

<https://doi.org/10.59674/pbk8>

CUKRZYCA MODY – PODŁOŻE MOLEKULARNE, CECHY KLINICZNE I POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE

DIABETES OF THE YOUNG MODY – MOLECULAR BACKGROUND,
CLINICAL FEATURES AND TREATMENT

Marta PACHOLCZYK¹, Kinga KRAWCZYK-RUSIECKA^{2,3}, Tomasz FERENC¹

¹Zakład Biologii i Genetyki Medycznej,

Katedra Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Katedra Endokrynologii
i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, ICZMP w Łodzi

Streszczenie: Późno ujawniającą się cukrzyca wieku młodzieńczego (ang. *maturity-onset diabetes of the young*, MODY) należy do zaburzeń monogenowych, dziedziczących się autosomalnie dominująco.

MODY to rzadko rozpoznawana forma cukrzycy, jej częstość występowania, w zależności od populacji, szacuje się na 1-5% dzieci chorych na cukrzycę.

Do cukrzycy typu MODY zalicza się obecnie 14 form cukrzycy różniących się etiologią. Każdy z podtypów MODY uwarunkowany jest mutacją w jednym z 14 zidentyfikowanych genów: *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11*, *APPL1*. Najczęściej rozpoznawane podtypy MODY uwarunkowane są mutacjami genu *HNF1A* (30-65%), *GCK* (30-60%), *HNF4A* (5-10%) i *HNF1B* (5%).

MODY charakteryzują następujące cechy: 1) łagodna hiperglikemia na czczo, 2) pojawienie się objawów przed 25 rokiem życia, 3) brak autoprzeciwciał przeciw antygenom komórek beta wysp trzustkowych oraz cech typowych dla cukrzycy typu 2 (insulinooporność, otyłość). Poszczególne podtypy cukrzycy MODY charakteryzują się różnym spektrum objawów klinicznych i zróżnicowanym wiekiem występowania.

Mutacje genu *GCK* powodują łagodną, bezobjawową hiperglikemię na czczo, zwykle nie wymagającą odpowiedniego leczenia. Mutacje genu *HNF1A* i *HNF4A* związane są z postępującą dysfunkcją komórek β trzustki i hiperglikemią, która może prowadzić do powikłań mikronaczyniowych, w podtypie *HNF1B*-MODY współwystępują wady rozwojowe.

W leczeniu cukrzycy MODY, w zależności od podtypu, mają zastosowanie dieta, pochodne sulfonylomocznika lub inne doustne leki hiperglikemizujące, w późniejszym okresie życia oraz w ciąży może być wymagana insulinoterapia. W diagnostyce molekularnej cukrzycy MODY zastosowanie ma technika sekwencjonowania następnej generacji (NGS) z wykorzystaniem komercyjnego panelu genów. Wiedza na temat genetycznej etiologii cukrzycy oraz określenie podtypu MODY ma istotne znaczenie praktyczne w prognozowaniu przebiegu choroby, pozwala na wybór optymalnego sposobu leczenia, stanowi także podstawę do badań przesiewowych bezobjawowych członków rodziny pacjenta i poradnictwa genetycznego.

Słowa kluczowe: cukrzyca monogenowa, cukrzyca wieku młodzieńczego (MODY), genetyka, testy genetyczne

Summary: Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a monogenic disorder with autosomal dominant inheritance. MODY is a rarely diagnosed form of diabetes, its incidence, depending on the population, is estimated at 1-5% of children with diabetes.

MODY diabetes currently includes 14 forms of diabetes with different etiology. Each of the MODY subtypes is conditioned by a mutation in one of the 14 identified genes: *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11*, *APPL1*. The most frequently recognized subtypes of MODY are conditioned by mutations of the *HNF1A* (30-65%), *GCK* (30-60%), *HNF4A* (5-10%) and *HNF1B* (5%) genes.

MODY is characterized by the following features: 1) mild fasting hyperglycemia, 2) onset of symptoms before the age of 25, 3) lack of autoantibodies against pancreatic beta-cell antigens and features typical of type 2 diabetes (insulin resistance, obesity).

Individual subtypes of MODY diabetes are characterized by a different spectrum of clinical symptoms and different age of onset.

GCK gene mutations cause mild, asymptomatic fasting hyperglycemia, usually not requiring appropriate treatment. *HNF1A* and *HNF4A* gene mutations are associated with progressive pancreatic β -cell dysfunction and hyperglycemia, which may lead to microvascular complications, in the *HNF1B*-MODY subtype there are concomitant developmental abnormalities.

In the treatment of MODY, depending on the subtype, diet, sulfonylureas or other oral hyperglycemic agents are applied and insulin therapy may be required later in life and during pregnancy. Next-generation sequencing (NGS) technique using a commercial gene panel is used in the molecular diagnosis of MODY diabetes. The knowledge of the genetic etiology of diabetes and the determination of the MODY subtype is of significant practical importance in the prognosis of the course of the disease, it allows the selection of the optimal treatment method, it is also the basis for screening of asymptomatic family members of the patient and genetic counseling.

Keywords: monogenic diabetes, maturity onset diabetes of the young (MODY), genetics, genetic testing

WSTĘP

MONOGENOWE FORMY CUKRZYCY

Cukrzyca monogenowa stanowi heterogenną grupę chorób o zróżnicowanym fenotypie, która rozwija się na skutek mutacji pojedynczego genu. Zastosowanie nowoczesnych metod diagnostyki molekularnej umożliwiło wyodrębnienie specyficznych form cukrzycy uwarunkowanych monogenowo i sklasyfikowanie ich jako

odrębne jednostki chorobowe [1, 2]. Cukrzyca monogenowa dziedziczona jest jako cecha dominująca lub recesywna, może także wystąpić jako efekt mutacji de novo lub dziedziczyć się w sposób niemendlowski [2]. Obecnie poznanych jest ponad 40 różnych genów, których mutacje są przyczyną cukrzycy monogenowej [2]. Wśród nich są geny, których ekspresja jest niezbędna dla prawidłowego wydzielania i działania insuliny. Mutacje tych genów prowadzą do: aplazji trzustki lub zmniejszenia liczby komórek β , zaburzeń ich dojrzewania, osłabienia działania glukozy jako glukosensora, nieprawidłowości metabolizmu glukozy, upośledzenia działania kanałów potasowych błony komórek β , zaburzeń biosyntezy insuliny, uruchomienia mechanizmów prowadzących do niszczenia komórek β [2, 3].

Do cukrzycy monogenowej zalicza się późno ujawniającą się cukrzycę wieku młodzieńczego (ang. *maturity-onset diabetes of the young*, MODY), cukrzycę noworodkową (ang. *neonatal diabetes mellitus*, NDM), cukrzycę związaną z objawami pozatrzustkowymi, tzw. syndromiczną (zespołową), w tym cukrzycę mitochondrialną oraz monogenowe zespoły związane z insulinopornością [2]. Klinicyści i pediatrzy koncentrują się głównie na dwóch typach cukrzycy monogenowej: cukrzycy noworodków – NDN i cukrzycy MODY [2, 3, 4, 5].

Cukrzyca noworodkowa (NDM) o początku do 6 miesiąca życia może mieć charakter przetrwałej cukrzycy noworodkowej (ang. *permanent neonatal diabetes mellitus*, PNDM) lub występować w postaci przejściowej (ang. *transient neonatal diabetes mellitus*, TNDM). W obu przypadkach cukrzyca noworodkowa najczęściej ma formę izolowaną, ale w zależności od rodzaju zmutowanego genu mogą jej też towarzyszyć objawy pozatrzustkowe. Stąd w grupie cukrzyc noworodkowych wymienia się cukrzycę syndromiczną, która towarzyszy monogenowym zespołom dysmorficznym i jest jednym z jego objawów [1, 2, 3, 6].

Ogólnie szacuje się, że cukrzyca monogenowa występuje z częstością ok. 2,5%-6,5% wśród dzieci z rozpoznaną cukrzycą [1]. W Europie cukrzycę monogenową stwierdza się u 1,1-4,2% pacjentów w wieku rozwojowym [7]. W Polsce cukrzyca monogenowa dotyczy 3,1-4,2% dzieci chorych na cukrzycę [8].

CUKRZYCA MODY

Termin „Maturity Onset Diabetes of the Young” – (akronim MODY) został użyty wspólnie przez Tattersalla i Fajansa w 1974 roku do opisu występujących rodzinnie, łagodnych postaci cukrzycy, różniących się od insulinozależnej cukrzycy typu 1 (T1DM) i insulinoniezależnej cukrzycy typu 2 (T2DM) [9, 10].

Cukrzyca MODY to monogenowa forma cukrzycy o podłożu nieautoimmunologicznym, która stanowi klinicznie heterogenną grupę chorób związanych z zaburzeniami wydzielania insuliny. Choroba dziedziczy się autosomalnie dominująco, a jej przyczyną są mutacje w genach, których produkty białkowe biorą udział w rozwoju i funkcji komórek β trzustki lub są zaangażowane są w biosyntezę i wydzielanie insuliny. Najczęściej rozpoznawana jest u osób wieku poniżej 25 lat [9, 11, 12].

