

Jan Skupień, Maciej T. Małecki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

Rozbudowywanie podziału cukrzycy — nowe podtypy i możliwości lecznicze

Expanding diabetes classification — new subtypes and therapeutic options

STRESZCZENIE

Cukrzyca jest chorobą znaną już od starożytności. Jednak dopiero w XX wieku nastąpił przełom w leczeniu tej śmiertelnej wcześniej choroby, poznano jej różnorodne postacie oraz lepiej zrozumiano ich złożoną patogenezę. W 1999 roku przyjęto powszechnie akceptowany, zaproponowany przez komitet ekspertów WHO podział uwzględniający etiologię poszczególnych typów choroby. Efektem klasyfikacji etiologicznej było szybkie poszerzenie podziału o nowe jednostki w miarę postępu wiedzy, zwłaszcza z kolejnymi sukcesami badaczy podłoża genetycznego cukrzycy. Odkrywane od kilkunastu lat kolejne monogenowe formy tej choroby, takie jak MODY, cukrzyca mitochondrialna, cukrzyca noworodkowa i cukrzyce lipoatroficzne, charakteryzują się unikatowymi cechami klinicznymi oraz możliwością zastosowania swoistego leczenia, zapewniającego optymalną korektę genetycznie uwarunkowanego defektu metabolicznego. Diagnostyka molekularna odgrywa zatem coraz większą rolę w diabetologii i w przyszłości może stać się rutynową procedurą w niektórych sytuacjach klinicznych.

Słowa kluczowe: klasyfikacja cukrzycy, MODY, MIDD, PNDM, insulinooporność

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disorder, which was known since the antiquity. Not before the 20th century the breakthrough in management of this formerly lethal condition was achieved. The last century brought a better understanding of the pathogenesis and the heterogeneity of multiple disorders constituting distinct types of diabetes. In 1999 The Expert Committee of the World Health Organization has adopted the etiology-based classification of diabetes mellitus, which is commonly accepted nowadays. With the recent progression in understanding of the molecular basis of diabetes, especially the genetics of its rare forms, the etiologic classification expands rapidly. Newly described monogenic forms of diabetes mellitus, such as MODY, mitochondrial diabetes, neonatal diabetes, and lipoatrophic types of diabetes are characterized by certain distinct clinical features. In many cases, it is possible to adjust a specific therapeutic intervention to optimally manage the genetic defect and subsequent metabolic abnormalities. Molecular diagnosis plays an increasing role in contemporary diabetology, and in future it may become a standard procedure in certain clinical situations.

Keywords: classification of diabetes mellitus, MODY, MIDD, PNDM, insulin resistance

Adres do korespondencji: dr hab. med. Maciej T. Małecki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
tel. (0 12) 421 37 94
e-mail: mmalecki@cm-uj.krakow.pl
Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 1, 1-12
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 28.12.2006 Przyjęto do druku: 25.01.2007

Historia podziałów cukrzycy

Termin „cukrzyca” obejmuje nie pojedynczą chorobę, ale grupę wielu zaburzeń metabolicznych, których wspólną cechą jest stale podwyższone stężenie glukozy we krwi. Klasyfikacja i nazewnictwo cukrzycy zmieniały się kilkakrotnie w XX wieku. Ostat-

ni podział, zaproponowany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 1999 roku, klasyfikuje cukrzycę, choć nie zawsze konsekwentnie, według etiologii [1]. Takie ujęcie umożliwia poszerzenie klasyfikacji w miarę postępu wiedzy.

Pierwsze wzmianki o cukrzycy pochodzą ze starożytności. Najstarszy, jak się wydaje, opis objawów znajduje się w egipskim papirusie Ebersa, datowanym na 1550 rok p.n.e. Kolejne zapisy o chorobie przebiegającej z nadmiernym wydalaniem moczu pochodzą od Apoloniusza z Memphis. Niezależnie od wyżej wspomnianych, opisy cukrzycy pojawiają się w pismach lekarzy ze starożytnych Chin i Indii, a później Arabii. Pierwsze użycie pochodzącego z greki słowa „*diabetes*” przypisuje się Demetriosowi z Apamei (pod koniec II w. p.n.e.), a szczegółowy opis objawów pochodzi od Aretaeusa z Kapadocji (I w. n.e.). Wzmianki o cukrzycy znajdują się w pismach słynnych lekarzy starożytności, średniowiecza i renesansu: Celsusa, Galena, Avicenny czy Paracelsusa [2]. W czasach nowożytnych angielski lekarz Thomas Willis (1674 r.) stwierdził, że smak moczu chorych na cukrzycę jest słodki, co już wcześniej odkryli Hindusi. Z końca XVIII wieku pochodzą próby leczenia cukrzycy dietą niskowęglowodanową przez Johna Rollo [3]. On jako pierwszy zaobserwował kwasicę ketonową, opisał bowiem charakterystyczny zapach acetonu w powietrzu wydychanym przez chorych. W XIX wieku nastąpił intensywny rozwój wiedzy o cukrzycy. W 1848 roku Claude Bernard odkrył wątrobową produkcję glukozy. W 1869 roku Paul Langerhans opublikował pierwszy opis wysp trzustkowych, a w 1889 roku Minkowski wraz z von Meringiem, po serii doświadczeń na psach, przypisali diabetogenną rolę zaburzeniom ze strony trzustki. Od tego czasu rozpoczynają się próby leczniczego zastosowania wyciągu z trzustki, zawierającego czynnik obniżający stężenie glukozy, nazwany za Jeanem de Meyerem insuliną. Zanim próby te zakończyły się sukcesem, jedynym sposobem leczenia była dieta, jednak bardzo różna od stosowanej współcześnie. W 1903 roku von Noorden zaproponował „dieta owsiankową”, a z 1915 roku pochodzi słynna głódówka Allena. Przełom następuje w 1922 roku, gdy Kanadyjczycy Frederick Banting i jego student, Charles Best, opublikowali wyniki zakończonych sukcesem prób wyizolowania insuliny. Po dalszym oczyszczeniu przez Jamesa Collipa substancję tę po raz pierwszy zastosowano u chorego na cukrzycę czteronastolatka, Leonarda Thompsona z Toronto. Banting, Best i Collip zostali uhonorowani nagrodą Nobla. Opublikowanego kilka miesięcy wcześniejszego do-

niesienia rumuńskiego naukowca Nicolai Paulescu o wyizolowaniu „pankreiny” nie wykorzystano w ciągu następnych 50 lat.

Od czasu wprowadzenia insulinoterapii coraz bardziej widoczne stawały się różnice dotyczące przebiegu klinicznego i rokowania w cukrzycy rozwijającej się u różnych pacjentów. W serii artykułów opublikowanych w latach 1936–1939 Himsworth po raz pierwszy podzielił cukrzycę na dwa typy w zależności od wrażliwości pacjentów na insulinę [4]. Podział na cukrzycę młodzieńczą, rozwijającą się gwałtownie i wymagającą stosowania insuliny, oraz na cukrzycę typu starczego, dobrze reagującą na modyfikację diety, wsparło odkrycie doustnych leków przeciwcukrzycowych. W 1944 roku August Loubatières zaobserwował silny hipoglikemizujący efekt uboczny jednego z testowanych sulfonamidów. Pierwszy lek z grupy pochodnych sulfonilomocznika zastosowano w latach 50. XX wieku. Mniej więcej w tym samym czasie wprowadzono pochodne biguanidu [5]. Leki doustne okazywały się skuteczne u pacjentów, którzy zachorowali w wieku dorosłym i choroba postępowała u nich powoli. Podział zaproponowany przez Himswortha stał się podstawą późniejszych klasyfikacji cukrzycy, które funkcjonowały przez następne 40 lat. Wyróżniano dwa główne typy choroby, różniące się przebiegiem klinicznym. Stwierdzono wówczas, że u pacjentów, którzy zachorowali w młodym wieku, przebieg choroby był cięższy, występowały u nich gwałtowne objawy, najczęściej z kwasicą ketonową, i wymagali oni leczenia insuliną. Tymczasem u dorosłych pacjentów i w podeszłym wieku objawy rozwijały się powoli, dobrze reagowali oni na modyfikację diety oraz stosowanie leków doustnych i nie wymagali stosowania insuliny. Cukrzycę dzielono zatem na „młodzieńczą” i „starczą”, insulinozależną i insulinoniezależną, a także na typ 1 i 2. Stosowane wówczas różne kryteria diagnostyczne i terminologia nie zyskały nigdy powszechnego uznania. Los ten podzieliła również pierwsza klasyfikacja cukrzycy WHO z 1965 roku [6]. Już wówczas było wiadomo, że nie wszyscy młodzi chorują na cukrzycę insulinozależną i nie wszyscy pacjenci, u których objawy rozwinęły się w wieku dorosłym, mogą się obejść bez insuliny.

