

## Cukrzyca typu mody – obserwacje diabetologiczne

## Maturity Onset Diabetes of the Young in Diabetology Practice

Aleksandra Nowak-Oczkowska, Katarzyna Robak-Kontna, Joanna Wyrębska-Ruge, Olgierd Pilecki

Oddział Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii, Wojewódzki Szpital Dziecięcy w Bydgoszczy

Department of Pediatrics, Endocrinology and Diabetology, Voivodship Children's Hospital, Bydgoszcz

### Słowa kluczowe

cukrzyca monogenowa, GCK-MODY, HNF1 $\alpha$ -MODY, wiek rozwojowy

### Key words

monogenic diabetes, Glucokinase-Maturity Onset Diabetes of the Young, HNF1 $\alpha$ -Maturity Onset Diabetes of the Young, developmental age

### Streszczenie

Cukrzyca typu MODY (*maturity onset diabetes of the young*) należy do grupy chorób o monogenowym, autosomalnie dominującym dziedziczeniu i objawia się jako cukrzyca o wczesnym początku (typowo przed 25 r.ż.). Najczęstszymi postaciami są: mutacja hepatocytowego czynnika jądrowego 1 $\alpha$  (HNF), zwana MODY 3, i mutacja w zakresie glukokinazy (GCK), zwana MODY 2. Pacjenci z MODY są często początkowo klasyfikowani jako cukrzyca typu 1 lub cukrzyca typu 2. Przedstawiamy trzech pacjentów z cukrzycą MODY 2 i dwu pacjentów z cukrzycą MODY 3, objętych opieką diabetologiczną w Oddziale Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego w Bydgoszczy. Obraz kliniczny, rodzinne występowanie cukrzycy, brak tła immunologicznego i łagodny przebieg choroby nasunęły podejrzenie cukrzycy monogenowej. Potwierdzenie genetycznego tła cukrzycy pozwoliło na modyfikację leczenia zarówno u diagnozowanych dzieci, jak i ich krewnych. Właściwe rozpoznanie cukrzycy MODY determinuje optymalne leczenie i rokowanie co do powikłań w przyszłości.

### Abstract

Maturity onset diabetes of the young (MODY) belongs to the group of diseases which have monogenic, autosomally dominant inheritance and manifests as a diabetes of forward onset (revealing itself before the age of 25). The most common forms are: a mutation of hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  (HNF) called MODY 3 and a mutation within glucokinase (GCK) gene called MODY 2. The patients with MODY are often initially classified as a diabetes type 1 or a diabetes type 2. We are introducing 3 patient cases of MODY 2 and 2 patient cases of MODY 3 diagnosed and treated in the Department of Paediatrics, Endocrinology and Diabetology of Provincial Children's Hospital in Bydgoszcz. Characteristic clinical picture, familial appearance of diabetes, a lack of immune background and a mild course of the disease has drawn suspicion about different type of diabetes. The evidence of genetic background of diabetes has given an opportunity to modify treatment whether for diagnosed patients or their relatives. A proper recognition of MODY determines an optimal treatment and forecast prognosis for the possible future complications.

Endokrynol. Ped. 2018.17.2.63.89-96.  
© Copyright by PTEIDD 2018

Pediatr. Endocrinol. 2018.17.2.63.89-96.  
© Copyright by PTEIDD 2018

Mianem cukrzycy określa się grupę chorób metabolicznych charakteryzujących się przewlekłą hiperglikemią, wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny [1,2].

W populacji pediatrycznej występuje głównie postać autoimmunologiczna cukrzycy typu 1. Rzadziej spotykane są inne postacie cukrzycy, takie jak cukrzyca typu 2 lub jednostki zaliczane do tzw. innych specyficznych typów cukrzycy o znanej przyczynie. Obejmują one między innymi cukrzycę monogenową (MD, *monogenic diabetes*), w tym rodzaje choroby określane akronimem MODY (*maturity onset diabetes of the young* – cukrzyca typu 2 występująca u osób młodych) [3].