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA CUKRZYCY MODY

Cukrzyca typu MODY jest najczęstszą postacią monogenowych form cukrzycy i stanowi, według różnych źródeł, 1-5 % przypadków cukrzycy w populacji pediatrycznej i młodych dorosłych [1, 3, 11, 13, 14]. Dokładna częstość występowania MODY jest trudna do oszacowania. W piśmiennictwie zwraca się uwagę na trudności w rozpoznawaniu cukrzycy MODY, która ze względu na podobieństwo objawów klinicznych, często jest klasyfikowana jako T1DM lub T2DM. Fakt ten może wpływać na niedoszacowanie częstości występowania MODY wśród pacjentów z cukrzycą [4, 15]. Według aktualnych danych, częstość występowania MODY różni się w zależności od kraju i pochodzenia etnicznego, co może wynikać z różnic w kryteriach kwalifikowania pacjentów na badania genetyczne i nierównym dostępie do badań genetycznych w poszczególnych krajach [13, 14].

Należy podkreślić, że w krajach europejskich funkcjonują dobrze prowadzone rejestry pacjentów z rozpoznaną cukrzycą i ośrodki badań genetycznych, co daje możliwość dokładnego oszacowania częstości występowania cukrzycy monogenowej w danym kraju [13, 15]. Wśród pacjentów z cukrzycą MODY najczęściej identyfikuje się mutacje genu wątrobowego czynnika transkrypcyjnego 1 α (HNF1A) – MODY3 (30-65%) i glukokinazy (GCK) – MODY2 (30-50%), rzadziej wykrywane są mutacje wątrobowego czynnika transkrypcyjnego 4 α (HNF4A) – MODY1 (5-10%), wątrobowego czynnika transkrypcyjnego 1 β (HNF1B) – MODY5 (<5%) i genu PDX1 – MODY4 [11, 16]. Mutacje w genach kodujących podjednostki kanału potasowego aktywowanego ATP – ABCC8 i KCNJ11 oraz genu INS, które są najczęstszą przyczyną cukrzycy noworodkowej, prowadzą do rozwoju ok. 1% przypadków cukrzycy MODY. Pozostałe typy MODY należą do form bardzo rzadkich [9, 16, 17, 18, 19].

Dane epidemiologiczne wskazują, że w krajach Europy Północnej najczęściej diagnozuje się HNF1A-MODY, następnie GCK-MODY, HNF4A-MODY i HNF1B-MODY, podczas gdy w Europie Południowej u pacjentów z MODY najczęściej występują mutacje w genie GCK [8, 9, 13, 16].

W artykule przedstawiono, aktualną wiedzę na temat podłoża genetycznego poznanych podtypów cukrzycy MODY i objawy kliniczne. Zwrócono uwagę na praktyczne wskazówki w kierunku diagnostyki genetycznej oraz postępowania terapeutycznego.

PODŁOŻE GENETYCZNE CUKRZYCY MODY

Obecnie w bazie danych Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) wyróżniono 14 podtypów cukrzycy MODY (OMIM #606391), z których każdy jest skutkiem heterozygotycznej mutacji genów kodujących białka o aktywności czynników transkrypcyjnych, enzymów, hormonów, kanałów jonowych i białek uczestniczących w przekazywaniu sygnałów komórkowych [1, 2, 3, 17] (**Tab.1**).

TABELA 1. Podtypy cukrzycy MODY: mutacje genetyczne, znaczenie kliniczne, leczenie [5, 9, 17, 18, 20, 52, 89]
TABLE 1. MODY subtypes: mutations, clinical significance, therapy

PODTYPY CUKRZYCY MODY						
MODY/ OMIM ^a	Gen	Locus	Patofizjologia	Wiek wystąpienia	Cechy kliniczne	Postępowanie terapeutyczne
MODY1 #125850 *600281	<i>HNF4A</i>	20q13.2	dysfunkcja komórek β , niedostateczne wydzielanie insuliny indukowane glukozą	< 18 lat przed okresem dojrzewania do wczesnej dorosłości	<ul style="list-style-type: none"> makrosomia, przejęciowa hiperinsulinemia i hipoglikemia u noworodka ryzyko powikłań mikronaczyniowych 	dieta, pochodne sulfonylomocznika, GLP-1 RA, insulina
MODY2 #125851 *138079	<i>GCK</i>	7p13	zachowana zdolność komórek β do wydzielania insuliny, zmniejszona wrażliwość komórek β na glukozę	przed okresem dojrzewania	<ul style="list-style-type: none"> łagodna hiperglikemia na czczo cukrzyca ciężowa 	dieta, brak konieczności leczenia farmakologicznego, insulina podczas ciąży
MODY3 #600496 *142410	<i>HNF1A</i>	12q24.31	dysfunkcja komórek β , niedostateczne wydzielanie insuliny indukowane glukozą	< 25 lat przed okresem dojrzewania do wczesnej dorosłości	<ul style="list-style-type: none"> obniżony próg nerkowy dla glukozy (glikozuria) ryzyko powikłań mikronaczyniowych makrosomia, przejęciowa hipersulinemia i hipoglikemia u noworodka 	dieta, niskie dawki pochodnych sulfonylomocznika, GLP-1 RA, DPP-4, insulina
MODY4 #606392 *600733	<i>PDX1</i>	13q12.2	dysfunkcja komórek β , zaburzenia procesu różnicowania komórek β ,	po okresie dojrzewania (wczesna dorosłość)	<ul style="list-style-type: none"> ageneza trzustki i przetrwała cukrzyca noworodkowa (TNDM) u homozygot łagodne objawy cukrzycy 	pochodne sulfonylomocznika, insulina, metformina, DPP-4,
MODY5 #137920 *189907	<i>HNF1B</i>	17q12	atrofia lub ageneza trzustki, dysfunkcja komórek β , zaburzenie rozwoju i funkcji nerek,	< 25 lat przed okresem dojrzewania do wczesnej dorosłości	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowości rozwojowe nerek i układu moczowo-płciowego hipoplazja trzustki zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego niepełnosprawność intelektualna 	Insulina, (pochodne sulfonylomocznika mało skuteczne),

TABELA 1. Podtypy cukrzycy MODY: mutacje genetyczne, znaczenie kliniczne, leczenie [5, 9, 17, 18, 20, 52, 89]
TABLE 1. MODY subtypes: mutations, clinical significance, therapy

POTYPY CUKRZYCY MODY						
MODY/ OMIM ^a	Gen	Locus	Patofizjologia	Wiek wystąpienia	Cechy kliniczne	Postępowanie terapeutyczne
MODY6 #606394 *601724	<i>NEUROD1</i>	2q31.3	dysfunkcja komórek β , niedobór insuliny lub insulinooporność	zróżnicowany/wczesna dorosłość	<ul style="list-style-type: none"> • przetrwała cukrzyca noworodkowa • zaburzenia neurologiczne • niepełnosprawność intelektualna • otyłość i insulinooporność • niepełna penetracja genu 	Insulina, OHA ⁺
MODY7 #610508 *603301	<i>KLF11</i>	2p25.1	dysfunkcja i zmniejszona wrażliwość komórek β na glukozę, upośledzona biosynteza insuliny	zróżnicowany	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany nowotworowe trzustki • obniżona wrażliwość na insulinę • umiarkowana hiperglikemia 	Insulina, OHA ⁺
MODY8 #609812 *114840	<i>CEL</i>	9q34.13	dysfunkcja części zewnętrznej i wewnętrz-wydzielniczej trzustki, nieprawidłowe fałdowanie białka CEL i tworzenie agregatów, atrofia trzustki	> 25 lat	<ul style="list-style-type: none"> • stłuszczenie i zwłóknienie trzustki • zaburzenia funkcji egzo- i endokrynej • torbiele trzustki 	Insulina, OHA ⁺
MODY9 #612225 *167413	<i>PAX4</i>	7q32.1	upośledzone dojrzewanie i dysfunkcja komórek β , niedostateczne wydzielanie insuliny indukowane glukozą	po okresie dojrzewania	<ul style="list-style-type: none"> • postępująca hiperglikemia • ciężki przebieg cukrzycy • skłonność do ketozy/kwasicy ketonowej 	dieta, OHA ⁺ , insulina
MODY10 #613370 *176730	<i>INS</i>	11p15.5	nieprawidłowe składanie insuliny, stres ER, dysfunkcja komórek β , apoptoza komórek β ,	> 10 lat od okresu dojrzewania do wczesnej dorosłości	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca noworodkowa • hiperglikemia, cukrzyca 	Insulina, OHA ⁺

TABELA 1. Podtypy cukrzycy MODY: mutacje genetyczne, znaczenie kliniczne, leczenie [5, 9, 17, 18, 20, 52, 89]
TABLE 1. MODY subtypes: mutations, clinical significance, therapy

PODTYPY CUKRZYCY MODY						
MODY/ OMIM ^a	Gen	Locus	Patofizjologia	Wiek wystąpienia	Cechy kliniczne	Postępowanie terapeutyczne
MODY11 #613375 *191305	<i>BLK</i>	8p23.1	defekt wydzielania insuliny, dysfunkcja komórek β , zmniejszona masa komórek β , niedostateczne wydzielanie insuliny indukowane glukozą	zróżnicowany	<ul style="list-style-type: none"> hiperglikemia, cukrzyca częsta nadwaga lub otyłość 	OHA ⁺ , insulina
MODY12 *600509	<i>ABCC8</i>	11p15.1	mutacje nabycia funkcji, dysfunkcja kanału potasowego wrażliwego na ATP, defekt wydzielania insuliny	zróżnicowany przed okresem dojrzewania do wczesnej dorosłości	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca możliwe objawy neurologiczne 	dieta, pochodne sulfonylomocznika (wysokie dawki), insulina
MODY13 #616329 *600937	<i>KCNJ11</i>	11p15.1	mutacje nabycia funkcji, dysfunkcja kanału potasowego wrażliwego na ATP, defekt wydzielania insuliny	> 20 lat	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca możliwe objawy neurologiczne 	dieta, pochodne sulfonylomocznika (wysokie dawki), insulina
MODY14 #616511 *604299	<i>APPL1</i>	3p14.3	defekt wydzielania insuliny, zmniejszona przeżywalność komórek β ,	10-50 lat	<ul style="list-style-type: none"> hiperglikemia, cukrzyca nadwaga /otyłość u niektórych pacjentów cechy dysmorficzne (zespół Wolframa) 	OHA ⁺ , insulina

OHA – doustne leki hipoglikemizujące (oral hypoglycemic agents)

^a w tym pochodne sulfonylomocznika

^a numery OMIM oznaczają fenotyp i / lub numer MIM genu

⁺ including sulfonylureas

^a OMIM numbers mean fenotyp and / or gen MIM number

Mutacje te prowadzą do: zaburzeń prawidłowego rozwoju i funkcji komórek β trzustki, upośledzenia regulacji wrażliwości na glukozę, nieprawidłowego przebiegu procesu biosyntezy, gromadzenia i wydzielania insuliny. Cechy cukrzycy MODY są niejednorodne klinicznie zarówno pod względem wieku wystąpienia, wzorca hiperglikemii, jak również wyboru optymalnych metod leczenia [5, 17].

