünk választ, segítette-e volna a kalkulátor használata már kórismézett eseteinkben a MODY felismerését – a valószínűség jelzését –, részben arra, hogy az újonnan gondozásba kerülő GDM-es esetek közül milyen gyakorisággal merül fel MODY lehetősége a kalkulátorral történő predictio alapján, s hogy ezen esetekben genetikai vizsgálattal igazolható-e MODY fennállása, vagy sem. Célkitűzésünket csak részben sikerült megvalósítani: az újonnan elemzésbe vont esetek közül mindössze egyben volt a kalkulált valószínűség >70%, s ezen

2. táblázat. A leggyakoribb MODY-típusok és elkülönítésük főbb jellemzői

Leggyakoribb típusok	MODY 1, új elnevezés: HNF-4 α MODY	MODY 2 új elnevezés: GCK MODY	MODY 3, új elnevezés: HNF1 α MODY
Génmutáció	HNF4a	glukokináz	HNF1a
Az összes MODY közötti előfordulási gyakoriság	<5%	10–65%	20–75%
Fenotípus	T2DM	T2DM	T1DM
Kezelés	OAD/inzulin	diéta és testmozgás	OAD/inzulin
Diabetes súlyossága	súlyos	enyhe	súlyos
Manifesztáció	~25. életév előtt	emelkedett éhomi vércukor már születéstől	12–30 év között
Vércukor-emelkedés OGTT során	?	kicsi (<3 mmol/l)	nagy (>5 mmol/l)
Szövődmények	gyakori	ritka	gyakori
Családi halmozódás	+	+	+
Túlsúly/elhízás	–	–	–
Autoantitestek jelenléte (ICA, GAD)	negatív	negatív	negatív

3. táblázat. A különböző diabetestípusok főbb elkülönítési lehetőségei (típusos előfordulású esetekben)

	T1DM	LADA	T2DM	MODY	Neonatalis DM
Öröklődés	poligénes, sporadikus	poligénes	poligénes	monogénes, autosomalis domináns	monogénes
Jellemző manifesztációs életkor	<20 éves kor	>25 éves kor	felőttkor (40–60 év)	<25 éves kor	<6 hónap
Inzulinkezelés a manifesztáció idején	igen	nem/igen	nem	nem	igen
Családi halmozódás	nincs	nincs	ritkán, többgenerációs	többgenerációs	15%
Testalkat	sovány	normális	általában obes	normális	?
Autoantitestek kimutathatósága	van	van	nincs	nincs	nincs
C-peptid	nincs, kivéve: remissio	alacsony	van/csökkent	van	nincs
Inzulinrezisztencia	nincs	nincs	van	nincs	nincs
Ketosis	van	van	lehet	nincs	lehet

esetben a genetikai vizsgálat nem erősítette meg MODY lehetőségét. Ezzel szemben az ismert típusú esetek utólagos elemzése azt mutatta, hogy a kalkulátorral történő valószínűség-jelzés segíti a kórismézést.

Irodalmi adatokkal egyezően³ azt találtuk, hogy a kalkulátor használata biztosan kizárja neonatalis diabetes lehetőségét, s a T1DM-es eseteket is (1. táblázat). T2DM-ben és GDM-ben további, nagy esetszámú felmérések szükségesek, mivel mindkettő heterogén betegcsoportot jelöl, s a rendelkezésre álló adatok még nem elégségesek az egyértelmű állásfoglaláshoz. Ez idő szerint – a költséghatékonyságot is figyelembe véve – molekuláris genetikai vizsgálatot, magas árvonzata (és hazai viszonyaink között egyelőre nem finanszírozott volta) miatt, egybehangzó szakértői állásfoglalások szerint⁹ is csak kellő megalapozottsággal javasolt végezni. Hazánkban e kórformák időben történő kórismézésében úttörő jelentőségű a nyíregyházi-debreceni munkacsoport tevékenysége, erőfeszítéseiknek is köszönhető, hogy itthon is elérhetővé vált a leggyakoribb monogénes formák (GCK, HNF1A [HNF-1 α], HNF-4A [HNF- β], KCNJ11 gén mutációk okozta diabetes) genetikai hátterének vizsgálata.

Amint bemutatott eseteink is szemléltetik, a kalkulátor nem „tévedhetetlen”. Ezt példázza azon GDM-es esetünk is, ahol számos, MODY mellett értékelhető adat és a kalkulátorral számított magas valószínűség ellenére sem lehetett a feltéte-

lezett glukokináz-mutációt igazolni. Erre utal retrospektív elemzésünk is, amely során az ismert, genetikai vizsgálattal igazolt 2 MODY-esetben a kalkulátor viszonylag alacsony valószínűséget jelzett. Megítélésünk szerint a MODY-kalkulátor alkalmasságát korlátozza, hogy csak 35 éves kor alatt felismert cukorbeteg esetén használható, továbbá, hogy a szülők diabetesese, annak esetleges típusa vagy kezelése tekintetében nem differenciál. Megtévészto lehet a HbA_{1c}-érték becslésbe vonása is, hiszen nem mindegy, hogy még kezeletlen vagy aktuálisan már kezelt cukorbeteg értéke kerül-e figyelembevételre.

Használata mégis segíthet a nagy valószínűséggel kizárható esetek véleményezésében, a költséges diagnosztikus vizsgálatok megalapozott indikálásában. A megfelelő reklaszifikáció további MODY-családok azonosításához vezethet.

Irodalom

1. Slingerland AS: Monogenic diabetes in children and young adults: challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7: 171-185.
2. Malecki MT: The search for undiagnosed MODY patients: what is the next step? *Diabetologia* 2010; 53: 2465-2467.
3. Fajans SS, Bell GI: MODY – history, genetics, pathophysiology and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011; 34: 1878-1884.
4. Gaál Zs, Bakó B, Gárdus D, Gaál B, Spisák N, Balogh I: Neonatalis diabetes felnőttkori hátterének identifikálása. *Diabetol Hung* 2013; 21: 7-14.
5. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, Dudley C, Fisher K, Bingley PJ, et al.: Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 2012; 35: 1206-1212.
6. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT: The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes *Diabetologia* 2012; 55: 1265-1272.
7. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group: Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008; 51: 546-553.
8. Gaál Zs, Kántor I, Albert L, Pap K, Dicső F, Hattersley A, et al.: Glukokináz-MODY és gestációs diabetes. *Diabetol Hung* 2006; 3: 227-232.
9. Njolstad PR, Molven A: To test, or not to test: time for a MODY calculator? *Diabetologia* 2012; 55: 1231-1234.
10. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS: Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity onset diabetes of the young. *NEJM* 2001; 345: 971-980.

Közlésre érkezett: 2013. december 2.

Közlésre elfogadva: 2014. január 24.

A levelezésért felelős szerző:

Dr. Bodnár Anita

Szent János Kórház, II. Belgyógyászat-Diabetológia

1125 Budapest, Diós árok 1-3.

E-mail: anita.dr@freemail.hu