Diagnostyka i rozpoznanie poszczególnych rodzajów cukrzycy nie zawsze jest zadaniem prostym. Coraz dokładniejsze metody diagnostyki immunologicznej i genetycznej oraz szersza ich dostępność mogą pomóc w poszukiwaniu przyczyn choroby wśród pacjentów z niejasnym i niejednoznacznym obrazem cukrzycy lub zaburzeń gospodarki węglowodanowej [4].

Częstość występowania cukrzycy monogenowych w Polsce określana jest od 3% do 4,1% wśród dzieci z cukrzycą. Cukrzyca typu MODY spowodowana jest mutacją w genach komórek  $\beta$  trzustki. Dotychczas opisano kilkanaście genów związanych z MODY. Najczęstszymi postaciami są cukrzycy typu MODY związane z mutacją w genie HNF1 $\alpha$  (wątrobowego czynnika transkrypcyjnego 1 alfa) – MODY 3 oraz w genie glukokinazy – MODY 2 (83% u dzieci wszystkich cukrzyc monogenowych) [5,6]. Obraz kliniczny cukrzycy powstającej w wyniku mutacji w genie glukokinazy (MODY 2) różni się od obrazu cukrzycy związanych z defektem genów czynników transkrypcyjnych (np. MODY 3) [7].

W Oddziale Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego w Bydgoszczy od początku 2016 r. rozpoznano trzy przypadki cukrzycy typu MODY 2 (GCK-MODY), a od 2011 r. dwa przypadki cukrzycy typu MODY 3 (HNF1 $\alpha$ -MODY). Badania genetyczne przeprowadzono w Zakładzie Genetyki Klinicznej Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

### Pacjentka O.B.

Pacjentka 11,5-letnia została skierowana do Oddziału z powodu stwierdzanych ambulatoryjnie od kilku miesięcy nieprawidłowych wartości glikemii na czczo, wahających się w przedziale od 100 mg/dl do 146 mg/dl. Pomiary glikemii przeprowadzono na domowym glukometrze (spełniający kryteria normy ISO 2013). Nie obserwowano przy tym objawów klinicznych cukrzycy. Ojciec pacjentki choruje na cukrzycę od 10 roku życia, początkowo otrzymywał insulinę, następnie metforminę. Wywiad rodzinny jest obciążony cukrzycą także u dziadków ze strony ojca (brak dokładnych danych o typie cukrzycy). Dziecko pochodzi z ciąży drugiej, porodu fizjologicznego, urodzone w stanie ogólnym dobrym (3300 g, 56 cm, 10 pkt Apgar). Dotychczasowy rozwój psychomotoryczny pacjentki był prawidłowy. Przy przyjęciu była w stanie ogólnym dobrym. Dziewczynka przeciętnego wzrostu, prawidłowo odżywiona, proporcjonalnie zbudowana, w początkowym okresie pokwitania. Glikemie w osoczu krwi żyłnej, oznaczane na czczo, wynosiły od 110 mg/dl do 124 mg/dl, w profilu dobowym nie przekraczały 168 mg/dl. Wskaźniki przewlekłego przecukrzenia mieściły się w normie: hemoglobina glikowana (HbA1c) 5,9% (metoda immunoinhibicyjna), fruktozamina 259,3  $\mu$ mol/l (metoda kalorymetryczna), poziomy insuliny (metoda immunochemiczna z odczytem chemiluminescencyjnym) i C-peptydu (metoda immunochemiczna z odczytem chemiluminescencyjnym) były prawidłowe (tab. I). Nie stwierdzono glukozurii. W doustnym teście tolerancji glukozy (OGTT) stwierdzono nieprawidłową tolerancję glukozy (191 mg/dl w 120 minucie po obciążeniu) (tab. II). Poziom wykładników immunologicznych typowych dla cukrzycy typu 1 był w mianie nieistotnym (tab. III). Rozpoznano stan przedcukrzycowy. Zalecono stosowanie diety z ograniczeniem węglowodanów prostych według wymienników węglowodanowych oraz systematyczną aktywność fizyczną (tab. IV). W obserwacji ambulatoryjnej, w okresie kilkunastu tygodni od wypisu ze szpitala stwierdzano glikemie na czczo w granicach 124–140 mg/dl, poposiłkowe – 156–193 mg/dl. Łagodny przebieg stwierdzanych zaburzeń oraz wywiad rodzinny skłonił do skierowania pacjentki na badanie genetyczne, które wykazało obecność heterozygotycznej mutacji genu glukokinazy, zlokalizowanej w eksonie 5 (tab. V). Rozpoznano cukrzycę typu MODY 2. Utrzymano właściwe postępowanie