W ostatnim czasie w piśmiennictwie naukowym pojawiają się doniesienia o kolejnych genach, których mutacje wiążą się z fenotypem cukrzycy MODY, zwiększając tym samym liczbę opisanych postaci tej choroby [2, 5, 20, 21]. Do chwili obecnej, nowo opisane typy MODY nie są sklasyfikowane pod odrębnym numerem [22] lub nie uzyskano jednoznacznych i przekonujących dowodów na udział danej mutacji w patogenezie cukrzycy MODY [23].

Uznane podtypy cukrzycy MODY, podobnie jak inne formy cukrzyc monogenowych, określane są symbolem genu, którego mutacja prowadzi do wystąpienia choroby i następującej po nim nazwy typu cukrzycy, np. GCK-MODY. Wcześniej podtypy MODY numerowano od 1 do 14, zgodnie z kolejnością wykrywania poszczególnych podtypów MODY [3, 13, 14, 16] (**Tab. 1**). W **tabeli 1** przedstawiono podtypy cukrzycy MODY, podłoże genetyczne, locus genu, wpływ mutacji na funkcję komórek β , podstawowe cechy kliniczne i obecność objawów pozatrzustkowych oraz stosowane leczenie.

Wszystkie podtypy MODY są spowodowane heterozygotą mutacją typu utraty funkcji w określonym genie. Objawy wielu z nich wynikają z haploniewydolności [16], co oznacza, że obecność jednego zmutowanego allele w genotypie powoduje zmniejszenie o połowę ilości produktu białkowego prowadzącą do zaburzeń funkcji komórki. W ostatnim czasie, w rodzinie obciążonej przypadkami cukrzycy MODY, opisano homozygotyczną mutację genu HNF1A, a objawy choroby nie różniły się od objawów postaci heterozygotycznej [24]. Częstość występowania homozygot recesywnych wśród chorych z cukrzycą monogenową może zależeć od częstości występowania w danej populacji małżeństw spokrewnionych [25].

MUTACJE WĄTROBOWYCH CZYNNIKÓW TRANSKRYPCYJNYCH

Powstawanie trzustki w trakcie rozwoju embrionalnego oraz przystosowanie tego narządu do pełnienia swojej funkcji egzo- i endokrynowej po urodzeniu jest złożonym procesem, w którym udział biorą czynniki transkrypcyjne. Wątrobowe czynniki transkrypcyjne (ang. *hepatocyte nuclear factor*, HNF) HNF1A (HNF-1 α), HNF-4 α (HNF4A) i HNF1B (HNF-1 β), są zaangażowane w proces regulacji ekspresji genów, których produkty białkowe wpływają na rozwój i funkcję komórek β , ekspresję genu insuliny (INS) oraz genów kodujących białka biorące udział w transporcie i metabolizmie glukozy. Ogrywają również istotną rolę w rozwoju i funkcji wątroby i nerek. Opisano funkcjonalne formy HNF1A i HNF4A, które

powstają w wyniku alternatywnego splicingu i różnic w poliadenylacji, a ich ekspresja jest specyficzna tkankowo. Np. w trzustce dominuje izoforma HNF1A(B) [16, 26, 27]. Mutacje utraty funkcji genów HNF1A, HNF4A i HNF1B skutkują zaburzeniami funkcji komórek β , prowadzącymi do rozwoju niektórych typów cukrzycy MODY oraz nieprawidłowościami rozwojowymi wątroby i nerek [28]. Ekspresja genów wątrobowych czynników transkrypcyjnych podczas rozwoju odbywa się w sposób tkankowo-specyficzny, a ich wpływ na ekspresję innych czynników transkrypcyjnych powoduje, że mutacje genów kodujących te białka wywołują również efekt pozatrzustkowy [26].

PODŁOŻE MOLEKULARNE, CECHY KLINICZNE I POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE POZNANYCH PODTYPÓW CUKRZYCY MODY

HNF4A-MODY (OMIM#125850) (MODY 1)

Cukrzyca HNF4A-MODY jest wynikiem heterozygotycznej mutacji w genie HNF4A. Jest to pierwszy opisany podtyp cukrzycy MODY i trzeci co do częstości występowania. Mutacje genu HNF4A odpowiedzialne za jej rozwój stanowią 5-10% wszystkich przypadków MODY [16].

Wśród opisanych mutacji w genie HNF4A dominują mutacje zmiany sensu. Najczęściej zlokalizowane są one w eksonach 7 i 8, najmniej mutacji zidentyfikowanych jest w eksonach 9 i 10. Mutacje w obszarze promotora P2 oraz w eksonie 1D, 9 i 10 wiążą się z późniejszym wiekiem wystąpienia objawów HNF4A-MODY w porównaniu do mutacji w eksonach 2-8 [29]. Do roku 2013, liczba zidentyfikowanych mutacji w genie HNF4A związanych z cukrzycą MODY wynosiła 103 [29], obecnie poznanych jest już około 180 mutacji [16]. HNF4A ulega ekspresji głównie w komórkach wątroby, a także w nerkach, komórkach wysp trzustkowych i jelicie [16]. HNF4A jako czynnik transkrypcyjny wiąże się z DNA, reguluje ekspresję genów kodujących białka biorące udział w metabolizmie glukozy (pobór przez komórki, glukoneogeneza wątrobowa), lipidów (cholesterolu, kwasów tłuszczowych), aminokwasów, leków [16]. Ten podtyp cukrzycy rozpoznawany jest zwykle do 25 roku życia [13]. HNF4A wpływa na ekspresję czynnika transkrypcyjnego HNF1A i odwrotnie, co odzwierciedla złożoną zależność między tymi dwoma czynnikami transkrypcyjnymi i może także tłumaczyć fakt, że HNF4A-MODY ma podobny przebieg kliniczny jak HNF1A-MODY [26]. Cukrzyca HNF4A-MODY charakteryzuje się postępującym defektem wydzielania insuliny i wzrostem stężenia glukozy we krwi. U pacjentów z tym podtypem MODY mogą wystąpić powikłania przewlekłej hiperglikemii w postaci mikroangiopatii, chorób sercowo-naczyniowych, niewydolności nerek [16, 17, 18]. W od-

różnieniu do cukrzycy HNF1A-MODY, w HNF4A-MODY nie występuje glikozuria. Wskazówką diagnostyczną mogą być natomiast zaburzenia biochemiczne, tj. niski poziom trójglicerydów (TG) i lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz apolipoprotein: apoAI, apoAII, apoCIII i apoB, a także podwyższone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) [17]. U nosicieli mutacji w genie HNF4A, o łagodniejszym obrazie klinicznym choroby, pojawiającej się w późniejszym okresie życia (w wieku >30 lat), istnieje ryzyko nieprawidłowego rozpoznania cukrzycy typu 2. Przykładem jest mutacja c.340C>T (p.R114W; p.Arg114Trp), której współczynnik penetracji wynosi < 10% u osób do 40 roku życia [30].

Wykazano, że mutacje HNF4A powodują zwiększoną biosyntezę insuliny u płodu ludzkiego, powodując jego szybszy wzrost i większą masę ciała noworodka. U około 50% nosicieli mutacji występuje noworodkowa makrosomia (masa urodzeniowa > 4000 g). U ok. 15% noworodków z mutacją rozpoznaje się przejściową hiperinsulinemię i hipoglikemię (hipoglikemia hiperinsulinemiczna), które poprzedzają początek HNF4A-MODY w późniejszym wieku [1, 18].

W pierwszej dekadzie życia, pacjenci z HNF4A-MODY charakteryzują się prawidłowym poziomem glikemii. W początkowym etapie choroby, obserwuje się hiperglikemię poposiłkową, która może być skutecznie kontrolowana dietą. Jednak z uwagi na postępującą dysfunkcję komórek β konieczne staje się stosowanie niskich dawek pochodnych sulfonylomocznika, które w tym podtypie cukrzycy są wysoce skuteczne. W zaawansowanej postaci HNF4A-MODY, a także podczas ciąży, niezbędne jest włączenie insuliny [18].

