

Diagnostika MODY – stručný přehled pro klinickou praxi

Jana Urbanová¹, Ludmila Brunerová¹, Jan Brož²

¹*Diabetologické centrum II. interní kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha*

²*Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha*

Souhrn

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) představuje souhrnné označení pro dědičné typy diabetes mellitus způsobené mutací v některém z genů podílejících se na vývoji, diferenciaci a funkci B-buněk. Velká část pacientů s MODY doposud není správně diagnostikovaných, většinou jsou chybně vedeni pod diagnózou diabetes mellitus 1. či 2. typu. Správné stanovení diagnózy MODY má ovšem pro pacienty značný význam, neboť umožňuje individualizovat léčbu, odhadnout prognózu a včasné zachytit diabetes mezi příbuznými pacienta. Identifikovat jedince s MODY nemusí být snadné, jelikož klinický obraz MODY je variabilní a může se prolínat s klinickým obrazem jiných typů diabetes mellitus. V tomto článku popisujeme charakteristický klinický obraz nejčastějších typů MODY, shrnujeme současné diagnostické postupy při průkazu MODY a upozorňujeme na otázku možné potřeby rozšíření současných klinických kritérií indikujících pacienta k molekulárně genetickému vyšetření.

Klíčová slova: diagnostika – diferenciální diagnostika – glukokináza – hepatocytární nukleární faktory – klinický obraz

Diagnosis of MODY – brief overview for clinical practice

Summary

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) comprises inherited forms of diabetes mellitus caused by the mutations in the genes involved in the development, differentiation and function of beta-cells. The majority of patients with MODY remains misdiagnosed and erroneously classified as type 1 or type 2 diabetic patients. Correct MODY diagnosis is, however, essential since it enables individualization of treatment, assessment of the prognosis and identification of diabetes among patient's relatives. Clinical presentation of MODY is highly variable and it could resemble other types of diabetes, thus identification of MODY patients might be difficult. In this review, we describe typical clinical presentation of the most common MODY subtypes, we summarize current diagnostic guidelines in confirmation of MODY and we raise the question of possible need for extension of current clinical criteria indicating a patient for molecular-genetic testing.

Key words: clinical course – diagnosis – differential diagnosis – glucokinase – hepatocyte nuclear factors – MODY

Úvod

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) představuje geneticky podmíněný typ diabetes mellitus, děděný autosomálně dominantním způsobem [1]. Příčinou MODY je mutace v jednom z genů, podílejících se prenatálně na vývoji pankreatu a postnatálně na správném fungování a osudu B-buněk. MODY lze rozčlenit do 2 skupin, podle toho, který typ genu byl mutací postižen, na

- **glukokinázový diabetes** (GCK-MODY; postiženým genem je GCK, kódující enzym glukokinázu)
- **diabetes transkripčních faktorů** (např. HNF1A-MODY, HNF4A-MODY, HNF1B-MODY; k mutaci dochází v jednom z genů kódujících transkripční faktory – hepatocytární nukleární faktory HNF1α, HNF4α a HNF1β)

V současné době je známo 14 typů MODY (tab. 1), tento počet však pravděpodobně není definitivní. Nejčastějším typem MODY, se kterým se lze na území České republiky setkat, je GCK-MODY, častěji se objevuje také HNF1A-MODY, méně častou formou MODY je HNF4A-MODY [2], HNF1B-MODY je vzácný. Vzhledem k raritnímu výskytu ostatních podtypů MODY a zaměření článku především na jeho odlišení od ostatních typů diabetu jako celku, jsou pro lepší přehlednost v dalším textu věnovány podrobnější charakteristiky pouze 4 výše uvedeným podtypům.

Epidemiologická data z řady zemí ukazují na přibližně 1–2% podíl MODY mezi ostatními typy diabetes mellitus.

tus [3]. Nejedná se však o číslo konečné, neboť pacientů s MODY, kteří jsou chybně zařazeni mezi pacienty s jinými typy diabetes mellitus, je zřejmě mnohem více. Odhaduje se dokonce, že MODY je zpočátku chybně klasifikován až v 90 % případů [4].

Klinický obraz nejčastějších podtypů MODY

MODY se zjednodušeně vyznačuje 3 základními charakteristikami:

- vznikem diabetu v mladém věku,
- nezávislostí na inzulinu (resp. zachovalou sekrecí inzulinu)
- autozomálně dominantním typem dědičnosti (zaručující výskyt diabetu v každé generaci)

Jednotlivé podtypy MODY se dále ve svém klinickém obraze vzájemně odlišují v závislosti na konkrétním mutaci postiženém genu.

Glukokinázový diabetes (GCK-MODY)

Mutace v genu pro glukokinázu vede ke zvýšení prahu pro spouštění inzulinové sekrece [5]. Klinicky se GCK-MODY projevuje již od narození mírnou hyperglykemií nalačno (5,5–8 mmol/l), která se v průběhu mnoha let víceméně nemění [6]. Postprandiální glykémie nebývá s ohledem na jinak normální sekreci inzulinu vysoká. Při provedení orálního glukózového tolerančního testu (OGTT) je vzestup glykémie ve 120. min (v porovnání s glykemií nalačno) malý (u 71 % pacientů činí < 3 mmol/l) [7].

