

# *Specifické typy diabetu*

**MUDr. Petra Konečná, Ph.D.  
Pediatrická klinika LF MU a FN Brno**

# Klasifikace DM

## DIABETES MELLITUS

### ■ I. DM 1. typu

Destrukce beta buněk obvykle vedoucí k absolutnímu nedostatku inzulínu

**A) autoimunní** – vzniká na podkladě autoimunitní reakce, která probíhá u geneticky predisponovaných osob a jejímž spouštěcím mechanismem je pravděpodobně virová infekce či styk s jiným exogenním nebo endogenním agens. Genetickou náchylnost k diabetu určuje interakce rizikových, protektivních a neutrálních genů z HLA a non-HLA systémů. Charakteristická přítomnost protilátek proti řadě autoantigenů. Ke klinické manifestaci nutná destrukce více než 70 % tkáně produkující inzulín. Výskyt v kterémkoli věku, průběh často akutní, s rozvojem DKA zejména v dětství a dospívání.

# Klasifikace DM

---

- **I. DM 1. typu**

**B) idiopatický** – etiologie není známa, pacienti závislí na exogenním inzulínu, mají sklon ke ketoacidóze, nejsou prokazatelné známky autoimunity ani vazba na HLA.

# Klasifikace DM

---

## ■ II. DM 2. typu

Může se pohybovat od predominantní inzulinové rezistence s relativním deficitem inzulinu až po predominantně sekretorický defekt s inzulinovou rezistencí nebo bez ní.

Na vzniku choroby se podílí faktory genetické i exogenní – obezita, stres, fyzická neaktivita, kouření.

Manifestace – dospělost obvykle po 40. roku věku, v současné době vzrůstá počet pacientů v mladším věku a v dětství.

Typický je pozvolný začátek, často náhodný záchyt, není sklon ke ketoacidóze.

DM 2. typu je jedním z projevů metabolického syndromu, pacienti mají často další abnormality, které zvyšují kardiovaskulární riziko.

# Klasifikace DM

---

## ■ **III. Jiné specifické typy**

### **A) Genetické defekty funkce beta buňky**

MODY (AD typ dědičnosti, manifestace do 25 let, 5 let bez inzulínu, kromě MODY 2 vysoké riziko vaskulárních komplikací), novorozenecký diabetes permanentní nebo tranzientní, MIDD, další

### **B) Genetické defekty v působení inzulínu**

Inzulínová rezistence typu A, leprechaunismus, syndrom Rabsonův-Mendenhallův, lipoatrofický diabetes a další

### **C) Onemocnění exokrinního pankreatu**

Pankreatitida, trauma, tumor, CF, hemochromatoza, fibrokalkulózní pankreatopatie a další

# Klasifikace DM a poruch homeostázy

## ■ III. Jiné specifické typy

### D) Endokrinopatie

Akromegalie, cushingův syndrom, glukagonom, feochromocytom, hypertyreóza, somatostatinom a další

### E) Diabetes indukovaný léky

Pentamidin, glukokortikoidy, hormony št. žlázy, diazoxid, beta adrenergní agonisté, thiazidy, alfa interferon a další

### F) Infekce

CMV, coxsackie, rubeola a další

### G) Vzácné formy imunitně mediovaného diabetu

Stiff man sy, APS typ Ia II a další

### H) Genetické syndromy s možným diabetem

Down syndrom, Klinefelterův syndrom, Turnerův syndrom, Wolframův syndrom, Porfyrie, Prader Willi syndrom a další

# Klasifikace DM

---

- **IV. Gestační diabetes**

# A) Genetické defekty funkce beta buňky

---

- **MODY – Maturity Onset Diabetes of The Young**
- Monogenně podmíněné formy diabetes mellitus - 4% osob
- Časný začátek
- Dědičnost AD



# MODY – Maturity Onset Diabetes of The Young

---

- monogenně podmíněné formy diabetes mellitus - 4% osob
- diabetes mellitus s časným začátkem - před 25 rokem života
- autosomálně dominantní typ dědičnost - patří dle klasifikace diabetu do samostatné kategorie:

