

Maciej Małecki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Znaczenie stanów granicznych w cukrzycy — diagnostyka różnicowa typów choroby

The importance and differential diagnosis of borderline types of diabetes

Wstęp

Cukrzyca jest zróżnicowaną grupą schorzeń metabolicznych, która charakteryzuje się wysokim stężeniem glukozy we krwi. Nierozpoznana lub źle kontrolowana metabolicznie prowadzi do powstania przewlekłych powikłań, z których najbardziej dramatyczne klinicznie to utrata wzroku, niewydolność nerek, udar mózgu, zawał serca, amputacja kończyn. Ponadto cukrzyca wiąże się ze skróceniem przewidywanego okresu przeżycia. Szacuje się, że liczba chorych na świecie może w niedługim czasie osiągnąć 200 mln ludzi. W 1997 roku ogłoszono nowy, etiologiczny podział cukrzycy, który wyróżnia dwie podstawowe postaci tej choroby: typ 1 i typ 2 [1]. Typ 1, zwany dawniej cukrzycą insulinozależną, powstaje w wyniku autoimmunologicznej destrukcji komórek β produkujących insulinę w trzustce. Stanowi on około 5–10% wszystkich przypadków choroby. Wiek rozpoznania przypada na dzieciństwo lub okres adolescencji. Cukrzyca typu 1 charakteryzuje się objawami klinicznymi bezwzględnego niedoboru insuliny, dynamika objawów jest najczęściej duża. Przy rozpoznaniu polidypsja, poliuria, utrata masy ciała są z reguły nasilone, a skłonność do ketozy wyraźnie zaznaczona. Chorobie prawie zawsze towarzyszy obecność wskaźników immunologicznych, a nosiciele niektórych antygenów HLA zapadają na nią częściej niż reszta

populacji [1, 2]. Typ 2, określane terminem cukrzyca insulinozależnej, jest bardziej powszechną formą choroby odpowiadającą za około 90% wszystkich przypadków w uprzemysłowionych regionach świata. Charakteryzuje się on zarówno upośledzeniem wydzielania insuliny, jak i jej obwodowego działania [1, 3]. Ten typ cukrzycy rozwija się z reguły w wieku średnim lub starszym, towarzyszy mu prawie zawsze otyłość, objawy kliniczne cechują się małą dynamiką, a choroba przez wiele lat może pozostać nierozpoznana. Najczęściej nie występuje skłonność do kwasicy. Wskaźniki immunologiczne nie pojawiają się i nie stwierdza się związku choroby z układem HLA. Wiele znanych od dawna obserwacji naukowych (występowanie w rodzinach, duża zgodność zachorowania u bliźniaków jednojajowych, wysoka zachorowalność w niektórych grupach etnicznych) wskazuje, że predyspozycja genetyczna odgrywa ważną rolę w rozwoju cukrzycy typu 1 i typu 2 [2–5]. W większości przypadków w praktyce klinicznej zróżnicowanie tych dwóch głównych form cukrzycy nie budzi wątpliwości. Niemniej jednak coraz częściej postawienie prawidłowej diagnozy sprawia trudności. Wiąże się to zarówno z obserwowanymi tendencjami o charakterze epidemiologicznym, takimi jak narastanie zachorowalności na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży, jak i coraz powszechniejszą świadomością zróżnicowania czynników etiologicznych leżących u podłoża poszczególnych form choroby. Poniżej omówiono te z form cukrzycy, które sprawiają szczególne problemy diagnostyczne.

Utajona autoimmunologiczna cukrzyca dorosłych

Jak wspomniano powyżej u podłoża etiologicznego cukrzycy typu 1 leży autoimmunologicz-

Adres do korespondencji: Dr med. Maciej 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,
malecki_malecki@yahoo.com

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 3, 199–205

Copyright © 2003 Via Medica

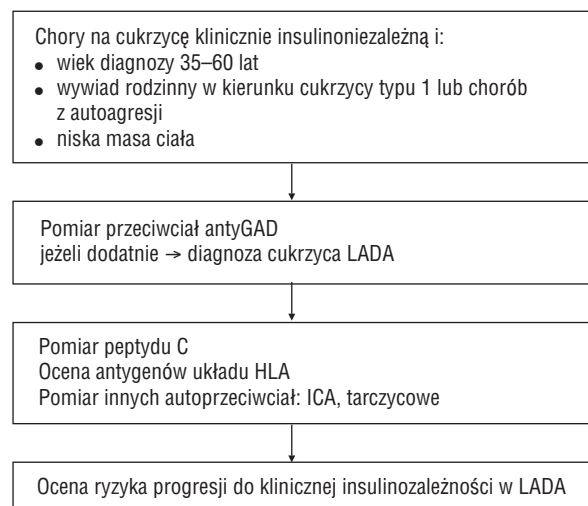
Nadesłano: 14.01.03 Przyjęto do druku: 10.03.03