Stacionární mírná hyperglykémie nalačno nevede k rozvoji chronických diabetických komplikací [8] a nevyžaduje žádnou specifickou léčbu [9], s výjimkou v období těhotenství [10].

Diabetes transkripčních faktorů (HNF-MODY)

HNF1A-MODY a HNF4A-MODY

Transkripční faktory HNF1α a HNF4α se podílejí na řízení produkce inzulinu B-buňkami a jejich buněčném cyklu. Narušení jejich funkce vede v B-buňkách k progresivní kvalitativní i kvantitativní poruše sekrece inzulinu, resp. k narušení glukózou stimulované sekrece inzulinu a postupnému úbytku B-buněčné hmoty [11,12]. Klinicky se tyto změny projeví postupnou poruchou glukoregulace – nejprve hyperglykemií po jídle, později i v podmínkách nalačno [13]. Porucha funkce HNF1α a HNF4α v jiných tkáních, např. v ledvinách či játrech, může vést k dalším typickým symptomům MODY – glykosurii při relativně nízké glykémii u HNF1A-MODY vlivem sníženého renálního prahu pro glukózu [14], popř. atypickému lipidogramu (nižší sérové hladiny HDL-cholesterolu a apolipoproteinu A2 a normální triglyceridemie) u HNF4A-MODY [15].

Porucha glukoregulace se rozvíjí v průběhu pozdního dětství, dospívání či časně dospělosti. V časně fázi bývá glykémie nalačno ještě normální, avšak rapidně narůstá po jídle [16]. Tato iniciační porucha glukózové tolerance tak může při běžném vyšetření glykémie na-

lačno uniknout pozornosti. Při provedení OGTT lze pozorovat typický nárůst glykémie ve 120. min většinou o > 5 mmol/l oproti glykémii nalačno [17]. Na HNF1A-MODY může rovněž upozornit glykosurie při překvapivě nevelké hyperglykémii – do 10 mmol/l [18]. Diabetes, manifestující se typickými hyperglykemickými symptomy, se obvykle objevuje mezi 2.–4. dekádou života. Vzhledem k zachovalé sekreci inzulinu se současně nerozvíjí diabetická ketoacidóza (DKA).

Pacienti s HNF1A-MODY a HNF4A-MODY jsou v první řadě léčeni deriváty sulfonylurey (SUR). Extrémní citlivost na SUR je zachována po řadu let, a v porovnání s inzulinoterapií umožňuje dosáhnout daleko lepší kompenzace i při léčbě obvykle nízkými dávkami [19]. Nicméně progresivní dysfunkce a úbytek B-buněk vede po určité době ve většině případů k nutnosti zavedení inzulinoterapie [11,20]. V případě dlouhodobě špatné glykemické kompenzace hrozí u jedinců s HNF1A-MODY a HNF4A-MODY rapidní progresi mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací [21,22].

HNF1B-MODY – RCAD (Renal Cyst and Diabetes Syndrom)

Transkripční faktor HNF1β participuje na řízení genové exprese v mnoha tkáních (játrech, ledvinách, pankreatu, trávicím traktu) a podílí se na jejich embryonálním vývoji [23]. Porucha funkce HNF1β je asociovaná s velmi variabilním fenotypem. Mutace v HNF1B vede především ke vzniku vývojových odchylek ledvin a urogenitálního traktu [24,25]. Diabetes mellitus, vznikající na podkladě atrofie pankreatu a poruchy sekrece inzulinu z B-buněk, se objevuje u 45 % nositelů mutace, manifestuje se v různém věku (od 2 týdnů života do 61 let), v průměru okolo 20. roku života a vyžaduje léčbu inzulínem [26]. V klinickém obraze RCAD se objevuje také hypomagnezemie, dyslipidemie, hyperurikemie a dna [27].

Stanovení diagnózy MODY při zachytu diabetes mellitus

Na MODY často v první chvíli při vyšetření nového pacienta s diabetem nepomyslíme. Jeho průkaz spočívá v první řadě ve správném vyhodnocení anamnestických a laboratorních údajů (tab. 2 a tab. 3) a následně v potvrzení mutace v některém z kauzálních genů molekulárně genetickým vyšetřením. Na MODY nás upozorňuje především non-inzulin dependentní diabetes u mladého pacienta (obvykle okolo 25. roku života) s nápadným (alespoň dvougeneračním) výskytem poruch glukózové homeostázy v rodinné anamnéze (v linii jednoho z rodičů pacienta) [6]. Diabetes (obvykle však klasifikovaný různě jako diabetes 1., 2. či jiného typu) se u rodinných příslušníků typicky objevuje v mladém věku (alespoň u jednoho z nich do 25 let).

Při podrobnějším vyšetřování obvykle nelze pacienta s jistotou zařadit:

- ani mezi diabetiky 1. typu – manifestace diabetu bez diabetické ketoacidózy; negativní specifické ostrůvkové

autoprotilátky; normální endogenní sekrece inzulínu (C-peptid > 200 pmol/l při glykemii > 8 mmol/l), jež přetrvává déle než obvyklé „honeymoon období“ – často 3–5 let od stanovení diagnózy; úspěšná léčba poměrně nízkými dávkami inzulínu (< 0,5 IU/kg/den)

- ani mezi diabetiky 2. typu – normální (neobézní) habitus; bez projevů inzulínové rezistence (acanthosis nigricans, hypertriglycerolemie či nízký HDL-cholesterol) a normální C-peptid měřený nalačno [28].