## **diabetes mellitus vyvolaný genetickým defektem b-buněk.**

- **není životně závislý na inzulinu**, může být léčen bez inzulinu déle než pět let od stanovení diagnózy nebo je při inzulinové léčbě zachována významná sekrece C-peptidu jako ukazatele endogenní inzulinové sekrece.
- inzulinová léčba však může být potřebná k zajištění dostatečné metabolické kontroly pacienta

# Indikace k vyšetření MODY genů

---

- pozitivní rodinná anamnéza diabetes mellitus (porucha glukózové tolerance, gestační diabetes, mírná hyperglykémie nalačno) s výskytem nemoci do 30 let věku v každé generaci (autosomálně dominantní typ dědičnosti);
- splňující alespoň jedno z těchto kritérií:
- pacient, u něhož došlo k manifestaci diabetu (hyperglykémie) bez známek diabetické ketoacidózy,
- pacient sledován pro trvalou stacionární mírnou hyperglykémii,
- pacient dlouhodobě dobře kompenzován na malých dávkách inzulínu, PAD nebo na dietě,
- pacient, u něhož byly zjištěny negativní anti-GAD, ICA, IAA protilátky, případně s protektivním HLA genotypem proti autoimunitnímu typu diabetu. 2.

# Rozdělení MODY diabetu

---

- **1. Diabetes transkripčních faktorů** – je především reprezentován **MODY 3**, ale zahrnuje i další typy MODY: **MODY 1, MODY 4, MODY 5 a MODY 6**. Pacienti s diabetem transkripčních faktorů mají při narození normální glukózovou toleranci, ale postupně dochází k rychlé progresi ve zhoršování funkce beta-buněk. To vede ke vzniku diabetes mellitus a nutnosti léčby často se zapojením inzulínu nebo PAD. Riziko diabetických komplikací je velké.

- **2. Glukokinázový diabetes** – tvořen pouze skupinou **MODY 2**, je naproti tomu typický mírnou hyperglykemií s minimální progresí během života. Mechanismem vzniku hyperglykémie je porušení senzoru beta-buněk pro glukózu, které pak zahajují sekreci inzulínu při vyšší glykémii, než je obvyklých 5 mmol/l. Tento defekt je přítomen již intrauterinně a zvýšená glykémie nalačno je zachytitelná v kterémkoli věku. Pacienti většinou nevyžadují jinou léčbu a zřídka dojde ke vzniku diabetických komplikací.

# MODY 2 (defekt glukokinázy)

- **Následující projevy vedou k podezření na glukokinázový diabetes :**
- Hyperglykemie nalačno je stejná a stabilní během měsíců až let
- HbA1c je typicky na horní hranici normy nebo ji lehce překračuje.
- Při oGTT (orální glukózový toleranční test) je vzestup glykemie mezi 0. a 120. minutou mírný (typicky o méně než 3 mmol/l), i když se doporučuje vzhledem k variabilitě v oGTT nepovažovat tuto hodnotu za absolutní pravidlo
- Rodiče mohou mít T2DM nebo být bez diabetu. Při testování má jeden z rodičů mírně zvýšenou glykémii nalačno v rozmezí 5,5–8,5 mmol/l, což potvrzuje autozomálně dominantní dědičnost

# MODY 2 (defekt glukokinázy)

---

- Standardní vyšetření MODY 2
- Rodinná anamnéza
- Glykemie u obou rodičů
- Dynamické zátěžové testy (oGTT, ivGTT)
- Stanovení autoprotiilátek
- HbA1C
- Molekulárně genetické vyšetření

# MODY 2 (defekt glukokinázy)

- **Cílové hodnoty pro léčbu pacientů s glukokinázovým diabetem lze shrnout takto:**
- glykemie nalačno: 5–8 mmol/l,
- Ačkoli je hladina glykémie nad úrovní doporučovanou ADA (Americká diabetologická asociace) i ČDS (Česká diabetologická společnost) pro zahájení intenzivní léčby diabetika, u pacientů s glukokinázovým diabetem se jedná o bezpečnou hranici nezvyšující riziko dlouhodobých diabetických komplikací. Je však třeba pacienty upozornit na zásady zdravého životního stylu a na nutnost udržet optimální tělesnou hmotnost s cílem předejít rozvoji diabetu mellitu 2. typu.