Skuteczność pochodnych sulfonylomocznika w leczeniu HNF4A-MODY, uzależnione jest od stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c), wartości wskaźnika masy ciała – BMI (ang. *body mass index*, BMI), a także od czasu trwania choroby w momencie włączenia terapii. W tym kontekście duże znaczenie ma wczesne rozpoznanie podtypu cukrzycy MODY [31]. Pochodne sulfonylomocznika wpływają na komórki β trzustki poprzez wiązanie się z podjednostką SUR ATP-zależnego kanału potasowego. Połączenie ze swoistym receptorem powoduje zamknięcie kanału KATP, zahamowanie wypływu jonów potasowych z komórki, otwarcie kanałów wapniowych, zwiększenie napływu Ca^{2+} do komórki i w efekcie zwiększenie wydzielania insuliny. Mechanizm działania powoduje, że leki te mogą być stosowane wyłącznie u chorych z zachowaną funkcją wydzielniczą trzustki [32].

Działanie pochodnych sulfonylomocznika jest niezależne od aktualnego poziomu glukozy we krwi, co wiąże się z wystąpieniem ryzyka działań niepożądanych w postaci hipoglikemii.

W przypadku niezadawalającej skuteczności pochodnych sulfonylomocznika lub w przypadku wystąpienia hipoglikemii, w leczeniu HNF4A-MODY podejmuje się próby stosowania inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4*, DPP-4) (gliptyny) lub agonistów receptora peptydu glukogonopo-

dobnego-1 (ang. *glucagon-like peptide receptor agonists*, GLP-1 RA). Leki te są również stosowane z dobrym skutkiem jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z HNF4A-MODY [33]. Podawanie wymienionych leków może być alternatywą dla niektórych pacjentów z mutacją HNF4A p.R114W, którzy cechują się zmniejszoną wrażliwością na niskie dawki pochodnych sulfonylmocznika [30]. W przypadku braku pożądanego efektu terapeutycznego, kolejnym wyborem jest insulinoterapia [20].

GCK-MODY (OMIM#125851) (MODY 2)

Cukrzyca GCK-MODY rozwija się na skutek mutacji inaktywujących w genie GCK, kodującym enzym glukokinazę (heksokinaza IV, heksokinaza D). Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 900 mutacji, które zlokalizowane są wzdłuż całego genu (bez wyróżnionych tzw. miejsc gorących, tzw. hot spots). Należą do nich przede wszystkim mutacje punktowe (missens, nonsense) oraz mutacje splicingowe, różnego rozmiaru delecje i insercje. Większość mutacji określono jako prywatne, występujące w poszczególnych rodzinach obciążonych GCK-MODY [34]. Na podstawie danych z różnych populacji ocenia się, że GCK-MODY stanowi 10-60% wszystkich podtypów MODY [35, 36]. Jest to najczęstszy podtyp MODY wśród dzieci i drugi co do częstości wśród dorosłych. Wysoką częstość mutacji patogennych w genie GCK zaobserwowano w populacji polskiej (6,88/100 000), w której ten podtyp stanowi ok. 40% wszystkich odnotowanych przypadków MODY [37].

Glukokinaza katalizuje pierwszy etap przemian glikolitycznych, tj. konwersję glukozy do glukozo-6-fosforanu. Wynikiem tej reakcji jest wzrost stężenia trójfosforanu adenozy (ATP), zamknięcie kanałów potasowych, depolaryzacja błony komórkowej, otwarcie kanałów wapniowych i w efekcie wydzielanie insuliny [16, 38]. Gen GCK ulega ekspresji przede wszystkim w komórkach β trzustki, hepatocytach i mózgu, a także w nadnerczach i komórkach enteroendokrynych przewodu pokarmowego [38]. Glukokinaza stanowi glukosensor dla komórek β , odpowiada za zależne od glukozy wydzielanie insuliny. GCK stymuluje pobór glukozy przez komórki podwzgórza, przysadki i przewodu pokarmowego oraz pobudza glukoneogenezę wątrobową [16]. Mutacje inaktywujące w dwóch allelach (homozygotyczne lub złożone heterozygotyczne) skutkują znacznym lub całkowitym niedoborem enzymu i w konsekwencji prowadzą do cukrzycy noworodkowej [2, 38]. Homozygotyczne mutacje genu GCK będące przyczyną PNDM stanowią ok. 3% przypadków tego typu cukrzycy z potwierdzoną diagnozą genetyczną [1, 6]. Zwiększona częstość PNDM może być obserwowana w populacjach o wyższym współczynniku małżeństw spokrewnionych [1]. Opisano kilka przypadków nosicieli mutacji w dwóch allelach genu GCK, u których objawy choroby były na tyle łagodne, że przypominały cukrzycę GCK-MODY [39].

Interesujące jest, że heterozygotyczne mutacje aktywujące w genie GCK powodują hipoglikemię, która pojawia się jako skutek podwyższonego poziomu insuliny. W rezultacie tego wrodzonego defektu występuje przetrwała hiperinsulinemia i hipoglikemia noworodkowa (ang. *persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy*, PHHI) lub łagodna forma rodzinnej hipoglikemii dorosłych, której nasilenie koreluje ze stopniem aktywności enzymu glukokinazy. Heterozygotyczne mutacje inaktywujące tego genu zmniejszają aktywność enzymatyczną glukokinazy lub obniżają stabilność białka enzymatycznego i odpowiadają za GCK-MODY [38]. W wyniku wolniejszego tempa fosforylacji, homeostaza glukozy utrzymuje się przy wyższych stężeniach tego cukru we krwi. U pacjentów z GCK-MODY, najwyższa wrażliwość komórek na glukozę występuje przy stężeniu w zakresie 5,6-7,5 mmol/L, czyli o 1,0-2,5 mmol/L wyższym niż u osób zdrowych na czczo 3,9-5,5 mmol/L (70-99 mg/dL) [36]. Powoduje to łagodną i bezobjawową hiperglikemię na czczo (FPG 5,6-6,9 mmol/L; 100-125 mg/dL), która występuje już od urodzenia i wraz z wiekiem nie nasila się znacząco. Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w surowicy krwi wynosi zwykle 5.8-7.6% [40-60 mmol/mol]) i z każdym rokiem wzrasta o 0,018%. Podawane wartości stężenia HbA1c pozwalają na odróżnienie pacjentów od krewnych niebędących nosicielami mutacji GCK oraz od pacjentów z cukrzycą typu 1 lub typu 2 [16, 34, 35, 38]. Zmniejszona aktywność glukokinazy w wątrobie prowadzi do obniżenia poposiłkowego magazynowania glukozy w postaci glikogenu [40]. Mimo licznych mutacji genu GCK, obserwuje się niewielką zmienność objawów klinicznych wśród pacjentów z podtypem cukrzycy. Zjawisko to tłumaczy się wyższą ekspresją allele prawidłowego, która kompensuje efekt mutacji inaktywujących genu GCK [2, 34, 36].

GCK-MODY, zwykle diagnozowana jest przed 25 rokiem życia, najczęściej w wyniku rutynowych badań diagnostycznych [2, 37]. Obecnie monitorowanie stężenia glukozy we krwi u noworodków jest rutynowe, stąd, podobnie jak u dorosłych, również u nowo narodzonych dzieci, hiperglikemia uwarunkowana obecnością zmutowanego allele GCK w genotypie może być zdiagnozowana incydentalnie [41]. Łagodna hiperglikemia nie wymaga leczenia w przeciwieństwie do NDM. Obecność GCK-MODY u noworodka z łagodną hiperglikemią powinna być brana pod uwagę jeżeli dziecko ma prawidłową masę urodzeniową, gdy u matki stwierdzono GDM, jeżeli w rodzinie występują przypadki cukrzycy o wczesnym początku lub cukrzycy o nienasilających się objawach [41]. Noworodki i ich rodzice powinni zostać skierowani na badania genetyczne w celu potwierdzenia diagnozy i udzielenia porady genetycznej. W przypadku noworodków płci żeńskiej i matek dzieci z mutacją GCK prawidłowa diagnoza genetyczna umożliwia właściwe postępowanie również w trakcie planowania ciąży [35, 41].

Pacjenci z GCK-MODY charakteryzują się umiarkowaną hiperglikemią na czczo, zwykle w zakresie 5,6-8,3 mmol/l (100-149 mg/dL) i asymptomatyczną hiperglikemią poposiłkową <11,1 mmol/l (<200 mg/dL). W doustnym teście to-

lerancji glukozy (OGTT) obserwuje się niewielki wzrost stężenia glukozy w 2. godzinie, poniżej 3,5 mmol/l (<60 mg/dL) w stosunku do wartości wyjściowej. Stężenie HbA1C przeważnie nie przekracza 7,5% (60 mmol/mol). Objawy w dalszych latach trwania choroby nie ulegają nasileniu. Zwykle nie obserwuje się otyłości i insulinooporności [1, 36]. Nosicielstwo mutacji genu GCK nie zwiększa ryzyka powikłań makro- i mikronaczyniowych, nawet mimo długotrwałej hiperglikemii [1, 16, 17, 35]. Wyjątkiem jest łagodna postać retinopatii, która występuje częściej u pacjentów z GCK-MODY niż u osób w populacji ogólnej [36]. Większość pacjentów nie wymaga farmakoterapii, niekiedy niezbędna może być modyfikacja diety. Wyjątkiem są kobiety w ciąży, które powinny być leczone insuliną w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia fetopatii cukrzycowej u płodu [20, 36, 38]. Należy zauważyć, że w ciążach obciążonych cukrzycą GCK-MODY u matki, prawidłowy rozwój płodu zależy od tego czy dziecko odziedziczyło mutację GCK. Prawdopodobieństwo przekazania zmutowanego genu GCK wynosi 50%. Kiedy mutacja genu GCK jest dziedziczona od matki, dziecko ma podobny metabolizm glukozy jak matka i prawidłową masę przy urodzeniu. Wówczas leczenie farmakologiczne łagodnej hiperglikemii u ciężarnej nie jest zalecane. W przypadku, gdy w genotypie dziecka nie ma mutacji genu GCK, płód jest narażony na hiperglikemię matki, która stanowi ryzyko wystąpienia makrosomii i hipoglikemii noworodkowej. W tej sytuacji aby zmniejszyć ryzyko tego typu powikłań, rekomenduje się leczenie hiperglikemii u kobiety ciężarnej insuliną. Jeżeli genotyp płodu jest nieznany, decyzję o podawaniu kobiecie ciężarnej insuliny podejmuje się w oparciu o ultrasonograficzną ocenę wzrastania płodu. Jeżeli mutacja genu GCK dziedziczona jest od ojca lub pojawia się *de novo*, wydzielanie insuliny u płodu jest obniżone i w rezultacie masa urodzeniowa jest niższa (średnio o 400 g) [34, 35, 36, 42]. Należy podkreślić, że cukrzyca GCK-MODY często rozpoznawana jest po raz pierwszy podczas ciąży i stanowi od 2% do 6%, przypadków cukrzycy ciążowej (ang. *gestational diabetes melitus*, GDM) [1, 2, 35, 36]. W cukrzycy GCK-MODY, mimo długotrwałej hiperglikemii, nie występują powikłania mikro- i makronaczyniowe [16, 17, 35].