K odhadu pravděpodobnosti MODY u konkrétního pacienta lze využít „kalkulačku pravděpodobnosti MODY“ na webových stránkách Diabetes Research Department and the Centre for Molecular Genetics at the University of Exeter Medical School and Royal Devon and Exeter Hospital, Exeter, UK [29]. Zadáním 7 parametrů – věk v době diagnostiky diabetu, pohlaví, současná léčba, doba do započetí inzulínoterapie, body mass index (BMI), glyko-

vaný hemoglobin (HbA_{1c}) současný věk, rodič s diabetem – zjistíme, s jakou pravděpodobností má námi vyšetřovaný pacient MODY [30]. Na tomto základě je možné snáze rozhodnout o provedení genetického testování.

MODY a těhotenství

MODY bývá mimo jiné často diagnostikován v rámci screeningu gestačního diabetu u těhotných žen. Zejména potvrzení GCK-MODY v tomto období je důležité, a to pro riziko makrosomie u plodu, který nezdědil GCK mutaci [31]. Genetické vyšetření GCK zvažujeme u žen s gestačním diabetem, které mají normální BMI, glykemii nalačno $\geq 5,5$ mmol/l (jež byla prokazatelně přítomna již v době před početím a trvá po dobu celého těhotenství i po jeho skončení), malý přírůstek glykemie při provedení OGTT (u většiny pacientek nečiní > 4,6 mmol/l) a pokud je jeden z rodičů pacientky léčen pro „mírný diabetes mellitus 2. typu“ [32–34].

Tab. 1. Typy MODY diabetu. Upraveno podle [60]

typ MODY	mutovaný gen	patofyziologické a klinické poznámky
1	HNF4α (transkripční faktor)	snížená sekrece INZ, relativně vzácný typ riziko mikrovaskulárních komplikací terapeuticky citlivost na deriváty SUR
2	GCK (enzym)	zvýšená glykemie nalačno, častý typ, výborná prognóza bez nutnosti léčby
3	HNF1α (transkripční faktor)	snížená sekrece INZ, častý typ riziko mikrovaskulárních komplikací terapeuticky citlivost na deriváty SUR
4	PDX1/IPF1 (transkripční faktor)	snížená sekrece INZ, dysgeneze pankreatu, vzácný typ, terapeuticky PAD + INZ
5	HNF1β (transkripční faktor)	snížená sekrece INZ, vzácný typ současně přítomné urogenitální postižení (renální cysty, azoospermie, apod) léčba INZ
6	NEUROD1 (transkripční faktor)	abnormální vývoj a funkce pankreatických B-buněk, vzácný klinický typ
7	KLF11 (tumor supresorový gen)	snížená citlivost k INZ, fenotypicky odpovídající spíše DM2T, velmi vzácný klinický typ
8	CEL (enzym)	porušená endokrinní i exokrinní funkce pankreatu, velmi vzácný klinický typ
9	PAX4 (transkripční faktor)	ovlivnění apoptózy a proliferace pankreatických B-buněk, velmi vzácný typ popsán výskyt ketoacidózy,
10	INS (hormon)	heterozygotní mutace inzulínového genu, velmi vzácný typ
11	BLK (enzym)	heterozygotní mutace ovlivňující sekreci INZ
12	ABCC8	dysfunkce ATP-dependentního K-kanálu
13	KCNJ11	dysfunkce ATP-dependentního K-kanálu
14	APPL1	porucha inzulínové sekrece a jeho účinku, velmi vzácný klinický typ

ABCC8 – ATP-binding cassette, subfamily C member 8 **APPL1** – Adaptor Protein, Phosphotyrosine Interaction, PH domain, and leucine zipper containing 1 **BLK** – B-lymphocytic kinase **CEL** – carboxylester lipase spíše **DM2T** – diabetes mellitus 2. typu **GCK** – glukokináza **HNF** – hepatální nukleární faktor **INZ** – inzulín **IPF** – insulin promoting factor **KCNJ11** – potassium channel, inwardly rectifying, subfamily J, member 11 **KLF** – Krüppel-like factor **NEUROD** – neurogenic differentiation **PAD** – perorální antidiabetika **PAX** – paired box gene **PDX1** – pancreatic and duodenal homeobox 1 **SUR** – deriváty sulfonylurey

Stanovení diagnózy MODY u pacientů s letitou anamnézou diabetes mellitus GCK-MODY

Mezi letitými diabetiky v našich ambulancích vedenými pod jinými typy diabetes mellitus pomýšlíme na GCK-MODY zejména u těch, u kterých byla (často jen náhodně v rámci screeningu) v jakémkoliv věku diagnostikována mírná hyperglykemie nalačno ($\geq 5,5$ mmol/l), která se v průběhu let víceméně neměnila (navzdory antidiabetické terapii), a jejichž HbA_{1c} se dlouhodobě pohybuje mezi 38 až 60 mmol/mol [8]. Podezření na tento typ MODY se dále zvyšuje, nejsou-li ani po mnoha letech trvání diabetu zjištěny žádné chronické diabetické komplikace (tab. 3). Pokud byli tito pacienti diagnostikováni v mladším věku, mohli být mylně zařazeni mezi diabetiky 1. typu. Dlouhodobě zachovalá endogenní inzulinová sekrece a potřeba relativně nízkých dávek inzulinu může upozor-