# MODY 2 (defekt glukokinázy)

---

- Těhotenství pacientek s GCK
- Perzistentní glykemie nalačno, malý vzestup glykemie při oGTT a pozit. RA
- Často terapie inzulinem ke korekci glykemie a ochraně plodu – makrosomie
- Pokud dítě nese mutaci v GCK genu – snížené vnímání k nadprodukci inzulinu u plodu, není makrosomie
- Pokud je zdravá matka a plod nese mutaci – rodí se dítě s nižší ph o 520 g.



# HNF diabetes

---

- **HNF-1 $\alpha$  diabetes** (dříve MODY3 ) způsobený heterozygotní mutací v genu pro hepatocytární nukleární faktor 1a
- **HNF-4 $\alpha$  diabetes** (dříve MODY1), který vzniká na podkladě heterozygotního nosičství mutace v genu pro HNF-4 $\alpha$

# Klinickou charakteristiku pacientů s HNF

## diabetem lze shrnout takto :

- Časně vznikající diabetes, který není životně závislý na inzulinu. Např. nevede ke ketoacidóze při vysazení inzulinu, může být dobře kompenzován malými dávkami inzulinu, má detekovatelný C-peptid při léčbě inzulinem při glykemii  $> 8$  mmol/l mimo období iniciální remise (3 roky po manifestaci).
- Rodinná anamnéza diabetu. Diabetes může být léčen inzulinem a hodnocen jako T1DM, typicky je diagnostikován ve věku do 40 let, nejčastěji do 25 let života.
- Hodnoty zjištěné při oGTT v časném stadiu vykazují velký vzestup glykemie, a to vyšší než 5 mmol/l . Někteří pacienti mohou mít glykemii nalačno normální, a přitom ve 120. minutě se jasně projeví diabetická křivka .
- Chybění známek autoimunity (negativní autoprotiilátky anti-GAD, anti-IA2, antiinzulinové protiilátky)

- Pozitivní glykosurie při relativně normální glykemii způsobená sníženým renálním prahem pro glukózu (platí zvláště pro screening nediabetických příbuzných pacientů s HNF-1 $\alpha$  diabetem)
- Doložitelná senzitivita k derivátům sulfonylurey (SU) vedoucí až k hypoglykemii, navzdory špatné kompenzaci diabetu před zahájením léčby deriváty SU
- Navíc pouze u HNF-4 $\alpha$  diabetu: tendence k novorozenecké makrosomii (přítomno u 56 % nositelů mutace), která může být provázena tranzientní novorozeneckou hypoglykemií (u 15 % nositelů mutace)

# Komplikace HNF diabetu

- Pacienti s HNF diabetem mají vysoké riziko mikrovaskulárních komplikací.
- Pacienti nedodržující léčebná doporučení mají vývoj komplikací akcelerován.
- Také riziko makrovaskulárních komplikací a z toho vyplývající mortality na kardiovaskulární onemocnění je vysoké .
- Při porovnání diabetických nositelů mutace v HNF-1 $\alpha$  genu a jejich příbuzných bez mutace byla zjištěna celkově vyšší mortalita v nižším věku (průměr ve studii 66  $\pm$  10 let). V 66 % případů bylo příčinou úmrtí právě kardiovaskulární onemocnění.
- V komplexní péči o starší pacienty s HNF diabetem je proto třeba sledovat také krevní tlak a hladinu lipidů, případně poruchy včas léčit dle běžných doporučení pro diabetické pacienty.