na destrukcja komórek β wysp trzustkowych, które wydzielają insulinę. Ten przewlekły proces niszczenia wiąże się zarówno z czynnikami odporności humoralnej, jak i komórkowej, można go wykryć miesiące, a nawet lata przed początkiem klinicznie jawnej choroby [6]. Przez cały ten przedkliniczny okres zmiany metaboliczne, w tym upośledzona tolerancja glukozy oraz zmniejszona sekrecja insuliny, następują w różnym tempie i w końcu prowadzą do wystąpienia pełnego obrazu klinicznego cukrzycy. Część przypadków cukrzycy, w których występują laboratoryjne cechy ataku immunologicznego skierowanego przeciw komórkom β , klinicznie przypomina cukrzycę typu 2 z charakterystycznym względnie niedoborem insuliny. Rozpoznanie cukrzycy u takich chorych z reguły następuje w okresie dorosłości. Niemniej jednak z etiologicznego punktu widzenia osoby te nie różnią się od chorych na cukrzycę typu 1. Grupa opisywanych pacjentów charakteryzuje się także częstszą obecnością niektórych antygenów HLA, występowaniem typowych autoprzeciwciał, niskim stężeniem insuliny. Ponadto, pozorna insulinoniezależność szybko postępuje do charakterystycznej dla cukrzycy typu 1 pełnej klinicznej insulinozależności. Pacjentów tych zwykle określa się jako chorujących na utajoną autoimmunologiczną cukrzycę dorosłych (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) [7]. Kwestia odrębnej dynamiki tego procesu nie jest jasna. Zakłada się, że przyczyną może być mniej nasilona predyspozycja do cukrzycy typu 1, możliwy wpływ genów ochronnych w stosunku do destrukcji komórek β oraz częściowa regeneracja tych komórek. Możliwe jest także wywołanie tolerancji immunologicznej po rozpoczęciu procesu destrukcji albo jakościowa lub ilościowa redukcja ekspozycji na czynniki uszkodzające komórki β [8–11]. Prawdopodobnie współistnieją tu procesy uszkodzenia i regeneracji komórek wydzielających insulinę, a dominacja tego pierwszego zjawiska rozwija się stopniowo. Chorzy na LADA wymagają szczególnej uwagi, ponieważ tempo destrukcji komórek β może zależeć od zastosowanego leczenia. W tym aspekcie należy uczynić wszystko, aby zachować resztkowe wydzielanie insuliny. Większość uczonych i klinicystów uważa, że tego rodzaju postępowaniem jest wdrożenie insulinoterapii od momentu zdiagnozowania cukrzycy, jako etiologicznie związanej z procesem autoimmunologicznym [12]. Jak widać, problem właściwie postawionej diagnozy jest kluczowy w podjęciu prawidłowego działania terapeutycznego. Cechy kliniczne, jakimi charakteryzuje się pacjent, u którego powinno się podejrzewać LADA, to wiek diagnozy

35–60 lat, dodatni wywiad w kierunku cukrzycy typu 1 lub chorób z autoagresji, szczupła sylwetka. U takich osób należy najpierw oznaczyć stężenie przeciwciał antyGAD. Są one najbardziej swoiste dla LADA ze wszystkich autoprzeciwciał i wykazanie ich obecności u pacjenta o opisanej charakterystyce jest w zasadzie równoznaczne z postawieniem wspomnianej diagnozy [7]. Inne oznaczenia laboratoryjne, takie jak: pomiar stężenia peptydu C, ocena układu HLA, określenie innych autoprzeciwciał (ICA lub też przeciwciała tarczycowe), wydają się mieć jedynie pomocnicze znaczenie [7] (ryc. 1).

Formy monogenowe cukrzycy

W cukrzycy typu 2 można wyodrębnić dwie podstawowe grupy: formy monogenowe i formy złożone. Te pierwsze stanowią mniejszość — około 5% wszystkich przypadków. Są one z reguły konsekwencją rzadkich mutacji w pojedynczych genach, które znacząco zmieniają strukturę i funkcję białka lub tRNA. Formy monogenowe zazwyczaj charakteryzują się wysoką penetracją fenotypową, wczesnym wiekiem zachorowania, wyraźnym początkiem i dość ciężkim obrazem klinicznym oraz najczęściej (poza mutacjami receptora insulinowego) występowaniem znacznego upośledzenia wydzielania insuliny. Ta właśnie charakterystyka kliniczna powoduje, że często formy te sprawiają trudności w diagnostyce różnicowej z cukrzycą typu 1. Podłoże genetyczne, które ma decydujące znaczenie w powstawaniu tych form cukrzycy, jest zróżnicowane. Poniżej przedstawiono charakterystykę najważniejszych form monogenowych cukrzycy typu 2.