Pierwsza powszechnie zaakceptowana klasyfikacja pochodzi dopiero z 1979 roku [7]. Zaproponowała ją amerykańska *National Diabetes Data Group* (NDDG). Sankcjonowała ona istniejący podział cukrzycy na dwa główne typy. Klasyfikacja ta stała się podstawą podziału z 1980 roku, przyjętego przez komitet ekspertów WHO [8]. Pięć lat później, w 1985 roku, klasyfikację WHO poddano modyfikacji [9]

poprzez stworzenie 5 odrębnych kategorii. Cukrzyca insulinozależna (IDDM, *insulin-dependent diabetes mellitus*) odpowiadała obecnemu typowi 1, czyli dawnej cukrzycy młodzieńczej, natomiast cukrzyca insulino niezależna (NIDDM, *non-insulin-dependent diabetes mellitus*) była tożsama ze współczesnym typem 2. Na podstawie doniesień pochodzących z krajów Trzeciego Świata stworzono osobną kategorię cukrzycy związanej z niedożywieniem (MRDM, *malnutrition-related diabetes mellitus*). Odrębną kategorią stała się również cukrzyca ciężarnych, rozpoznawana po raz pierwszy u kobiet w ciąży (GDM, *gestational diabetes mellitus*). W 1979 roku NDDG zaproponowała doustny test obciążenia 75 g glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Dla pacjentów, u których nie stwierdzono kryteriów rozpoznania cukrzycy w teście i którzy nie mieli prawidłowej glikemii, stworzono piątą kategorię — upośledzonej tolerancji glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*). Nazewnictwo typów cukrzycy wywołało wiele kontrowersji i nieporozumień. Szybko się okazało, że wielu chorych na cukrzycę początkowo klinicznie insulino niezależną wymagało, w miarę postępu choroby, zastosowania insuliny. Według przeprowadzonych w 1993 roku badań ankietowych większość amerykańskich rezydentów na oddziałach chirurgicznych nieprawidłowo sklasyfikowała typ cukrzycy u chorych leczonych insuliną [10]. Wadą ówczesnej klasyfikacji NDDG i WHO było nieuwzględnienie coraz lepiej poznanej etiologii choroby. W latach 90. zaczęły się pojawiać propozycje podziału cukrzycy według przyczyn zaburzeń metabolizmu glukozy [11].

Wprowadzona w 1999 roku nowa klasyfikacja WHO [1], opierająca się w znacznej mierze na podziale zaproponowanym w 1997 roku przez *American Diabetes Association* (ADA) [12], uwzględniała te postulaty. Według tego podziału poszczególne typy cukrzycy miały znaczenie etiologiczne. Określeniem „typ 1” objęto zatem wszystkie rodzaje cukrzycy, które były wynikiem bezwzględnie niedoboru insuliny spowodowanego zniszczeniem lub całkowitą dysfunkcją komórek β trzustki, w większości spowodowanych procesem autoimmunologicznym. Typ 2 z kolei obejmował grupę zaburzeń o nieznanym, wieloczynnikowej etiologii, spowodowanych różnego stopnia współistniejącymi defektami wydzielania i obwodowego działania insuliny. W klasyfikacji typów cukrzycy nie stosowano już kryterium wieku. Wiadomo było, że jej autoimmunologiczna forma może wystąpić u chorych w podeszłym wieku, a typ 2 niekiedy dotyczy dzieci lub młodzieży. Definitywnie zrezygnowano ze stosowania bardzo mylących i niejednoznacznych określeń „cukrzyca insulinozależna”

Tabela 1. Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy według WHO (1999)

Cukrzyca typu 1
autoimmunologiczna
idiopatyczna
Cukrzyca typu 2
Inne specyficzne typy cukrzycy
Cukrzyca ciężarnych

i „cukrzyca insulino niezależna”. Trzecia grupa w klasyfikacji WHO — „inne specyficzne typy” (*other specific types*) obejmowała wszystkie postaci choroby o poznanej etiologii lub wtórne w stosunku do innych zaburzeń. Kategoria ta z założenia powinna być zatem uzupełniana oraz rozszerzana w miarę postępu wiedzy i odkrywania kolejnych typów cukrzycy. W aktualnym podziale WHO utrzymano osobną kategorię dla cukrzycy rozpoznanej w czasie ciąży (GDM, cukrzyca ciężarnych). Usunięto nieprawidłową tolerancję glukozy i stworzono dla niej, wraz ze stanem określanym jako nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), osobne pojęcie „stanów przedcukrzycowych” (*prediabetes*). Usunięto cukrzycę związaną z niedożywieniem, ponieważ nie stwierdzono, by niedobory pokarmowe były czynnikiem etiologicznym choroby. Występującą endemicznie, a klasyfikowaną wcześniej jako podtyp MRDM włóknisto-wapniejącą pankreatopatię, włączono do grupy trzeciej. Obecnie obowiązujący podział cukrzycy przedstawiono w tabeli 1.

„Inne specyficzne typy cukrzycy” — rozbudowa klasyfikacji choroby

W kategorii III podziału cukrzycy według WHO, określanej jako „inne specyficzne typy cukrzycy” (*other specific types*), umieszczono te formy choroby, które nie odpowiadały ani typowi 1, ani 2. Znalazły się tam na przykład wtórne postaci cukrzycy, rozwijające się wskutek chorób niszczących miąższ trzustki, zapaleń, urazów, nowotworów, mukowiscydozy czy hemochromatozy, a także formy choroby wynikające z endokrynopatii, jak akromegalia, zespół Cushinga, glukagonoma i inne. Uwzględniono również stany hiperglikemii pojawiające się w przebiegu zatrucia (Vacor) i leczenia za pomocą glikokortykosteroidów, pentamidyny, diazoksylu lub też interferonu. W klasyfikacji WHO wymieniono również cukrzycę związane z zakażeniami (różyczka wrodzona i infekcja CMV), procesami autoimmunologicznymi, innymi niż w przebiegu cukrzycy typu 1 (zespół „sztywnego człowieka” i insulinooporność typu B, związaną

z autoprzeciwciałami skierowanymi przeciw receptorowi insulinowemu). Znalazły się tam też cukrzycy stanowiące element złożonych zespołów chromosomalnych, jak zespół Downa, Turnera, Pradera-Willego, Wolframa i inne. Godna uwagi jest olbrzymia różnorodność chorób zaliczonych do opisywanej grupy. Hiperglikemia stwierdzana w tych zaburzeniach może być wiodącym objawem, jak w insulinooporności typu B, albo stanowić jedno z powikłań przy współistnieniu innych, dominujących w obrazie klinicznym ciężkich symptomach, jak to ma miejsce w mukowiscydozie. Cukrzyca może być też przewlekłym skutkiem zejściowym ostrego stanu, takiego jak uraz czy martwicze zapalenie trzustki. Do tej kategorii zaliczono też zespoły, które sprzyjają rozwojowi cukrzycy, natomiast nie jest ona ich stałym elementem. Przykładem może być akromegalia. Wiele rodzajów cukrzycy znajdujących się w tej grupie, mimo różnych czynników etiologicznych, ma bardzo podobną patofizjologię, na przykład jatrogenna cukrzyca posteroidea i cukrzyca rozwijająca się w zespole Cushinga. Interesujący mechanizm odpowiada za jatrogenną cukrzycę rozwijającą się podczas leczenia interferonem α . Podczas terapii tym preparatem opisano przypadki progresji stanów przedcukrzycowych oraz rozwoju choroby u pacjentów z czynnikami ryzyka cukrzycy typu 2, za co najprawdopodobniej odpowiadało osłabienie działania insuliny pod wpływem leku [13]. Liczne doniesienia wskazują jednak, że interferon α może również wywołać reakcję autoimmunologiczną skierowaną przeciwko komórkom β , powodując cukrzycę poprzez mechanizm podobny do występującego w autoimmunologicznej cukrzycy typu 1 [14]. W grupie „specyficznych typów” z największą intensywnością rozbudowuje się jednak część związana z monogenowymi formami cukrzycy uwarunkowanymi defektem wydzielania insuliny bądź insulinoopornością. Zalicza się tu między innymi formy cukrzycy MODY, cukrzycę noworodkową, a także zespoły insulinooporności: od letalnych, związanych z występowaniem mnogich wad wrodzonych, jak leprechaunizm, po częściowe lipodystrofie o znacznie łagodniejszym przebiegu klinicznym. Inne specyficzne typy cukrzycy przedstawiono w tabeli 2.