ňovat na GCK-MODY, obzvláště, je-li diabetes přítomen i u jednoho z rodičů pacienta. Diskrétní hyperglykemie nalačno u rodiče však nemusí být doposud diagnostikována, a tato zdánlivě negativní rodinná anamnéza diabetu může od podezření na MODY odvádět. Je-li zjištěna zvýšená glykemie nalačno v pozdějším věku, mohou být jedinci s GCK-MODY mylně zařazeni mezi pacienty s porušenou glykemií nalačno, porušenou glukózovou tolerancí nebo diabetem 2. typu. Pro GCK-MODY může v těchto případech svědčit právě neprogresivní charakter glykemické poruchy, jen malé ovlivnění hyperglykemie PAD (např. metforminem) a nepřítomnost vaskulárních diabetických komplikací i po mnoha letech trvání diabetu.

HNF1A-MODY a HNF4A-MODY

Po HNF1A-MODY a HNF4A-MODY pátráme mezi pacienty s neakutní manifestací diabetu okolo 20. roku života,

Tab. 2. Ukazatele MODY při klinickém vyšetření pacienta v době záchytu diabetu dle aktuálního doporučení České diabetologické společnosti [61]

ukazatele upozorňující na možnost MODY		
	GCK-MODY	HNF-MODY
symptomy, anamnéza a fyzikální nález		
symptomy nemoci	asymptomatický průběh, náhodný záchyt mírné hyperglykemie nalačno	mohou být klasické symptomy hyperglykemie
habitus	neobézní	neobézní
chronické komplikace	nepřítomny	mohou být již přítomny (rozvoj komplikací u HNF1A/HNF4A-MODY dle kompenzace)
DKA	nepřítomna	nepřítomna
rodinná anamnéza diabetu	anamnéza diabetu alespoň ve 2 generacích, typicky v mladém věku: u HNF1B-MODY může být negativní (de novo mutace) u GCK-MODY je u jednoho z rodičů naměřena mírná hyperglykemie nalačno (tj. 5,5–8,5 mmol/l)	
gestační diabetes	anamnéza gestačního diabetu může být pozitivní	anamnéza gestačního diabetu může být pozitivní: u HNF4A-MODY: nižší porodní váha potomka anamnéza tranzientní hyperinzulinemické hypoglykemie
poškození dalších orgánů (zobrazovací metody)	-	u HNF1B-MODY: abnormality ledvin, pankreatu a urogenitálního traktu
laboratorní vyšetření		
glykemie, inzulinemie	vzestup glykemie ve 120. min OGTT o < než 3 mmol/l ve srovnání s glykemií nalačno	vzestup glykemie ve 120. min OGTT o > 5 mmol/l ve srovnání s glykemií nalačno; snížená stimulovaná sekrece inzulinu během IVGTT
lipidy		u HNF1A-MODY: fakultativně vyšší HDL-C (> 1,3 mmol/l); u HNF4A-MODY: nižší HDL-C normální/nižší TAG (vs DM2T)
ostatní		u HNF1B-MODY abnormální jaterní testy, hypomagnezemie, hyperurikemie, funkční abnormality ledvin
moč		u HNF1A-MODY glykosurie při relativně nízké glykemii (< 10 mmol/l)

DKA – diabetická ketoacidóza DM2T – diabetes mellitus 2. typu GCK-MODY – glukokinázový diabetes HDL-C – HDL-cholesterol HNF-MODY (HNF1A-MODY, HNF4A-MODY, HNF1B-MODY) – diabetes podmíněný mutací v genu pro transkripční faktor HNF1a nebo HNF4a či HNF1β IVGTT – intravenózní glukózový toleranční test OGTT – orální glukózový toleranční test TAG – triacylglyceroly

s rozsáhlou anamnézou poruch glukózové homeostázy v rodině, např. poruchy glukózové tolerance či glykemie nalačno anebo diabetes mellitus (tab. 3).

Velmi důležitým diskriminačním znakem MODY od diabetu 1. typu je stále měřitelná hladina C-peptidu daleko po uplynutí „honeymoon období“ (i 3–5 let od diagnostiky diabetu), event. též chybění DKA v případě spontánního vynechání inzulínu.

V porovnání s diabetiky 2. typu zase mají jedinci s *HNF1A*-MODY nižší BMI, nižší prevalenci hypertenze, nižší triglyceridemii [35] a normální či vyšší HDL-cholesterolemii (tj. > 1,3 mmol/l) [19]. U *HNF4A*-MODY naopak vyšší hodnoty LDL-cholesterolu a nižší HDL-cholesterolu v séru připomínají lipidogram u diabetiků 2. typu [15,34] a diferenciální diagnostiku ztěžují. Jiné biomarkery, jež pomáhají odlišit *HNF1A*-MODY od jiných typů diabetes mellitus, např. výrazně snížená plazmatická hladina vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hsCRP) nebo (zejména u dětí užívaný) vyšší poměr C-peptidu a kreatininu v moči [36,37], se standardně v České republice neprovádí. V diferenciální diagnostice může také pomoci výrazný vzestup C-peptidu po stimulaci deriváty SUR ve srovnání s malým vzestupem po stimulaci glukózou [38]. V případě některých pacientů s *HNF4A*-MODY lze v anamnéze vystopovat vyšší porodní hmotnost (v průměru o 790 g), makrosomii (56 % jedinců s *HNF4A*-MODY) a transienční neonatální hyperinzulinemickou hypoglykémii (15 % jedinců s *HNF4A*-MODY) [39].