**Tabela I.** Charakterystyka kliniczna pacjentów w chwili rozpoznania cukrzycy**Table I.** Clinical characteristic of the patients at the onset of the diabetes

Pacjent	Typ MODY	Płeć	Wiek	FBG	PPG	Insulina na czczo [uIU/ml]	C-peptyd na czczo [ng/ml]	HbA1c [%]	FZA [umol/l] (N: <268)	HOMA-IR
O.B.	2	K	11,5	110–124	134–168	14,4	1,84	5,9	259,3	3,9
B.H.	2	K	16,5	88–104	89–136	3,2	1,21	5,7	210,0	0,8
O.W.	2	K	9	118–132	201–215	16,1	1,98	6,5	363,3	4,6
F.G.	3	M	17	83–118	90–117	4,07	1,5	6,1	317,6	0,83
M.M.	3	K	14	111–202	273	8,8	1,85	5,9	324,0	2,41

FBG (fasting blood glucose) glikemia na czczo (mg/dl)

PPG (postprandial glucose) glikemia poposiłkowa (mg/dl)

FZA – fruktozamina

**Tabela II.** Wywiad rodzinny, stopień odżywienia oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej w chwili rozpoznania choroby**Table II.** Family history, eating disorders and carbohydrate disorders at the time of diagnosis

Pacjent	MODY	Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy	Otyłość/nadwaga	IFG	IGT (OGTT)	Cukrzyca (OGTT)
O.B.	2	(+) potwierdzona MODY u ojca	-	+	+	-
B.H.	2	(+) potwierdzona MODY u ojca	-	+	+	-
O.W.	2	(+) brak danych	otyłość	+	-	+
F.G.	3	(+) potwierdzona MODY u matki i brata	nadwaga	+	+	-
M.M.	3	(+) potwierdzona MODY u ojca	-	+	-	+

**Tabela III.** Wartości badań immunologicznych w momencie rozpoznania**Table III.** Immunologic tests at the time of diagnosis

Pacjent	Typ MODY	ICA [j.JDF] (N: 0) metoda IFP	Anty-GAD [U/ml] (N: < 10) metoda ELISA	Anty-IA2 [U/ml] (N: < 20) metoda ELISA	ZnT8 [U/ml] (N: < 15) metoda ELISA	IA/IAA [U/ml] (N: < 10) metoda ELISA
O.B.	2	0	1,28	3,28	1,6	-
B.H.	2	0	0,1	0	0	4,44
O.W.	2	0	0,48	2,03	3,24	-
F.G.	3	-	-	-	-	-
M.M.	3	0	0,57	1,83	-	0,91

**Tabela IV.** Wartości HbA1c oraz zalecenia lecznicze po rozpoznaniu cukrzycy MODY**Table IV.** HbA1c level and treatment after diagnosis

Pacjent	Typ MODY	HbA1c (%)	Leczenie
O.B.	2	6,2; 7,2; 6,4;	Dieta
B.H.	2	5,7	Dieta
O.W.	2	6,2	Wstępnie metformina, po rozpoznaniu dieta
F.G.	3	6,1; 5,2; 5,6	Dieta
M.M.	3	6,6; 6,1	Wstępnie insulina, po rozpoznaniu gliklazyd