Rycina 1. Schemat diagnostyczny cukrzycy LADA

Autosomalna dominująca cukrzyca typu 2 (cukrzyca MODY)

Schorzenie autosomalnie dominujące występuje w kilku kolejnych generacjach, charakteryzuje się jednakową częstością zachorowań u obu płci i jest przekazywane zarówno przez kobiety, jak i przez mężczyzn (włączając w to dziedziczenie ojciec-syn). Do chorób autosomalnie dominujących, oprócz wielu innych, zalicza się hipercholesterolemię rodzinną, zespół Marfana, *neurofibromatosis* i polipowatość gruczołakowatą jelita grubego [13]. W latach 60. i 70. Fajans i Tattersal zauważyli, że w niektórych rodzinach cukrzyca o łagodnym klinicznie przebiegu (nie rozróżniano wtedy jeszcze cukrzycy insulinozależnej i insulinoniezależnej) dziedziczy się autosomalnie dominująco [14]. W 1975 roku opisali oni bardzo dużą rodzinę R-W pochodzenia niemieckiego z amerykańskiego stanu Michigan, w której cukrzyca o wczesnym początku dziedziczyła się w taki właśnie sposób [15]. W późniejszych latach opisano, zgromadzono i scharakteryzowano więcej przypadków podobnych rodzin, co znacznie przyspieszyło badania genetyczne nad tym rodzajem cukrzycy. Cukrzyca ta łączy się z defektem komórki β , a jej formy o wczesnym początku znane są w literaturze jako *Maturity-Onset Diabetes of the Young* (MODY). Dotychczas udowodniono związek mutacji w sześciu różnych przedstawionych poniżej genach z powstawaniem autosomalnej dominującej cukrzycy typu 2.

Hepatocytowy czynnik jądrowy 4 α (*hepatocyte nuclear factor-4 α*) — MODY 1. Na początku lat 90. opisano sprzężenie między regionem na chromosomie 20q i autosomalną dominującą cukrzycą typu 2 o wczesnym początku we wspomnianej już rodzinie R-W [16]. Przez kolejnych kilka lat nie udało się jednak zidentyfikować genu, co wiązało się ze znaczną długością regionu chromosomalnego, gdzie mógł się on potencjalnie znajdować (region krytyczny) [17]. Stało się to możliwe dopiero po identyfikacji genu HNF-1 α na chromosomie 12q jako związanego z podtypem MODY 3 [18]. Zlokalizowany w regionie krytycznym na chromosomie 20q, zbliżony strukturalnie i funkcjonalnie gen HNF-4 α stał się oczywistym kandydatem. Okazało się wówczas, że chorzy na cukrzycę typu 2 w rodzinie R-W są nosicielami nonsensownej mutacji Q268X w tym genie [19]. Czynnik HNF-4 α jest czynnikiem transkrypcyjnym występującym w trzustce, wątrobie, nerkach i jelicie [20]. Dotychczas opisano jedynie kilka rodzin MODY 1 [9, 21, 22]. Podtyp ten ujawnia się klinicznie zazwyczaj u osób w wieku dojrzewania lub nieco później, hiperglikemia zaś ma charakter postępujący. Mechanizm powstawania hip-

insulinemii w wyniku mutacji w HNF-4 α i w innych hepatocytowych czynnikach jądrowych nie jest do końca wyjaśniony. Najprawdopodobniej przyczyną jest zmniejszona ekspresja innych genów, w tym insuliny [23]. Mechanizm ten jednak prawdopodobnie nie jest jedyny, ponieważ nie wyjaśnia postępującego upośledzenia wydzielania insuliny. Nieprawidłowy rozwój embrionalny komórek β i ich stopniowa utrata w trakcie życia osobniczego jest prawdopodobnym dodatkowym mechanizmem ich działania. Jak wspomniano, ekspresja HNF-4 α , a także innych pokrewnych czynników, nie jest ograniczona do komórek β wysp trzustkowych. Stąd też wiele wysiłku poświęcono poszukiwaniu fenotypowych konsekwencji tych mutacji innych niż cukrzyca. W odniesieniu do HNF-4 α stwierdzono nieprawidłowości w profilu lipidowym, co bierze się z nieprawidłowej funkcji tego białka w wątrobie [22].

Hepatocytowy czynnik jądrowy 1 α (*hepatocyte nuclear factor-1 α*) — MODY 3. Jest to najczęstsza, stanowiąca kilkadziesiąt procent, forma MODY [24]. Czynnik HNF-1 α jest czynnikiem transkrypcyjnym ulegającym ekspresji w trzustce, wątrobie i nerkach. Obraz kliniczny nie różni się od formy MODY 1 [18]. Poza trzustkową patologią związaną z mutacjami w tym genie jest tubulopatia nerkowa charakteryzująca się obniżonym progiem nerkowym dla glukozy [25].

Hepatocytowy czynnik jądrowy (*hepatocyte nuclear factor*) — MODY 5. Bezpośrednio po identyfikacji HNF-1 α i HNF-4 α , jako predysponujących do autosomalnej dominującej cukrzycy typu 2, geny pokrewne biologicznie stały się obiektem badań genetycznych. Jednym z nich był HNF-1 β . Okazał się on odpowiedzialny za stosunkowo rzadki (kilka procent) podtyp MODY [26]. Klinicznie cukrzyca ta nie odbiega od MODY 1 i MODY 3. W części przypadków występuje białkomocz poprzedzający wystąpienie cukrzycy lub też pojawiający się wcześniej po jej rozpoznaniu. Zauważono także występowanie wad rozwojowych nerek oraz układu moczopłciowego w rodzinach z mutacjami w HNF-1 β [27].