Ve snaze usnadnit rozlišení pacientů s letitou anamnézou diabetu 1. či 2. typu od *HNF1A*-MODY, byla také testována nová klinická kritéria, podle kterých je možné *HNF1A*-MODY nalézt častěji mezi pacienty s diagnózou DM1T, jejichž celková denní potřeba inzulínu nepřesahuje 0,3 IU/kg, z čehož 30 % tvoří bazální inzulín, naopak mezi diabetiky 2. typu byla úspěšnost zvolených kritérií (léčba SUR v monoterapii nebo v kombi-

naci s metforminem déle než 15 let, BMI < 30 kg/m²) relativně malá [40].

MODY se mimo jiné může s vysokou pravděpodobností skrývat mezi rodinami s anamnézou DM1T, jež mají 2 a více rodinných příslušníků s diabetem, zejména manifestuje-li se v pozdějším věku spolu s nízkým HbA_{1c} [41].

HNF1B-MODY

Na *HNF1B*-MODY pomýšlíme zejména u pacientů, u kterých je zároveň s diabetem přítomna abnormální struktura nebo funkce ledvin (cystická dysplazie ledvin, prosté renální cysty, malformace ledvin – podkovovitá ledvina, ageneze ledviny, nediabetická renální insuficience apod) anebo urogenitálního traktu (kryptorchismus, anomálie uteru, ovarií apod) [27], jejichž diagnostika nejčastěji předchází vzniku a zjištění diabetu [42]. Možný výskyt hyperurikemie, nízké plazmatické hladiny HDL-cholesterolu a vyšší triacylglycerolemie či elevace jaterních enzymů (ALT, GMT) u *HNF1B*-MODY [42,43], může odvádět pozornost směrem k diabetu 2. typu. V diferenciální diagnostice může pomoci průkaz velmi často přítomné hypomagnezemie [44].

Komplikace v diferenciální diagnostice

Navzdory obvykle popisovanému charakteristickému klinickému obrazu, může identifikace možného pacienta s MODY představovat poměrně obtížný úkol, neboť reálná klinická prezentace MODY je různorodá a může se s projevy běžných typů diabetes mellitus významně překrývat. Také je možné se setkat s případy, jež se typickému obrazu MODY výrazně vymykají.

Různá doba manifestace diabetu

Některé diagnostické znaky MODY, jakými jsou zejména věk v době nástupu diabetu, ale též jeho tíže (a tudíž i riziko komplikací či nároky na léčbu), jsou do určité míry variabilní [6] a mohou je modifikovat některé ge-

Tab. 3. Diagnostická kritéria MODY – kdy odeslat pacienta ke genetickému testování?

Upraveno podle <http://www.diabetesgenes.org/content/guidelines-genetic-testing-mody>

genetické vyšetření <i>GCK</i> pro suspektní <i>GCK</i> -MODY	genetické vyšetření <i>HNF1A</i> pro suspektní <i>HNF1A</i> -MODY	genetické vyšetření <i>HNF4A</i> pro suspektní <i>HNF4A</i> -MODY
perzistentní hyperglykemie nalačno, stabilní po dobu několika měsíců nebo let, diagnostikovaná v kterémkoli věku, často náhodný záchyt	vznik diabetu nezávislého na inzulínu v mladém věku, (absence DKA při vynechání inzulínu, C-peptid pozitivní, dobrá kompenzace při nízkých dávkách inzulínu či bez něj)	obdobně jako u <i>HNF1A</i> -MODY, diagnóza diabetu však může být stanovena v pozdějším věku
malý nárůst glykemie během OGTT (viz tab. 2)	vysoký vzestup glykemie během OGTT (viz tab. 2)	
pozitivní RA diabetu obvykle klasifikovaného jako „lehký“ DM2T nebo mírná hyperglykemie nalačno	pozitivní RA různě klasifikovaného diabetu, diagnostikovaného do 40 let věku (u prarodičů i později)	
	glykosurie při relativně nízké glykémii	anamnéza transienční novorozenecké hyperinzulinemické hypoglykemie a makrosomie
	značná citlivost k SUR (s rizikem hypoglykemií)	