Cukrzyca MODY

Wśród szerokiego spektrum fenotypów zaliczanych dawniej do cukrzycy insulino niezależnej szczególną formę stanowi cukrzyca występująca rodzinnie u osób młodych i szczupłych, określana akronimem MODY (*maturity onset diabetes of the young*). W rodzinach dotkniętych tym rodzajem choroby

Tabela 2. Inne specyficzne typy cukrzycy

Genetyczne defekty komórki β
Chromosom 20, HNF4 α (MODY1)
Chromosom 7, glukokinaza (MODY2)
Chromosom 12, HNF1 α (MODY3)
Chromosom 13, IPF1 (MODY4)
Chromosom 17, HNF4 β (MODY5)
Chromosom 2, NEUROD1 (MODY6)
Chromosom 2, KLF11 (MODY7)
Chromosom 9, CEL (MODY8)
DNA mitochondrialne, pozycja 3243 (MIDD)
Chromosom 11, KCNJ11 (PNDM)
Chromosom 11, SUR1 (PNDM)
Inne
Genetyczne defekty działania insuliny
Insulinooporność typu A
Leprechaunizm
Zespół Rabsona-Mendenhalla
Cukrzyca lipotroficzna
AGPAT2 (CGL1)
BSCL2 (CGL2)
FPLD1
LMNA (FPLD2)
PPARG (FPLD3)
Inne
Choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki
Pankreatopatia włókniasto-wapniejąca
Zapalenie trzustki
Uraz/pankreatopatia
Nowotwór
Mukowiscydoza
Hemochromatoza
Inne
Endokrynopatie
Zespół Cushinga
Akromegalia
Guz chromochłonny
Glukagonoma
Nadczynność tarczycy
Somatostatinoma
Inne
Leki i substancje chemiczne
Kwas nikotynowy
Glukokortykoidy
Hormony tarczycy
Agoniści receptorów α -adrenergicznych
Agoniści receptorów β -adrenergicznych
Tiazydy
Fenytoina
Pentamidyna
Vacor
Interferon α
Inne
Infekcje
Różyczka wrodzona
Cytomegalowirus
Inne
Rzadkie autoimmunologiczne formy cukrzycy
Przeciwciała skierowane przeciw insulinie
Przeciwciała skierowane przeciw receptorowi insulinowemu (insulinooporność typu B)
Zespół „sztywnego człowieka”
Inne
Inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane niekiedy z cukrzycą
Zespół Downa
Ataksja Friedreicha
Pląsawica Huntingtona
Zespół Klinefeltera
Zespół Lawrence-Moon-Biedela
Dystrofia miotoniczna
Porfiria
Zespół Prader-Williego
Zespół Turnera
Zespół Wolframa
Inne

obserwuje się autosomalny dominujący model dziedziczenia, polegający na występowaniu cukrzycy w kilku kolejnych pokoleniach, z równym, 50-procentowym prawdopodobieństwem oddziedziczenia jej przez męskie i żeńskie potomstwo chorujących mężczyzn i kobiet. Poza podłożem genetycznym cechami odróżniającymi MODY od klasycznej, wieloczynnikowej cukrzycy typu 2 jest początek choroby zazwyczaj w II lub III dekadzie życia, najczęściej brak otyłości i dominacja defektu wydzielania insuliny przy braku insulinooporności lub wręcz dużej wrażliwości na insulinę. Przebieg kliniczny cukrzycy tego typu jest łagodny lub umiarkowanie ciężki, chociaż u niektórych pacjentów mogą się rozwinąć ciężkie powikłania. Cukrzyca MODY nie stanowi jednolitego wariantu choroby, lecz wykazuje dużą heterogenność zarówno pod względem etiologicznym, jak i klinicznym [15]. Do końca 2006 roku opisano 8 podtypów MODY uwarunkowanych mutacjami w tyłuż genach. Wszystkie cukrzyce typu MODY są obecnie sklasyfikowane jako genetycznie uwarunkowane defekty komórki β w obrębie „innych specyficznych typów cukrzycy”.

Cukrzyca MODY2. Chronologicznie pierwszym opisanym podtypem cukrzycy MODY był defekt enzymu glukokinazy [16, 17]. Glukokinaza, szczególny rodzaj heksokinazy, o stosunkowo małym powinowactwie do substratu, niepodlegający zwrotnemu hamowaniu przez produkt katalizowanej reakcji, ulega ekspresji w komórkach β trzustki oraz w wątrobie [18]. Katalizuje pierwszą reakcję glikolizy. Odgrywa rolę glukosensora poprzez regulowanie tempa zużycia glukozy w komórkach β trzustki, proporcjonalnie do ilości dostępnej glukozy. Podwyższenie stężenia adenosynotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*) pochodzącego z metabolizmu glukozy jest sygnałem do wydzielania insuliny [19]. Chorzy z obniżoną aktywnością glukokinazy reagują sekrecją hormonu na wyższe stężenie glukozy niż zdrowe osoby. Cukrzyca MODY2 charakteryzuje się zatem hiperglikemią na czczo i zachowaną dobrą odpowiedzią na bodziec hiperglikemiczny. Hiperglikemia najczęściej nie ulega z czasem progresji. Przewlekłe powikłania cukrzycy są w tym typie rzadkie, a przebieg łagodny [20]. Chorobę wykrywa się najczęściej podczas badań przesiewowych wykonywanych u ciężarnych kobiet, a także przypadkowo — podczas chorób infekcyjnych, operacji chirurgicznych lub badań okresowych. U wielu pacjentów nigdy nie stawia się rozpoznania cukrzycy, u innych stawia się je dopiero w podeszłym wieku, mimo że defekt jest obecny od urodzenia. Leczenie tego typu cukrzycy ogranicza się praktycznie do stosowania diety cu-

krzycowej. Skutkiem defektu wątrobowej glukokinazy jest zmniejszenie poposiłkowej wątrobowej syntezy glikogenu i relatywne zwiększenie glukoneogenezy. Defekt ten może mieć wraz z upośledzeniem wydzielania insuliny dodatkowy, addytywny wpływ na podwyższenie wartości glikemii u chorych [21]. Ciekawą obserwacją jest wpływ mutacji na masę urodzeniową pacjentów. Dziecko zdrowej matki, które odziedziczyło mutację po ojcu, ma wskutek hipoinsulinemii obniżoną masę urodzeniową. Dziecko matki z cukrzycą MODY2, u którego nie wystąpiła mutacja, może się charakteryzować makrosomią, jeżeli oczywiście nie osiągnięto właściwej kontroli metabolicznej w czasie ciąży. Natomiast efekty mutacji występującej zarówno u matki, jak i u dziecka wzajemnie się znoszą, przez co masa urodzeniowa dzieci matek chorych na cukrzycę typu MODY nie różni się znamienne od masy zdrowych dzieci matek bez cukrzycy [22].

Cukrzyca typu MODY związana z czynnikami transkrypcyjnymi. Omawiane kolejno typy cukrzycy MODY mają odmienny przebieg i rokowanie niż MODY2. Wynika to z innej natury wywołujących je defektów genetycznych. Są one uwarunkowane dominującymi mutacjami genów kodujących czynniki transkrypcyjne, odpowiadające między innymi za rozwój i prawidłowe funkcjonowanie wysepek trzustkowych. Sprawia to, że cukrzyca ma cięższy, progresywny przebieg i może prowadzić do poważnych powikłań. Ponadto pleiotropizm genów powoduje, że hiperglikemii często towarzyszą znaczące objawy dodatkowe, niejednokrotnie o dużych implikacjach klinicznych.