HNF1A-MODY (OMIM#600496) (MODY 3)

Mutacje genu wątrobowego czynnika transkrypcyjnego 1-alfa (HNF1A) prowadzą do cukrzycy HNF1A-MODY. Jest to najczęstszy podtyp MODY i jednocześnie drugi co do częstości wśród dzieci [1, 28]. W Polsce częstość HNF1A-MODY stanowi 15% wszystkich podtypów MODY, podczas gdy w krajach skandynawskich i w Wielkiej Brytanii odpowiada za ponad 50% wszystkich zachorowań na ten podtyp cukrzycy [27].

Mutacje genu HNF1A występują zarówno w obszarze promotorowym, kodującym, jak i nie ulegającym translacji regionie 5' (5'UTR), przy czym najwię-

cej jest ich w eksonie 2 i 4, a najmniej w eksonie 5 i 10. Mutacje zlokalizowane w obszarze promotorowym genu HNF1A zakłócają wiązanie się czynników transkrypcyjnych w komórkach trzustki i wątroby [26, 28]. W badaniach przeprowadzonych z udziałem ponad 1200 rodzin zidentyfikowano więcej niż 400 mutacji genu HNF1A, wśród których najczęstsze występowały w domenie odpowiedzialnej za dimeryzację i wiązanie się z DNA [12, 28, 35]. W dalszym ciągu w genie HNF1A identyfikowane są kolejne mutacje [27].

Czynnik transkrypcyjny HNF1A składa się z N-terminalnej domeny odpowiadającej za dimeryzację, domeny wiążącej DNA i C-terminalnej domeny transaktywacyjnej. HNF1A funkcjonuje jako homodimer lub heterodimer wiążąc się z wątrobowym czynnikiem transkrypcyjnym 1 β (HNF1 β). Opisano 3 funkcjonalne izoformy HNF1A, które powstają w wyniku alternatywnego splicingu i charakteryzują się różnym wzorem poliadenylacji.

Ich ekspresja zależy od typu tkanki i etapu rozwoju organizmu. Najdłuższa izoforma – HNF1A(A), kodowana przez 10 eksonów, jest najintensywniej transkrybowana w komórkach wątroby, nerek i trzustki płodu. W dojrzałej trzustce i komórkach β wysp trzustkowych dominuje izoforma HNF1A(B), którą koduje 7 eksonów, natomiast izoforma HNF1A(C) występuje w wymienionych tkankach w niewielkiej ilości [16, 27]. Gen HNF1A ulega ekspresji w komórkach β wysp trzustkowych, w komórkach wątroby, nerek i jelit, a w dorosłym organizmie dodatkowo w szpiku kostnym i układzie immunologicznym [26].

W wątrobie HNF1A odpowiada za glukoneogenezę, biosyntezę białek surowicy, cholesterolu i apolipoprotein, w trzustce za syntezę insuliny (INS), receptora insulinowego (INSR), oraz transporterów glukozy 1 i 2 (GLUT1 i GLUT2). HNF1A w nerkach odgrywa ważną rolę we wchłanianiu zwrotnym glukozy natomiast w jelicie jest istotny dla prawidłowego wzrostu nabłonka jelitowego [26, 27]. HNF1A w komórkach β trzustki pobudza ekspresję ponad 100 genów, w tym genu enzymu konwertazy angiotensyny 2 (ACE2), który reguluje funkcję mitochondriów i uczestniczy w regulacji uwalniania insuliny [27]. HNF1A wpływa na ekspresję czynnika transkrypcyjnego HNF4A w komórkach trzustki. U ludzi mutacje genu HNF4A, w obszarze promotorowym (P2), które uniemożliwiają wiązanie się czynnika HNF1A, prowadzą do rozwoju cukrzycy HNF4A-MODY [26]. Ponadto, poprzez regulację transkrypcji transporterów kwasów żółciowych w jelicie i nerkach, HNF1A wpływa na metabolizm HDL [27]. HNF1A reguluje ekspresję genów białek ostrej fazy, takich jak białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*, CRP), receptor interleukiny-1, zaangażowanych w procesy zapalne w organizmie. Wyniki badań potwierdzają występowanie u pacjentów z cukrzycą HNF1A-MODY znacznie obniżonego stężenia białka CRP w surowicy krwi, w porównaniu do cukrzycy HNF4A-MODY, GCK-MODY, T1DM, T2DM [43].

HNF1A-MODY jest skutkiem braku połowy prawidłowego produktu białkowego genu HNF1A (efekt haploniewydolności). Wskazuje się, że homozygotyczne mu-

tacje genu HNF1A u ludzi mają na tyle poważne skutki dla rozwoju organizmu, że praktycznie są niespotykane [27]. Jednakże ostatnio zidentyfikowano bialleliczną mutację genu HNF1A związaną z cukrzycą MODY [44]. Mutacje genu HNF1A skutkują nieprawidłową strukturą wysp trzustkowych, spadkiem proliferacji komórek β i stopniowo postępującym upośledzeniem wydzielaniem insuliny [27]. Mechanizm molekularny odpowiedzialny za te nieprawidłowości zademonstrowano w najnowszych badaniach, w których niedobór HNF1A prowadził do obniżenia ekspresji genu antyapoptotycznego BCL2L1, zahamowania przejścia z fazy G1 do S w cyklu komórkowym i w rezultacie do zaburzenia równowagi anty- i proapoptycznej i zmniejszenia ilości i wielkości komórek β wysp trzustkowych [45].

Cukrzyca HNF1A-MODY zwykle jest rozpoznawana w 2 lub 3 dekadzie życia, jednak istnieje duże zróżnicowanie wieku pacjentów w momencie wystąpienia pierwszych objawów. Objawy cukrzycy, rozpoznawane są u 63% pacjentów we wczesnym wieku dorosłym – do 25 r.ż., u 79% – przed 35 r.ż. i u 96% przed ukończeniem 55 r.ż. [1, 12, 17, 26, 28]. Uważa się, że na stabilność i funkcję HNF1A, a tym samym na wiek wystąpienia objawów HNF1A-MODY może mieć wpływ rodzaj mutacji (missens, nonsense, przesunięcie ramki odczytu, mutacje splicingowe, delecje, insercje, duplikacje) oraz jej lokalizacja w genie [16, 27, 28]. U pacjentów z mutacją zlokalizowaną w eksonach 8-10, obejmujących jedynie izoformę HNF1A(A), objawy cukrzycy pojawiają się co najmniej o 8-12 lat później, w porównaniu do pacjentów z mutacjami w eksonach 1-6. Późniejszy wiek wystąpienia objawów dotyczy pacjentów z mutacjami missens w domenie transaktywacyjnej, w stosunku do nosicieli mutacji nonsense w domenie odpowiadającej za diemeryzację czy wiązanie z DNA [1, 29].

Mimo że przebieg choroby i nasilenie objawów w dużej mierze jest determinowane rodzajem mutacji i jej lokalizacją w obszarze kodującym genu HNF1A, to większość różnic fenotypowych obserwuje się wśród krewnych posiadających ten sam zmutowany wariant genu [46]. W najnowszych badaniach metodą GWAS (badania asocjacyjne całego genomu) (ang. *genom wide association studies*, GWAS), w grupie pacjentów kilku krajów europejskich, zidentyfikowano warianty polimorficzne SNP (ang. *single nucleotide polymorphism*) genów innych niż HNF1A, modulujące wiek wystąpienia objawów HNF1A-MODY, których efekt działania zależał od lokalizacji mutacji genu HNF1A odpowiedzialnej za cukrzycę HNF1A-MODY [46]. W rodzinach obciążonych HNF1A-MODY zaobserwowano, że u nosicieli mutacji w genie HNF1A objawy cukrzycy MODY pojawiają się wcześniej w ciągu życia (przed 15 rokiem życia), jeżeli mutacja została odziedziczona po matce, u której chorobę rozpoznano przed ciążą i płód był narażony na hiperglikemię matki. Jeżeli mutacja została przekazana przez ojca, wówczas objawy cukrzycy HNF1A-MODY pojawiały się w wieku późniejszym, zwykle po 25 roku życia [46]. Skutek mutacji genu HNF1A prowadzi do wystąpienia cukrzycy MODY albo stanowi czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 [16, 27, 28].