**Tabela V.** Wyniki badań genetycznych w kierunku cukrzycy monogenowej**Table V.** Genetic tests of monogenic diabetes

Pacjent	Wynik badania genetycznego
O.B.	Wynik: p.Leu164Pro obecność heterozygotycznej mutacji c.491-T>C zlokalizowanej w eksonie 5, zamiana leucyny na prolinę w pozycji 164 łańcucha polipeptydowego glukokinazy
B.H.	Wynik: p.Glu248Lys obecność heterozygotycznej mutacji c.742-G>A zlokalizowanej w eksonie 7, zamiana kwasu glutaminowego na lizynę w pozycji 248 łańcucha polipeptydowego glukokinazy
O.W.	Wynik: p.Gly258Ser obecność heterozygotycznej mutacji c.772-G>A zlokalizowanej w eksonie 7, zamiana glicyny na serynę w pozycji 258 łańcucha polipeptydowego glukokinazy
F.G.	Wynik: p.Glu276Val obecność heterozygotycznej mutacji c.827-A>T zlokalizowanej w eksonie 5 genu wątrobowego czynnika transkrypcyjnego 1 alfa, zamiana kwasu glutaminowego na walinę w pozycji 276 łańcucha polipeptydowego HNF1A
M.M.	Wynik: G292R 25 obecność heterozygotycznej mutacji insercji nukleotydu C w genie wątrobowego czynnika transkrypcyjnego 1 alfa, zamiana glicyny na argininę w pozycji 292 łańcucha polipeptydowego HNF1A

Badania genetyczne przeprowadzono w Zakładzie Genetyki Klinicznej Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

dietetyczne. Podczas opieki w Poradni Diabetologicznej glikemia na czczo wynosiły do 126 mg/dl, poposiłkowe do 160 mg/dl. W okresach nieprzestrzegania zaleceń dietetycznych (coca-cola, chipsy, fast-foody, szczególnie w dni wolne od szkoły) stwierdzano wyższe glikemie rzędu 160–170 mg/dl, ze wzrostem poziomu HbA1c: 7,2%. Poprawę w zakresie wartości glikemii oraz hemoglobiny glikowanej obserwowano po reedukacji dietetycznej. U ojca pacjentki stwierdzono ten sam typ mutacji w genie GCK.

#### **Pacjentka B.H.**

Pacjentka 16,5-letnia została skierowana do Poradni Diabetologicznej z powodu powtarzających się nieprawidłowych glikemii na czczo w osoczu krwi żyłnej (104 mg/dl, 103 mg/dl) oraz nietolerancji glukozy (glikemia w OGTT po obciążeniu wynosiła 157 mg/dl). Zastrzeżenia budziły nieprawidłowe warunki przeprowadzenia testu – spożycie glukozy trwało około 30 minut. Stwierdzanym zaburzeniom nie towarzyszyły objawy kliniczne wskazujące na cukrzycę. U ojca dziecka (prawidłowa masa ciała) przez wiele lat utrzymywała się nieprawidłowa glikemia na czczo. W wieku 40 lat

(6 lat przed zachorowaniem córki) rozpoznano u niego cukrzycę i zastosowano metforminę. U babci ze strony ojca oraz u siostry matki (z otyłością) rozpoznana była cukrzyca typu 2 (obecnie wymagająca podaży insuliny). W Poradni Diabetologicznej ponownie wykonano doustny test tolerancji glukozy zgodnie z obowiązującymi standardami, na podstawie którego rozpoznano nieprawidłową tolerancję glikemii (159 mg/dl) (tab. II). Pacjentkę skierowano do szpitala. W trakcie pobytu w oddziale obserwowano nieprawidłową glikemię na czczo (osocze krwi żyłnej). Poziomy insuliny i C-peptydu oraz wykładników przewlekłego przecukrzenia były prawidłowe (HbA1c – 5,7%, fruktozamina – 210 umol/l), nie stwierdzono glikozurii (tab. I). Miana autoprzeciwciał związanych z cukrzycą były nieistotne (tab. III). Ze względu na stwierdzone zaburzenia gospodarki węglowodanowej u szczupłej pacjentki z obciążonym wywiadem rodzinnym wysunięto podejrzenie cukrzycy monogenowej i skierowano na badania genetyczne. U dziewczynki i jej ojca potwierdzono mutację w genie c.742G>A glukokinazy (tab. V). Zalecono wyłącznie leczenie dietetyczne z dobrym efektem (tab. IV). Obecnie pacjentka pozostaje pod opieką Poradni Diabetologicznej dla Dorosłych po ukończeniu 18 roku życia.