# Novorozenecký diabetes (NDM)

---

- Vzácné onemocnění se vznikem v prvních 6. měsících života
- Prevalence 1:400000 a 1:500000 živě narozených dětí
- **Tranzientní** – vymizí do 12. týdnů života ( 50-60%)
- **Permanentní**

# Etiologie novorozeneckého diabetu

---

- **Tranzientní NDM**
- Způsobený anomáliemi na 6. chromozomu
  - Paternální duplikace
  - Paternální isodisomie
  - Defekt methylace
- Ostatní

# Etiologie novorozeneckého diabetu

---

## ■ **Permanentní NDM**

- Aktivační mutace genu KCNJ11 kódujícího Kir6.2. podjednotku  $K_{ATP}$  kanálu
- Aktivační mutace genu ABCC8 kódující SUR1 podjednotku  $K_{ATP}$  kanálu
- MODY 2
- IPEX syndrom
- Mutace mitochondriální DNA
- Mutace IPF-1
- Wolcott-Rallisonův syndrom (NDM, spondyloepifyzární dysplazie)

# Tranzientní NDM

- Etiologie nejasná, u 1/3 pacientů paternální přenos
- Geneticky podmíněný permanentní defekt beta buněk s variabilní expresí v průběhu růstu a vývoje ?
- Příznaky:
  - Hyperglykémie v prvních dnech života
  - IUGR
  - Neprospívání
  - Dehydratace
  - Negativní protilátky proti strukturám beta buněk
  - Vyšetření HLA II. třídy – není rizikový genotyp
- Terapie: inzulin
- Přetrvává porucha glukozové tolerance



# Permanentní NDM

- **Mutace genů kódujících struktury kaliového kanálu**
  - Důsledek aktivační mutace genů kódujících Kir6.2 a SUR1 podjednotky kaliového kanálu
  - Trvalé otevření kaliového kanálu – nemožnost uvolnění inzulínu z granulí – těžká inzulinopenie
  - **Terapie:** deriváty sulfonylurey
  - **DEND syndrom** – tvoří asi 20-40 %
    - PMR, epilepsie, hypotonie, dysmorfní rysy – ptoza, atypický tvar úst, kontraktury na končetinách

# Permanentní NDM

---

## ■ Mutace IPF-1

- IPF-1 – inzulinový promotorový gen (MODY4)  
– transkripční faktor pro správný vývoj pankreatu, regulace exprese genů pro inzulin a somatostatin
- Homozygotní forma – NDM, ageneze pankreatu, kompletní insuficience endokrinní funkce pankreatu
- Heterozygotní forma – časně vzniklý DM, klinický průběh podobný DM 2. typu (MODY4)
- Léčba: inzulin

# Permanentní NDM

- **Mutace genu pro glukokinázu (MODY 2)**
- **IPEX syndrom – mutace genu FOXP3**
  - Imunodysregulace
  - Polyendokrinopatie
  - Enteropatie
  - X vázaný typ dědičnosti
  - **Klinické projevy:** exfoliativní dermatitida, průjmová onemocnění, orgánově specifická autoimunitní onemocnění
  - **Léčba:** imunosuprese následovaná transplantací kostní dřeně

# Permanentní NDM

---

## ■ Wolcott-Rallisonův syndrom

- Dědičnost AR
- Mutace genu EIF2AK3 na krátkém raménku 2. chromozomu
- Příznaky :
  - NDM + spondyloepifyzární dysplazie
  - Hepatomegalie
  - Mentální retardace
  - Renální insuficience
- **Terapie:** symptomatická

## ■ **Mitochondriální diabetes**

- Vznik maternálním přenosem delecí a mutací mitochondriální DNA
- MELLAS syndrom – mitochondriální encefalopatie, laktátová acidoza, stroke like epizody

# B) Genetické defekty v působení inzulínu

- **Inzulinová rezistence typu A, leprechaunismus, syndrom Rabsonův-Mendenhallův, lipoatrofický diabetes**
  - **Hlavní příznaky IR:**
    - Akantosis nigrikans
    - Vysoká hladina androgenů
    - Výrazně zvýšená koncentrace inzulínu při nepřítomnosti obezity
  - **Terapie:**
    - Inzulin – vysoké dávky
    - Inzulinové senzitivizéry, metformin, glitazony

# C) Onemocnění exokrinního pankreatu

---

## ■ Cystická fibróza

- Dědičnost AR
- Prevalence 1:2500 živě narozených dětí
- **CFRD** (cystic fibrosis related diabetes) nejčastější komorbidity u CF
- Prevalence se zvyšuje s věkem
  - Věk 5-9 let 9%
  - Věk 10-20 let 26%
  - Věk 30 let 50%