DKA – diabetická ketoacidóza **DM2T** – diabetes mellitus 2. typu **GCK** – gen pro glukokinázu **HNF1A** – gen pro transkripční faktor **HNF1a** **HNF4A** – gen pro transkripční faktor **HNF4a**, **OGTT** – orální glukózový toleranční test **RA** – rodinná anamnéza **SUR** – deriváty sulfonylurey

netické i negenetické faktory. Dobu manifestace diabetu např. ovlivňuje konkrétní typ a pozice kauzální mutace v *HNF1A* i *HNF4A* anebo její penetrance [45], u plodů nesoucích *HNF1A* mutaci také např. expozice hyperglykemií in utero (pokud má matka v době těhotenství špatně kompenzovaný *HNF1A*-MODY) [17]. Klinický nástup diabetu a jeho závažnost také spoluurčují rizikové polygenní jednonukleotidové polymorfizmy (single nucleotide polymorphism – SNP) predisponující k DM2T [46], a to zřejmě prostřednictvím snížení B-celulární funkce. U pacientů s *HNF1A*-MODY každý přidatný SNP predisponující k DM2T snižuje věk v době vzniku MODY o 0,35 let [46]. V již zachycených MODY rodinách také klesá věk v době diagnostiky diabetu v mladších generacích zejména z důvodu větší informovanosti o dědičné povaze onemocnění [47]. Z uvedených důvodů je např. *HNF1A*-MODY diagnostikován ve značně širokém věkovém rozpětí 4–74 let [48]; ve skutečnosti se jen u 63 % nosičů mutace v *HNF1A* diabetes rozvine do 25 let [49].

Přítomnost obezity a metabolického syndromu, současná manifestace diabetu 2. typu

Ať již vlivem genetické predispozice či vlivem environmentálních faktorů se můžeme setkat s pacienty s MODY, kteří jsou obézní, inzulinorezistentní, resp. mají metabolický syndrom a připomínají spíše pacienty s diabetem 2. typu. Diferenciálně diagnostickou rozvahu pak komplikují situace, při nichž se u jedince s MODY skutečně paralelně rozvíjí glykemická porucha z jiných příčin. Nese-li jedinec s mutací v některém z MODY genů také geny susceptibilní k DM2T (např. přenášené ze strany druhého rodiče), může se působením environmentálních faktorů 2. typ diabetu skutečně projevit [50] a rozpoznání současné přítomnosti MODY komplikovat. Obdobně je popsán také případ MODY pacientky s DM1T [51].

Positivita specifických ostrůvkových autoprotilátek

Obezitnost je vhodné věnovat také pacientům s průkazem specifických ostrůvkových autoprotilátek, kteří jinak splňují ostatní diagnostická kritéria MODY, jelikož v několika studiích byla i u pacientů s MODY prokázána jejich přítomnost, byť s variabilní silou exprese (<1 % u nově diagnostikovaných pacientů s MODY ve Velké Británii; v 17 % mezi pacienty z Rakouska a Německa a v 25 % u pacientů s MODY v České republice s různou délkou trvání diabetu) [52,54]. U MODY také může za jistých okolností dojít k diabetické ketoacidóze [55], kterou jinak považujeme za typický znak DM1T.

Nepřítomnost rodinné anamnézy diabetu

Rodinná anamnéza vícegeneračního výskytu diabetu je dalším klinickým diagnostickým kritériem, které nemusí být vždy naplněno. Spontánní vznik MODY na podkladě de novo mutací v *GCK*, *HNF1A* či *HNF4A* se zdá být častější, než se předpokládalo [56], a pro *HNF1B*-MODY je příznačný dokonce ve více než polovině případů [27]. Proto existuje-li klinické podezření, neměla

by nepřítomnost diabetu u rodičů odradit od pátrání po MODY. Navíc v případě glukokinázového diabetu nemusí být mírná hyperglykemie nalačno doposud u příbuzných pacienta se suspektním GCK-MODY doposud diagnostikována.

Stále platná a užívaná diagnostická kritéria MODY (tab. 3) a doporučení ke genetickému testování z roku 2008 [6] zahrnující manifestaci diabetu do 25 let věku, nezávislost na inzulinu a rodinnou anamnézu diabetu, k identifikaci jedinců s MODY mnohdy nestačí. Striktní dodržování těchto diagnostických kritérií sice při vyhledávání MODY poskytuje vysokou specifitu, ale jen nízkou senzitivitu, jelikož méně než polovina jedinců s geneticky verifikovanou diagnózou MODY v evropských zemích tato kritéria naplňuje [57]. Pokud existuje skutečné klinické podezření na MODY, pak by ani přítomnost pro MODY netypických znaků, jako např. vyšší BMI, metabolický syndrom, pozitivita specifických ostrůvkových autoprotilátek, nepřítomnost rodinné anamnézy diabetu, neměla lékaře od genetického testování odradit [20]. S vyšší pravděpodobností odhalíme MODY, tolerujeme-li také vyšší věk v době vzniku diabetu – do 30 let [58].

I přes diagnostické problémy však monogenní diabetes představuje jedinečný příklad úspěšného zavedení konceptu tzv. „precision medicine“, tedy individualizace léčby konkrétních podskupin pacientů s diabetem definovaných na základě výsledků molekulárně-genetického vyšetření [59].

V současné době provádějí genetické testování MODY na území České republiky 2 pracoviště v Praze, a to II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady a Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol.

