

Cukrzyca typu 2 i inne typy cukrzycy

Prof. dr hab. Anna Noczyńska

1

Definicja:

Cukrzyca jest **grupą** chorób metabolicznych o **wieloczynnikowej etiologii** charakteryzującą się stanem przewlekłej hiperglikemii wynikającym z nieprawidłowego wydzielania lub działania insuliny bądź obu tych zaburzeń.

2

Klasyfikacja (WHO, ADA)

- Główne typy cukrzycy:
 1. cukrzyca typu 1
 2. cukrzyca typu 2
 3. cukrzyca o znanej etiologii
 4. cukrzyca ciężarnych

3

Diabetes Care Volume 41, Supplement 1, January 2018

 American Diabetes Association

2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*

Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S13–S27 | <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>





Table 2.2—Criteria for the diagnosis of diabetes
FPG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h PG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75-g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
A1C \geq 6.5% (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

*In the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeat testing.

4

Diabetes Care Volume 41, Supplement 1, January 2018

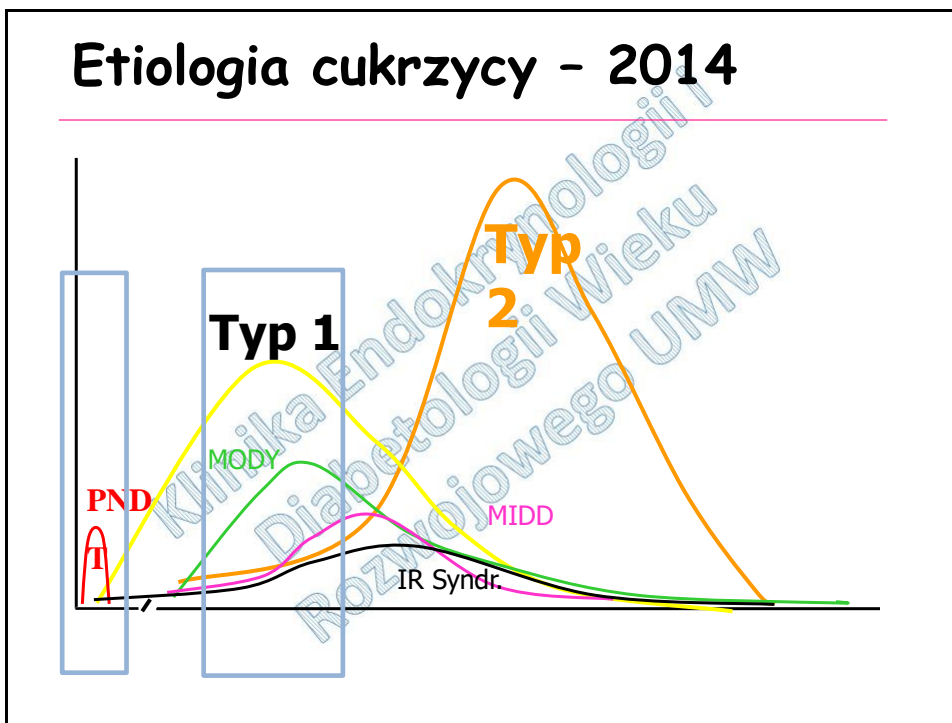
2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*

Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S13–S27 | <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>

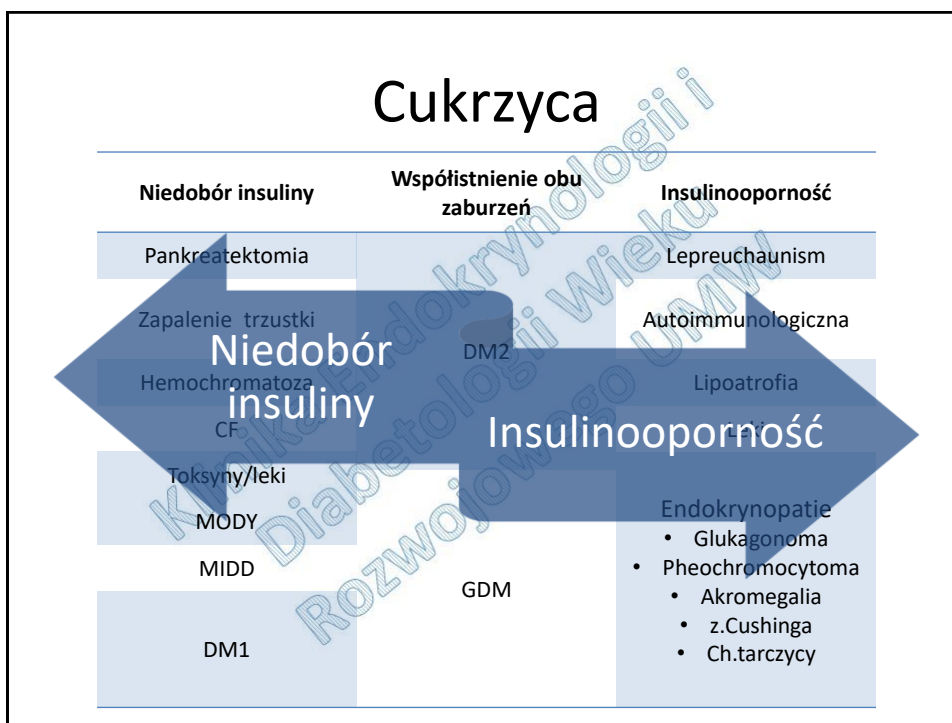
Table 2.1—Staging of type 1 diabetes (4,5)

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Characteristics	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Normoglycemia • Presymptomatic 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Dysglycemia • Presymptomatic 	<ul style="list-style-type: none"> • New-onset hyperglycemia • Symptomatic
Diagnostic criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple autoantibodies • No IGT or IFG 	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple autoantibodies • Dysglycemia: IFG and/or IGT • FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) • 2-h PG 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) • A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) or $\geq 10\%$ increase in A1C 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical symptoms • Diabetes by standard criteria

5



6



7

Rozpoznanie cukrzy

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne – 2018
- International Society of Pediatric and Adolescents Diabetes - 2014, w toku 2018
- American Diabetes Association - 2018

POLSKIE TOWARZYSTWO
DIABETOLOGICZNE

DIABETOLOGIA PRAKTYCZNA




PEDIATRICDIABETES

ISPAD
International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes




American Diabetes Association

Diabetes Care
STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2018

8

Kryteria			
Cukrzyca	<p>Glikemia przygodna w krwi żyłnej + objawy ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)</p> <p>2-krotny pomiar glikemii na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l)</p> <p>OGTT – glikemia w 120 minucie ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)</p>	<p>Glikemia przygodna w krwi żyłnej + objawy ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)</p> <p>Pojedynczy pomiar glikemii na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l)</p> <p>OGTT – glikemia w 120 minucie ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)</p> <p>HbA1c $\geq 6,5\%$</p>	<p>Glikemia przygodna w krwi żyłnej + objawy ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)</p> <p>Pojedynczy pomiar glikemii na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l)</p> <p>OGTT – glikemia w 120 minucie ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)</p> <p>HbA1c $\geq 6,5\%$</p>

9

Kryteria			
Badania przesiewowe	U osób >45 r.ż. raz na 3 lata W grupach ryzyka raz w roku		U osób >45 r.ż. raz na 3 lata U osób z prediabetes raz w roku
Prediabetes	<p>Nieprawidłowa glikemia na czczo: $100-125$ mg/dl ($5,6-6,9$ mmol/l)</p> <p>Nieprawidłowa tolerancja glukozy: w 120 minucie OGTT glikemia $140-199$ mg/dl ($7,8-11$ mmol/l)</p>		<p>Nieprawidłowa glikemia na czczo: $100-125$ mg/dl ($5,6-6,9$ mmol/l)</p> <p>Nieprawidłowa tolerancja glukozy: w 120 minucie OGTT glikemia $140-199$ mg/dl ($7,8-11$ mmol/l)</p> <p>HbA1c $5,7-6,4\%$</p>

10

Cukrzyca typu 1

- Jest spowodowana zniszczeniem komórek beta trzustki, wiodącym do bezwzględnego niedoboru insuliny.
 - A. wywołana procesem immunologicznym
 - B. idiopatyczna

11

Cukrzyca typu 2

- Spowodowana insulinoopornością ze względnym niedoborem insuliny, następnie defektem wydzielania insuliny z insulinoopornością.

12

Cukrzyca o znanej etiologii

- Defekty genetyczne czynności komórek beta
- Defekty genetyczne działania insuliny
- Choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki
- Endokrynopatie
- Cukrzyca wywołana przez leki/s-cje chemiczne
- Zakażenia
- Rzadkie postacie wywołane procesem immunologicznym
- Inne zespoły genetyczne współwystępujące z cukrzycą

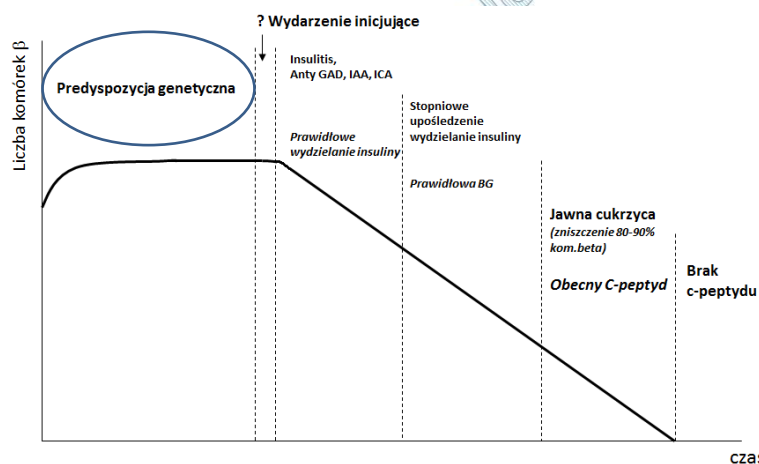
13

Epidemiologia:

- Chorobowość w Polsce – 0,3%
- Zapadalność >9/100 000 os./rok, wzrasta od połowy lat 90 XX w.
- Różnice etniczne (rasa biała>rasa czarna)
- Różnice geograficzne (północ>południe)
- Różnice sezonowe (jesień-zima)
- Najczęściej <30r.ż., dwa szczyty zapadalności (4-6r.ż. i 10-14r.ż.)