Cukrzyca typu MODY1 to rzadka postać choroby, którą opisano w 1996 roku [23]. Powodują ją mutacje genu *HNF4 α* , kodującego białko należące do nadrodziny receptorów jądrowych. Cukrzyca towarzyszą dyskretnie objawy wynikające z upośledzonej funkcji wątroby. Są to charakterystyczne zaburzenia lipidowe w postaci obniżenia stężenia triglicerydów w osoczu o około 50% i apolipoprotein apoAII, apoCIII oraz lipoproteiny(a) o 25% [24].

Pod względem klinicznym cukrzyca typu MODY1 bardzo przypomina opisany w tym samym czasie, najczęstszy, jak się wydaje, podtyp MODY3. Podobieństwo to wynika przede wszystkim z faktu, że *HNF4 α* reguluje ekspresję genu *HNF1 α* [25, 26]. Produktem genu jest homeoproteina odgrywającą istotną rolę w rozwoju endodermy. Ekspresja tego genu odbywa się w trzustce, wątrobie, nerkach i jelitach. Łączy się on z fragmentami regulatorowymi innych genów jako homodimer lub heterodimer wraz z *HNF1 β* [15, 27]. Do charakterystycznych objawów

MODY3 należy obniżenie progu nerkowego dla glukozy. Nawet przy bardzo dobrym wyrównaniu metabolicznym może się pojawić cukromocz [28]. Wynika to najprawdopodobniej z upośledzonej cewkowej reabsorpcji glukozy, być może w efekcie zmniejszonej ekspresji transporterów glukozy w cewkach nerkowych. Jest to objaw często zgłaszany przez samych pacjentów, który wraz z charakterystycznym wywiadem rodzinnym może być silną przesłanką do poszukiwania u nich mutacji *HNF1 α* . Inną cechą jest obniżone stężenie apolipoproteiny M [29]. U chorych na cukrzycę MODY3 odnotowano obecność wad nerek [30] w postaci agenezji, hipoplazji, ectopii oraz torbieli. Ponadto w dwóch dużych rodzinach z cukrzycą MODY3 opisano występowanie mnogich gruczolaków wątroby [31], mogących zagrażać ciężkimi krwotokami. Powstawanie gruczolaków jest uwarunkowane dwualleliczną inaktywacją genu *HNF1 α* , która u pacjentów z MODY3 zachodzi w mechanizmie utraty heterozygotyczności. Gen *HNF1 α* spełnia zatem kryteria genu supresorowego onkogenezy. Szczególnie ciekawą obserwacją z praktycznego, lekarskiego punktu widzenia jest fakt, że chorzy na cukrzycę MODY3 odznaczają się dużą wrażliwością na pochodne sulfonilomocznika [32]. Bardzo dobra kliniczna efektywność tej grupy leków może się utrzymywać nawet kilkanaście lat po rozpoznaniu choroby. Opisano przypadki spektakularnej poprawy wyrównania metabolicznego po wprowadzeniu tych leków u chorych znajdujących się wcześniej na diecie lub przyjmujących metforminę; z drugiej strony obserwowano także znaczne pogorszenie po odstawieniu pochodnych sulfonilomocznika. Sugeruje się jednak pewną ostrożność przy wprowadzaniu leków z tej grupy u chorych na cukrzycę typu MODY, bowiem u nosicieli mutacji w genie *HNF1 α* już przy niewielkich dawkach sulfonilomocznika występowały hipoglikemie. W randomizowanym badaniu klinicznym [33] wykazano kilkakrotnie lepszą odpowiedź na gliklazyd w porównaniu z metforminą. Wydaje się, że wykazany w modelu zwierzęcym [34] zmieniony metabolizm pochodnych sulfonilomocznika w wątrobie nie odgrywa istotnej roli w genecie zwiększonej wrażliwości na te leki u ludzi. Najprawdopodobniej podłożem tego zjawiska u chorych na cukrzycę MODY3 jest działanie preparatu w warunkach nieupośledzonej, a nawet zwiększonej insulinowrażliwości. Pochodne sulfonilomocznika powinny być zatem rozważane jako lek pierwszego rzutu również w innych podtypach MODY, związanych z mutacjami genów czynników transkrypcyjnych. Zazwyczaj w początkowym okresie choroby u pacjentów z cukrzycą typu MODY

można uzyskać normoglikemię bez interwencji farmakologicznej. Pacjenci z zaawansowanymi powikłaniami cukrzycy, a także po wielu latach trwania choroby, z towarzyszącym głębokim upośledzeniem wydzielania insuliny, wymagają insulinoterapii. Inne leki zwiększające sekrecję insuliny również znajdują zastosowanie w terapii. U nastolatka z hiszpańskiej kolekcji rodzin MODY z powodu zbyt nasilonej wrażliwości na pochodne sulfonilomocznika, z dobrym skutkiem stosowano repaglinid [35].

Cukrzyca MODY5 to stosunkowo rzadki podtyp o przebiegu zbliżonym do wcześniej opisanych MODY1 i MODY3. Powodują ją mutacje wspomnianego wcześniej genu *HNF1 β* [15, 36]. Wykazuje, co znamienne, bardzo silny związek z ciężkimi wadami nerek, a także nieprawidłowościami budowy układu moczowo-płciowego, na przykład z występowaniem dwurożnej macicy. Rzadziej mogą wystąpić hipoplazja trzustki i mięsiste uszkodzenie wątroby [37]. W nerkach zaburzenia mają charakter hipoplazji z towarzyszącymi torbielami zlokalizowanymi głównie w warstwie korowej. Histopatologicznie torbiele te mogą się wywodzić z kłębków nerkowych, cewek proksymalnych i zbiorczych. Klinicznie zmiany te można zaobserwować już w okresie płodowym, ale mogą się także pojawiać u osób dorosłych. Czasami o wiele lat poprzedzają ujawnienie się cukrzycy, ale udokumentowano też przypadki, gdy pojawiły się już po wystąpieniu zaburzeń metabolizmu glukozy. Razem ze zmianami strukturalnymi w niektórych przypadkach mogą się pojawiać także zaburzenia czynnościowe: białkomocz i spadek filtracji kłębuszkowej prowadzący do niewydolności nerek [38, 39]. Wyniki badań modelu zwierzęcego cukrzycy MODY5 sugerują udział w jej patogenezie genu warunkującego autosomalną recesywną postać rodzinnej wielotorbielowatości nerek (PKHD1, *polycystic kidney and hepatic disease*). Czynniki *HNF1 β* , a także *HNF1 α* wiążą się z promotorem tego genu. U myszy zdefekowany czynnik *HNF1 β* hamował ekspresję PKHD1, co dawało fenotyp torbielowatego zwyrodnienia nerek [40]. Mutacje w *HNF1 β* są najczęstszą przyczyną tak zwanego zespołu RCAD (*renal cysts and diabetes*; torbiele nerek i cukrzyca). Ze względu na znaczny odsetek mutacji *de novo* w *HNF1 β* , a przez to niepełny wywiad rodzinny, niespełniający kryteriów MODY, oraz obecność torbieli nerek jeszcze przed ujawnieniem się cukrzycy, zaproponowano, aby to właśnie RCAD stanowił wskazanie do poszukiwania mutacji w *HNF1 β* , również jeśli u pacjenta nie występowały cechy kliniczne cukrzycy MODY [41].

Opisany w 1997 roku bardzo rzadki podtyp MODY4 jest spowodowany mutacjami genu *IPF1*,

kodującego czynnik transkrypcyjny bezpośrednio aktywujący gen insuliny, a także odpowiadający za rozwój trzustki [42]. U niektórych nosicieli mutacji początek choroby może mieć miejsce w 4.–6. dekadzie życia i dotyczyć otyłych osób. Stężenia insuliny u tych pacjentów często nie odbiegają istotnie od wartości stwierdzanych w populacji ogólnej. Hipoinsulinemia ma więc wówczas charakter względny, a zaburzenia tolerancji glukozy ujawniają się przy pewnym stopniu insulinooporności [43].