U pacjentów z cukrzycą HNF1A-MODY stwierdza się stopniową utratę funkcji komórek β , postępujący defekt wydzielania insuliny i nasilanie się zaburzeń homeostazy glukozy.

W okresie noworodkowym, częściej niż w przypadku mutacji HNF4A, rozpoznaje się przejściową hiperinsulinemię z towarzyszącą hipoglikemią. Heterozygotyczna mutacja genu HNF1A nie wpływa na masę ciała noworodków ponieważ wydzielanie insuliny w życiu płodowym jest prawidłowe [12]. W okresie dzieciństwa, u nosicieli mutacji HNF1A poziom glukozy jest prawidłowy [27]. Wraz z końcem pierwszej dekady życia, notuje się postępującą hiperglikemię i stopniowo rozwijające się zaburzenia wydzielania insuliny. U chorych z HNF1A-MODY stwierdza się poposiłkową hiperglukagonemię oraz zwiększoną endogenną biosyntezę glukozy (glukoneogenezę) [1, 47]. Pacjenci z reguły mają prawidłową masę ciała, nie występuje u nich rogowacenie ciemne (acanthosis nigricans) i objawy insulinooporności [27]. Mutacje genu HNF1A wpływają na czynność nerek i są odpowiedzialne za zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. U nosicieli mutacji obserwuje się glukozurię poposiłkową związaną z dysfunkcją cewek nerkowych (obniżony próg nerkowy dla glukozy poniżej 180 mg/dL; 10 mmol/l) [1, 48].

Zaburzenia reabsorpcji glukozy w cewkach nerkowych i wydalanie glukozy wraz z moczem (glukozuria) w cukrzycy HNF1A-MODY wynika ze zmniejszonej ekspresji genu transportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) w cewkach proksymalnych nerek [48]. Czynnikiem HNF1A, wiążącym się z obszarem promotorowym genu SGLT2, odpowiada ze jego ekspresję [26, 27, 28]. Objawy HNF1A-MODY manifestują się łagodną poliurią i polidypsją lub mają postać hiperglikemii poposiłkowej bez kwasicy ketonowej lub ketozy [18]. Stężenie C-peptydu jest niższe niż u osób zdrowych ale podwyższone w porównaniu do poziomu u chorych na T1DM. W surowicy krwi zwykle diagnozuje się podwyższone stężenie greliny i HDL [27]. Początkowo (w momencie diagnozy) poziom glukozy nie przekracza wartości 200 mg/dL (11,1 mmol/L), a stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) mieści się w zakresie 7,5%-8,5% (58-69 mmol/mol). W dalszym przebiegu choroby obserwuje się znaczny wzrost glikemii w 2 godzinnym teście OGTT (> 5 mmol/l; >90 mg/dL) w stosunku do poziomu wyjściowego [27, 29]. W przebiegu cukrzycy HNF1A-MODY zaburzenie wydzielania insuliny jest postępujące i wraz z wiekiem prowadzi do stopniowego (0,06 mmol/l/rok) wzrostu stężenia glukozy w surowicy krwi [27, 28]. W przypadku nieprawidłowego postępowania leczniczego może rozwinąć się kwasica ketonowa [29]. U chorych z niewłaściwie kontrolowaną glikemią obserwuje się powikłania w postaci mikroangiopatii (retinopatia – 47%, nefropatia – 19%, neuropatia – 4%) i makroangiopatii. Również częściej niż u osób bez cukrzycy rozwija się nadciśnienie tętnicze i choroba niedokrwienna serca [12, 16, 26, 27, 49]. W piśmiennictwie wskazuje się mutacje genu HNF1A, które związane są z wyższym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [28]. Sugeruje się, że hiperglikemia nie jest główną przyczyną chorób sercowo-naczyniowych w tym

podtypie cukrzycy. Istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko tych powikłań jest obniżona, na skutek heterozygotycznej mutacji genu HNF1A, ekspresja apolipoproteiny M (ApoM), stanowiącej składnik antyaterogennych cząsteczek HDL [28, 49].

U niektórych nosicieli mutacji w genie HNF1A obserwuje się wady rozwojowe nerek o typie dysplazji, niedobór hormonu wzrostu, niedoczynność tarczycy oraz inne nieprawidłowości, takie jak hipoplazja macicy i jajników skutkujące niepłodnością [12]. Właściwe rozpoznanie cukrzycy MODY może utrudniać występowanie kwasicy ketonowej i stwierdzana u niektórych pacjentów z HNF1A-MODY obecność przeciwciał przeciwtrzustkowych [27]. Wyniki najnowszych badań sugerują, że u niektórych pacjentów z HNF1A-MODY może rozwinąć się rak trzustki, rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC), rak nerki. Uważa się, że HNF1A może hamować rozwój nowotworów, ponieważ niższy, niż w zdrowych tkankach, poziom tego czynnika transkrypcyjnego oraz niektóre mutacje genu HNF1A zaobserwowano w guzach trzustki i gruczolakach wątrobowokomórkowych [27, 28]. U pacjentów z umiarkowaną hiperglikemią z dobrym skutkiem można stosować dietę z niską podażą węglowodanów, natomiast w przypadku chorych z postępującą hiperglikemią należy wdrożyć leczenie farmakologiczne [28]. Terapią pierwszego rzutu w cukrzycy HNF1A-MODY jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika. Skuteczność tego rodzaju monoterapii zależy od wieku pacjenta, poziomu HbA1c oraz wartości BMI w momencie diagnozy [27, 28]. Mimo, że pacjenci dobrze reagują na terapię pochodnymi sulfonilomocznika, to jest ona obciążona ryzykiem wystąpienia hipoglikemii, zwłaszcza u pacjentów w późniejszym wieku z wyższym poziomem HbA1c [50]. Terapię insulinią można rozważyć jako opcję drugiego rzutu [20].

W dążeniu do bardziej efektywnych metod leczenia cukrzycy HNF1A-MODY, badano efekt terapeutyczny łączenia pochodnych sulfonilomocznika z innymi lekami hipoglikemizującymi (uwzględniając przeciwwskazania do podania, np. wiek pacjenta), takimi jak: inhibitor DPP-4, zależny od glukozy peptyd insulintropowy (ang. *glucose-dependent insulintropic peptide*, GIP) czy GLP-1 RA. Wyniki sugerują, że takie postępowanie terapeutyczne skuteczniej pobudza wydzielanie insuliny pod wpływem glukozy [16, 47, 51]. W najnowszych badaniach wykazano, że jednoczesne podawanie pacjentom z HNF1A-MODY pochodnych sulfonilomocznika i inhibitorów DPP-4 (gliptyny), w porównaniu do stosowania jedynie pochodnych sulfonilomocznika, pozwala skuteczniej kontrolować glikemię i zmniejszyć ryzyko hipoglikemii [50]. W leczeniu uwzględnia się także inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i) (flozyny), które hamując aktywność SGLT2, zmniejszają wchłanianie zwrotne glukozy, powodują wydalanie glukozy przez nerki i tym samym obniżają jej stężenie w surowicy krwi. Efekty uboczne stosowania SGLT2i przeważają potencjalne korzyści terapii, która obciążona jest niekiedy ryzykiem odwodnienia, obniżenia napięcia ścian naczyń krwionośnych, kwasicy ketonowej oraz zakażeniem układu moczowo-płciowego [20].

PDX1-MODY (OMIM#606392) (MODY 4)

Cukrzyca PDX1-MODY jest wynikiem mutacji genu PDX1, kodującego czynnik transkrypcyjny określany jako trzustkowo-dwunastniczy homeobox 1 (ang. *pancreatic and duodenal homeobox 1*, PDX1) lub czynnik promotora insuliny-1 (ang. *insulin promoter factor-1*, IPF-1). PDX1 reguluje procesy prowadzące do rozwoju trzustki, w tym komórek β , a także rozwoju dwunastnicy [17, 52]. W komórkach trzustki, czynnik ten kontroluje ekspresję genów, w tym insuliny, somatostatyny, glukagonu, transportera glukozy 2 (GLUT2) i glukokinazy [52, 53].

Heterozygotyczne mutacje genu PDX1 upośledzają czynność endokrynną trzustki i są przyczyną niedoboru insuliny. U homozygotycznych nosicieli mutacji dochodzi do agenezji trzustki i wystąpienia przetrwałej cukrzycy noworodkowej (PNDM). Obserwuje się również egzokrynną niewydolność trzustki [52]. Cukrzyca PDX1-MODY diagnozowana jest zwykle w późniejszym wieku (najczęściej do 35 r.ż.), w porównaniu z innymi podtypami MODY (wiek rozpoznania waha się w zakresie 8-65 lat). Objawy choroby przypominają cukrzycę typu 2, bez objawów pozatrzustkowych [11, 17]. Ze względu na niską częstość występowania, cechy kliniczne cukrzycy PDX1-MODY nie są jednoznacznie określone. Chorzy narażeni są na wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych oraz mikroangiopatii (retinopatii, neuropatii), związanych z hiperglikemią o ciężkim przebiegu. W dostępnej literaturze podkreśla się, że wiek rozpoznania i przebieg choroby są niejednorodne, nawet u członków tej samej rodziny z tą samą mutacją, co świadczy o istnieniu genetycznych i środowiskowych czynników modyfikujących [54]. W leczeniu stosuje się oprócz diety, doustne leki hipoglikemizujące oraz insulinę. Wykazano także skuteczność metforminy oraz inhibitorów DPP-4 [17].