#### **Pacjentka O.W.**

Pacjentka 9,5-letnia, z otyłością, została skierowana do szpitala z podejrzeniem cukrzycy z powodu podwyższonej wartości glikemii na czczo, wynoszącej 132 mg/dl (wykonane w osoczu krwi żyłnej w POZ). U dziewczynki nie występowały żadne objawy kliniczne hiperglikemii. Wywiad rodzinny jest obciążony cukrzycą typu 2 u babci ze strony matki oraz cukrzycą ciążową u matki w pierwszej ciąży. W badaniach stwierdzono podwyższone wykładniki przewlekłego przecukrzenia (HbA1c 6,5%, fruktozamina 363,3 umol/l) oraz dwukrotnie w 120 minucie testu OGTT glikemie spełniające kryteria rozpoznania cukrzycy (201 mg/dl, 215 mg/dl). Glikemie na czczo były podwyższone (od 118 do 123 mg/dl). Nie stwierdzono cukromoczu ani ketonurii. Poziomy insuliny i C-peptydu były prawidłowe, wskaźnik HOMA-IR na poziomie insulinooporności (tab. I). Biorąc pod uwagę rozpoznanie cukrzycy, otyłość, obciążony wywiad rodzinny (tab. II), po uzyskaniu zgody rodziców, rozpoczęto terapię metforminą (tab. IV). Uzyskano poprawę w zakresie wartości glikemii poposiłkowych (110–123 mg/dl) oraz redukcję masy ciała (BMI w zakresie normy dla wieku

i płci). Glikemie na czczo były zmienne (od 99 do 118 mg/dl). Po uzyskaniu prawidłowych wyników badań immunologicznych pacjentkę skierowano na badania genetyczne (tab. III). Potwierdzono mutacje w genie glukokinazy i rozpoznano cukrzycę typu MODY 2 (tab. V). Po postawieniu ostatecznego rozpoznania pozostaje na diecie normokalorycznej dla wieku i płci z ograniczeniem cukrów prostych oraz produktów o wysokim indeksie glikemicznym.

---

### **Cukrzyca typu MODY 3**

#### **Pacjent EG**

Pacjent 12,5-letni, z nadwagą, został skierowany do Poradni Diabetologicznej z powodu podwyższonych poziomów glikemii na czczo: od 105 do 150 mg/dl (glukometr – norma ISO 2013) i 105 mg/dl (osocze krwi żyłnej). W ostatnim czasie wypijał więcej płynów i oddawał mocz w większych objętościach. U matki (z prawidłowym stopniem odżywienia) rozpoznana była cukrzyca typu 2 od okresu ciąży, starszy brat pacjenta (szczupły) choruje na cukrzycę typu 2 od 19 r.ż. (pozostaje pod opieką endokrynologiczną w Holandii). W trakcie badań w Oddziale Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii w jednym z dwóch oznaczeń stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo (113 mg/dl) oraz nietolerancję węglowodanów w teście OGTT (159 mg/dl) (tab. II). Poziomy HbA1c (5,0%) i insuliny (8,31 uIU/ml) były prawidłowe, w badaniu ogólnym moczu bez glikozurii. Zalecono dietę o obniżonej kaloryczności z ograniczeniem węglowodanów prostych oraz zwiększoną aktywność fizyczną. W ciągu kolejnych miesięcy obserwacji w Poradni Diabetologicznej glikemie poranne w samokontroli wynosiły od 75 do 108 mg/dl, poposiłkowe 95–140 mg/dl, HbA1c 5,6%. Pacjent przestrzegał diety, aktywnie ćwiczył. Zredukował masę ciała do prawidłowego BMI dla wieku i płci. Z powodu nadal pojawiających się nieprawidłowych glikemii na czczo w badaniach laboratoryjnych (do 118 mg/dl) oraz podwyższonych poziomów wykładników przewlekłej hiperglikemii (HbA1c – 6,1%, fruktozamina 317,6 umol/l) (tab. I) w wieku 16,5 lat wykonano badania genetyczne, które potwierdziły rozpoznanie cukrzycy monogenowej typu MODY 3 (tab. V). U matki pacjenta oraz u starszego brata wykazano ten sam typ mutacji w genie HNF1. Pacjenta po ukończeniu 18 roku życia przekazano do dalszej opieki w Poradni Diabetologicznej dla Osób Dorosłych.