W 1999 roku opisano cukrzycę MODY6, uwarunkowaną mutacjami genu *NEUROD1/BETA2* [44]. Produkt tego genu wspólnie z IPF1 przyłącza się do promotora genu insuliny w obrębie minienhancera. Sprawia to, że typy MODY4 i MODY6 mają bardzo podobny obraz kliniczny [45]. Kolejnym podtypem związanym z czynnikiem transkrypcyjnym jest cukrzyca MODY7, opisana w 2005 roku [46], która wiąże się z mutacjami w genie *KLF11* (*Kruppel-like factor*) kodującym czynnik transkrypcyjny posiadający 3 motywy o strukturze palców cynkowych. Wpływa on między innymi na ekspresję genu insuliny.

W 2006 roku opisano dwie norweskie rodziny z cukrzycą i defektem zewnątrzwydzielniczym trzustki (MODY8). U chorych z objawami stwierdzono delecje w obrębie VNTR (*variable number tandem repeats*) w genie *CEL*, kodującym enzym trawienny, esterazę cholesterolową (*CEL*, *carboxyl ester lipase*). U nosicieli mutacji stwierdzono kliniczne i biochemiczne objawy defektu zewnątrzwydzielniczego trzustki. U niektórych z nich rozwijały się cechy zespołu złego wchłaniania. W badaniu autopsyjnym przeprowadzonym u 1 z pacjentów wykazano zwłókniałą i hipoplastyczną trzustkę pozbawioną wysp [47]. Cukrzyca rozwijała się wyłącznie u chorych z defektem zewnątrzwydzielniczym. Może to sugerować wtórny charakter cukrzycy w stosunku do mięsaszowego uszkodzenia trzustki.

MIDD — cukrzyca mitochondrialna. Oprócz stale wydłużającej się listy podtypów MODY istnieje klinicznie insulinoniezależna cukrzyca również o charakterze monogenowym, ale charakteryzująca się innym sposobem dziedziczenia, która wiąże się z mutacjami genomu mitochondrialnego. Ponieważ organella te są przekazywane potomstwu przez komórkę jajową, choroby uwarunkowane mutacjami genomu mitochondrialnego są przekazywane przez chore matki całemu potomstwu, natomiast chorzy ojcowie mają zdrowe dzieci. Najczęstszą przyczynę choroby, mutację punktową w pozycji 3243 w obrębie genu dla tRNA leucyny, opisano w tym samym czasie co pierwsze mutacje MODY [48]. Znane są również inne mutacje mitochondrialne odpowiedzial-

ne za ten fenotyp, na przykład 10,4-kb delecja [49] i mutacja punktowa w pozycji 8334 [48]. Zaburzenia metabolizmu glukozy wynikają z progresywnego defektu wydzielania insuliny, powodowanego przez zmniejszoną produkcję ATP w komórkach β zawierających nieprawidłowe mitochondria. Zmiana potencjału błonowego zachodząca pod wpływem kanałów potasowych regulowanych ATP jest sygnałem do wydzielania insuliny. W cukrzycy typu MIDD mechanizm ten zostaje upośledzony. Cukrzyca charakteryzuje się najczęściej łagodnym początkiem, występującym średnio w 4. dekadzie życia, ale możliwy wiek zachorowania i obraz kliniczny obejmują szerokie spektrum przypadków. Część z nich może bardzo przypominać typ 1 cukrzycy, inne zaś — typ 2. U kilkunastu procent pacjentów z mutacją 3243 rozwijają się objawy głębokiej hipoinsulinemii w momencie rozpoznania cukrzycy i wymagają oni insulinoterapii od początku choroby. Ten fenotyp nazwano MIDD1. Łagodniejsza, klasyczna postać jest określana jako MIDD2 [50]. Po pewnym czasie trwania choroby większość pacjentów zazwyczaj wymaga insulinoterapii. Cukrzycy towarzyszy stopniowa, obustronna utrata słuchu, a czasami makulopatia siatkówki [51].

Z mutacją 3243 wiąże się również zespół MELAS (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) [52]. Do głównych objawów należą miopatia, kwasica mleczanowa i zaburzenia neuropsychiatryczne. Typy MIDD i MELAS stanowią odrębne jednostki chorobowe mimo wspólnego czynnika etiologicznego. Tak odmienną prezentację fenotypową tłumaczy się różną dystrybucją tkankową zdefektowanych mitochondriów, związaną ze zjawiskiem heteroplazmii. U części chorych z MIDD występują jednak w różnym nasileniu objawy neuropsychiatryczne, miopatia oraz podwyższone stężenie kwasu mlekowego, zwłaszcza po wysiłku fizycznym [50]. Heteroplazmia jest również przyczyną braku penetracji u niektórych nosicieli. Farmakoterapia pierwszego rzutu powinna obejmować stosowanie leków zwiększających wydzielanie insuliny oraz samą insulinoterapię. Metforminę powinno się stosować ostrożnie ze względu na zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej. Lek ten należy również uznać za mało użyteczny, głównie z powodu dominującego defektu wydzielania insuliny w patogenezie MIDD. U wielu chorych z MIDD stosowano jednak metforminę, która nie wywoływała poważnych działań niepożądanych [50]. Istnieją doniesienia, że suplementacja koenzymu Q10 może opóźnić wystąpienie objawów cukrzycy [53] i zmniejszyć niektóre objawy pozatrzustkowe [54].

Przetrwiała cukrzyca noworodkowa

Badania nad postacią choroby o bardzo wczesnym początku, cukrzycą noworodkową, doprowadziły do najbardziej spektakularnego odkrycia z dziedziny farmakogenetyki w diabetologii. Cukrzycę noworodkową definiuje się jako formę choroby rozpoznawaną do 3. lub 6. miesiąca życia — istnieją pewne niezgodności dotyczące tego okresu. Najłagodniejszą formą jest przejściowa cukrzyca noworodkowa (TNDM, *transient neonatal diabetes mellitus*), która zazwyczaj ustępuje w ciągu 12 tygodni. Jej przyczyną są najczęściej zaburzenia imprintingu w regionie 6q24 [55]. Przetrwiała cukrzyca noworodkowa (PNDM, *permanent neonatal diabetes mellitus*) wiąże się natomiast z ciężkim defektem wydzielania insuliny, rozpoznawanym wśród ostrych objawów hiperglikemii. Jeszcze do niedawna chorzy na PNDM wymagali insulinoterapii do końca życia. W 2004 roku opisano aktywujące mutacje genu *KCNJ11* kodującego podjednostkę Kir6.2 ATP-zależnego kanału potasowego, będące przyczyną około 50% przypadków PNDM [56]. Kanały tego rodzaju składają się z 4 podjednostek Kir6.x i 4 podjednostek regulacyjnych SURx. Podjednostka Kir6.2 buduje kanały w większości tkanek. Podjednostka Kir6.1 jest natomiast obecna w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń [57]. Kanały Kir6.2/SUR1 występują w mózgu i komórkach β trzustki, Kir6.2/SUR2A znajdują się w mięśniach poprzecznie prążkowanych i w mięśniu sercowym, natomiast Kir6.2/SUR2B — w mięśniach gładkich i w mózgu [58]. Kanały potasowe są zamykane przez cząsteczkę ATP, co powoduje depolaryzację błony komórkowej. W komórkach β depolaryzacja otwiera napięciowo zależne kanały wapniowe. Wzrost stężenia wapnia w cytoplazmie jest sygnałem do wydzielania insuliny [59]. Aktywująca mutacja podjednostki Kir6.2 uodpornia kanał na ATP i powoduje niemal całkowity brak wydzielania insuliny [60]. Jest to więc kolejny poza cukrzycą MODY2 i MIDD defekt trzustkowego glukosensora. Niska masa urodzeniowa jest charakterystyczną cechą, podobnie jak w przypadku wszystkich defektów wydzielania insuliny obecnych w życiu płodowym. Ze względu na szeroką tkankową dystrybucję podjednostki Kir6.2 obraz kliniczny opisywanej cukrzycy noworodkowej może obejmować objawy pozatrzustkowe. Fenotyp jest ściśle powiązany z typem mutacji. Cukrzyca noworodkowa bez innych zaburzeń występuje w przypadku łżejszych funkcjonalnie mutacji, na przykład R201H i R201C. Ciężki fenotyp, w którego skład wchodzi: głębokie opóźnienie rozwoju psychoruchowego, osłabienie mięśniowe, artrogrypoza, uogólnione ataki padaczki, łagodna dys-