Czynnik promotora insuliny 1 (*insulin promoter factor 1*) — MODY 4. W 1997 roku opisano przypadek agenezji trzustki, który wystąpił u homozygotycznego nosiciela mutacji Pro63delC w czynniku transkrypcyjnym IPF1 [28]. Czynnik IPF 1 to gen ulegający ekspresji w trzustce i w proksymalnej części jelita cienkiego, odpowiadający za rozwój embrionalny trzustki oraz ekspresję genu insuliny [29]. Zauważono, że w spokrewnionych rodzinach matka i ojca dziecka z agenezją występuje cukrzyca typu 2. Przeanalizowano segregację mutacji i okazało się, że istnieje ścisły związek między

jej heterozygotycznym nosicielstwem a zachorowaniem na cukrzycę typu 2. Pozwoliło to na identyfikację IPF1 jako genu odpowiedzialnego za podtyp MODY 4 autosomalnej dominującej cukrzycy typu 2 [30]. Należy jednak zaznaczyć, że cukrzyca związana z tym czynnikiem transkrypcyjnym nie mieści się w wąsko rozumianej definicji MODY. Jej początek ma miejsce najczęściej w 4.–6. dekadzie życia, często dotyczy osób otyłych, a stężenia insuliny nie odbiegają istotnie od wartości notowanych w ogólnej populacji [30]. Hipoinsulinemia ma więc raczej charakter względny, a zaburzenia tolerancji glukozy ujawniają się przy pewnym stopniu insulinooporności. Całość obrazu odpowiada więc raczej cukrzycy typu 2 o złożonej, wielogenowej etiologii.

BETA 2/Neurod 1. BETA 2 jest czynnikiem transkrypcyjnym należącym do rodziny białek HLH (*helix-lopp-helix proteins*), ulegającym swoistej ekspresji w części endokrynej trzustki i wpływającym na rozwój embrionalny komórek β oraz regulującym transkrypcję genu insuliny [31]. W obu tych procesach BETA 2 współdziała z IPF 1 [32]. W badaniu przeprowadzonym w *Joslin Diabetes Center* w Bostonie udało się zidentyfikować dwie rodziny, w których cukrzyca MODY segregowała się z mutacjami w BETA 2 [33]. Cukrzyca występująca u jednej z rodzin (mutacja H206finsC) przypominała podtyp MODY 3, z wczesnym początkiem zachorowania i głęboką hipoinsulinemią. W drugiej rodzinie (mutacja Arg111Leu) rozwijała się u nosicieli w 4. 5. i 6. dekadzie życia, byli oni otyli oraz charakteryzowali się mniejszym stopniem upośledzenia funkcji komórek β . Rodziny te są dobrym przykładem allelicznej heterogenności w autosomalnie dominującej cukrzycy typu 2. Pokazują one bowiem, że obraz kliniczny tej cukrzycy spowodowanej mutacjami w tym samym genie może zależeć od charakteru i lokalizacji mutacji.

Glukokinaza — MODY 2. Glukokinaza jest chronologicznie pierwszym ze zidentyfikowanych genów i białek związanych z podłożem genetycznym cukrzycy MODY [34]. W odróżnieniu od pozostałych genów MODY nie jest to czynnik transkrypcyjny, ale podstawowy enzym regulatorowy obecny w komórkach β wysp trzustkowych [35]. Mutacje zidentyfikowane w genie glukokinazy, który znajduje się na chromosomie 7p, są odpowiedzialne za stosunkowo łagodną klinicznie postać cukrzycy [34, 36, 37]. Zaburzenia metabolizmu glukozy występują zaraz po urodzeniu, jednak w dalszych dekadach życia osobniczego nie ulegają one z reguły znaczącemu pogłębieniu i przebiegają pod postacią umiarkowanej hiperglikemii, głównie na czczo. Opisywana częstość mutacji w obrębie tego genu w rodzinach typu MODY

różni się w poszczególnych populacjach — zależy między innymi od sposobu rekrutacji badanej grupy. W rodzinach francuskich badanych przez Froguela i wsp., w których często występowała cukrzyca o łagodnym klinicznie przebiegu, odsetek ten wynosił prawie 50% [34, 37].