## Pacjent M.M.

Pacjentka 14-letnia została skierowana do Poradni Diabetologicznej z powodu nieprawidłowych glikemii oznaczonych na czczo za pomocą glukometru (wartości 122, 191, 202 mg/dl, glukometr – norma ISO 2013) oraz obciążonego wywiadu rodzinnego. Nie występowały objawy kliniczne typowe dla cukrzycy. Ojciec dziecka z rozpoznaniem w wieku 36 lat cukrzycą typu LADA, babcia ze strony ojca – cukrzyca typu 1, oboje na insulinoterapii. Podczas diagnostyki szpitalnej stwierdzono nieprawidłowe glikemie na czczo w osoczu krwi żyłnej (111–123 mg/dl), glikemię w teście doustnej tolerancji glukozy, spełniającą definicję cukrzycy (273 mg/dl), podwyższoną wartość fruktozamiiny przy prawidłowym stężeniu insuliny, C-peptydu i HbA1c (tab. I). Nie stwierdzono glikozurii ani ketonurii. Rozpoznano cukrzycę. Do leczenia włączono analog długodziałający insuliny (0,1j/kg m.c.), uzyskując pełną stabilizację glikemii. Po uzyskaniu prawidłowych wyników badań immunologicznych (tab. III) rozszerzono diagnostykę o monogenowe podłoże cukrzycy. Początkowo w badaniach genetycznych wykluczono defekt w genie glukokinazy. Ostatecznie rozpoznano mutacje w genie HNF1 $\alpha$  u pacjentki oraz jej ojca (tab. V). Zakończono insulinoterapię. Włączono doustny lek hipoglikemizujący (pochodna sulfonilomocznika) (tab. IV) i utrzymano prawidłowe glikemie w samokontroli (poranne 92–110 mg/dl, popołudniowe 115–129 mg/dl).

U opisanych pacjentów w badaniach ultrasonograficznych nie stwierdzano nieprawidłowości w zakresie narządów jamy brzusznej.

## Obraz kliniczny cukrzycy MODY

Cukrzyce typu MODY charakteryzuje rodzinne występowanie i są dziedziczone autosomalnie dominująco. Pojawiają się w kolejnych pokoleniach z podobną częstością u obu płci. Rozpoznanie tej postaci cukrzycy stawia się zazwyczaj w 2–3 dekadzie życia, ale nierzadko też w populacji pediatrycznej [8]. Choroba najczęściej przebiega łagodnie, a wręcz bezobjawowo. W momencie postawienia rozpoznania zwykle nie dochodzi do rozwoju kwasicy ketonowej. Nie obserwowano jej również u opisywanych pacjentów. W badaniach laboratoryjnych przez wiele miesięcy lub lat utrzymuje się hiperglikemia na czczo i/lub popołudniowo (potwierdzają to obserwacje badanych). W niektórych postaciach może występować glukozuria

(postać HNF1 $\alpha$ -MODY) [2,9–11]. Cukromocz u żadnego z opisywanych pacjentów.

Ujawnienie się cukrzycy typu MODY nie jest związane z czynnikami wpływającymi na wystąpienie i przebieg cukrzycy typu 2 (jak nadwaga, otyłość, nadciśnienie, dyslipidemie). Wśród osób z cukrzycą MODY częstość zaburzeń metabolicznych charakterystycznych dla cukrzycy typu 2 jest zbliżona do częstości w populacji ogólnej [9]. Przez wiele lat po rozpoznaniu nie obserwuje się też objawów zespołu metabolicznego. Zaburzenia stopnia odżywienia stwierdzono u dwu prezentowanych pacjentów (tab. II).

Ze względu na zachowaną endogenną produkcję insuliny bardzo rzadko zachodzi konieczność zastosowania insulinoterapii. Wśród opisywanych pacjentów ta forma terapii stosowana była jedynie u pacjentki M.M. przed postawieniem rozpoznania HNF1 $\alpha$ -MODY (tab. IV).