---

## ■ CFRD

- A) S hyperglykemií nalačno – gly  $\geq 7$  mmol/l
- B) Bez hyperglykemie nalačno – gly  $< 7$  mmol/l a gly ve 120. min oGTT  $\geq 11,1$  mmol/l



## ■ CFRD

### ■ Patofyziologie

- **Genetika CFRD** – mutace CFTR genu
- vztah mezi CFRD a geny asociovanými s T2DM geny – vyšší prevalence u monozyg. dvojčat
- vztah mezi CFRD a geny asociovanými se zánětem jako TNF a heat shock protein, calpain 10
- **Patologie pankreatu**
  - Abnormální funkce Cl kanálu → sekrece viskozního hlenu → obstruktivní změny exokrinního pankreatu a tuková infiltrace → destrukce architektury ostrůvků → dysfunkce beta buněk → nedostatek inzulínu

## ■ **CFRD - klinické příznaky**

- Polyurie, polydipsie
- Pokles hmotnosti
- Problémy s udržením hmotnosti navzdory nutriční podpoře
- Nedostatečná růstová rychlost
- Opožděná nepokračující puberta
- Nevysvětlitelné zhoršování plicních funkcí

## ■ CFRD

### ■ Testování CFRD

- HbA1C není doporučován
- oGTT – á 1 rok od 10 let věku, glu 1,75g/kg
- CMGS

### ■ Přežití a prognoza

- Spojen se zhoršením plicních funkcí a stavu výživy
- Zhoršení klinického stavu vzniká 2-6 let před dg. CFRD
- Mikrovaskulární komplikace- retinopatie, mikroalbuminurie, neuropatie, gastropatie

- Nutriční doporučení pro pacienty s CFRD jsou odlišné od doporučení pacientů s DM 1. a 2. typu, protože jejich potřeby jsou velmi rozdílné.
- Všichni pacienti s CF, včetně těch co nemají diabetes, potřebují vysokokalorickou, vysokotukovou dietu s vyšším obsahem soli.
- Inzulinová insuficience je primární příznak CFRD, proto je léčba inzulinem jediná forma léčby doporučovaná u pacientů s CFRD, kdy terapie inzulinem pomůže stabilizovat plicní funkce a zlepšit stav výživy.

- Výběr inzulínového režimu závisí na individuálních potřebách pacienta.
- Krátkodobě působící inzulín pomáhá korigovat postprandiální hyperglykémie a umožňuje flexibilitu při jídle.
- Pacienti na terapii inzulínem by měli umět spočítat obsah sacharidů v potravinách, aby byli schopni určit dávku inzulínu před jídlem.
- Základní počáteční dávka rychle působícího inzulínu by měla být 0,5-1 j na 15 g sacharidů.
- Podání bazálního inzulínu můžeme zahájit dávkou 0,25 j/kg/24 hodin a upravujeme na základě glykémie nalačno. Další možností může být terapie inzulínovou pumpou.

	DM 1. a 2. typu	CFRD
<b>Kalorie</b>	≤100% normálního kalorického příjmu pro daný věk a pohlaví, často restrikce jako prevence nadváhy	120-150% normálního kalorického příjmu pro daný věk a pohlaví k prevenci podvýživy
<b>Tuk</b>	<35% celkové energie	40% celkové energie
<b>Sacharidy</b>	45% až 60% celkové energie	45% až 50% celkové energie
<b>Sacharóza</b>	do 10 % celkové energie	bez omezení
<b>Vláknina</b>	doporučována	doporučována u nadváhy, jinak ne
<b>Bílkoviny</b>	10% až 20% celkového energetického příjmu, ne > 1g/kg tělesné hmotnosti	200% referenčního nutričního příjmu u non CF pacientů
<b>Soli</b>	nižší příjem, ≤6 g/d l	zvýšená spotřeba, bez restrikce