14

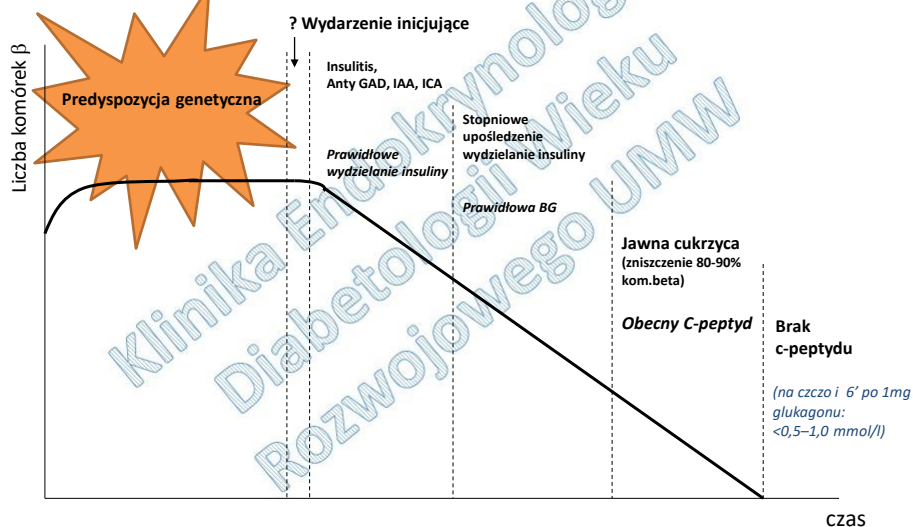
Klasyczny model rozwoju cukrzycy typu 1



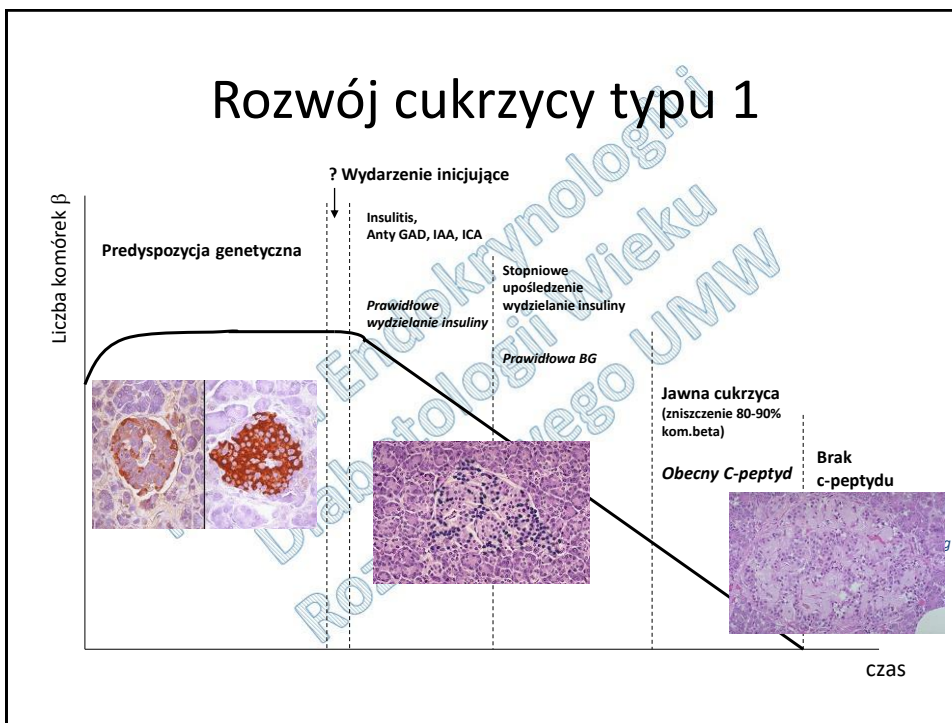
Ryc. Model rozwoju cukrzycy typu 1. [Atkinson MA, Eisenbarth GS. , 2001]
 (Anty GAD – przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego, IAA – przeciwciała przeciw insulinie, ICA – przeciwciała przeciw wyspom, BG – glikemia, *blood glucose*)

15

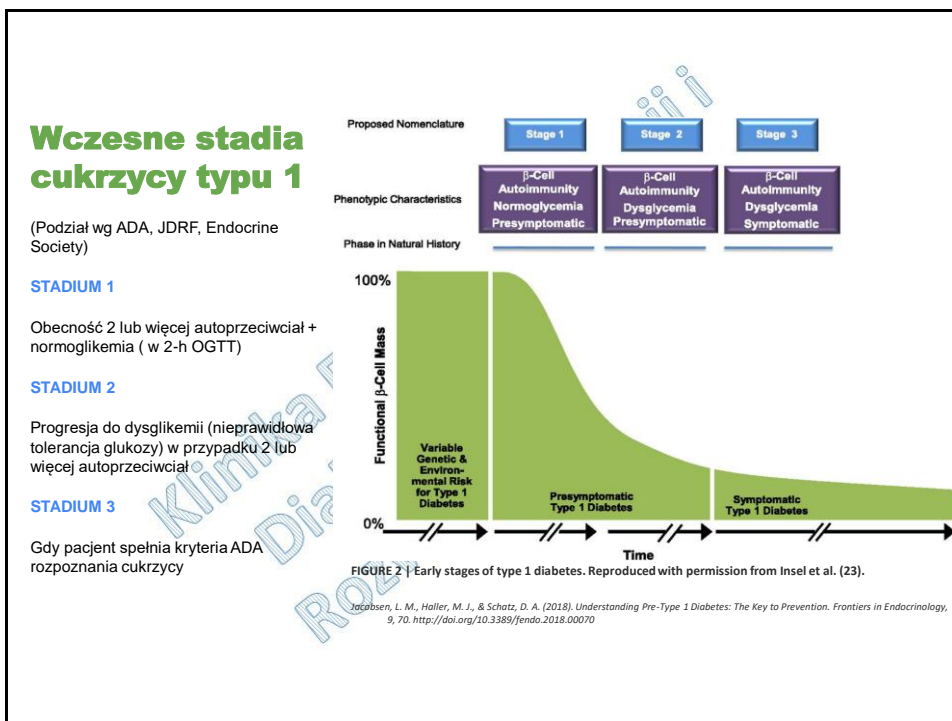
Rozwój cukrzycy typu 1



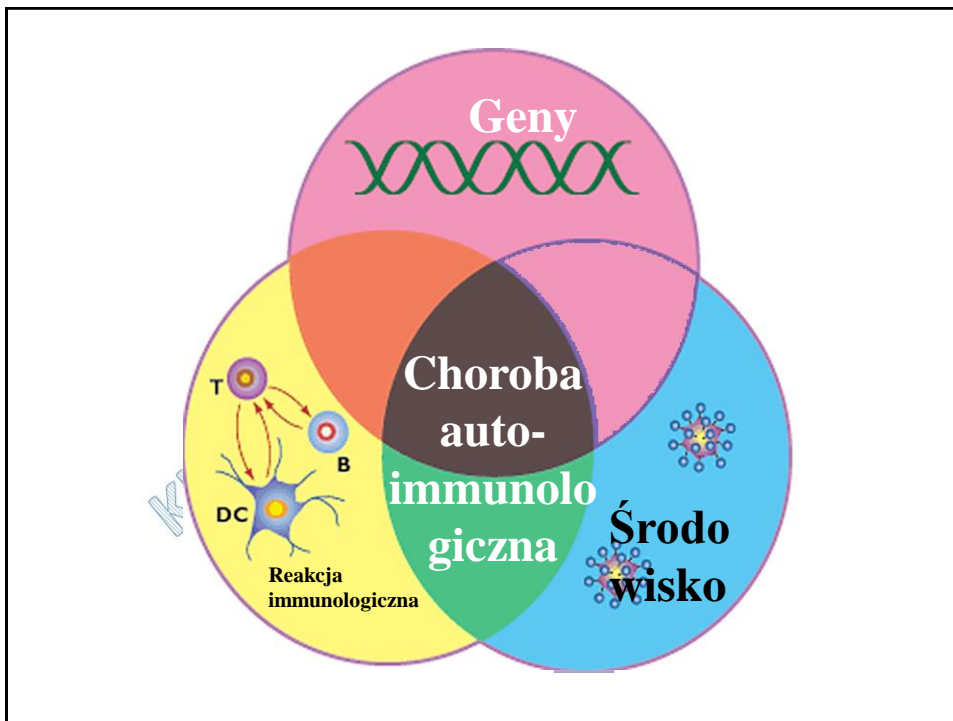
16



17



18

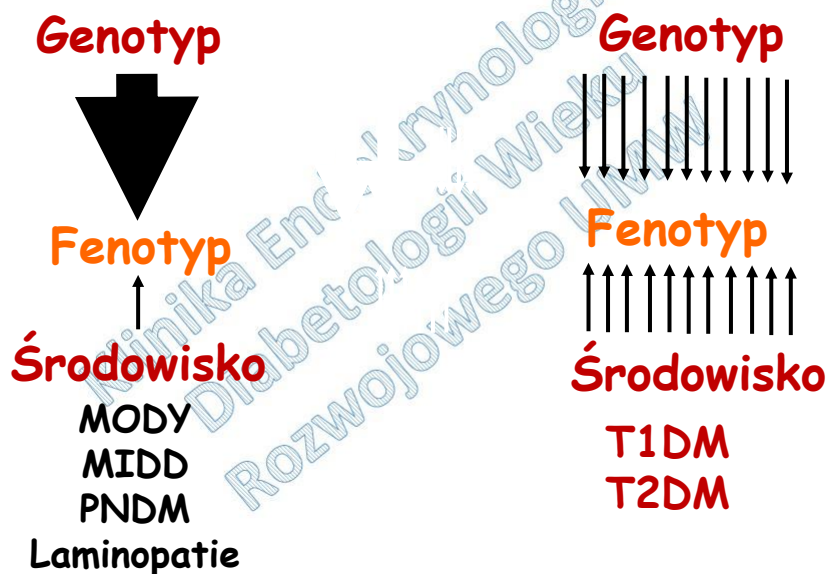


19



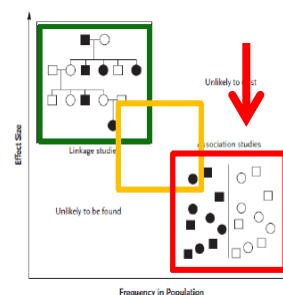
20

Cukrzyce monogenowe i wielogenowe



21

Genetyka cukrzycy wielogenowej ...



22

Cukrzyca typu 1A

Monogenowe = defekt pojedynczego genu

APS-I: AIRE, autosomalne recesywne

XPID: gen Scurfy, sprzężony z X

Oligogenowe = MHC + kilka głównych genów

Zmienność genetyczna w różnych rodzinach
dla genów nie-MHC (np. szczury BB)

Poligenowe = liczne geny predysponujące i
ochronne

Polimorfizm/"częsta mutacja" –
modyfikowanie ryzyka rozwoju choroby,
mnogie warianty genetyczne (np. myszy NOD)

23

Cukrzyca typu 1A

Czynnik genetyczny



Cukrzyca



Czynniki środowiskowe

Cukrzyca monogenowa

Czynnik genetyczny



Cukrzyca



Czynniki środowiskowe

Cukrzyca poli(oligo)genowa

24

Czynniki genetyczne

- **Do cukrzycy typu 1 w populacji polskiej predysponują:**
 - HLA DQB1*0302,
 - HLA DQB1*02-DQA1*0301
 - HLA DQB1*0302-DQA1*0301
 - HLA DRB1*03-DRB1-04.
- Inne haplotypy, np. HLA-DQB1*0602 i *0603, DQA1*0102, DRB1*0403 i DRB1*1501 mają działanie ochronne.

25

Czynnik inicjujący - środowiskowy

- Cukrzyca rozwija się tylko u 5-10% osób posiadających genotyp predysponujący do cukrzycy typu 1.
- Nie jest wykluczone, że czynniki środowiskowe odgrywają istotną rolę w indukowaniu reakcji autoimmunologicznych już w okresie płodowym.

26

Czynnik inicjujący - środowiskowy

- Rolę w inicjowaniu procesu autoimmunologicznego przypisuje się wirusom, które mogą bezpośrednio uszkadzać komórki beta lub wyzwać odpowiedź autoimmunologiczną:
 - Zapalenia ślinianek
 - **Coxsackie B**
 - CMV
 - Retrowirusom
 - Różyczki
 - EBV
 - HAV
 - Wirusowi poliomyelitis
 - Wirusom grypy
 - Rotawirusom
- Badania potwierdzają zróżnicowanie geograficzne wpływu infekcji wirusowych na ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1.
- Istnieją doniesienia mówiące o ochronnym wpływie powtarzalnej stymulacji antygenami patogenów (np. częste infekcje) w okresie dojrzewania uk. immunologicznego. (hipoteza higieny)
- Prospektywne badania NIE potwierdzają związku szczepień przeciw polio, Hi i DiPerTe ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 1.

27

Czynnik inicjujący - środowiskowy

- Rolę w inicjowaniu procesu autoimmunologicznego przypisuje się także białkom pokarmowym:
 - **Białka mleka krowiego** – ze względu na podobieństwo beta-kazeiny i laktoglobuliny do antygenów komórek beta szkodliwe może być wczesne karmienie niemowląt mlekiem krowim ze względu na dysfunkcję MALT u noworodków (wyniki badań kohortowych niejednoznaczne). Karmienie mlekiem matki ma działać ochronnie ze względu na rozwój tolerancji na doustne antygeny, w tym insulinę oraz obecne w nim czynniki wzrostowe, przeciwciała i lizozym. Odpowiedź autoimmunologiczną mogą wyzwać również niektóre odżywki produkowane z mleka krowiego.
 - Wprowadzenie do diety niemowlęcia <3mc. **produktów zbożowych** koreluje z większym ryzykiem rozwoju reakcji autoimmunologicznej (vs. >6-7mc.). U ponad 40% chorych na cukrzycę wykryto przeciwciała p/transglutaminazie tkankowej charakterystyczne dla celiakii.