morfia wynikająca z przedwczesnego zarośnięcia szwu czołowego, opadnięcie powieki i opadanie kątek ust (ostatnie dwie cechy wiążą się z osłabieniem mięśniowym), jest określany mianem DEND (*developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes*) i wiąże się z cięższymi mutacjami, takimi jak Q52R, V59G oraz I296V. Pośrednia forma, *intermediate-DEND*, z mniej nasilonymi objawami i bez padaczki, wiąże się z mutacją V59M [61]. Należy pamiętać, że istnieją mutacje tego genu wywołujące przejściową formę cukrzycy noworodkowej (mutacje G53S i G53R oraz I182V) [62], a także fenotyp podobny do stwierdzanego w MODY (C42R) [63]. Najłżejszą pod względem fenotypu diabetogenną zmianą w sekwencji nukleotydów genu Kir6.2 jest polimorfizm E23K związany ze zwiększoną zapadalnością na złożoną formę cukrzycy typu 2 [64]. ATP-zależny kanał potasowy stanowi miejsce działania hipoglikemizującego pochodnych sulfonylomocznika. Leki te zamykają kanały, zwiększając w ten sposób wydzielanie insuliny [65]. Zastosowanie pochodnych sulfonylomocznika u nosicieli aktywujących mutacji *KCNJ11* przyniosło znakomite efekty lecznicze. U większości pacjentów, zwłaszcza z łżejszą postacią choroby, bez objawów neurologicznych, uzyskano pełne i trwałe odstawienie insuliny oraz wyrównanie na poziomie normoglikemii w warunkach przestrzegania diety cukrzycowej. Z reguły wyrównanie to było lepsze niż podczas stosowania insuliny. Początkowo stosowana u chorych dawka glibenklamidu przekraczała niejednokrotnie 1 mg/kg mc. i znacznie przewyższała dawki stosowane w cukrzycy typu 2. Po odstawieniu insuliny zapotrzebowanie na lek doustny stopniowo malało, nadal było jednak wyższe od dawkowania w cukrzycy typu 2 [66]. U pacjentów z DEND stwierdzono poprawę w zakresie psychomotorycznym i zmniejszenie objawów neurologicznych [67]. Obecnie wiadomo, że odstawienie insuliny jest możliwe niezależnie od wieku pacjenta, nawet po kilkudziesięcioletniej insulinoterapii. Istnieją dane wskazujące na poprawę funkcjonowania osi inkretynowej, zwiększenie insulinowrażliwości oraz zmniejszenie nasilenia powikłań mikronaczyniowych pod wpływem leków doustnych [68].

Cukrzycę noworodkową o podobnej etiologii opisano również jako skutek mutacji genu *ABCC8* kodującego podjednostkę SUR1. Choroba ta okazała się też podatna na leczenie pochodnymi sulfonylomocznika [69, 70]. Innymi, bardzo rzadkimi przyczynami ciężkiej, niewrażliwej na leczenie pochodnymi sulfonylomocznika cukrzycy noworodkowej są mutacje obu alleli genu glukokinazy [71], *IPF1* [72, 73] (z agenezją trzustki) i genu *PTF1A* [74] (z age-

neją trzustki i mózdzku). Cukrzyca noworodkowa występuje również w zespole Wollcotta-Rallisona związanego z recesywnymi mutacjami genu *EIF2AK3* (*eukaryotic translation initiation factor-2 α kinase 3* — kinaza 3. czynnika inicjacji translacji u eukariotów 2 α) [75] oraz na podłożu immunologicznym w związku z zespołem IPEX (*immunodysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy, x-linked* — immunodysregulacja, poliendokrynopatia, enteropatia sprzężone z chromosomem X), związanym z mutacjami genu czynnika transkrypcyjnego *Foxp3* (*forkhead box-P3*) [76].

Genetycznie uwarunkowane zespoły insulinoporności

Oprócz monogenowych defektów wydzielania insuliny znane są również rzadkie zespoły insulinoporności. Zazwyczaj defekt genetyczny jest przyczyną bardzo ciężkiego fenotypu. Typ A insulinoporności jest spowodowany defektem receptora insulinowego. Opisuje się go u kobiet. Insulinoporności towarzyszą cechy hiperandrogenizmu z wirylizacją, hirsutyzmem i zaburzeniami cyklu miesięcznego oraz płodności [77]. Za podobny fenotyp odpowiadają też niektóre mutacje genu laminy. Na marginesie należy wspomnieć o insulinoporności typu B spowodowanej występowaniem przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi insulinowemu. Może ona towarzyszyć chorobom o podłożu autoimmunologicznym, na przykład toczeniowi rumieniowatemu układowemu [78]. W leczeniu stosuje się immunosupresję cyklofosfamidem, cyklosporyną lub mykofenolanem mofetilu, a także plazmaferezę [79, 80]. W celu kontroli glikemii poza dużymi dawkami insuliny skuteczny może być ludzki rekombinowany insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1, *insulin-growth factor-1*) [81].

Innymi, cięższymi od insulinoporności typu A zespołami wynikającymi z mutacji genu receptora insuliny (INSR) są dziedziczące się autosomalnie recesywnie leprechaunizm (krasnodukowatość) [82] i zespół Rabsona-Mendenhalla [83]. Pierwszy z nich charakteryzuje się cukrzycą, opóźnieniem wzrostu, upośledzeniem umysłowym, dysmorfia twarzy, przedwczesnym dojrzewaniem płciowym, hipertrychozą, zanikiem tkanki tłuszczowej i *acanthosis nigricans* (rogowacenie ciemne). Przeżycie jest zwykle kilkuletnie. W zespole Rabsona-Mendenhalla również występuje cukrzyca, której towarzyszą: opóźnienie wzrostu, dysmorfia, upośledzenie umysłowe, przedwczesne dojrzewanie płciowe, hipertrychoza i *acanthosis nigricans*. Charakterystyczny jest przerost szyszynki i dysplazja zębów. Okresy przeżycia są

dłuższe, osiągając 5–15 lat. W leczeniu stosuje się duże dawki insuliny. Metformina i glitazony mają ograniczoną skuteczność [84]. W leczeniu stosowano rekombinowany IGF-1 [84] oraz preparaty leptyny; podczas stosowania tych ostatnich uzyskano szczególnie obiecujące wyniki [85].

Monogenowymi zespołami ciężkiej insulinoporności są również dziedziczące się autosomalnie recesywnie wrodzone, uogólnione lipodystrofie (*CGL-congenital generalized lipodystrophy*). Typ 1 jest spowodowany mutacjami genu *AGPAT2* kodującego enzym uczestniczący w syntezie fosfolipidów [86]. Typ 2 wiąże się z mutacjami seipiny (*BSCL2*) — białka strukturalnego błony siateczki śródplazmatycznej [87–89]. Podobny, lżejszy fenotyp mogą prawdopodobnie wywoływać mutacje *BSCL1* [90]. Wrodzona uogólniona lipodystrofia charakteryzuje się skrajną insulinopornością i cukrzycą rozwijającą się od okresu dojrzewania, niemal całkowitym brakiem tkanki tłuszczowej we wszystkich lokalizacjach, akromegaliczną budową ciała, hepatosplenomegalią, *acanthosis nigricans* i hiperandrogenizmem [92]. Należy również wspomnieć o nabytym zespole uogólnionej lipodystrofii, najprawdopodobniej o podłożu autoimmunologicznym (zespół Lawrence’a) [91–93].