# D) Endokrinopatie

---

- Nadprodukce GH
- Nejčastěji hypofyzárním adenomem
- Klinické projevy:
  - Zvětšení akrálních částí rukou a nohou
  - Hrubé rysy obličeje
  - Visceromegalie
  - Hyperhidroza

# Účinky růstového hormonu na metabolismus nutričních substrátů

## 1. Intermediární metabolismus

### 1.1. Proteiny

- Stimulace vychytávání aminokyselin ve tkáních  $\Rightarrow$   $\downarrow$  prekursorů glukoneogeneze
- Stimulace syntézy DNA a RNA

### 1.2. Sacharidy

- Snížení citlivosti na inzulin
- Tlumení utilizace glukózy v extrahepatických tkáních
- Hyperinzulinémie a porucha glukózové tolerance u akromegalie

### 1.3. Lipidy

- Stimulace lipolýzy v tukové tkáni -  $\uparrow$ FFA
- Stimulace oxidace volných mastných kyselin v játrech

## 2. Metabolismus vitaminů

### 2.1. Vitamin A

- Snížení jaterních zásob retinolu
- Zvýšené vychytávání retinolu extrapatickými tkáněmi

### 2.2. Pyridoxin

- Stimulace pyridoxinem indukovaného vychytávání aminokyselin ve tkáních



# Hypersekrece GH

---

- Hyperinzulinémie (80%)
  - PGT (20-40%) diabetes mellitus 13-20%
  - Hypertenze u 33%
    - Retence Na a extracelulární tekutiny
    - ↑ aktivita sympatiku
  - Hypertriglyceridémie 19-44%
- 
- $\Sigma \cong$  příčina 3-násobné kardiovaskulární a cerebrovaskulární morbidity a mortality nemocných s akromegalií

# D) Endokrinopatie

---

## ■ Cushingův syndrom

- Nadprodukce kortizolu nadledvinami

### ■ Klinické projevy:

- Obezita
- Měsíčkovitý obličej
- Kožní změny
- Hypertenze
- Svalová slabost
- Osteoporóza
- Psychické změny

# Účinek glukokortikoidů na metabolismus nutričních substrátů

## 1. Metabolismus sacharidů

- Stimulace jaterní glukoneogeneze
- Stimulace uvolnění glukoplastických aminokyselin ze svalů pro glukoneogenezi
- Potlačení utilizace glukózy v periferních tkáních
- Vzestup glycerolů z tukové tkáně pro glukoneogenezi
- Vzestup citlivosti glukoneogeneze na glukagon a katecholaminy
- Zvýšení zásob glykogenu v játrech

## 2. Metabolismus proteinů

- Zvýšení transportu alaninu ze svalu do jater
- Stimulace katabolismu proteinů
- Snížení syntézy proteinů v extrahepatických tkáních (svalstvo)

## 3. Metabolismus lipidů

- Stimulace lipolýzy v tukové tkáni při zátěži
- Zvýšení metabolického obratu glycerolu a mastných kyselin
- Zvýšení citlivosti na katecholaminy a indukovanou lipolýzu
- Zvýšení syntézy triacylglycerolů v játrech
- Potlačení aktivity endotheliální lipázy v játrech

# Hypersekrece glukokortikoidů

---

- Vzestup hmotnosti (97%) redistribuce tuku –predilekčně se tuk ukládá intraperitoneálně, v mediastinu a na šíji, facies lunata 88%

- **Porucha glukosové tolerance nebo diabetes mellitus**

- Porucha GT 40-90%
- DM 10-15%, kompenzace DM často vyžaduje léčbu inzulinem

- **Znaky metabolického syndromu**

- Hyperlipoproteinémie:  $\uparrow$  chol,  $\uparrow$  TG,  $\downarrow$  HDL/LDL

- $\Sigma \cong$  příčina  $\uparrow\uparrow$  kardiovaskulární morbidity a mortality nemocných s hyperkortizolismem

# D) Endokrinopatie

---

## ■ Feochromocytom

- Nádor z chromafinních buněk sympatiku produkující katecholaminy- A, NA, někdy i dopamin
- **Klinické projevy:**
  - Hypertenze
  - 50% pacientů hyperglykemie
  - Klinicky mírná forma DM2, nevyžaduje inzulin