28

Czynnik inicjujący - środowiskowy

- Rola suplementacji witaminy **D₃**
 - Badania wykazują mniejszą zachorowalność na cukrzycę typu 1 w krajach, w których prowadzona jest rutynowo suplementacja witaminy D₃ u niemowląt.
 - Stosowanie jej preparatów przez kobiety w ciąży zmniejsza częstość występowania przeciwciał p/trzustkowych.
 - Sugerowana jest rola immunosupresyjnych właściwości 1,25(OH)₂-cholekalcyferolu.

29

Czynnik inicjujący - środowiskowy

- Innymi czynnikami wpływającymi na zwiększenie ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 1 są także:
 - Wiek matki >40 lat
 - Narażenie na toksyczne substancje chemiczne (np. N-nitrozopochodne)
 - Narażenie na toksyny bakteryjne/grzybicze (np. bazofilomycyna A1 – *Streptomyces*)
 - Stres
- Czynnikiem ochronnym miałyby być niska masa/długość urodzeniowa dziecka i współistnienie chorób atopowych.

30

Proces autoimmunologiczny

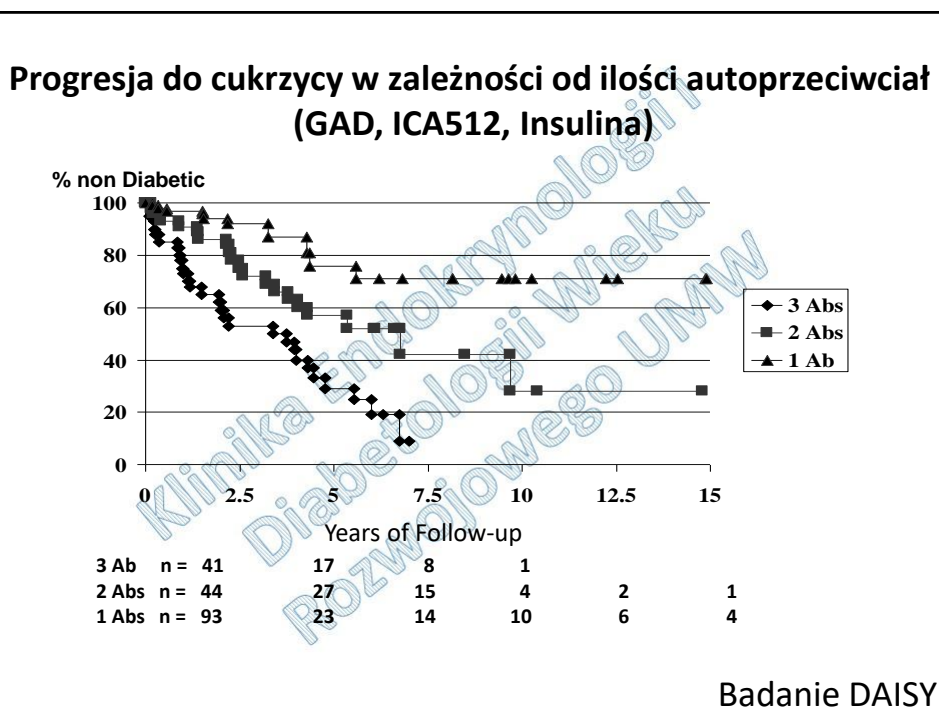
- Charakteryzuje się pojawieniem się we krwi pacjenta, na wiele miesięcy/lat przed wystąpieniem objawów klinicznych cukrzycy, przeciwciał:
 - Przeciwciała przeciw wyspce (**ICA** islet cell antibodies)
 - Przeciwciała przeciw insulinie (**IAA**)
 - Przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (**anty-GAD** glutamic acid decarboxylase)
 - Przeciwciała przeciwko fosfatazie tyrozynowej (**IA2**)
 - Przeciwciała przeciw fragmentowi łańcucha B cząsteczki insuliny (**ZnP8**)
- **Przeciwciała są MARKEREM reakcji autoimmunologicznej, a nie efektem!**

31

Proces autoimmunologiczny

- Duże miano ICA (>20j. JDF) świadczy o 40-60% ryzyku zachorowania na cukrzycę typu 1 w ciągu 5-7 lat. Podobnie – IAA.
- Obecność różnych przeciwciał zwiększa ryzyko zachorowania, np. antyGAD i IA-2 świadczą o ryzyku zachorowania na cukrzycę typu 1 >70%.

32

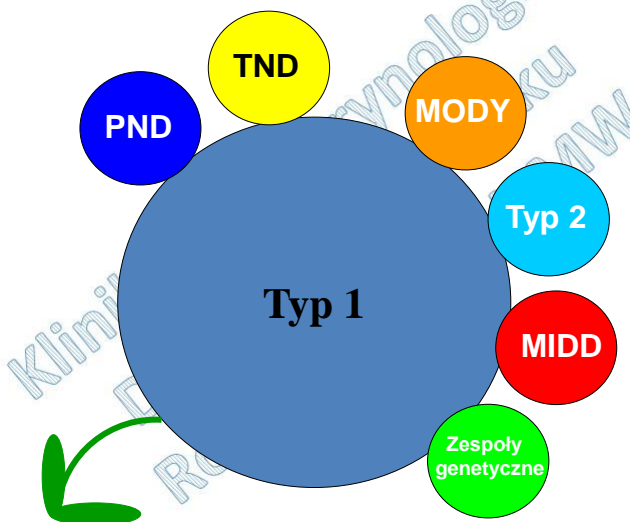


33

**CZY U DZIECKA WYSTĘPUJE
TYLKO CUKRZYCA TYPU 1?**

34

Diagnostyka różnicowa:



35

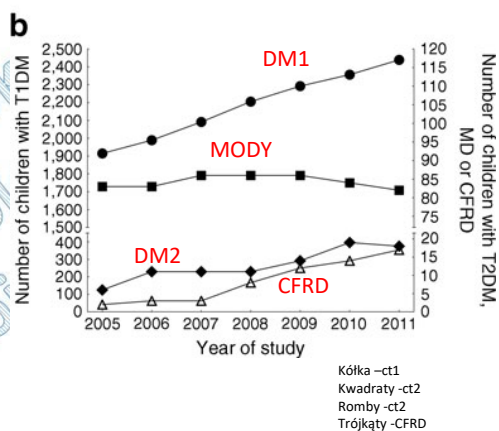
EPIDEMIOLOGIA CUKRZYCY W WIEKU ROZWOJOWYM W POLSCE

1. Częstość ct1 oraz ct2 i CFRD wzrasta:

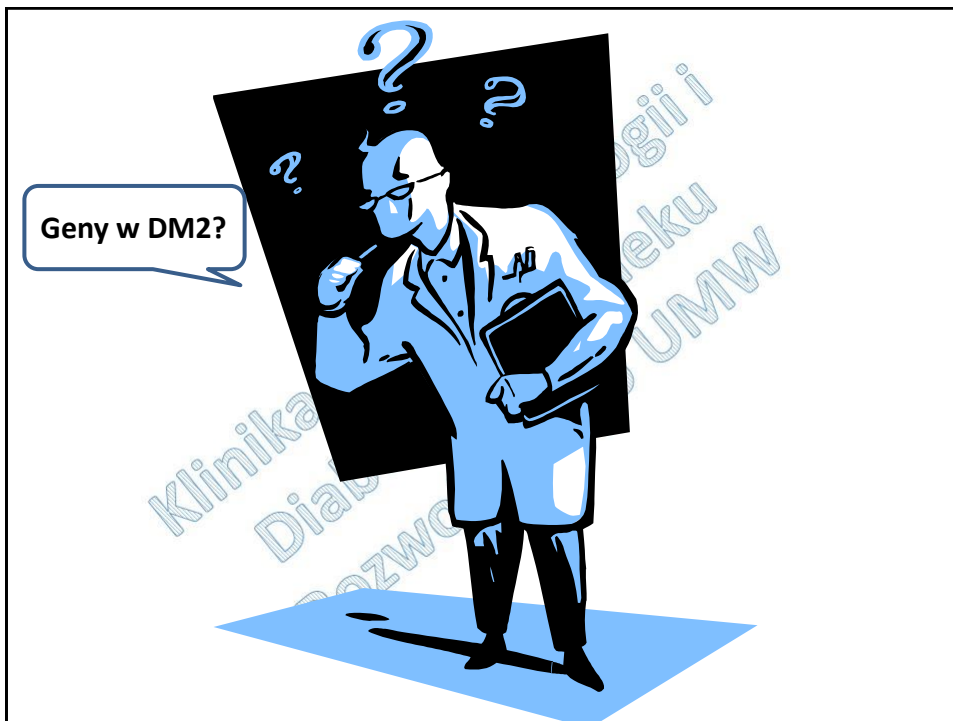
- ct1 z 96 do **138** /100 000 dzieci
- ct2 z 0,3 do **1,01** / 100 000 dzieci
- CFRD z 0,1 do **0,95**/100 000 dzieci

2. Cukrzyca monogenowa jest **drugą** co do częstości przyczyną cukrzycy w wieku rozwojowym, aktualnie choruje około **3,2 %** dzieci z cukrzycą

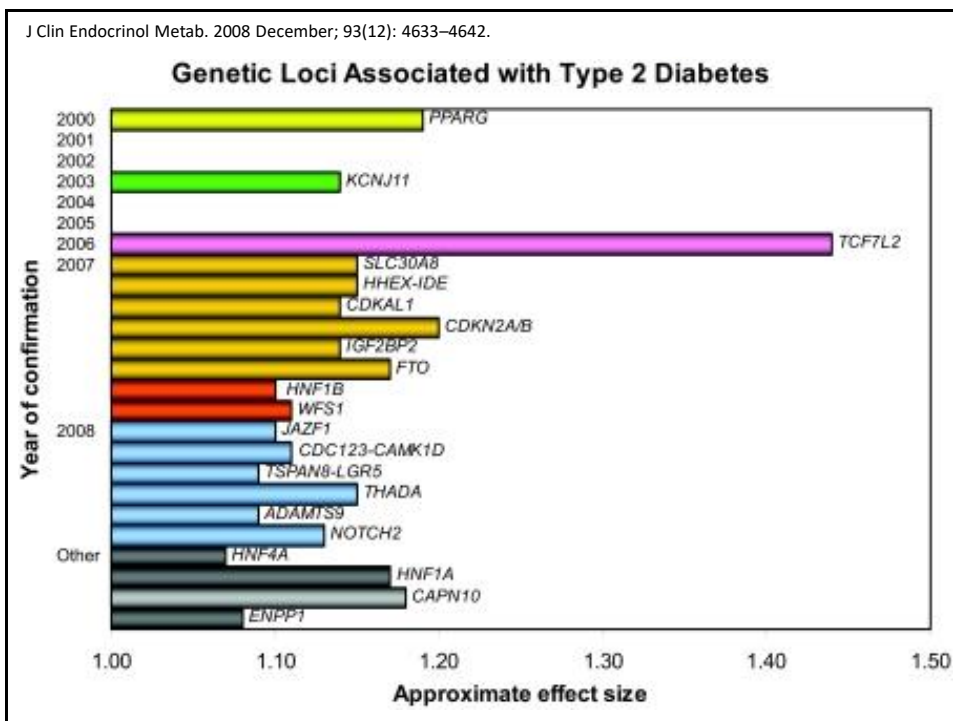
W. Fendler i wsp. Diabetologia (2012) 55:2631-2635