Opisano również trzy zespoły rodzinnej częściowej lipodystrofii (*FPLD, familial partial lipodystrophy*). W ich przebiegu występuje cukrzyca wynikająca z głębokiej insulinoporności. Typowymi cechami są zaburzenia lipidowe w postaci hipertriglicerydemii, niskiego stężenia HDL; ponadto stwierdza się: hepatomegalię, nadciśnienie, hirsutyzm, hiperandrogenizm i *acanthosis nigricans*. Typ 1 FPLD charakteryzuje się zanikiem tkanki tłuszczowej podskórnej ograniczonym do kończyn i pośladków oraz zwiększeniem ilości tłuszczu w pozostałych okolicach ciała. (lipodystrofia typu Kobberlinga). Podłoże genetyczne tego schorzenia jest dotychczas nieznane [94]. Typ FPLD2 jest uwarunkowany dominującymi mutacjami genu laminy A/C (*LMNA*), białka strukturalnego blaszki jądrowej [95]. Zanik tkanki tłuszczowej dotyczy kończyn, tułowia i pośladków (lipodystrofia typu Dunnigana). Typ FPLD3 jest uwarunkowany dominującymi mutacjami wspomnianego wcześniej receptora jądrowego *PPAR γ* . Zaniki tkanki tłuszczowej mają podobny rozkład jak w FPLD2, mogą jednak dotyczyć również twarzy, za to często zostają oszczędzone okolice barkowe i proksymalne odcinki kończyn górnych [96]. W leczeniu lipodystrofii stosuje się duże dawki insuliny, metforminę, glitazony, które dodatkowo mogą poprawiać dystrybucję tkanki tłuszczowej, zwłaszcza w częściowej lipodystrofii [97, 98]. Nierzadko konieczne jest stosowanie leczenia

hipolipemizującego, przy czym lekami z wyboru są fibraty [99].

Podsumowanie

Jeszcze na początku lat 90. poprzedniego stulecia genetyką cukrzycy zajmowała się jedynie niewielka grupa naukowców, których badania nie spotykały się z zainteresowaniem ze strony klinicystów. Obecnie do pracowni genetycznych zwracają się lekarze, pacjenci i ich rodziny, poszukując możliwości wykonania genetycznych testów o znaczeniu zarówno diagnostycznym, jak i predykcyjnym. Jest to spowodowane przede wszystkim próbą doboru optymalnego leczenia w celu poprawy wyrównania metabolicznego i jakości życia. Mimo że osiągnięcia farmakogenetyki w diabetologii ograniczają się do form monogenowych cukrzycy i nie wiadomo, czy kiedykolwiek znajdą zastosowanie w leczeniu typowej, złożonej cukrzycy typu 2, obecnie już tysiące ludzi na całym świecie skorzystały z możliwości rozpoznania i swobodnego leczenia nowych typów omawianej choroby.

PIŚMIENICTWO

- World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Report of a WHO Consultation*, Geneva 1999.
- Sanders L.J.: The philatelic history of diabetes: in search of a cure. *American Diabetes Association*, Alexandria 2001.
- Gutteridge I.F.: Diabetes mellitus: a brief history, epidemiology, definition and classification. *Clin. Exp. Optom.* 1999; 82: 102–106.
- Himsworth H.P.: Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936; 1: 127–130.
- American Diabetes Association: Milestones in diabetes treatment. *Diabetes Forecast* 1998; 61: 76–80.
- World Health Organization: Technical Report Series No. 310. Diabetes mellitus. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organization*, Geneva 1965.
- National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 29: 1039–1057.
- WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report. *World Health Organization*, Geneva 1980. Technical Report Series 646.
- World Health Organization: Diabetes mellitus: report of a WHO study group. *World Health Organization* 1985. Technical Report Series 727.
- Elks M.L., Sawyer J.W. Jr.: Misunderstanding in the classification of diabetes mellitus — what's in a name? *West J. Med.* 1993; 159: 44–49.
- Kuzuya T., Matsuda A.: Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care* 1997; 20: 219–220.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
- Chedin P., Cahen-Varsaux J., Boyer N.: Non-insulin-dependent diabetes mellitus developing during interferon- α therapy for chronic hepatitis C. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 521.
- Shiba T., Morino Y., Tagawa K., Fujino H., Unuma T.: Onset of diabetes with high titer anti-GAD antibody after IFN therapy for chronic hepatitis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 30: 237–241.
- Fajans S.S., Bell G.I., Polonsky K.S.: Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 971–980.
- Froguel P., Vaxillaire M., Sun F. i wsp. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992; 356: 162–164.
- Vionnet N., Stoffel M., Takeda J. i wsp. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992; 356: 721–722.
- lynedjian P.B., Mobius G., Seitz H.J. i wsp.: Tissue-specific expression of glucokinase: identification of the gene product in liver and pancreatic islets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986; 83: 1998–2001.
- Matschinsky F.M.: Glucokinase as glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic beta-cells and hepatocytes. *Diabetes* 1990; 39: 647–652.
- Velho G., Froguel P., Clement K. i wsp. Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in glucokinase gene in kindreds of maturity onset diabetes of the young. *Lancet* 1992; 340: 444–448.
- Velho G., Petersen K.F., Perseghin G. i wsp. Impaired hepatic glycogen synthesis in glucokinase-deficient (MODY-2) subjects. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1755–1761.
- Velho G., Hattersley A.T., Froguel P.: Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY2) kindred but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity. *Diabetologia* 2000; 43: 1060–1063.
- Yamagata K., Furuta H., Oda N. i wsp.: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4-alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996; 384: 458–460.
- Shih D. Q., Dansky H. M., Fleisher M. i wsp.: Genotype/phenotype relationships in HNF-4alpha/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. *Diabetes* 2000; 49: 832–837.
- Vaxillaire M., Boccio V., Philippi A. i wsp.: A gene for maturity onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q. *Nature Genet.* 1995; 9: 418–423.
- Yamagata K., Oda N., Kalsaki P.J. i wsp.: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1-alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996; 384: 455–457.
- Hattersley A.T.: Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet. Med.* 1998; 15: 15–24.
- Menzel R., Kaisaki P.J., Rjasanowski I. i wsp.: A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet. Med.* 1998; 15: 816–820.
- Richter S., Shih D.Q., Pearson E. R. i wsp.: Regulation of apolipoprotein M gene expression by MODY3 gene hepatocyte nuclear factor-1alpha: haploinsufficiency is associated with reduced serum apolipoprotein M levels. *Diabetes* 2003; 52: 2989–2995.
- Malecki M.T., Skupien J., Gorczyńska-Kosiorz S. i wsp.: Renal malformations may be linked to mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 (MODY3) gene. *Diabetes Care* 2005; 28: 2774–2776.
- Reznik Y., Dao T., Coutant R. i wsp.: Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY) 3 families. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 1476–1480.
- Sovik O., Njolstad P., Folling I. i wsp.: Hyperexcitability to sulphonylurea in MODY3. *Diabetologia* 1998; 41: 607–608.
- Pearson E.R., Starkey B.J., Powell R.J. i wsp.: Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362: 1275–1281.