# Hypersekrece katecholaminů

---

- Adrenalin, noradrenalin, dopamin

- Glykogenolýza a lipolýza (HSL)

- Hypertenze 90%, *bolest hlavy, palpitate, pocení*

- Horečka 66%-projev hypermetabolického stavu

- Hyperglykémie ve 42%

- Podezření na feochromocytom při paroxysmu hypertenze při endoskopii, CA, při konzumaci potravin obsahujících tyramin

# D) Endokrinopatie

---

## ■ Hyperthyreoza

- Příčina: GB choroba, toxický adenom, toxická polynodozní struma, subakutní thyreoditida
- Klinické projevy:
  - Tachykardie
  - Pocení
  - Třes
  - Exoftalmus
  - Porucha GT u 50%
  - DM u 2-3%

---

- **E) Diabetes indukovaný léky**

- **Léčba kortikoidy**

- F) Infekce**

  - CMV, coxsackie, rubeola a další



## G) Vzácné formy imunitně mediovaného diabetu

- **APS-1 (APECED)- autoimunitní polyendokrinopatie, kandidóza, ektodermální dystrofie)- Blizzardův syndrom**
- Mutace AIRE – mutace autoimunitního regulačního genu → perzistence autoreaktivních lymfocytů → autoimunitní destrukce různých tkání a orgánů
- **Hlavní klinické komponenty APECED-** mukokutánní kandidóza, hypoparathyreoza a Adisonova choroba

# G) Vzácné formy imunitně mediovaného diabetu

## ■ APS II

- Výskyt spojen s vazbou na HLA A1, B8, DR3
- Postiženy častěji ženy než muži v poměru 8:1
- Manifestace mezi 30.-40. rokem
- Příznaky:
  - AI adrenalitida
  - AI thyreoiditida
  - DM 1. typu
  - Další – hypoparathyreoza, hypofyzitida, primární hypogonadismus

## ■ APS III

- AIT + perniciozní anemie + jiné autoimunitní onemocnění

# H) Genetické syndromy s možným diabetem

## ■ Wolframův syndrom

- Dědičnost AR
- Mutace v genu WFS1 – u 90% pacientů
- Příznaky:
  - Diabetes insipidus
  - Diabetes mellitus
  - Atrofie optiku
  - Hluchota
  - Dále: dilatace kalichopánvičkového systému ledvin, trunokální ataxie, proměnlivé neurologické projevy
- Léčba: inzulin

## H) Genetické syndromy s možným diabetem

- **Rogersův syndrom- thiamin responzivní megaloblastická anémie**
- Dědičnost AR
- Mutace v genu SLC19A2
- **Příznaky:**
  - Megaloblastická anemie
  - DM
  - Senzorineurální hluchota
- **Terapie:**
  - Inzulin, thiamin

# H) Genetické syndromy s možným diabetem

---

## ■ Prader Willy syndrom

### ■ **Diagnóza PWS: hlavní diagnostická kritéria**

- problémy s krmením, vyžadující spec. techniky , (nasogatrická sonda, lžička) neprospívání
- excesivní přírůstek hmotnosti mezi 1-6 rokem
- charakteristický vzhled (min 3 znaky)
- opoždění vývoje, mentální retardace, problémy s učením
- hyperfagie, obsese jídlem

## ■ **Diagnóza PWS: vedlejší klinická kritéria**

- snížený fetální pohyb, letargie po narození, zlepšující se s věkem
- výchovné problémy - min. 5 typů
- poruchy spánku, spánková apnoe
- malý vzrůst v 15 letech (154/145cm)
- hypopigmentace kůže a vlasů
- malé ruce a nohy
- úzké ruce
- abnormity oči ( myopie, esotropie)
- poruchy artikulace
- drobná sebezranění kůže
- zvýšený práh bolesti
- viskosní sliny, ústní koutky
- snížená frekvence zvracení
- skoliosa nebo kyfosa
- časná pubarche před 8 rokem
- osteoporosa
- neobyčejná schopnost skládat puzzle
- normální neuromuskulární stav