36

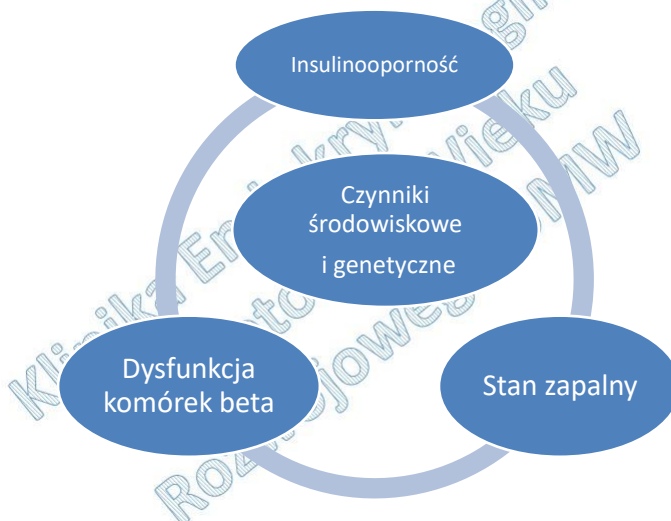


37



38

Etiologia cukrzycy typu 2



39

Genetyka T2DM- współczesna wiedza

- **Znane geny T2DM:**
 - **Beta-cell genes:** KCNJ11, TCF7L2, CDKALI, CDKN2A/B, IGF2BP2, HHEX, SLC30A8, TCF2, WFSI, JAZF1, CDC123-CAMK1D, TSPAN8-LGR5, THADA, ADAMTS9, NOTCH2 i inne
 - **Peripheral tissues genes:** PPARG, FTO

• Scott LJ et al. *Science* 2007,
 • Wellcome Trust Case Control Consortium *Nature* 2007,
 • Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research *Science* 2007, Zeggini E et al. *Nat Genet* 2008

40

Czynniki ryzyka cukrzycy typu 2 u dzieci według ADA

- **Otyłość**-(do 90% pacjentów z ct2)
- **Dodatni wywiad rodzinny** w kierunku cukrzycy typu 2
- *Nieprawidłowa dieta*
- *Siedzący tryb życia*
- *Przynależność etniczna*
- *Wiek pokwitania*
- *Płeć żeńska (proporcja dziewcząt do chłopców 3:1)*
- **Zespoły związane z insulinoopornością**
- **Czynniki perinatalne**

41

Cukrzyca w przebiegu mukowiscydozy (CFRD)

- Cukrzyca występuje u około 20% nastolatków z mukowiscydozą , najczęstsze schorzenie współistniejące
- Cukrzyca związana z mukowiscydozą rozwija się powoli i zwykle bezobjawowo przez wiele lat
- Hiperglikemia w sytuacjach nasilających insulinooporność (infekcje, leczenie glikokortykosteroidami)
- Leczenie: insulinoterapia
- Od 10 roku życia corocznie OGTT w okresie dobrego stanu zdrowia

42

Cukrzyca monogenowa

- Jest wynikiem dziedziczenia mutacji w obrębie jednego genu.
- Heterogenna grupa o zróżnicowanym fenotypie
- **Najczęstsze spośród nich to cukrzyca MODY, mitochondrialna oraz noworodkowa.**
- Ostateczna diagnoza cukrzycy monogenowej jest **wynikiem badania genetycznego.**

43

Kiedy podejrzewamy u pacjenta cukrzyce monogenową?

- **Objawy nietypowe dla cukrzycy typu 1 i 2**
- Objawy swoiste dla podtypu genetycznego cukrzycy monogenowej
- **Jeśli chory na cukrzyce „typu 2” jest np:**
 - szczupły,
 - młody,
 - ma objawy uszkodzenia trzustki, endokrynopatii
 - ma objawy choroby dziedzicznej,
 - itp.
- **..lepiej od razu skierować GO do diabetologa z podejrzeniem „innego typu cukrzycy”.**

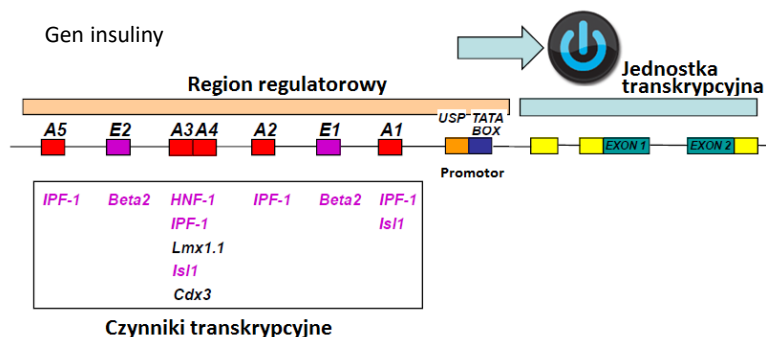
44

Diagnostyka w kierunku cukrzycy monogenowej

- Diagnostyka wskazana jest w przypadku braku przeciwciał skierowanych przeciwko komórkom beta wysp trzustkowych **oraz**:
 - wystąpienia cukrzycy w pierwszych 9 miesiącach życia
 - łagodnej hiperglikemii, zwłaszcza na czczo
 - współwystępowanie dodatkowych zaburzeń w „strukturze” lub rozwoju nerek, wątroby, trzustki
 - występowanie dodatkowych schorzeń charakterystycznych dla zespołów genetycznych związanych z cukrzycą

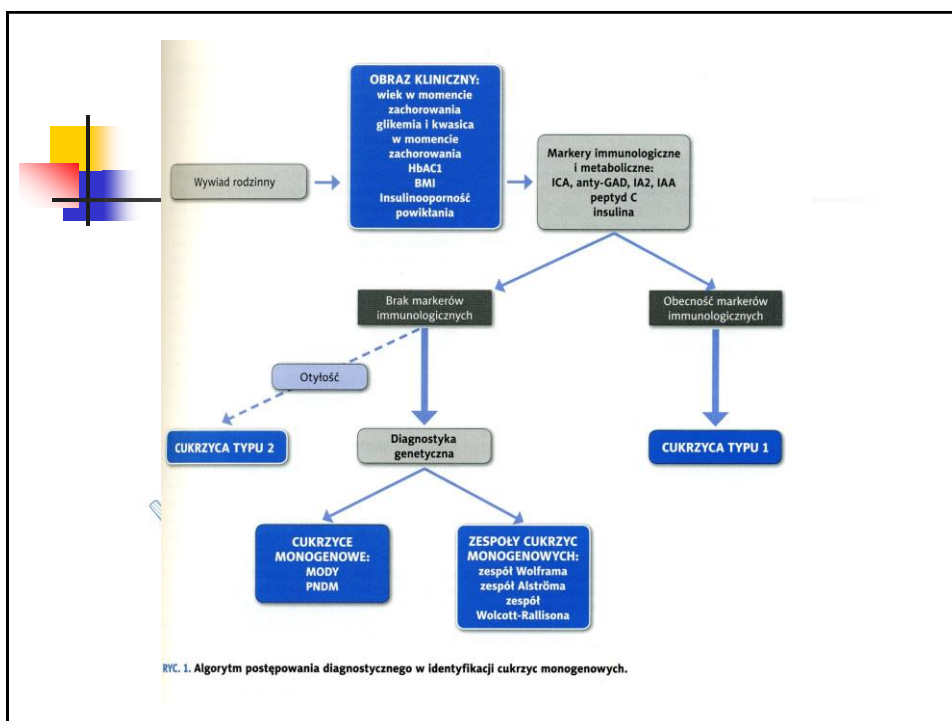
45

MODY 1,3,4,5,6,7



- Czynniki transkrypcyjne łączą się ze swoistymi sekwencjami DNA w promotorach innych genów i regulują ich ekspresję.
- Ze względu na plejotropowe działanie tych białek obserwuje się charakterystyczne **objawy pozatrzustkowe**.

46



47

Cukrzyca noworodkowa

- definiuje się jako zachorowanie przed 6. miesiącem życia.
- Wyróżnia się jej postać przejściową (TNDM – transient neonatal diabetes mellitus) i utrwaloną cukrzycę noworodkową (PNDM – permanent neonatal diabetes mellitus)

48

Utrwalona cukrzyca noworodkowa (PNDM ang. Permanent neonatal diabetes mellitus)

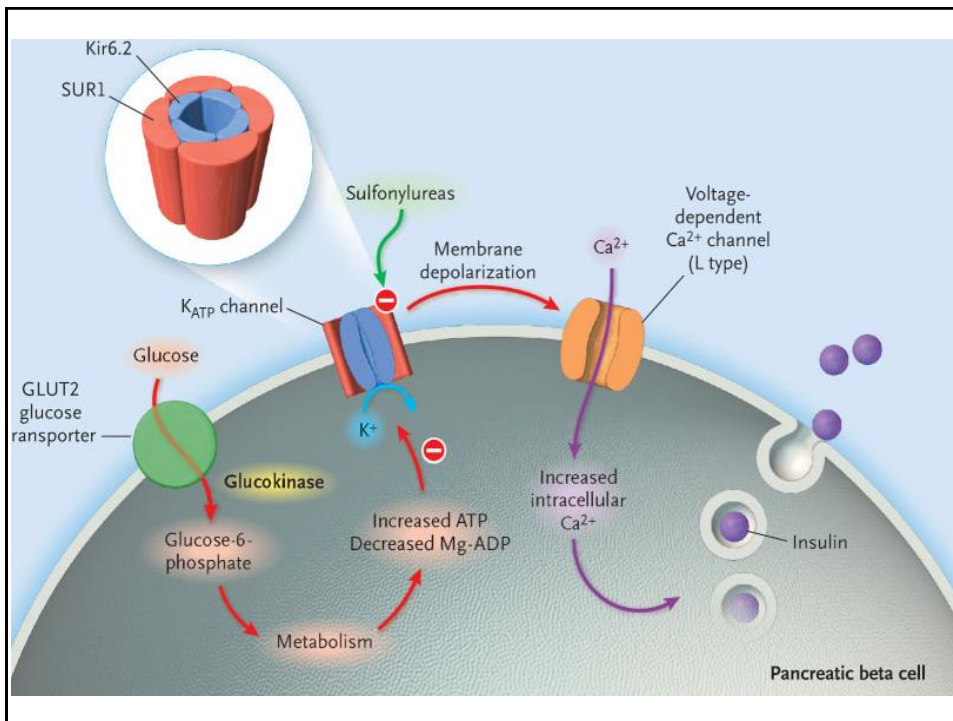
- W około 50 % przypadków wywołana jest mutacją w genie **KCNJ11** kodującym wrażliwą na ATP podjednostkę **Kir6.2** kanału potasowego.

49

Utrwalona cukrzyca noworodkowa - zaburzenia zależnego od ATP kanału potasowego

- Stymulowane przez glukozę wydzielanie insuliny wymaga zamknięcia zależnego od ATP kanału potasowego komórki beta.
- Mutacja aktywująca genów kodujących te podjednostki powoduje trwałe otwarcie kanału, przeciwdziałając wydzielaniu insuliny, a przez to powodując cukrzycę noworodkową.
- U większości chorych cukrzyca ma charakter izolowany, u 20 % stwierdza się objawy neurologiczne
- Możliwość leczenia pochodnymi sulfonilomocznika