Podsumowując powyżej opisane zagadnienie cukrzycy typu MODY, należy zwrócić uwagę na kilka cech klinicznych, wspólnych dla wszystkich podtypów, które bywają pomocne w diagnostyce różnicowej z cukrzycą typu 1. Cukrzyca MODY występuje typowo w kilku generacjach, nie pojawiają się w niej autooprzeciwiactwa, peptyd C jest wykrywalny nawet kilka lat po rozpoznaniu, czasami towarzyszą jej inne pozatrzustkowe objawy kliniczne. W cukrzycy typu 1 wywiad wielopokoleniowy jest rzadkością, prawie zawsze obecne są autooprzeciwiactwa, po kilku latach choroby peptyd C jest nieoznaczalny, a chorobie mogą towarzyszyć inne zespoły kliniczne związane z autoagresją. Prawidłowo postawiona diagnoza cukrzycy typu MODY pozwala na wdrożenie w początkowej fazie terapii leków doustnych, przede wszystkim z grupy pochodnych sulfonilomocznika, które zwykle odznaczają się dużą skutecznością w przypadku cukrzycy MODY [38].

Cukrzyca typu 2 dziedziczona po matce — mutacje mitochondrialne

Kolejną formą cukrzycy typu 2 zdefiniowaną na poziomie molekularnym jest postać dziedziczona po matce. Wiąże się ona z różnicami w sekwencji w mitochondrialnym DNA [39]. Charakteryzuje ją możliwość wczesnej diagnozy, zwykle u osób w 3.–5. dekadzie życia, i zmniejszenie wydzielania insuliny. Tej formie cukrzycy często towarzyszą upośledzenie słuchu lub głuchota (*MIDD, maternally inherited diabetes with deafness*) [40, 41]. Opisano liczne mutacje w mitochondrialnym DNA, które wiązały się z fenotypem cukrzycowym. Najczęstszą z nich jest substytucja A3243G w mitochondrialnym genie tRNA leucyny [41]. Mechanizm wpływu mutacji mitochondrialnych na homeostazę glukozy nie jest do końca poznany. Zapewne upośledzają one glukosensoryczną funkcję komórek β lub ich zdolność do produkcji insuliny. Wczesna nieskuteczność pochodnych sulfonilomocznika i często obserwowany u pacjentów z MIDD obraz kliniczny zbliżony do cukrzycy typu 1 sugerują redukcję masy komórek β u tych pacjentów. Dodatkowe zaburzenia kliniczne, które mogą towarzyszyć defektowi mitochondrialnego DNA, dotyczą różnych organów i układów: serca (nieprawidłowości w zapisie EKG), nerek (białkomocz), narządu ruchu (dystrofie mięśniowe) oraz parametrów bio-

chemicznych (podniesione stężenie mleczanów i stosunku mleczanów do pirogronianów) [41]. Cukrzyca związana z mutacjami mitochondrialnymi występuje rzadko i odpowiada za około 1% wszystkich przypadków choroby.

Mutacje receptora insulinowego

Mimo że insulinooporność odgrywa bardzo istotną rolę w patogenezie cukrzycy typu 2, jej molekularne podłoże jest stosunkowo słabo poznane. Mutacje w genie receptora insulinowego są zjawiskiem rzadkim i w większości przypadków tej choroby nie występują. Opisano do tej pory kilkadziesiąt przypadków cukrzycy z leżącą u jej podłoża bardzo nasiloną insulinoopornością, związaną z mutacjami jednego lub obu alleli receptora insulinowego. Mechanizmy patofizjologiczne tych mutacji można podzielić na kilka grup: patologię proreceptora, upośledzenie transportu dojrzałego receptora na powierzchnię komórek, upośledzenie łączenia z insuliną, obniżenie aktywności kinazy tyrozynowej. Klinicznie, obok upośledzenia metabolizmu glukozy, z insulinoopornością występują zmiany skórne typu *acanthosis nigricans* i hiperandrogenizm [42, 43].

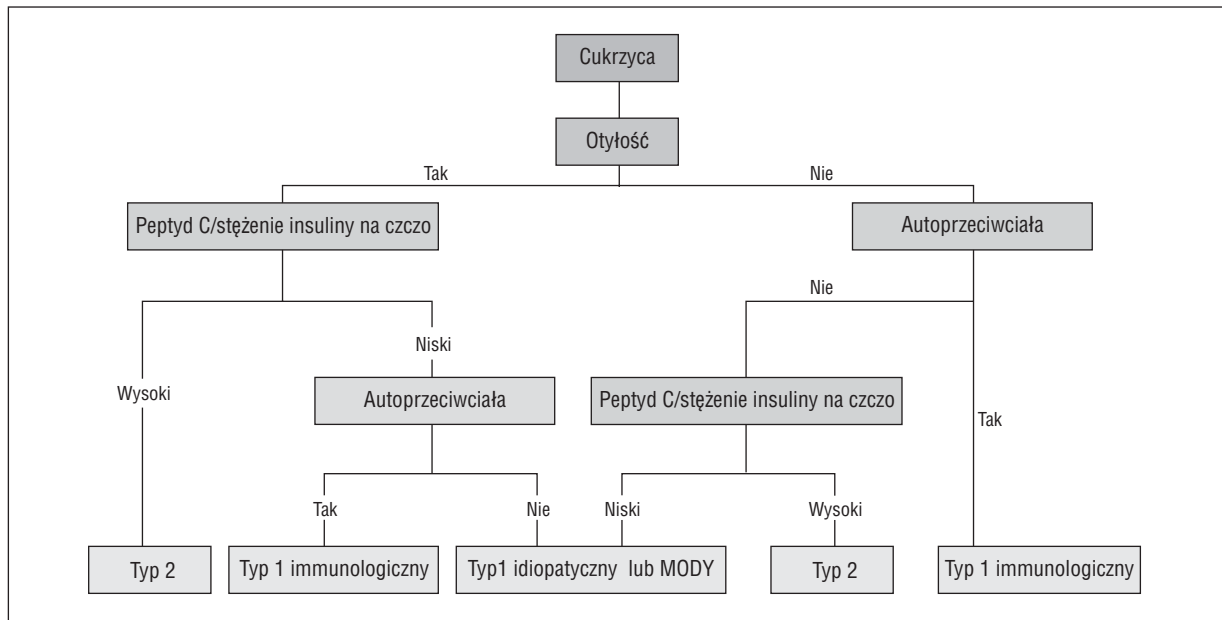
Formy wielogenowe cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży

Postacie złożone powstają wskutek działania różnych czynników. Przede wszystkim w wyniku interakcji środowiska i podłoża genetycznego, ale także wzajemnego oddziaływania różnych genów. Do złożonych postaci cukrzycy typu 2 predysponują stosunkowo częste polimorfizmy związane z różnicami sekwencji w egzonach, tworzącymi warianty aminokwasowe, lub w intronach, wpływającymi na ekspresję genów. Allele tych polimorfizmów występują zarówno u ludzi bez zaburzeń metabolizmu glukozy, jak i u chorych na cukrzycę typu 2. Ich nosicielstwo wiąże się raczej z umiarkowanym niż z bardzo wysokim ryzykiem zachorowania. Początek choroby nie charakteryzuje się dynamiką typową dla cukrzycy typu 1 lub cukrzycy MODY, związanej z czynnikami transkrypcyjnymi. Do niedawna uważano, że zdiagnozowanie form wielogenowych następuje prawie zawsze u osób dorosłych, w drugiej połowie życia. Pogląd ten ulega w ostatnich latach zdecydowanej zmianie [44]. Coraz więcej jest doniesień na temat narastającej epidemii cukrzycy typu 2 w różnych grupach etnicznych, przede wszystkim wśród mniejszości żyjących w Stanach Zjednoczonych. Liczby dotyczące chorobowości i zachorowalności różnią się w zależności od wieku i populacji, ale ocenia się, że złożone formy cukrzycy typu 2 stanowią 8–45% przy-

padków świeżo rozpoznanej cukrzycy w dużych amerykańskich ośrodkach pediatrycznych. Uważa się jednak, że nawet te liczby mogą być niedoszacowane. Młodzi chorzy na cukrzycę typu 2 są z reguły otyli, a wywiadzie stwierdza się występowanie cukrzycy typu 2 w rodzinie [44]. Mimo że zjawisko dotyczy przede wszystkim mniejszości rasowych w Stanach Zjednoczonych, to epidemia w coraz większym stopniu przybiera charakter światowy. Badania genetyczne nie mają większego znaczenia w rozpoznaniu tych form cukrzycy, przede wszystkim dlatego, że — jak wspomniano — allele obciążone ryzykiem występują także w populacji osób zdrowych. Należy jednak zaznaczyć, że zidentyfikowano do tej pory dwa geny, których różnice sekwencji predysponują do wystąpienia złożonych form cukrzycy typu 2: *calpain 10* oraz *PPAR γ* [45, 46]. Warto podkreślić kilka cech, które bywają pomocne w odróżnieniu złożonej formy cukrzycy typu 2 od MODY. Należy do nich wspomniane powyżej występowanie otyłości, bardzo rzadkiej w MODY. Ponadto w cukrzycy typu 2 wywiad rodzinny dotyczy często obojga rodziców, a nie jednego, jak w postaciach autosomalnie dominujących. Pomocny jest pomiar stężenia peptydu C, które jest niskie w MODY, a najczęściej wysokie w złożonej postaci cukrzycy typu 2. Bez znaczenia jest natomiast oznaczenie autoprzeciwciał, zwykle nieobecnych w obu typach choroby [44] (ryc. 2, tab. 1, 2).