Cukrzyce MODY, związane z defektem genów czynników transkrypcyjnych (w tym HNF1 $\alpha$ -MODY), mają zbliżony do siebie obraz kliniczny, odmienny od GCK-MODY. Obejmuje on również charakterystyczne objawy pozatrzustkowe. Związane jest to z plejotropowym działaniem białek kodowanych przez geny czynników transkrypcyjnych, mających udział nie tylko w regulacji rozwoju trzustki i metabolizmu insuliny, ale również w funkcjonowaniu innych tkanek i narządów [9]. Charakterystycznymi objawami towarzyszącymi MODY 3, jak wcześniej wspomniano, jest glukozuria związana z obniżeniem progu nerkowego dla glukozy w wyniku zaburzenia ekspresji transporterów glukozowych w cewkach nerkowych. Próg nerkowy dla nosicieli mutacji MODY 3 wynosi średnio około 6,5 mmol/l. Ponadto mogą występować zaburzenia rozwojowe układu moczowo-płciowego (agenezja nerek i inne) czy mnogie gruczolaki wątroby [11,12]. U żadnego z opisanych pacjentów nie wykryto patologicznych zmian w narządach jamy brzusznej.

Hepatocytowy czynnik jądrowy 1 $\alpha$  (czynnik transkrypcyjny) jest hemoproteiną ulegającą ekspresji w trzustce, wątrobie i nerkach, która bierze udział w rozwoju endodermy. Defekt ma charakter „biologiczny”. Pacjentów z MODY 3 charakteryzuje znaczna hiperglikemia, głównie popołudniowa, oraz słaba odpowiedź insulinowa na obciążenie glukozą. Najczęstszym wiekiem ujawnienia jest 2–3 dekada życia i stosunkowo szybko następuje progresja choroby. Występuje większe ryzyko rozwoju powikłań, szczególnie mikronaczyniowych (retinopatia, nefropatia, polineuropatia). Ze względu

du na młody wiek rozpoznania nie obserwowano takich objawów u opisywanych pacjentów.

W cukrzycy związanej z mutacją HNF1 $\alpha$  obserwuje się dobrą wrażliwość na pochodne sulfonylomocznika, jednak początkowo skutecznym postępowaniem może okazać się sama dieta. W miarę postępu HNF1 $\alpha$ -MODY nierzadko zachodzi konieczność stosowania insulinoterapii. U jednego z dwóch opisywanych pacjentów z cukrzycą typu MODY 3 zastosowano początkowo insulinoterapię (tab IV). Po ostatecznym ustaleniu rozpoznania skuteczna okazała się pochodna sulfonylomocznika.

Cukrzyca GCK-MODY związana jest z mutacją kluczowego enzymu glukokinazy, katalizującego pierwszy etap przemiany glukozy w komórce : fosforylację do glukozy-6-fosforanu. W efekcie dochodzi do spadku adenosynotryfosforanu (ATP) i otwarcia ATP-zależnych kanałów potasowych, spadku napływu wapnia i upośledzenia uwalniania insuliny [13]. Glukokinaza ulega ekspresji w trzustce i wątrobie. W wątrobie defekt ujawnia się pogorszeniem poposiłkowej syntezy glikogenu wątrobowego przy jednoczesnym nasileniu glukoneogenezy.

MODY 2 charakteryzuje defekt glukosensora (defekt „biochemiczny”) i wzrost progu reakcji na zwiększone stężenie glukozy w organizmie. Jest formą łagodniejszą aniżeli HNF1 $\alpha$ -MODY i ujawnia się klinicznie jako umiarkowany wzrost glikemii głównie na czczo, przy dobrej odpowiedzi insulinowej w teście OGTT [10,11,14]. Defekt może być już rozpoznawany u noworodków. Klinicznie najczęściej jednak stwierdzany jest w trakcie badań przesiewowych, podczas hospitalizacji z innego powodu lub wśród pacjentek w ciąży. Zaburzenie to ma charakter łagodny. Rzadko ule-

ga progresji, zazwyczaj nie towarzyszą mu objawy pozatrzustkowe ani przewlekłe powikłania. W leczeniu cukrzycy MODY związanej z defektem genu glukokinazy wystarczającym postępowaniem jest przestrzeganie zaleceń dietetycznych, rzadko zachodzi konieczność stosowania metod farmakologicznych (np. okres ciąży). Potwierdza to obserwacja opisanych pacjentów z MODY 2, u których ostatecznie metodą leczenia była dieta. Jedynie u otyłej pacjentki z cukrzycą (O.W.) wstępnie, przed ostatecznym rozpoznaniem, stosowano metforminę. Czynniki ryzyka metabolicznego (nadwaga/otyłość) mogą pogorszyć rokowanie GCK-MODY bądź spowodować współistnienie cukrzycy typu 2 [9].