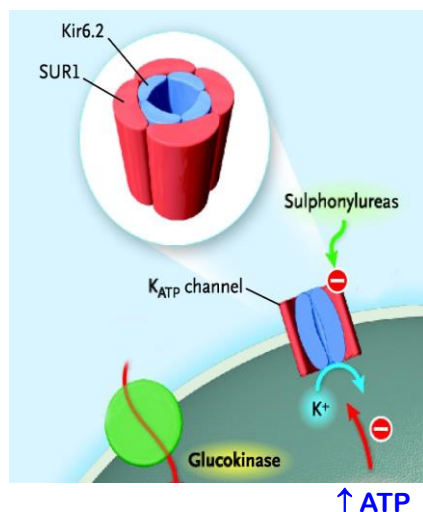
50



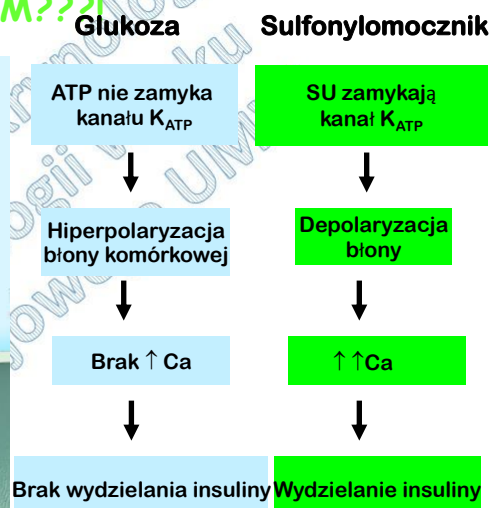
51

PNDM związana z mutacjami Kir6.2 i SUR1

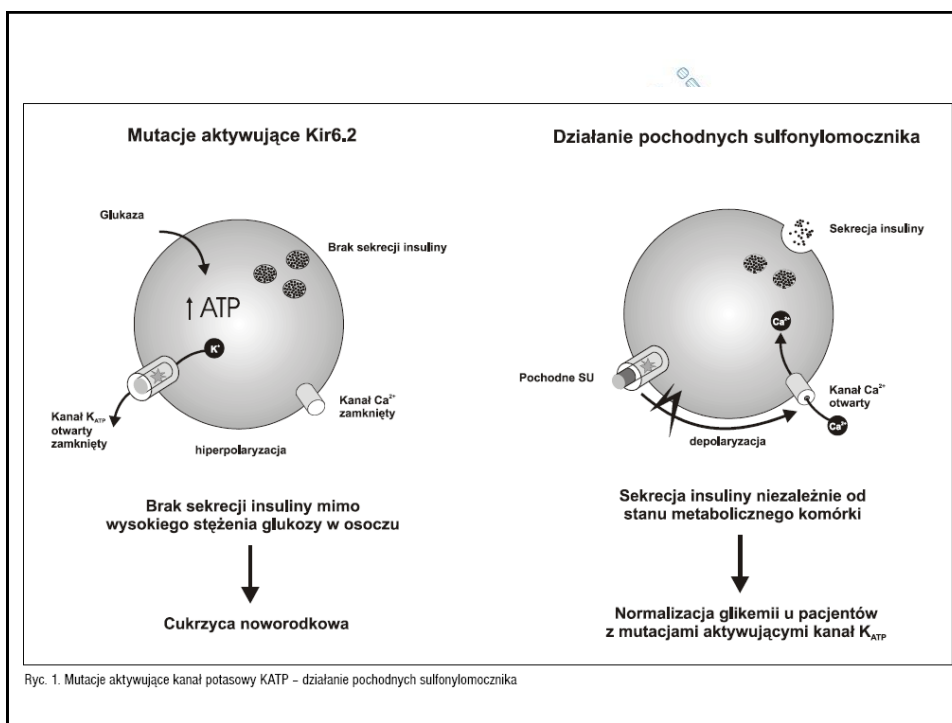
Skuteczność SU w PNDM???



↑ ATP



52



53

Anomalie pozatrzustkowe towarzyszące mutacji w Kir6.2

- Zaburzenia dysmorficzne, opóźnienie rozwoju umysłowego, padaczka, osłabienie mięśniowe,
- Ekspresja Kir6.2 poza komórkami β : mięsień sercowy, mięśnie szkieletowe, tkanka nerwowa,
- Terapia glibenklamidem, który wiąże się z podjednostką SUR1 kanału potasowego w mózgu i nerwach obwodowych oraz SUR2A w mięśniach

54

G. A. urodzona 16.04.1986r. z c.III p. II z m.c. 2500g dł. 43 cm.

- Do Kliniki przyjęta w 3 miesiącu życia w stanie ciężkim z objawami zapalenia mózgu. Przy przyjęciu hiperglikemia 1000 mg/dl. Przekazana do Kliniki Chorób Zakaźnych, gdzie była hospitalizowana przez kilka tygodni. Przez cały okres utrzymywała się hiperglikemia wymagająca podawania insuliny. Rozpoznano cukrzycę typu 1.
- Insuliny otrzymywała do 2006 roku
- Od wczesnego dzieciństwa stwierdzono opóźnienie rozwoju psychoruchowego w stopniu znacznym. Ukończyła szkołę życia. Jest niesamodzielna, nie wykonuje prostych czynności, nie mówi.
- W trakcie 20 lat obserwacji poziomu glukozy trudne do uregulowania, częste hipo i hiperglikemie. Kilkakrotnie hospitalizowana z powodu kwasicy metabolicznej, infekcji wirusowych gardła oraz infekcji przewodu pokarmowego.
- Zawsze zwracała uwagę bardzo duży apetyt, nadwaga. W 2006r. masa ciała 70,9 kg = 90-97c., wzrost- 156 cm = 3-10 c. BMI=29,13kg/m²
- Leczenie: w 2006r. Insulinę zastąpiono EUKLAMINĄ w dawce 1 mg za 1 jednostkę insuliny podawaną w 3 dawkach / dzień. Dawki insuliny zmniejszono sukcesywnie a od czerwca 2006 otrzymuje wyłącznie Euklaminę. Od sierpnia z powodu niskich poziomów glukozy znaczna redukcja dawek Euklaminy. HbA1c 7,0%. Ubyła na wadze 5 kg. Według matki apetyt

55

- Wyniki badań laboratoryjnych w/n.
Przeciwciała : ICA, GADA, EMA, ATPO – ujemne.
- HbA1c - od 7,99% do 9,11%. Dyslipidemia aterogenna.
- EEG- zapis patologiczny; Ekg- zapis w normie.
- Badanie genetyczne: GTG → ATG w układzie heterozygotycznym (69 Val →Met).

56

Leczenie: w 2006r. Insulinę zastąpiono EUKLAMINĄ w dawce 1 mg za 1 jednostkę insuliny podawaną w 3 dawkach / dzień.

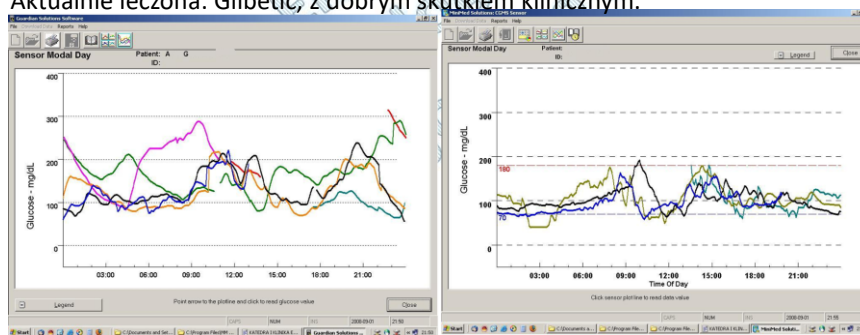
Dawki insulinę zmniejszono sukcesywnie a od czerwca 2006 otrzymuje wyłącznie Euklaminę.

C-peptyd na OHA –

	0'	30'	60'	120'
Peptyd c (ng/ml)	1,85	3,01	3,56	4,32

Następnie z powodu niskich poziomów glukozy znaczna redukcja dawek Euklaminy. HbA1c 7,0%. Ubyła na wadze 5 kg. Według matki apetyt zmniejszył się, ponadto jest spokojniejsza.

Aktualnie leczona: Glibetic, z dobrym skutkiem klinicznym.



57

Mamy też „w opiece” mutację SUR1

- Dziewczyna zachorowała w 3 miesiącu życia
- Cukrzyca nigdy nie była prowadzona zgodnie z zaleceniami lekarzy prowadzących, insulinę okresowo ODSTAWIANO, jednak nigdy nie wystąpiła DKA.
- Po potwierdzeniu mutacji w genie ABCC8 kodującym białko SUR1 i włączeniu SU (Glibenese GITS) pacjentka nie zgłasza się do kontroli. **Czuje się zdrowa.**

'I don't feel like a diabetic any more': the impact of stopping insulin in patients with maturity onset diabetes of the young following genetic testing. Shepherd M, Hattersley AT. Clin Med. 2004 Mar-Apr;4(2):144-7.

58

Cukrzyca typu MODY

Opisana po raz pierwszy w 1960 przez Fajansa

- Zaburzona sekrecja insuliny
- Dziedziczenie autosomalne dominujące (**rodzinne występowanie w kilku kolejnych pokoleniach**, równa częstość zachorowania wśród obu płci, przekazywanie zarówno przez kobiety jak i mężczyzn)
- Wysoka penetracja fenotypowa
- Wczesny wiek zachorowania (druga, trzecia dekada życia)
- Brak otyłości
- **Przebieg kliniczny łagodny lub umiarkowanie ciężki**
- U niektórych pacjentów mogą rozwinąć się ciężkie powikłania
- Duża heterogenność zarówno pod względem etiologicznym, jak i klinicznym

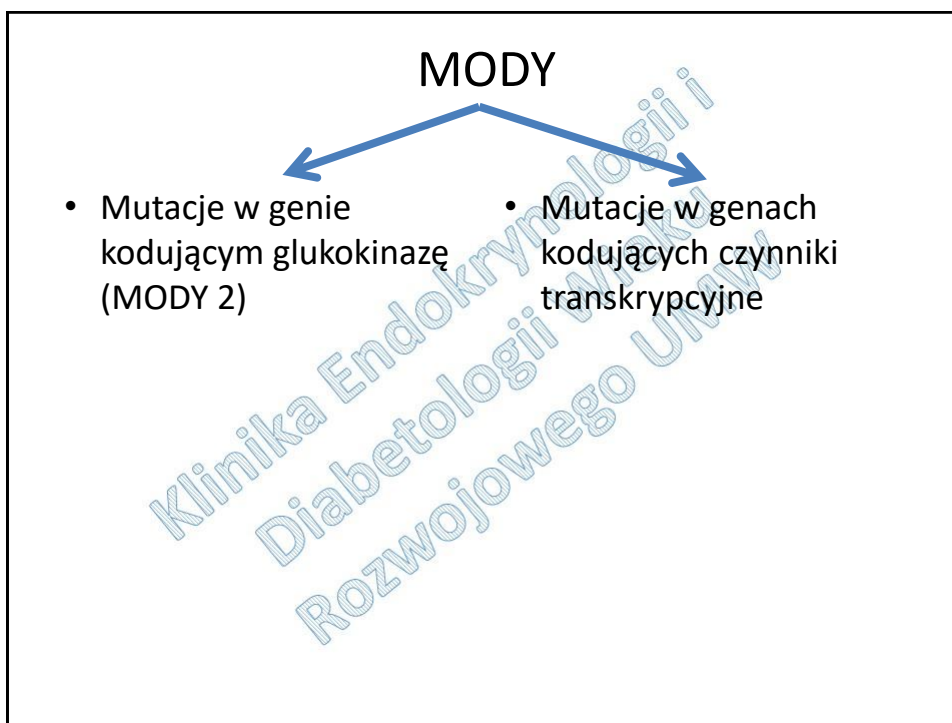
59

Cukrzyca typu MODY

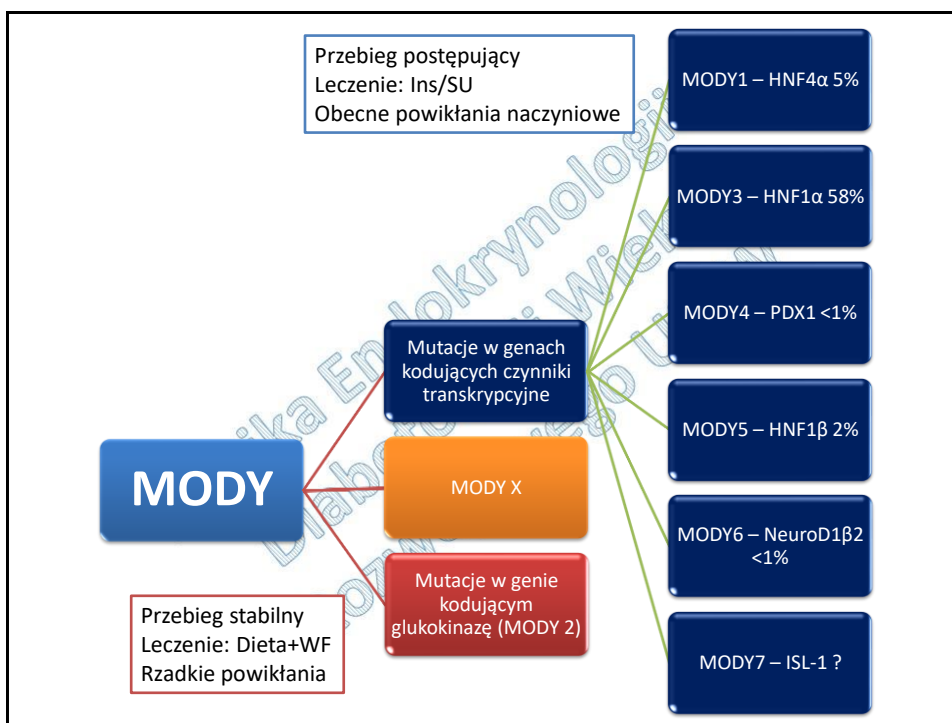
(Maturity Onset Diabetes of the Young)