HNF1B-MODY (OMIM#137920) (MODY 5)

Cukrzyca HNF1B-MODY stanowi 1-2%, a nawet 5% wszystkich przypadków MODY i rozwija się jako skutek mutacji inaktywujących genu HNF1B [19]. Około 50% przypadków HNF1B-MODY wynika z mutacji punktowych w genie HNF1B (missens, nonsens, przesunięcia ramki odczytu, splicingowych) lub niewielkich insercji i delecji. W pozostałych 50% przypadków HNF1B-MODY jest skutkiem delecji całego genu HNF1B. Delecje wynikają z obecności na chromosomie 17 powtarzalnych sekwencji flankujących region 17q12 [55]. Warto zauważyć, że nie zawsze obserwuje się rodzinne występowanie tego podtypu cukrzycy, ponieważ patogenne mutacje HNF1B występują *de novo* z porównywalną częstością jak mutacje dziedziczne [55, 56]. Gen HNF1B jest wysoce aktywny podczas rozwoju i koduje czynnik transkrypcyjny regulujący ekspresję genów odpowiedzialnych za rozwój trzustki i innych narządów, w tym nerek, wątroby, jelit,

układu moczowo-płciowego. Niewielkie zaburzenia ekspresji genu HNF1B skutkują nieprawidłowościami rozwojowymi narządów ciała. Transkrypt genu HNF1B wykrywano w dojrzałych tkankach, takich jak nerki, komórki β trzustki, a w niewielkiej ilości w jelicie cienkim i grubym, wątrobie, płucach, gruczole krokowym, jądrach i jajnikach [16, 55, 57]. Średni wiek rozpoznania cukrzycy HNF1B-MODY to 24 lata, przy czym zanotowano postaci noworodkowe, jak i przypadki zdiagnozowane w wieku dorosłym [57]. Podwyższony poziom glukozy w surowicy krwi w tym podtypie cukrzycy jest konsekwencją hipoplazji trzustki, zmniejszonej liczby komórek β i związanego z tym defektu wydzielania insuliny [55]. Należy zaznaczyć, że HNF1B-MODY jest zaburzeniem ogólnoustrojowym o bardzo zmiennych objawach klinicznych zarówno u nosicieli tej samej mutacji, jak i wśród dotkniętych członków tej samej rodziny [1, 56]. Najbardziej spójną cechą kliniczną u pacjentów z mutacjami HNF1B są zaburzenia rozwojowe nerek (hipoplazja, agenezja, dysplazja, nerka podkowiasta, malformacje cewek nerkowych, torbiele) i upośledzenie ich czynności, które stanowią główny objaw choroby u dzieci, często wyprzedzający hiperglikemię. Tylko u niespełna 6% pacjentów – nosicieli mutacji HNF1B nerki funkcjonują prawidłowo, natomiast u około połowy dochodzi do rozwoju krańcowej niewydolności nerek. Drugim najczęstszym objawem jest cukrzyca o wczesnym początku, obecna u 34%-45% nosicieli mutacji HNF1B. Tak więc HNF1B-MODY jest klasyfikowana jako zespół torbielowatych nerek i cukrzycy (ang. *renal cysts and diabetes*, RCAD) [1, 50, 56]. Pozostałe objawy obserwowane u nosicieli mutacji HNF1B obejmują nieprawidłową czynność wątroby (insulinooporność hepatocytów), zaburzenia neurologiczne, wady rozwojowe żeńskich narządów płciowych (np. dwurożna macica, brak pochwy), lejkowatą klatkę piersiową oraz hipomagnezemię, hiperurykemię, dnę moczanową o wczesnym początku [1, 2, 16, 50, 55, 57]. U chorych z HNF1B-MODY częste są powikłania w postaci retinopatii cukrzycowej i neuropatii, jak również obserwuje się postępującą niewydolność nerek [16]. W przeciwieństwie do HNF1A-MODY i HNF4A-MODY, których objawy wynikają z dysfunkcji komórek β trzustki, cukrzyca HNF1B-MODY rozwija się także jako skutek insulinooporności. Insulinooporność dotyczy przede wszystkim komórek wątroby, przy zachowanej prawidłowej wrażliwości na insulinę tkanek obwodowych. Jej skutkiem jest hiperinsulinemia i dyslipidemia objawiająca się podwyższonym poziomem trójglicerydów i obniżonym stężeniem HDL [55]. U płodów obciążonych mutacją HNF1B, na skutek zmniejszonej sekrecji insuliny, wzrost wewnątrzmaciczny jest spowolniony i w rezultacie u noworodka obserwuje się niższą wagę urodzeniową (średnio o ok. 900 g) [55]. W leczeniu stosuje się dietę i doustne leki hipoglikemizujące. Jednakże ze względu na insulinooporność, stosowanie w terapii pochodnych sulfonilomocznika nie przynosiło zadawalających efektów, stąd pacjenci wymagali wczesnej insulinoterapii [2].

NEUROD1-MODY (OMIM#606394) (MODY 6)

Mutacje genu NEUROD1 kodującego czynnik transkrypcyjny Neuro D1, neurogenny czynnik różnicowania 1 (ang. *neurogenic differentiation 1*, NEUROD1) powodują niewystarczające wydzielanie insuliny, hiperglikemię i objawy cukrzycy NEUROD1-MODY [58]. Czynnik transkrypcyjny NEUROD1 tworzy heterodimer z czynnikiem E47, i w tej postaci wiąże się m.in. z promotorami genów SUR1 (receptor 1 sulfonylomocznika), GCK, PAX6 (białko związane z podjednostką katalityczną glukozy-6-fosfatazy, PAX), odpowiada także za aktywację transkrypcji genu insuliny (INS). Produkty białkowe wymienionych genów odgrywają istotną rolę w zachowaniu homeostazy glukozy.

NEUROD1 ulega ekspresji w komórkach β trzustki, w jelicie i w komórkach nerwowych centralnego (OUN) i obwodowego układu nerwowego. Czynnik ten jest niezbędny dla prawidłowego rozwoju endokrynej części trzustki oraz układu nerwowego. W najnowszych badaniach wykazano, że inaktywacja genu NEUROD1 w ludzkich embrionalnych komórkach macierzystych zaburza proces różnicowania komórek progenitorowych trzustki do komórek β syntetyzujących insulinę. W dziedziczeniu mutacji obserwuje się niepełną penetrację, co oznacza, że na rozwój choroby wpływają również genetyczne czynniki modyfikujące, czynniki środowiskowe oraz wzajemne interakcje czynników genetycznych i środowiskowych [58]. Ten podtyp cukrzycy występuje rzadko (< 1% wszystkich podtypów MODY), rozwija się u pacjentów z mutacją heterozygotyczną w wieku 20-60 lat i dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy MODY. Częściej obserwuje się dziedziczenie mutacji od matki niż od ojca, co wiąże się z wcześniejszym wiekiem wystąpienia objawów, prawdopodobnie na skutek narażenia na podwyższony poziom glukozy we krwi matki podczas ciąży [59].

Do chwili obecnej zidentyfikowano około 20 rodzin, której członkowie są nosicielami heterozygotycznych mutacji genu NEUROD1. Ciężkość objawów choroby jest zmienna, nawet wśród członków tej samej rodziny, a odziedziczona mutacja genu NEUROD1 charakteryzuje się niepełną penetracją. U około 20% nosicieli mutacji nie obserwuje się objawów nietolerancji glukozy. Niekiedy wśród objawów dominują ostre powikłania cukrzycy tj. kwasica ketonowa. W przebiegu choroby możliwe jest wystąpienie powikłań w postaci mikroangiopatii (retinopatia, nefropatia) o różnym stopniu nasilenia. U części pacjentów obserwuje się otyłość [58]. Mutacje homozygotyczne NEUROD1 odpowiadają za wystąpienie przetrwałej cukrzycy noworodkowej (PNDM). Najnowsze doniesienia wskazują na związek mutacji genu NEUROD1 z nieprawidłowościami rozwojowymi ośrodkowego układu nerwowego, jak: hipoplazja mózdzku i hipokampa, utrata słuchu (głuchota przewodzeniowo-odbiorcza), zaburzenia wzroku, drgawki, niepełnosprawność intelektualna. Zaburzenia są wywołane przede wszystkim mutacjami w obydwu allelach genu NEUROD1, mogą jednak wystąpić również u hetero-

zygot [59]. Cukrzyca NEUROD1-MODY charakteryzuje się łagodną hiperglikemią, w leczeniu której u około połowy pacjentów skuteczna jest dieta i doustne leki hipoglikemizujące. Pozostali pacjenci, szczególnie narażeni na wystąpienie kwasicy metabolicznej oraz u których istnieje wysokie ryzyko mikroangiopatii wymagają terapii insuliną [58].

KLF11-MODY (OMIM#610508) (MODY 7)

Heterozygotyczne mutacje genu KLF11, kodującego Krüppel-podobny czynnik transkrypcyjny 11 (wykazuje homologię do białka Krüppel), (ang. *Krüppel like factor*, KLF11) skutkują upośledzeniem funkcji komórek β , spadkiem wydzielania insuliny i w efekcie prowadzą do rozwoju cukrzycy KLF11-MODY [60]. Doświadczalnie zademonstrowano, że KLF11 uczestniczy w aktywacji czynnika transkrypcyjnego PDX1, co świadczy o istnieniu wzajemnej zależności między genami KLF11 i PDX1 w patogenezie cukrzycy MODY [61]. Inne badania doświadczalne wykazały, że KLF11 w komórkach β wiąże się z promotorem genu INS, regulując jego ekspresję w sposób zależny od stężenia glukozy [60].