Diagnostyka różnicowa typów cukrzycy a praktyka kliniczna

W ostatniej dekadzie nastąpił olbrzymi postęp w poznaniu etiologii poszczególnych form cukrzycy. Mimo to prawidłowe rozpoznanie typu choroby w przypadku form granicznych, takich jak: LADA, MODY czy cukrzyca typu 2 u dzieci i osób młodych, bywa trudne. Właściwa diagnoza może wpłynąć na sposób leczenia. W przypadku LADA do terapii należy wprowadzić insulinę, natomiast w przypadku MODY bardzo efektywne są pochodne sulfonilomocznika [38]. Ich skuteczność w formach związanych z czynnikami transkrypcyjnymi trwa kilka, kilkanaście lat, zaś u nosicieli mutacji w glukokinazie może trwać całe życie [24, 37, 38]. W złożonych formach cukrzycy typu 2 szczególny nacisk należy położyć na redukcję masy ciała, zmianę diety i stylu życia [44]. Także tu leki doustne, a zwłaszcza pochodne biguanidów, mają do odegrania dużą rolę. Postawienie prawidłowej diagnozy ma również znaczenie prognostyczne w rodzinie. W cukrzycy typu MODY ryzyko zachorowania w kolejnym pokoleniu wynosi 50%, w cukrzycy typu 2 — około 20%, zaś w cukrzycy typu 1 nie przekracza kilku procent



Rycina 2. Diagnostyka różnicowa stanów granicznych w cukrzycy

Tabela 1. Diagnostyka różnicowa cukrzycy typu 2 i MODY

	MODY	Typ 2
Klinicznie nieinsulinozależna	+	+
Rodzice chorzy na cukrzycę	1	1–2
Otyłość	±	+++
Obecność autoantyciał	-	-
Rasa kaukaska/inne	+++ / ++	++ / +++
Diagnostyka genetyczna	+	-

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa cukrzycy typu 1 i MODY

	MODY	Typ 1
Dwie generacje	96%	1–4%
Trzy generacje	74%	2%
Nieobecność autoantyciał	98%	5%
Peptyd C po 3 latach choroby	++++	-
Rasa kaukaska/inne	+	+
Towarzyszące cechy fenotypowe	+	-
Choroby z autoagresji	-	+

[2, 5, 24]. Trzeba także zwrócić uwagę na konieczność profilaktyki wśród krewnych chorego. Jak dotąd nie można zapobiegać wystąpieniu cukrzycy typu 1, a także typu MODY, ale w wypadku cukrzycy typu 2 takie możliwości są duże. Zachowanie właściwej diety, szczupłej sylwetki, ćwiczenia fizyczne pozwalają przesunąć w czasie lub całkowicie zapobiec wystą-

pieniu choroby [44]. Podsumowując, należy podkreślić, że prawidłowe różnicowanie form granicznych w cukrzycy ma coraz większe znaczenie kliniczne i trzeba mieć nadzieję, że z roku na rok środowisko medyczne będzie potrafiło coraz lepiej radzić sobie z tym wyzwaniem.

PIŚMIENNICTWO

1. Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva 1999.
2. Atkinson M.A., Eisenbarth G.S.: Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221–229.
3. Kahn C.R.: Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1066–1082.
4. Newman B., Selby J.V., King M.C., Slemenda C., Fabsitz R., Friedman G.D.: Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 1987; 30: 763–768.
5. Warram J.H., Rich S.S., Krolewski A.: Epidemiology and genetics of diabetes mellitus. W: Kahn C.R., Weir G.C. red. Joslin's diabetes mellitus. wyd. 13. Lea & Febiger, Malvern, Pennsylvania, PE, USA 1994.
6. Knip M.: Natural course of preclinical type 1 diabetes. *Horm. Res.* 2002; 57 (supl. 1): 6–11.
7. Pozzilli P., Di Mario U.: Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001; 24: 1460–1467.
8. Horton V., Stratton I., Bottazzo G.F. i wsp.: Genetic heterogeneity of autoimmune diabetes: age of pre-sentation in adults is influenced by HLA DRB1 and DQB1 genotypes (UKPDS 43): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabetologia* 1999; 42: 608–616.
9. Akerblom H.K., Knip M.: Putative environmental factors in type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Rev.* 1999; 14: 31–67.