- **Grupa dziedziczonych autosomalnie dominująco** monogenowych defektów komórek beta trzustki, bez istotnych cech insulinooporności
- Podtypy MODY związane z mutacjami genów czynników transkrypcyjnych mają podobny obraz kliniczny.
- **MODY 2 ma odmienny patomechanizm i przez to inny obraz kliniczny**

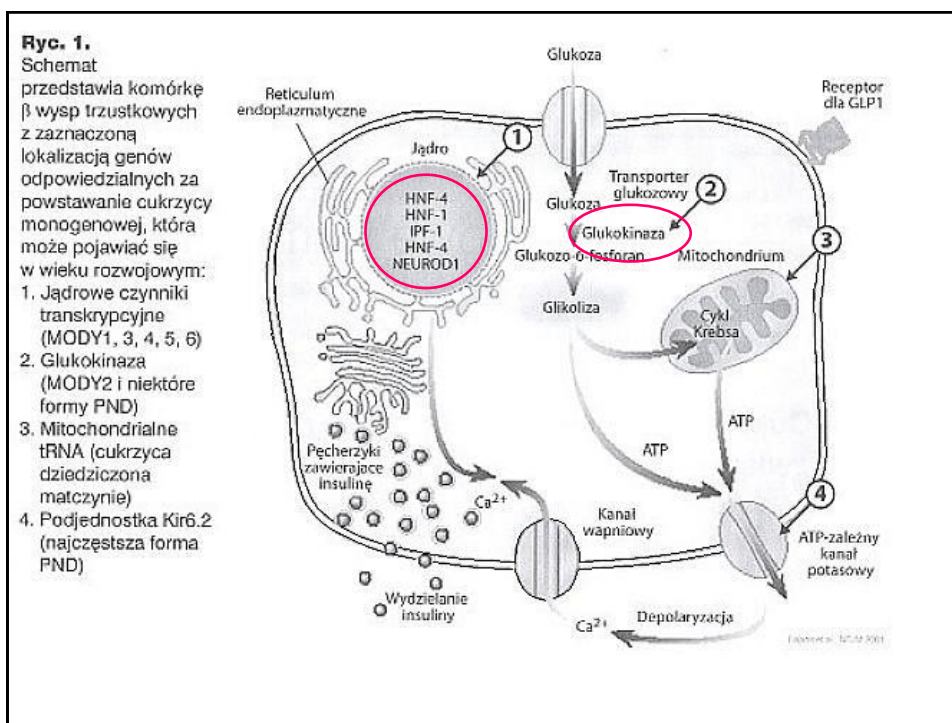
60



61



62



63

Cukrzyca MODY i pozatrzustkowe fenotypy

Typ MODY	Gen	Locus	Fenotyp pozatrzustkowy
MODY 1	HNF - 4 α	20q	Obniżone TGC, apolipoproteina AII i CII, lipoproteina Lp(a),
MODY 2	Glukokinaza	7p	Niska masa urodzeniowa, redukcja wątrobowej syntezy glikogenu, nasilona glukoneogeneza, zmniejszona supresja produkcji glukozy w wątrobie w warunkach hiperglikemii
MODY 3	HNF - 1 α	12q	Tubulopatia nerkowa, zwiększona wrażliwość na pochodne sulfonylomocznika, obniżony poziom apolipoproteiny M, necrobiosis lipidica
MODY 4	IPF 1 α	13q	Agenezja trzustki u homozygot
MODY 5	HNF - 1 β	17q	Torbiele nerek i inne zaburzenia rozwoju układu moczowo-płciowego
MODY 6	NEUROD 1	2q	

64

Najważniejsze podtypy MODY

Podtyp cukrzycy	Poprzednia nazwa	Gen	Funkcja białka	Częstość
GCK MODY	MODY 2	glukokinaza	enzym	20-50%
HNF1A MODY	MODY 3	HNF1A	Czynnik transkrypcyjny	20-50%
HNF4A MODY	MODY 1	HNF4A	Czynnik transkrypcyjny	5%
HNF1B MODY	MODY 5	HNF1B	Czynnik transkrypcyjny	5%
PDX1 MODY	MODY4	Trzustkowy i dwunastniczy homeoboks 1	Czynnik transkrypcyjny	<1%
NEUROD1MODY	MODY6	Czynnik neurogenego różnicowania1	Czynnik transkrypcyjny	<1%

65

Cukrzyca MODY i pozatrzustkowe fenotypy

Typ MODY	Gen	Locus	Fenotyp pozatrzustkowy
MODY 1	HNF - 4 α	20q	Obniżone TGC, apolipoproteina AII i CII, lipoproteina Lp(a),
MODY 2	Glukokinaza	7p	Niska masa urodzeniowa, redukcja wątrobowej syntezy glikogenu, nasilona glukoneogeneza, zmniejszona supresja produkcji glukozy w wątrobie w warunkach hiperglikemii
MODY 3	HNF - 1 α	12q	Tubulopatia nerkowa, zwiększona wrażliwość na pochodne sulfonylomocznika, obniżony poziom apolipoproteiny M, necrobiosis lipoidica
MODY 4	IPF 1 α	13q	Agenezja trzustki u homozygot
MODY 5	HNF - 1 β	17q	Torbiele nerek i inne zaburzenia rozwoju układu moczowo-płciowego
MODY 6	NEUROD 1	2q	

66

GCK-MODY -2

- Glukokinaza ulega ekspresji w komórkach β trzustki oraz w wątrobie,
- Katalizuje pierwszą reakcję glikolizy, odgrywa rolę glukosensora poprzez regulowanie tempa zużycia glukozy w komórkach β trzustki, proporcjonalnie do ilości dostępnej glukozy
- Podwyższone stężenie ATP pochodzące z metabolizmu glukozy jest sygnałem do wydzielania insuliny

67

GCK-MODY-2

- Skutkiem defektu wątrobowej glukokinazy jest zmniejszenie poposiłkowej wątrobowej syntezy glikogenu i relatywne zwiększenie glukoneogenezy
- Defekt ten wraz z upośledzeniem wydzielania insuliny może mieć dodatkowy, addytywny wpływ na podwyższenie wartości glikemii u chorych

68

GCK-MODY-2

1. Trwale podwyższona glikemia na czczo
2. Przyrost glikemii w trakcie OGTT mniejszy niż 82,8 mg/dl (4,6 mmol/l);
3. **Jedno z rodziców z rozpoznaną cukrzycą**, ale brak dodatniego wywiadu rodzinnego nie wyklucza tej formy choroby.
4. Hiperglikemia nie ulega z czasem progresji

69

GCK-MODY-2

- Postępowaniem z wyboru w przypadku defektu glukokinazy jest **dieta** z wyłączeniem cukrów prostych; farmakoterapia zwykle jest nieskuteczna.
- Przewlekłe powikłania są bardzo rzadkie, a przebieg **łagodny**. Chorobę wykrywa się najczęściej przypadkowo.

70

Cukrzyca MODY 2 - defekt enzymu glukokinazy wpływ mutacji na masę urodzeniową dzieci

- 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, jeśli nie osiągnięto właściwej kontroli metabolicznej w ciąży.
- Efekty mutacji występującej zarówno u matki, jak i u dziecka wzajemnie się znoszą, przez co masa urodzeniowa dziecka nie różni się znamienne od masy zdrowych dzieci matek bez cukrzycy.

71

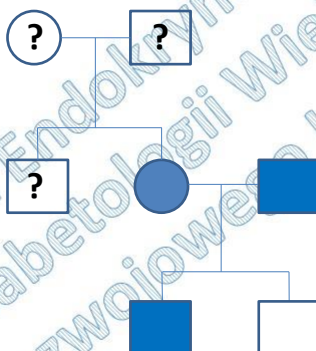
20 miesięczny chłopiec

- HbA1c – 5.7 % n: 4 – 6.2%
- C-peptyd – 0.798 ng/ml
- P/c p-ant. wysp trzustkowych /GAD/ - 0,80 IU/ml (wynik ujemny)
- ICA p/c p-wyspowe - wynik ujemny
- CH 126 mg/dl; TG 35 mg/dl
- Glikemie

	7:30	10:00	11:30	15:00	17:30	20:00	22:00	2:00	4:00
21.08			135	174	164	144	164	169	
22.08	119	161	104	227	167	163	120	121	117
23.08	154	136	153		120	119			
24.08	212								

72

Mutacja MODY 2 potwierdzona u mamy, taty i dziecka



73

Opis przypadku

- W 9 roku życia z powodu nadwagi i IFG endokrynolog w Rejonie zalecił metforminę
- W I 2011r- 10 letnia dziewczynka została przyjęta do naszej Kliniki
- Przy przyjęciu BMI 50c, ujemny wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy
- OGTT:

	0'	120'
Glikemia	108mg%	252 mg%
Insulina(Ul/ml)	20,1	20,1
C-peptyd (ng/ml)	0,893	6,21

- Markery immunologiczne w kierunku DM1 ujemne, HbA1c 6,2% ,

74

Opis przypadku

- Zalecono:
 - dietę z ograniczeniem cukrów prostych
 - badanie glikemii u rodziców

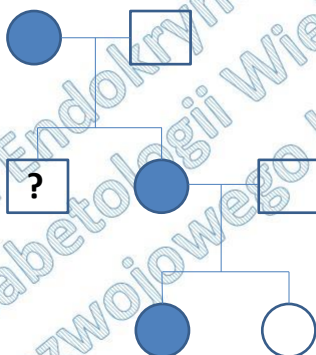
75

Opis przypadku I

- W trakcie kilkumiesięcznej obserwacji w Poradni glikemie na czczo nieco podwyższone, HbA1c 6,7 % ,
- Cukrzycę rozpoznano u mamy (2x glikemia na czczo 135 mg% , w OGTT w 120' 121 mg%) , u babci zdiagnozowano cukrzycę po przebyłym zawale serca (HbA1c 8%)
- **Mutacje MODY 2 potwierdzono u babci, mamy i dziecka**

76

Mutację MODY 2 potwierdzono u babci, mamy i dziecka



77

BADANIE GENETYCZNE W KIERUNKU CUKRZYCY MODY

Wynik:

Imię i Nazwisko	Badany gen	Metoda	Genotyp
[REDACTED]	GCK	PCR/Sekwencjonowanie DNA Numer: 9153	CT

*N= bez mutacji

Interpretacja:

Pacjent [REDACTED] jest heterozygotą dla mutacji CCG/TGG w genie GCK. Ta mutacja powoduje substytucję reszty aminokwasowej R na W w pozycji 191 łańcucha peptydowego glukokinazy.