---

## Podsumowanie

Cukrzycę typu MODY należy podejrzewać w przypadku utrzymujących się zaburzeń gospodarki węglowodanowej, niewielkiego zapotrzebowania na insulinę, oznaczalnego C-peptydu mimo dłuższego czasu trwania choroby, rzadkiej tendencji do ketokwasicy, braku autoprzeciwciał typowych dla cukrzycy typu 1, braku zaburzeń stanu odżywienia, obciążonego wywiadu rodzinnego. Wczesne i właściwe rozpoznanie cukrzycy typu MODY ma istotne znaczenie rokownicze poprzez wybór optymalnego sposobu leczenia (w tym również rezygnację z niepotrzebnych metod farmakologicznych). Właściwe postępowanie, adekwatne do podtypu MODY, pozwala minimalizować przewlekłe powikłania cukrzycy (HNF1 $\alpha$ -MODY). Pełna diagnostyka cukrzycy u dziecka pozwala niejednokrotnie na weryfikację rodzajów cukrzycy wcześniej rozpoznanej wśród członków rodziny.

---

## Piśmiennictwo / References

1. Chobot A., Polańska J., Deja G. et al.: Incidence of type 1 diabetes among Polish children ages 0-14 years from 1989-2012. *Acta Diabetol.*, 2015;52, 483-488.
2. 2017 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin. Diabet.*, 2017;6, Suppl. A, A1-A80.
3. Szadkowska A., Głowińska-Olszewska B.: Obraz kliniczny i diagnostyka cukrzycy u dzieci i młodzieży. W: *Diabetologia wieku rozwojowego*. Red. M. Myśliwiec, P. Jarosz-Chobot, PZWL, Warszawa 2018: 75-108.
4. Małecki M., Skupień J.: Problemy diagnostyki różnicowej typów cukrzycy. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2008;118(7-8), 435-440.
5. Wędrychowicz A., Tobór E., Wilk M. et al.: Phenotype heterogeneity in Glukokinase-Maturity-Onset Diabetes of the Young (GCK-MODY) patients. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2017;9(3), 246-252.
6. Fendler W., Borowiec M., Baranowska-Jazwiecka A. et al.: Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetol.*, 2012;55(10), 2631-2635.
7. Małecki M.: Monogenowe formy cukrzycy. W: *Cukrzyca typu 1*. Red. E. Otto-Buczkowska, Cornetis, Wrocław 2006, 169-181.
8. Kamińska E., Horodnicka-Józwa A., Petriczko E. et al.: Cukrzyca monogenowa MODY 2 – warto o niej pamiętać – opisy przypadków. *Endokrynol. Ped.*, 2015;14(1)50, 59-65.
9. Małecki M., Skupień J.: MODY. W: *Wielka Interna. Diabetologia*. Red. D. Moczulski, Medical Tribune Polska, 2010, 119-126.
10. Anik A., Catli G., Abaci A. et al.: Maturity-onset diabetes of young (MODY): an update. *J. Ped. Endocrinol. Metab.*, 2015 Mar;28(3-4), 251-263.
11. Małecki M., Skupeń J., Gorczyńska-Kosiorz S. et al: Renal malformations may be linked to mutations in hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  (MODY 3) gene. *Diabetes Care*, 2005;28, 2774-2776.
12. Richter S., Shih D.Q., Pearson E.R. et al.: Regulation of apolipoprotein M gene expression by MODY 3 gene hepatocyte nuclear factor-1 alpha: haploinsufficiency is associated with reduced serum apolipoprotein M levels. *Diabetes*, 2003;52, 2989-2995.
13. Małecki M., Klupa T.: Cukrzyca LADA i MODY – postacie graniczne choroby. W: *Cukrzyca*. Red. J. Sieradzki, Via Medica, Gdańsk 2015: 184-196.
14. Thanabalasingham G., Owen K.R.: Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*, 2011;343, 837-842.