34. Boileau P., Wolfrum C., Shih D. Q. i wsp.: Decreased glibenclamide uptake in hepatocytes of hepatocyte nuclear factor-1alpha-deficient mice: a mechanism for hypersensitivity to sulfonylurea therapy in patients with maturity-onset diabetes of the young, type 3 (MODY3). *Diabetes* 2002; 51 (supl. 3): S343–S348.
35. Barrio R., Bellanné-Chantelot C., Moreno J.C. i wsp.: Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young (MODY) candidate genes in 22 Spanish Families. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2532–2539.
36. Horikawa Y., Iwasaki N., Hara M. i wsp. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1-beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nature Genet.* 1997; 17: 384–385.
37. Bellanne-Chantelot C., Chauveau D., Gautier J.-F. i wsp.: Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1 β mutations. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 510–517.
38. Nishigori H., Yamada S., Kohama T. i wsp.: Frameshift mutation, A263fsinsGG, in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes* 1998; 47: 1354–1355.
39. Lindner T.H., Njolstad P.R., Horikawa Y. i wsp.: A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum. Mol. Genet.* 1999; 8: 2001–2008.
40. Hiesberger T., Bai Y., Shao X. i wsp.: Mutation of hepatocyte nuclear factor-1-beta inhibits Pkhd1 gene expression and produces renal cysts in mice. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 814–825.
41. Edghill E.L., Bingham C., Ellard S., Hattersley A.T.: Mutations in hepatocyte nuclear factor-1 β and their related phenotypes. *J. Med. Genet.* 2006; 43: 84–90.
42. Stoffers D.A., Ferrer J., Clarke W. L. i wsp.: Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nature Genet.* 1997; 17: 138–141.
43. Hani E.H., Stoffers D.A., Chevret J.C. i wsp.: Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: R41–R48.
44. Malecki M.T., Jhala U.S., Antonellis A. i wsp.: Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nature Genet.* 1999; 23: 323–328.
45. Kristinsson S.Y., Thorolfssdottir E.T., Talseth B. i wsp.: MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1alpha and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia* 2001; 44: 2098–2103.
46. Neve B., Fernandez-Zapico M.E., Ashkenazi-Katalan V. i wsp.: Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2005; 102: 4807–4812.
47. Raeder H., Johansson S., Holm P.I. i wsp.: Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nature Genet.* 2006; 38: 54–62.
48. van den Ouweland J.M.W., Lemkes H.H.P.J., Ruitenbeek W. i wsp.: Mutation in mitochondrial tRNA(Leu-UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nature Genet.* 1992; 1: 368–371.
49. Ballinger S.W., Shoffner J.M., Hedaya E.V. i wsp. Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. *Nature Genet.* 1992; 1: 11–15.
50. Guillausseau P.-J., Massin P., Dubois-LaFargue D. i wsp.: Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 721–728.
51. Massin P., Guillausseau P. J., Viallettes B. i wsp.: Macular pattern dystrophy associated with a mutation of mitochondrial DNA. *Am. J. Ophthalmol.* 1995; 120: 247–248.
52. Goto Y., Nonaka I., Horai S.: A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651–653.
53. Suzuki S., Hinokio Y., Ohtomo M. i wsp.: The effects of coenzyme Q10 treatment on maternally inherited diabetes mellitus and deafness, and mitochondrial DNA 3243 (A to G) mutation. *Diabetologia* 1998; 41: 584–588.
54. Salles J.E., Moises V.A., Almeida D.R., Chacra A.R., Moises R.S.: Myocardial dysfunction in mitochondrial diabetes treated with Coenzyme Q10. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006; 72: 100–103.
55. Gardner R.J., Mackay D.J.G., Mungall A.J. i wsp.: An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum. Molec. Genet.* 2000; 9: 589–596.
56. Gloyn A.L., Pearson E.R., Antcliff J.F. i wsp.: Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1838–1849.
57. Yamada M., Isomoto S., Matsumoto S. i wsp.: Sulphonylurea receptor 2B and Kir6.1 form a sulphonylurea-sensitive but ATP-insensitive K⁺ channel. *J. Physiol.* 1997; 499: 715–720.
58. Ashcroft F. M.: Adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channels. *Annu. Rev. Neurosci.* 1988; 11: 97–118.
59. Ashcroft F.M., Rorsman P.: Electrophysiology of the pancreatic beta-cell. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 1989; 54: 87–143.
60. Girard C.A., Shimomura K., Proks P. i wsp.: Functional analysis of six Kir6.2 (KCNJ11) mutations causing neonatal diabetes. *Pflugers Arch.* 2006; 453: 323–332.
61. Hattersley A.T., Ashcroft F.M.: Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005; 54: 2503–1513.
62. Gloyn A.L., Reimann F., Girard C. i wsp.: Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14: 925–934.
63. Yorifuji T., Nagashima K., Kurokawa K. i wsp.: The C42R mutation in the Kir6.2 (KCNJ11) gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or later-onset, apparently type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: E3174–E3178.
64. Gloyn A.L., Weedon M.N., Owen K. i wsp.: Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 568–572.
65. Gribble F.M., Reimann F.: Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia* 2003; 46: 875–891.
66. Pearson E.R., Flechtner I., Njolstad P.R. i wsp.: Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 467–477.
67. Slingerland A.S., Nuboe R., Hadders-Algra M., Hattersley A.T., Bruining G.J.: Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetologia* 2006; 49: 2559–2563.
68. Malecki M.T., Skupien J., Klupa T. i wsp.: Transfer to sulphonylurea therapy of adult subjects with permanent neonatal diabetes due to KCNJ11 activating mutations. Evidence for improvement in insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2007; 30: 147–149.
69. Babenko A.P., Polak M., Cave H. i wsp.: Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 456–466.
70. Proks P., Arnold A. L., Bruining J. i wsp.: A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15: 1793–1800.
71. Njolstad P.R., Sovik O., Cuesta-Munoz A. i wsp.: Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1588–1592.
72. Stoffers D.A., Zinkin N.T., Stanojevic V. i wsp.: Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nature Genet.* 1997; 15: 106–110.
73. Schwitzgebel V.M., Mamin A., Brun T. i wsp.: Agenesis of human pancreas due to decreased half-life of insulin promoter factor 1. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003; 88: 4398–4406.

74. Sellick G.S., Barker K.T., Stolte-Dijkstra I. i wsp.: Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nature Genet.* 2004; 36: 1301–1305.
75. Delepine M., Nicolino M., Barrett T., Golamaully M., Lathrop G. M., Julier C.: EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nature Genet.* 2000; 25: 406–409.
76. Owen C.J., Jennings C.E., Imrie H. i wsp.: Mutational analysis of the FOXP3 gene and evidence for genetic heterogeneity in the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy syndrome. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003; 88: 6034–6039.
77. Kahn C.R., Flier J.S., Bar R.S. i wsp.: The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 739–745.
78. Rosenstein E.D., Advani S., Reitz R.E., Kramer N.: The prevalence of insulin receptor antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and related conditions. *J. Clin. Rheumatol.* 2001; 7: 371–373.
79. Gehi A., Webb A., Nolte M., Davis J. Jr: Treatment of systemic lupus erythematosus-associated type B insulin resistance syndrome with cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1067–1070.
80. Eriksson J.W., Bremell T., Eliasson B., Fowelin J., Fredriksson L., Yu Z.W.: Successful treatment with plasmapheresis, cyclophosphamide, and cyclosporin A in type B syndrome of insulin resistance. Case report. *Diabetes Care* 1998; 21: 1217–1220.
81. Yamamoto T., Sato T., Mori T. i wsp.: Clinical efficacy of insulin-like growth factor-1 in a patient with autoantibodies to insulin receptors: a case report. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000; 49: 65–69.
82. Donohue W.L., Uchida I.: Leprechaunism: an euphemism for a rare familial disorder. *J. Pediatr.* 1954; 45: 505–519.
83. Rabson S.M., Mendenhall E.N.: Familial hypertrophy of pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes mellitus; report of 3 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1956; 26: 283–290.
84. Musso C., Cochran E., Moran S.A. i wsp.: Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 209–222.
85. Nakae J., Kato M., Murashita M., Shinohara N., Tajima T., Fujieda K.: Long-term effect of recombinant human insulin-like growth factor I on metabolic and growth control in a patient with leprechaunism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 542–549.
86. Cochran E., Young J.R., Sebring N., DePaoli A., Oral E.A., Gordon P.: Efficacy of recombinant methionyl human leptin therapy for the extreme insulin resistance of the Rabson-Mendenhall syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 1548–1554.
87. Agarwal A.K., Arioglu E., de Almeida S. i wsp.: AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nature Genet.* 2002; 31: 21–23.
88. Berardinelli W.: An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of two cases. *J. Clin. Endocr.* 1954; 14: 193–204.
89. Seip M.: Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestation: a new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr.* 1959; 48: 555–574.
90. Magre J., Delepine M., Khallouf E. i wsp.: Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nature Genet.* 2001; 28: 365–370.
91. van Maldergem L., Magre J., Khallouf T.E. i wsp.: Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J. Med. Genet.* 2002; 39: 722–733.
92. Garg A.: Acquired and inherited lipodystrophies. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1220–1234.
93. Lawrence R.D.: Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipemia, and other metabolic disturbances. *Lancet* 1946; 1: 724–731.
94. Ziegler L.H.: Lipodystrophies: report of seven cases. *Brain* 1928; 51: 145–167.
95. Kobberling J., Willms B., Kattermann R., Creutzfeldt W.: Lipodystrophy of the extremities: a dominantly inherited syndrome associated with lipoatrophic diabetes. *Humangenetik* 1975; 29: 111–120.
96. Cao H., Hegele R. A.: Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum. Molec. Genet.* 2000; 9: 109–112.
97. Barroso I., Gurnell M., Crowley V.E.F. i wsp.: Dominant negative mutations in human PPAR-gamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999; 402: 880–883.
98. Savage D.B., Tan G.D., Acerini C.L. i wsp.: Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes* 2003; 52: 910–917.
99. Owen K.R., Donohoe M., Ellard S., Hattersley A.T.: Response to treatment with rosiglitazone in familial partial lipodystrophy due to a mutation in the LMNA gene. *Diabet. Med.* 2003; 20: 823–827.