WNIOSEK:

Wynik potwierdza rozpoznanie cukrzycy MODY spowodowanej mutacją genu glukokinazy (MODY2)*

78

HNF1A MODY-1

1. wczesny początek cukrzycy (typowo przed 25 rż);
2. niewielkie zapotrzebowanie na insulinę, oznaczalny peptyd C mimo kilkuletniego czasu trwania choroby;
3. wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy obejmujący co najmniej dwa pokolenia.
4. brak autoprzeciwciał typowych dla cukrzycy typu 1;
5. **cukromocz** większy niż należałoby oczekiwać na podstawie wartości glikemii (niski próg nerkowy u tych chorych Menzel R, Diabet Med. 1998).
6. rzadkim elementem obrazu klinicznego są zaburzenia rozwojowe nerek lub wady układu moczowo-płciowego (np. dwurożna macica)

79

HNF1A MODY-1

- **Znaczne upośledzenie odpowiedzi na bodziec hiperglikemiczny w testach obciążeniowych**
- Test obciążenia glukozą wykonany na wczesnym etapie rozwoju cukrzycy zwykle powoduje znaczny wzrost glikemii, przy często prawidłowych jej wartościach na czczo;

80

Pacjent z cukrzycą HNF1A MODY-1

- W wieku 12 lat do Przyklinicznej Poradni Diabetologicznej we Wrocławiu zgłosiła się 12 letnia otyła (BMI 22,5 kg/m² - 90centyl) dziewczynka z rozpoznaniem cukrzycy typu 2. Test OGTT wykonany w warunkach ambulatoryjnych nieprawidłowy (0' - 96mg%, 120' - 216mg%). Badanie to wykonano z uwagi na obserwowaną u pacjentki nadwagę oraz obciążający wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy (cukrzyca typ 2 u mamy, brata matki, babci oraz prababci). Rodowód genetyczny pacjentki przedstawiono na rycinie 1. Pacjentkę skierowano do kliniki. W trakcie hospitalizacji poziomy glukozy były prawidłowe, HbA1c - 6,0%, C-peptyd - 1,46ng/ml (Norma:0,9 - 7,1), przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty GAD) oraz przeciw wyspówce (ICA) ujemne.

81

- Z uwagi na obciążający wywiad rodzinny, niepotwierdzony proces autoagresji oraz brak cech insulinooporności skierowano pacjentkę na badanie genetyczne.
- Analiza sekwencji genu wątrobowego czynnika transkrypcyjnego 1 alfa, wykonanego metodą bezpośredniej sekwencji DNA, wykazała obecność heterozygotycznej mutacji CAA na AAA. Mutacja ta prowadzi do zamiany aminokwasu E (kwas glutaminowy) na K (lizyna) w pozycji 275 łańcucha polipeptydowego wątrobowego czynnika transkrypcyjnego 1 alfa. Wynik potwierdza rozpoznanie cukrzycy HNF1A-MODY.

82

Cukrzyca MODY3 – mutacja *HNF4α*

- Opisana w tym samym czasie co MODY1 i podobna klinicznie
- ***HNF4α* reguluje ekspresję genu *HNF1α***
- Produktem genu jest homeoproteina odgrywająca istotną rolę w rozwoju endodermy, ekspresja genu odbywa się w trzustce, wątrobie, nerkach i jelitach
- Charakterystyczny objaw to obniżenie progu nerkowego dla glukozy, nawet przy bardzo dobrym wyrównaniu metabolicznym może pojawić się cukromocz

83

Wywiad

- W 12 roku życia (2009r) rozpoznano cukrzycę na podstawie OGTT glikemia w 0' - 96mg%, w 120' - 216 mg%
(badanie wykonano z uwagi na nadwagę i dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy), ponadto HbA1c 6%, C-peptyd w normie, anty GAD –ujemne, ICA-ujemne- zalecono monitorowanie glikemii
- przez 3 lata brak kontaktu z Poradnią Diabetologiczną
- 15 letnia Ola z otyłością (BMI -26,6 kg/m²>97c) we IX 2012r zgłosiła się do Poradni Diabetologicznej z powodu rozpoznanej cukrzycy (na podstawie ponownie wykonanej we IX 2012r w Rejonie OGTT -glikemia w 0' - 117 mg%, w 120' - 260mg%)

84

Badania dodatkowe przy przyjęciu

- HbA1c- 6,8% (ale w morfologii niedokrwistość z niedoboru Fe)
- C-peptyd (ng/ml) 2,42 (N:0,9-7,1)
- HOMA-IR 0,56
- anty GAD, ICA ujemne,
- glukoza w moczu nieobecna
- Lipidogram: cholesterol całkowity 144 mg%, LDL ch-94mg%, TG -59mg%, HDL ch 38mg%
- USG jamy brzusznej-prawidłowe

Krzywa po posiłku (6WW)

	0'	120'
Glikemia (mg%)	97	193
Insulina (uIU/ml)	2,34	<2,0

85

Oznaczenia HbA1c w niedokrwistości

- Niedokrwistość hemolityczna-zmniejszenie odsetkowej formy HbA1c
- Niedokrwistość niedoborowa-w związku z przedłużeniem procesu glikacji wzrost HbA1c

86

Cukrzyca MODY3

- Obniżone stężenie apolipoproteiny M
- Obecne wady nerek: agenezja, hipoplazja, ektopia, torbiele
- U dwóch rodzin opisano mnogie gruczolaki wątroby, mogące zagrażać ciężkimi krwotokami
- **Duża wrażliwość na pochodne sulfonilomocznika**, utrzymująca się nawet kilkanaście lat po rozpoznaniu
- Ostrożność przy wprowadzaniu tych leków z uwagi na możliwość hipoglikemii

87

Cukrzyca MODY5 - mutacja *HNF1β*

- Bardzo silny związek z ciężkimi wadami nerek: hipoplazja z torbielami w warstwie korowej, mogą być widoczne już w okresie płodowym, ale mogą też pojawić się u osób dorosłych, mogą o wiele lat poprzedzać ujawnienie się cukrzycy, mogą pojawić się po wystąpieniu zaburzeń metabolizmu glukozy, w niektórych przypadkach zaburzenia czynnościowe – białkomocz, spadek filtracji kłębuszkowej prowadzący do niewydolności nerek
- Nieprawidłowości budowy układu moczowo-płciowego (macica dwurożna), rzadziej hipoplazja trzustki, mięszone uszkodzenie wątroby
- **Brak wrażliwości na pochodne sulfonilomocznika**, zwykle leczenie insuliną

88

Cukrzyca MODY4 - mutacja *IPF1*

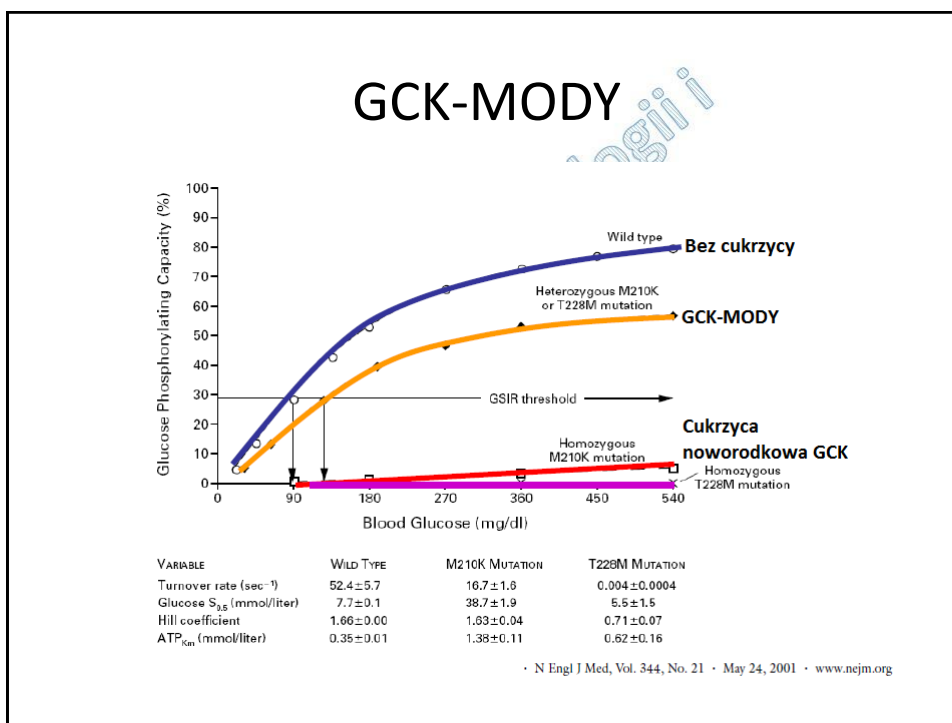
- Bardzo rzadki podtyp związany z mutacją genu *IPF1*, kodującego czynnik transkrypcyjny bezpośrednio aktywujący gen insuliny, a także odpowiadający za rozwój trzustki
- U niektórych nosicieli mutacji początek choroby może mieć miejsce w 4-6 dekadzie życia i może dotyczyć otyłych osób
- Stężenie insuliny w normie, zaburzenia tolerancji glukozy ujawniają się przy pewnym stopniu insulinooporności

89

Cukrzyca MODY6, 7, 8

- MODY6 opisana w 1999, uwarunkowana mutacją genu *NEUROD1/BETA2*, podobny obraz kliniczny do MODY4
- MODY7 opisana w 2005, związana z mutacją w genie *KLF11*, kodujący czynnik transkrypcyjny, wpływający na ekspresję genu insuliny
- MODY8 opisana w 2006 u dwóch norweskich rodzin z cukrzycą i defektem zewnątrzwydzielniczym trzustki, związana z mutacją w genie *CEL*, kodującym esterazę cholesterolową, cukrzyca może mieć charakter wtórny do mięszszowego uszkodzenia trzustki

90



91

Czego potrzebujemy, aby odnaleźć pacjentów z MODY?

- świadości w środowisku
- refundacji badań genetycznych- pieniędzy (przykład Szkocja)
- nowej generacji technik sekwencjonowania

92

Cukrzyca dziedziczna monogenowo z dominującym zaburzeniem w zakresie wrażliwości na insulinę

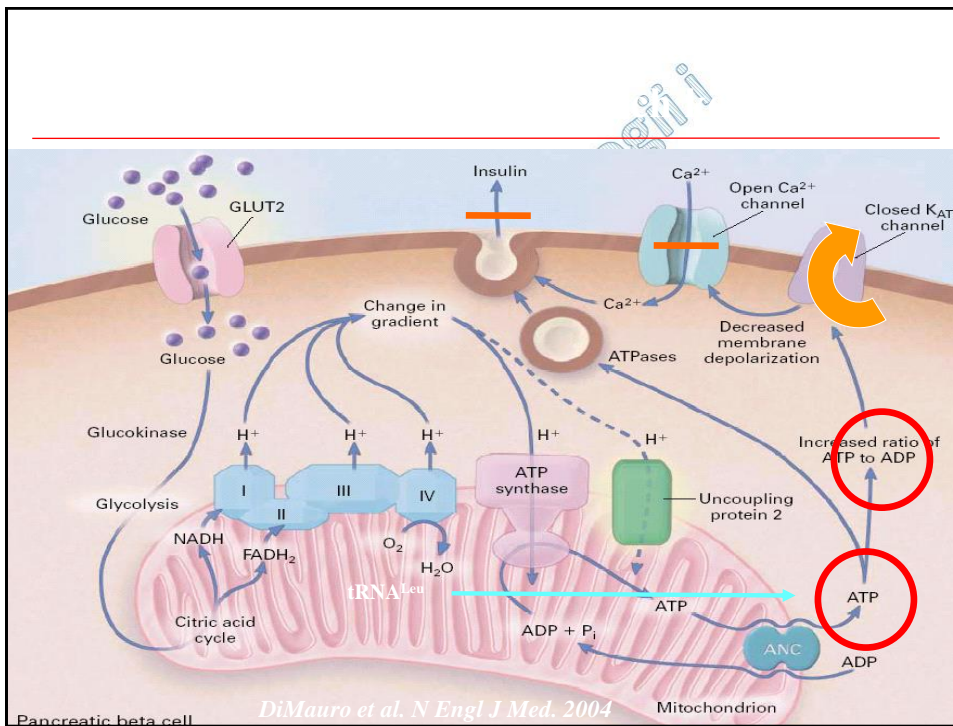
- Kliniczne cechy rzadkich mutacji w genie receptora insuliny, PPAR γ , AKT2, LMNA:
 - 1/insulinooporność,
 - 2/hiperinsulinizm,
 - 3/wczesne wystąpienie cukrzycy,
 - 4/lipodystrofia.