10. Shimada A., Imazu Y., Morinaga S., Funae O., Kasuga A., Atsumi Y.: T-cell insulinitis found in anti-GAD651 diabetes with residual function: a case report. *Diabetes Care* 1999; 22: 615–617.
11. Seissler J., Schott M., Steinbrenner R., Peterson P., Scherbaum W.A.: Autoantibodies to adrenal cytochrome P450 antigens in iso-lated Addison's disease autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1999; 107: 208–213.
12. Kobayashi T., Nakanishi K., Murase T., Kosaka K.: Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive β -cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 622–626.
13. Mange E.J., Mange A.P.: Human Pedigrees. W: Basic Human Genetics. Sinauer Associates Inc., wyd. 2. Sunderland, MA, USA 1999; rozdz. 5.
14. Tattersall R.: Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diab. Med.* 1998; 15: 11–14.
15. Tattersall R.B., Fajans S.S.: A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type of diabetes in young people. *Diabetes* 1975; 24: 44–53.
16. Bell G.I., Xiang K.S., Newman M.V. i wsp.: Gene for non-insulin-dependent diabetes mellitus (maturity-onset diabetes of the young subtype) is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20q. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1991; 88: 1484–1488.
17. Stoffel M., Le Beau M.M., Espinosa R. 3rd i wsp.: A yeast artificial chromosome-based map of the region of chromosome 20 containing the diabetes-susceptibility gene, MODY1, and a myeloid leukemia related gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 3937–3941.
18. Yamagata K., Oda N., Kaisaki P.J. i wsp.: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996; 384: 455–458.
19. Yamagata K., Furuta H., Oda N. i wsp.: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 α gene in the maturity-onset diabetes of the young (MODY 1). *Nature* 1996; 384: 458–460.
20. Sladek M.F.: Hepatocyte nuclear factor 4 (HNF4). W: Liver gene expression. Tronche F., Yaniv M. red. R.G. Landes Company, Austin 1994; 11.
21. Malecki M.T., Yang Y., Antonellis A., Curtis S., Warram J.H., Krolewski A.S.: Identification of new mutations in the hepatocyte nuclear factor (HNF)-4 α gene in families with early onset type 2 diabetes mellitus. *Diab. Med.* 1999; 16: 193–200.
22. Shih D.Q., Dansky H.M., Fleisher M., Assmann G., Fajans S.S., Stoffel M.: Genotype/phenotype relationships in HNF-4 α /MODY 1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. *Diabetes* 2000; 49: 832–837.
23. Wang H., Antinozzi P.A., Hagenfeldt K.A., Maechler P., Wollheim C.B.: Molecular targets of a human HNF-1 α mutation responsible for pancreatic beta-cell dysfunction. *EMBO J.* 2000; 19: 4257–4264.
24. Hattersley A.T.: Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet. Med.* 1998; 15: 15–24.
25. Menzel R., Kaisaki P.J., Rjasanowski I., Heinke P., Kerner W., Menzel S.: A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 α (HNF-1 α) gene. *Diabet. Med.* 1998; 15: 816–820.
26. Horikawa Y., Iwasaki N., Hara M. i wsp.: Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 β gene (TCF2) associated with MODY. *Nat. Genet.* 1997; 17: 384–385.
27. Lindner T.H., Njolstad P.R., Horikawa Y., Bostad L., Bell G.I., Sovik O.: 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-1 β . *Hum. Mol. Genet.* 1999; 8: 2001–2008.
28. Stoffers D.A., Zinkin N.T., Stanojevic V., Clarke W.L., Habener J.F.: Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat. Genet.* 1997; 15: 106–110.
29. Jonsson J., Carlsson L., Edlund T., Edlund H.: Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice. *Nature* 1994; 371: 606–609.
30. Stoffers D.A., Ferrer J., Clarke W.L., Habener J.F.: Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY 4) linked to IPF1. *Nat. Genet.* 1997; 17: 138–139.
31. Naya F.J., Stellrecht C.M., Tsai M.J.: Tissue-specific regulation of the insulin gene by a novel basic helix-loop-helix transcription factor. *Genes. Dev.* 1995; 9: 1009–1019.
32. Habener J.F., Stoffers D.A.: A newly discovered role of transcription factors involved in pancreas development and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Proc. Ass. Am. Physic.* 1998; 110: 12–21.
33. Malecki M.T., Jhala U.S., Antonellis A. i wsp.: Mutations in the BETA 2/NEUROD1 gene are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genet.* 1999; 23: 323–328.
34. 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.
35. Bell G.I., Pilkis S.J., Weber I.T., Polonsky K.S.: Glucokinase mutations, insulin secretion, and diabetes mellitus. *Annu. Rev. Physiol.* 1996; 58: 171.
36. Byrne M.M., Sturis J., Clement K. i wsp.: Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 1120–1130.
37. Froguel P., Zouali H., Vionnet N. i wsp.: Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 697–702.
38. Pearson E.R., Liddell W.G., Shepherd M., Corral R.J., Hattersley A.T. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1 α gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet. Med.* 2000; 17: 543–545.
39. 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. *Nat. Genet.* 1992; 1: 11–15.
40. Van den Ouweland J.M., Lemkes H.H., Ruitenbeek W. i wsp.: Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat. Genet.* 1992; 1: 368–371.
41. Maassen J.A., Kadowaki T.: Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia* 1996; 39: 375–382.
42. White M.F., Kahn C.R.: Molecular aspects of insulin action. W: Kahn C.R., Weir G.C. red. Joslin's diabetes mellitus. Lea & Febiger, wyd. 13. Malvern, Pennsylvania, PE, USA 1994; 8.
43. Kishimoto M., Hashiramoto M., Yonezawa K., Shii K., Kazumi T., Kasuga M.: Substitution of glutamine for arginine 1131. A newly identified mutation in the catalytic loop of the tyrosine kinase domain of the human insulin receptor. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 11 349–11 355.
44. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Pediatrics* 2000; 105: 671–680.
45. Horikawa Y., Oda N., Cox N.J. i wsp.: Genetic variation in the calpain 10 gene (CAPN10) is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genet.* 2000; 26: 163–175.
46. Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M. i wsp.: The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2000; 26: 76–80.