Závěr

MODY je charakteristický autosomálně dominantní dědičností, kterou reflektuje výskyt diabetu v každé generaci jednoho z rodičů (alespoň ve dvou) a nástup non-inzulin dependentního diabetu v mladém věku (alespoň u jednoho rodinného příslušníka do 25 let věku). Nevěnování pozornosti těmto charakteristikám, či podcenění významu rodinné anamnézy, jsou nejčastějšími důvody, proč k prvotnímu přehlédnutí MODY dochází. Na druhou stranu klinický obraz MODY může být variabilní a nelze očekávat, že pacient, u kterého na MODY pomýšlíme, zcela naplní veškeré definované charakteristiky příslušného typu MODY. Striktní vyžadování všech pro MODY typických charakteristik k provedení molekulárně genetického testování, které je samozřejmě vedeno správnou snahou o efektivní využívání testovacích laboratoří, však může zcela chybně skutečného jedince s MODY z tohoto vyšetření vyloučit, či určení diagnózy MODY o mnoho let oddálit. Identifikace MODY má nesporný význam pro možnost individualizace léčby podle konkrétního genového defektu (úplné ukončení antidiabetické terapie u GCK-MODY či převedení na perorální léčbu SUR u *HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY), přesné posouzení rizika progresu diabetic-

kých komplikací (prakticky nulové riziko diabetických komplikací u GCK-MODY, naopak rapidní progresi vasculárních komplikací při špatné kompenzaci u HNF1A-MODY a HNF4A-MODY) a možnost vyšetření diabetu u příbuzných, včetně včasného screeningu MODY u potomků pacienta.

Literatura

1. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *QJ Med* 1974; 43(170): 339–357.
2. Průhová Š, Ek J, Lébl J et al. Genetic epidemiology of MODY in the Czech Republic: Novel mutations in the MODY genes HNF-4α, GCK and HNF-1α. *Diabetologia* 2003; 46(2): 291–295.
3. Shepherd M, Ellis I, Ahmad AM et al. Predictive genetic testing in maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabet Med* 2001; 18(5): 417–421.
4. Shepherd M, Miles S, Jones J et al. Differential diagnosis: Identifying people with monogenic diabetes. *J Diabetes Nurs* 2010; 14(9): 342–347.
5. Byrne MM, Sturis J, Clement K et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest* 1994; 93(3): 1120–1130. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI117064>>.
6. 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(4): 546–553. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-0942-y>>.
7. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002; 45(3): 427–435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-001-0770-9>>.
8. Steele AM, Wensley KJ, Ellard S et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies. *PLoS One* 2013; 8(6): e65326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0065326>>.
9. Stride A, Shields B, Gill-Carey O et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia* 2014; 57(1): 54–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-013-3075-x>>.
10. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE et al. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(1): 240–241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1067/mob.2001.113127>>.
11. Bacon S, Kyithar MP, Schmid J et al. Serum levels of pancreatic stone protein (PSP)/reg1A as an indicator of beta-cell apoptosis suggest an increased apoptosis rate in hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A-MODY) carriers from the third decade of life onward. *BMC Endocr Disord* 2012; 12: 13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-12-13>>.
12. Yamagata K. Roles of HNF1α and HNF4α in pancreatic β-cells: lessons from a monogenic form of diabetes (MODY). *Vitam Horm* 2014; 95: 407–423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800174-5.00016-8>>.
13. Stride A, Hattersley AT. Different genes, different diabetes: lessons from maturity-onset diabetes of the young. *Ann Med* 2002; 34(3): 207–216.
14. Pontoglio M, Prié D, Cheret C et al. HNF1α controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep* 2000; 1(4): 359–365. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/embo-reports/kvd071>>.
15. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4α mutations in a large European collection. *Diabetologia* 2005; 48(5): 878–885. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-1738-y>>.
16. Murphy R. Monogenic diabetes and pregnancy. *Obstet Med* 2015; 8(3): 114–120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1753495X15590713>>.
17. Stride A, Shepherd M, Frayling TM et al. Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1α gene mutation carriers. *Diabetes Care* 2002; 25(12): 2287–2291.
18. Stride A, Ellard S, Clark P et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1α mutation carriers. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1751–1756.
19. McDonald TJ, McEneny J, Pearson ER et al. Lipoprotein composition in HNF1A-MODY: Differentiating between HNF1A-MODY and Type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2012; 413(9–10): 927–932.
20. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP 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(6): 1206–1212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1243>>.
21. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41(4): 467–473. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001250050931>>.
22. Steele AM, Shields BM, Shepherd M et al. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med* 2010; 27(2): 157–161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02913.x>>.
23. Coffinier C, Thepot D, Babinet C et al. Essential role for the homeoprotein vHNF1/HNF1β in visceral endoderm differentiation. *Development* 1999; 126(21): 4785–4794.
24. Ulinski T, Lescure S, Beaufrès S et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1βeta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(2): 497–503. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005101040>>.
25. Edghill EL, Bingham C, Ellard S et al. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1βeta and their related phenotypes. *J Med Genet* 2005; 43(1): 84–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2005.032854>>.
26. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1α and -1βeta mutations. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1102–1107.
27. Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS et al. Hepatocyte nuclear factor-1 βeta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1βeta in human pancreatic development. *Diabet Med* 2006; 23(12): 1301–1306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01999.x>>.
28. Gardner DS, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5: 101–108. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S23353>>.
29. MODY Probability Calculator. Dostupné z WWW: <<http://www.diabetesgenes.org/content/mody-probability-calculator>>.
30. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* 2012; 55(5): 1265–1272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2418-8>>.
31. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet* 1998; 19(3): 268–270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/953>>.
32. Ellard S, Beards F, Allen LIS et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia* 2000; 43(2): 250–253. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001250050038>>.
33. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N et al. The 0.1% of the Population With Glucokinase Monogenic Diabetes Can Be Recognized by Clinical Characteristics in Pregnancy: The Atlantic Diabetes in Pregnancy Cohort. *Diabetes Care* May 2014; 37(5): 1230–1236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2248>>.
34. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic β-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(4): 200–213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0778>>.