93

Cukrzyca dziedziczna w sposób matczy-
mitochondrialna

- mutacje w DNA mitochondrialnym
- upośledzona synteza ATP w mitochondriach
- progresywny charakter insulinopenii
- MIDD-maternally inherited diabetes with deafness, postać z upośledzeniem słuchu
- MELAS-zespół wywołany najczęstszą mutacją A3243G w genie tRNA leucyny, miopatia encefalopatia, kwasica mleczanowa i epizody udaropodobne)
- w leczeniu przeciwwskazana metformina – ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej

94



95







Projekt: *GenBank, Registry for Diabetes, and Adolescent Diabetes – Nationwide Genetic Screening for Monogenic Diabetes*, finansowany jest ze środków Unii Europejskiej w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka – Działanie 1.2 Wzmocnienie potencjału kadrowego nauki

Skierowanie na badania i skrócona informacja o przebiegu choroby

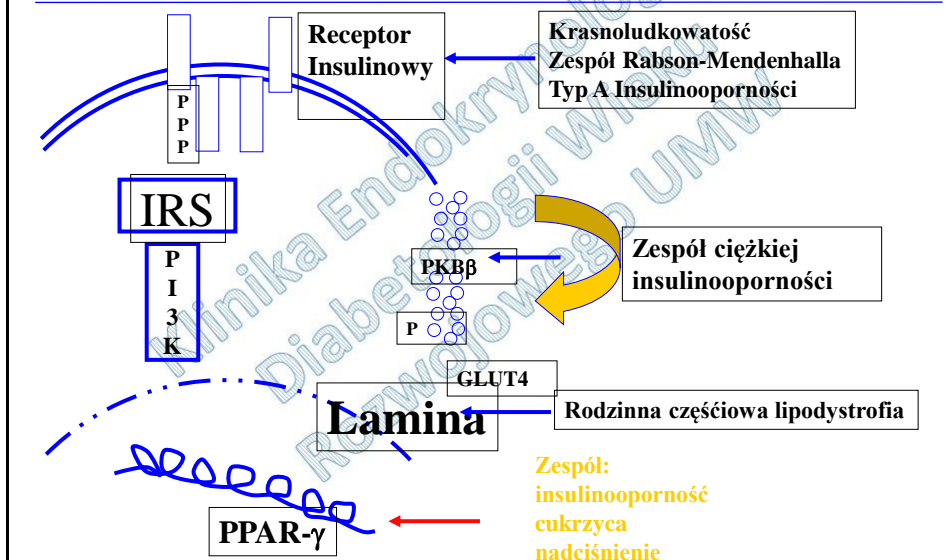
Proszę o wykonanie u pacjenta o nr PESEL
 badań w kierunku obecności mutacji w obrębie genów odpowiedzialnych za cukrzycę monogenową.

Charakterystyka kliniczna:

Płeć (K/M)	Masa urodzeniowa (g)	Wiek zachorowania (m-ce)	Cukrzyca w rodzinie (tak? ukogo?)	Kwasica ketonowa przy rozpoznaniu (tak/nie)	Poliuria/polidypsja przy rozpoznaniu (tak/nie)	
Wiek w chwili badania (lata)	Wysokość w chwili badania (cm)	Masa ciała w chwili badania (kg)	Dawka dobowa insuliny (jednostki)	Doustne leki przeciwcukrzycowe (Tak? Jakież?)	Ostatni wynik HbA1c (%)	Powikłania cukrzycy i choroby towarzyszące
Peptyd C [jednostki + norma]		Przeciwciała przeciwcukrzycowe (ICA, anty-GAD, IA2, IAA) [wartość, jednostki+norma]				

96

Monogenowe formy cukrzycy związanej z insulinoopornością



97

Rodzina częściowa lipodystrofia (FPLD)

Autosomalna dominująca forma insulinooporności wywołana mutacją w genie laminy A/C (LMNA)

Od okresu pokwitania postępująca lipodystrofia w zakresie kończyn i okolicy pośladków, z nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w obrębie twarzy, szyi, brzucha i trzewii

Cechy zespołu metabolicznego z insulinoopornością, hiperinsulinemią, cukrzycą, dyslipidemią

98

Patomechanizm dziedzicznych lipodystrofii w opisanych defektach genetycznych, dotyczących genu laminy A i C, genu receptora aktywacji proliferacji peroksysomów PPAR γ czy genu seipiny nie jest dokładnie poznany. W komórkach lipodystroficznych znajdują się prekursorzy laminy A. Prelamina A wiąże się w otoczce jądrowej z czynnikiem transkrypcyjnym adipocytów SREBP1 (sterol regulatory element binding protein 1). Białko to w normalnych warunkach aktywuje receptory PPAR γ . Obniżenie puli aktywnego SREBP1 powoduje zaburzenia różnicowania preadipocytów

99

Charakterystyczna dla FPLD jest predyspozycja do zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ale nie u wszystkich rozwija się jawna cukrzyca.

Stwierdzono, że skłonność do cukrzycy występuje 3-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Nagromadzenie tkanki tłuszczowej, szczególnie w okolicy podbródka, a także ilość przebytych ciąż predysponuje kobiety do rozwoju cukrzycy.

100

Wyróżniono 2 typy tego zespołu:
typ 1 (FPLD1) z utratą tkanki tłuszczowej w obrębie kończyn i otyłością centralną,
typ 2 (FPLD2) z utratą tkanki tłuszczowej w obrębie kończyn, brzucha i klatki piersiowej.

Obraz kliniczny zespołu insulinooporności spowodowany mutacją genu LMNA może być bardzo różny. Opisano mutację w genie laminy A i C, która przebiegała z uogólnioną lipodystrofią, cukrzycą insulinooporną, stłuszczeniem wątroby i kardiomiopatią.

101

Obraz kliniczny opisywanej pacjentki, w połączeniu z wynikami badań laboratoryjnych i wywiadem rodzinnym, nasuwają podejrzenie rodzinnej częściowej lipodystrofii (FPLD).

W rodzinie pacjentki cukrzyca typu 2 występuje u jej matki, u obojga rodziców matki oraz u brata babci. U matki, u której cukrzycę typu 2 rozpoznano w 37 roku życia, stwierdzono podobne cechy fenotypowe (rozkład tkanki tłuszczowej, lipodystrofia, acantosis nigricans) oraz dyslipidemię.

102

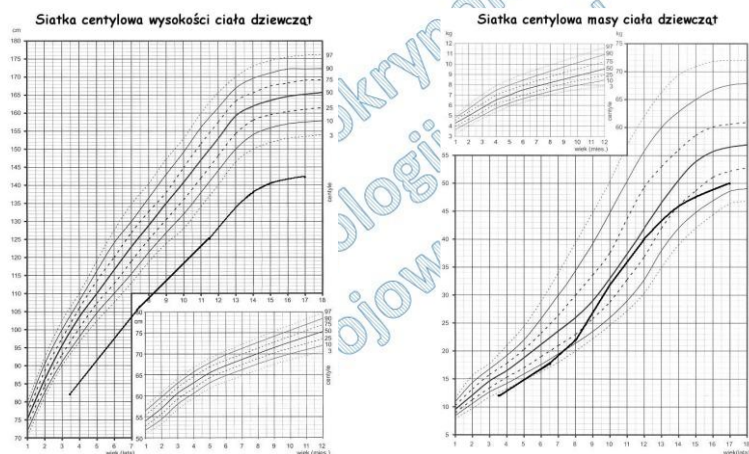
Fot.1 Anatomiczne cechy częściowej lipodystrofii pacjentki M.P.: otyłość centralna i utrata tkanki tłuszczowej z okolicy pośladkowej.



103

Fot.2 Przebieg wzrastania i przyrostu masy ciała pacjentki M.P.

Fig.2 Growth and weight curve of patient M.P.



104

Wyniki badania HbA1c

repaglinid/gliclazyd (2000-2001)	9,4%
insulinoterapia (2001-2005)	10,2% 11,6% 12,7%
insulinoterapia + rozyglitazon (2006)	10,3%

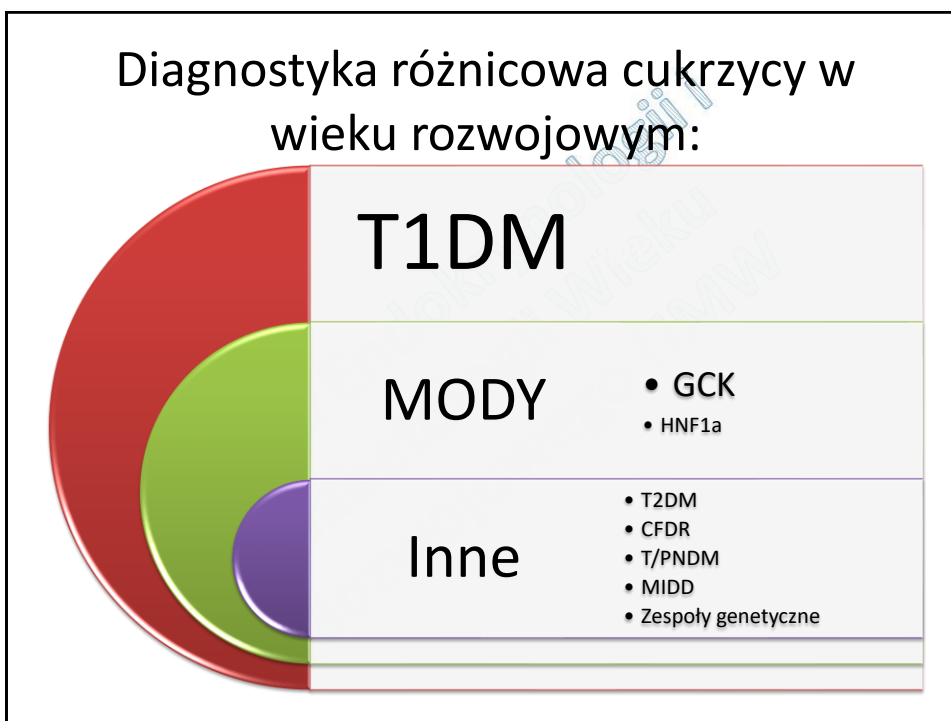
105

Diagnostyka w kierunku cukrzycy monogenowej (zalecenia PTD)

- Brak przeciwciał przeciwko komórkom beta wysp trzustkowych
- oraz:**
- wystąpienia cukrzycy w pierwszych 9 miesiącach życia
- łagodnej hiperglikemii, zwłaszcza na czczo
- współwystępowanie dodatkowych zaburzeń w „strukturze” lub rozwoju nerek, wątroby, trzustki
- występowanie dodatkowych schorzeń charakterystycznych dla zespołów genetycznych związanych z cukrzycą

106

Diagnostyka różnicowa cukrzycy w wieku rozwojowym:



107

Objawy kliniczne cukrzycy typu 1, cukrzycy typu 2 oraz cukrzyc monogenowych u dzieci

Objawy	Cukrzyca typu 1	Cukrzycy monogenowe	Cukrzyca typu 2
Wiek zachorowania	6mc-wczesna dorosłość	Często po zakończeniu dojrzewania płciowego, z wyjątkiem defektu glukokinazy oraz cukrzycy noworodkowej	Zwykle okres dojrzewania płciowego lub później
Objawy kliniczne	Najczęściej ostre, gwałtowne	Zróżnicowane (w przypadku defektu glukokinazy mogą zostać stwierdzone przypadkowo)	Zróżnicowane od łagodnych o powolnym często podstępny rozwój do ciężkich
Otyłość	Częstość jak w populacji ogólnej	Częstość jak w populacji ogólnej	Częstość zwiększona
Rogowacenie ciemne	nie	nie	tak
Skojarzenie z autoimmunizacją	tak	nie	nie
Dziedziczenie	wielogenowe	monogenowe	wielogenowe
Występowanie cukrzycy u rodzica	2-4%	90%	80%

108

Znaczenie kliniczne określania typu cukrzycy

- Wybór odpowiedniego sposobu leczenia
- Przewidywanie tempa progresji choroby
- Określenie ryzyka rozwoju cukrzycy u innych członków rodziny.

109

CZY BADANIA GENETYCZNE W CUKRZYCY SĄ POTRZEBNE?

110