35. Owen KR, Shepherd M, Stride A et al. Heterogeneity in young adult onset aetiology alters clinical characteristics. *Diabet Med* 2002; 19(9): 758–761.
36. McDonald TJ, Shields BM, Lawry J et al. High-sensitivity CRP discriminates HNF1A-MODY from other subtypes of diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1860–1862. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0323>>.
37. Besser REJ, Shepherd MJ, McDonald TJ et al. Urinary C-peptide creatinine ratio (UCPCR) is a practical outpatient tool for identifying HNF1A/HNF4A MODY from long duration Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(2): 286–291. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1293>>.
38. Sagen JV, Pearson ER, Johansen A et al. Preserved insulin response to tolbutamide in HNF-1alpha mutation carriers. *Diabet Med* 2005; 22(4): 406–409. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01439.x>>.
39. Pearson ER, Boj SF, Steele AM et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 2007; 4(4): e118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040118>>.
40. Grzanka M, Matejko B, Szopa M et al. Assessment of Newly Proposed Clinical Criteria to Identify HNF1A MODY in Patients with an Initial Diagnosis of Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Med* 2016; 2016: 4243784. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/4243784>>.
41. Petruzelkova L, Dusatkova P, Cinek O et al. Substantial proportion of MODY among multiplex families participating in a Type 1 diabetes prediction programme. *Diabet Med* 2016; 33(12): 1712–1716. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.13043>>.
42. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004; 140(7): 510–517.
43. Chen YZ, Gao Q, Zhao XZ et al. Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123(22): 3326–3333.
44. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA et al. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(5): 1123–1131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008060633>>.
45. Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline JP et al. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3. *Diabetes* 2008; 57(2): 503–508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db07-0859>>.
46. Lango Allen H, Johansson S, Ellard S et al. Polygenic risk variants for type 2 diabetes susceptibility modify age at diagnosis in monogenic HNF1A diabetes. *Diabetes* 2010; 59(1): 266–271. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db09-0555>>.
47. Klupa T, Warram JH, Antonellis A et al. Determinants of the development of diabetes (maturity-onset diabetes of the young-3) in carriers of HNF-1a mutations: evidence for parent-of-origin effect. *Diabetes Care* 2002; 25(12): 2292–2301.
48. Frayling TM, Evans JC, Bulman MP et al. Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 1): S94–S100.
49. Shepherd M, Hattersley AT, Sparkes A. Genetic testing in maturity onset diabetes of the young (MODY): a new challenge for the diabetic clinic. *Pract Diabetes* 2001; 18(1): 16–21. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/pdi.108>>.
50. Knebel B, Mack S, Haas J et al. Divergent phenotypes in siblings with identical novel mutations in the HNF-1a gene leading to maturity onset diabetes of the young type 3. *BMC Med Genet* 2016; 17(1): 36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12881-016-0297-z>>.
51. Urbanová J, Hoffmanová I, Anděl M. Manifestace diabetes mellitus 1. typu u 97leté pacientky. *DMEV* 2011; 14(1): 22–24. Dostupné z WWW: <http://www.tigis.cz/images/stories/DMEV/2011/01/04_urbanova_dmev_1-11.pdf>.
52. McDonald TJ, Colclough K, Brown R et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28(9): 1028–1033. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03287.x>>.
53. Schober E, Rami B, Grabert M et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicenter database. *Diabet Med* 2009; 26(5): 466–473. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02720.x>>.
54. Urbanová J, Rypáčková B, Procházková Z et al. Positivity for islet cell autoantibodies in patients with monogenic diabetes is associated with later diabetes onset and higher HbA1c level. *Diabet Med* 2014; 31(4): 466–471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12314>>.
55. Průhová Š, Dušátková P, Neumann D et al. Two cases of diabetic ketoacidosis in HNF1A-MODY linked to severe dehydration: is it time to change the diagnostic criteria for MODY? *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2573–2574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0058>>.
56. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* 2014; 57(3): 480–484. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-013-3119-2>>.
57. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010; 53(12): 2504–2508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>>.
58. Shields BM, Shepherd M, Hudson M et al. Population-Based Assessment of a Biomarker-Based Screening Pathway to Aid Diagnosis of Monogenic Diabetes in Young-Onset Patients. *Diabetes Care* 2017; 40(8): 1017–1025. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-0224>>.
59. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* 2017; 60(5): 769–777. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4226-2>>.
60. Anik A, Çatlı G, Abacı A et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28(3–4): 251–263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2014-0384>>.
61. Škrha J, Pelikánová T, Kvapil M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Česká diabetologická společnost ČLS JEP 2017. Dostupné z WWW: <http://www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_dm_typ_II.pdf>.

MUDr. Jana Urbanová, Ph.D.

✉ urbja@seznam.cz

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 27. 11. 2017

Přijato po recenzi 14. 1. 2018