Neve i wsp. [60], w trzech rodzinach obciążonych cukrzycą typu 2 o wczesnym początku, zidentyfikowali warianty genu KLF11, które kodują białko o obniżonej aktywności transkrypcyjnej. KLF11 jest genem, który pełni rolę modyfikatora w kształtowaniu predyspozycji do rozwoju cukrzycy. Jego ekspresja jest indukowana przez transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β). KLF11 występuje powszechnie we wszystkich tkankach organizmu. W komórkach β wysp trzustkowych bierze udział w negatywnej regulacji wzrostu komórek egzo- i endokrynych trzustki. Ponadto, KLF11 na drodze hamowania wzrostu komórek w warunkach patofizjologicznych i pobudzając procesy apoptozy, pełni rolę negatywnego regulatora transformacji nowotworowej [61]. KLF11 wpływa na funkcję komórek β poprzez regulację ekspresji enzymów zmiatających wolne rodniki, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD2) i katalaza 1. Enzymy przeciwoxidacyjne wykazują bardzo niski poziom ekspresji w komórkach β w porównaniu z innymi tkankami, jak wątroba czy mięśnie szkieletowe. Ekspresja tych enzymów jest istotna dla ścisłej kontroli stresu oksydacyjnego i zachowania homeostazy komórek β , ponieważ chroni przed glikotoksycznością i lipotoksycznością. Zmutowany czynnik KLF11, na drodze represji promotora katalazy 1, może powodować wyższą wrażliwość komórek na stres oksydacyjny i przyczyniać się do rozwoju cukrzycy. Wykazano, że niektóre warianty genetyczne KLF11 wpływają negatywnie na aktywność promotora genu INS, czego skutkiem jest zmniejszenie stężenia insuliny w osoczu [9, 60, 61].

Cukrzyca KLF11-MODY stanowi mniej niż 1% wszystkich przypadków MODY. Mogą jej towarzyszyć zmiany nowotworowe w obrębie trzustki. W leczeniu stosuje się doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę [17, 20]. Z uwagi

na niewielką liczbę przypadków KLF11-MODY i braku standardów postępowania terapeutycznego, nie uzyskano danych dotyczących skuteczności poszczególnych form leczenia. Wydaje się, że stosowanie pochodnych sulfonylomocznika wraz z odpowiednią interwencją dietetyczną, zapewnia lepszą kontrolę glikemii w porównaniu do podawania insuliny [62]

CEL-MODY (OMIM#609812) (MODY 8)

Przyczyną cukrzycy CEL-MODY są mutacje genu CEL, który koduje trzustkowy enzym trawienny – hydrolazę estrów karboksylowych (ang. *carboxyl ester lipase*, CEL) [63]. Ten podtyp cukrzycy MODY występuje u ok. 1-2% pacjentów z MODY [64].

Jak wskazują wyniki badań, w 11. eksonie genu CEL zlokalizowanych jest 33 tandemowych sekwencji powtórzonych (ang. *variable numer of tandem repeats*, VNTR), których liczba, w zależności od allele, waha się od 3 do 23. W populacji ogólnej najczęściej występuje allel o 16 powtórzeniach [64].

U pacjentów z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki, spełniających kryteria diagnostyczne cukrzycy MODY, w obrębie VNTR eksonu 11 zidentyfikowano delecje pojedynczego nukleotydu. Doświadczenia *in vitro* wykazały, że enzym CEL powstający na matrycy zmutowanego genu nie wykazuje zmniejszonej aktywności katalitycznej. Mutacje zlokalizowane w C-końcowej domenie tego białka enzymatycznego prowadzą do niestabilności cząsteczki enzymu i powodują, że wydzielany jest on mniejszej ilości [63]. Najnowsze dane wskazują, że przyczyną cukrzycy CEL-MODY są delecje pojedynczego nukleotydu obrębie 1. i 4. powtórzenia, w wyniku których dochodzi do zmiany ramki odczytu i powstania przedwczesnego kodonu stop. W rezultacie, produkt białkowy zmutowanego genu CEL ulega nieprawidłowemu fałdowaniu, tworzy agregaty wewnątrz i zewnątrzkomórkowe, przez co wykazuje właściwości cytotoksyczne [65]. Zgromadzone dowody sugerują, że w dziedziczeniu dominującym patogennych wariantów genu CEL w cukrzycy CEL-MODY, zamiast utraty funkcji zmienionego białka i efektu haploniewydolności, występuje efekt nabycia funkcji (dominacji negatywnej) [65].

Hydrolaza estrów karboksylowych (CEL) jest wydzielana do dwunastnicy i bierze udział w trawieniu lipidów i estrów cholesterolu oraz we wchłanianiu witamin rozpuszczalnych

w tłuszczach. Gen CEL ulega ekspresji przede wszystkim w gruczołach mlecznych w trakcie laktacji oraz komórkach części zewnątrzwydzielniczej trzustki. Nie stwierdzono jego aktywności w komórkach β . Obecność enzymu CEL w mleku jest istotna dla trawienia lipidów mleka matki, ponieważ u noworodków i niemowląt ekspresja tego enzymu w komórkach trzustki jest niewielka i wzrasta po urodzeniu wraz z dojrzewaniem komórek trzustki [63, 66].

Mutacje genu CEL prowadzą do atrofii trzustki i jej niewydolności zewnątrzwydzielniczej rozwijającej się we wczesnym dzieciństwie. Początkowo obserwuje się stłuszczenie i zwłóknienie narządu, następnie rozwija się przewlekły stan zapalny i w konsekwencji dochodzi do dysfunkcji części zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej tego gruczołu [65].

Objawy cukrzycy CEL-MODY pojawiają się w późniejszym wieku. Mechanizm patofizjologiczny tych zmian nie jest do końca poznany. Obniżenie aktywności enzymatycznej CEL uważa się za drugorzędną przyczynę cukrzycy, zważywszy że obecność allela prawidłowego w genotypie zwykle kompensuje niedobór prawidłowego produktu białkowego genu CEL [65]. U wszystkich nosicieli mutacji w genie CEL jeszcze przed ukończeniem 10 roku życia obserwuje się obniżony poziom enzymu trzustkowego elastazy w kale ($< 100 \mu\text{g/g}$), co świadczy o niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Ponadto, u bezobjawowych nosicieli mutacji, badania obrazowe wykazują zmiany patologiczne tego narządu. Dodatkowo obserwuje się łagodne bóle brzucha, zaburzenia trawienia i wchłaniania składników pokarmowych, luźne stolce oraz gromadzenie tkanki tłuszczowej w obrębie trzustki. W późniejszym wieku rozwijają się torbiele trzustki [63, 64]. W leczeniu stosuje się doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę [20, 63].

PAX4-MODY (OMIM#612225) (MODY 9)

Mutacje genu PAX4 związane są z rozwojem cukrzycy PAX4-MODY [67]. Białko PAX4, kodowane przez gen PAX4 (ang. *paired box gene 4*, PAX4) należy do rodziny czynników transkrypcyjnych PAX, które biorą udział w rozwoju embrionalnym i organogenezie. Czynniki PAX2, PAX4 i PAX6 odgrywają kluczową rolę w rozwoju trzustki, biorą także udział w regulacji biosyntezy i wydzielania insuliny i glukagonu. PAX4 uczestniczy w proliferacji, różnicowaniu i dojrzewaniu komórek β . Ekspresja genu PAX4, pojawia się na wczesnym etapie rozwoju zarodkowego we wszystkich typach endokrynych komórek progenitorowych. Po urodzeniu aktywność genu PAX4 stopniowo obniża się i ograniczona jest głównie do dojrzałych komórek β [68]. Wykazano, że PAX4, działając jako represor transkrypcji genów w komórkach wysp trzustkowych, hamuje ekspresję glukagonu, greliny, insuliny i transportera glukozy 2 (GLUT2) [68]. PAX4 nasilając ekspresję czynników antyapoptotycznych, zwiększa przeżywalność komórek β , jest także odpowiedzialny za regenerację dojrzałych komórek β i lepszą adaptację do zmieniających się warunków zewnętrznych, np. takich jak zwiększone zapotrzebowanie na insulinę podczas ciąży [68]. Dotychczas zidentyfikowane warianty patogenne genu PAX4, skutkują zmniejszeniem aktywności represora transkrypcji białka PAX4 oraz zwiększają podatność komórek β na apoptozę. Mutacje genu PAX4 hamują wzrost i proliferację komórek β , w rezultacie prowadzą do rozwoju cukrzycy związanej z upośledzeniem wydzielania insuliny i skłonnością do keto-

zy [68]. Mimo, że w genie PAX4 opisywane są kolejne mutacje, wiedza na temat ich udziału w patogenezie cukrzycy PAX4-MODY jest nadal niepełna. Warianty polimorficzne genu PAX4 są związane nie tylko z rozwojem PAX4-MODY. Wraz z innymi genami, przyczyniają się do wystąpienia cukrzycy typu 1, cukrzycy typu 2, czy cukrzycy ciążyowej (GDM) [68]. Dane literaturowe wskazują, że wiek rozpoznania cukrzycy PAX4-MODY najczęściej mieści się w zakresie 14 – 50 lat. Objawy choroby są zmienne, nawet u pacjentów z tą samą mutacją. Należą do nich: hiperglikemia lub upośledzona tolerancja glukozy, poliuria, polidypsja i niekiedy kwasica metaboliczna. W przypadku cięższego przebiegu choroby, możliwe są powikłania przewlekłe w postaci retinopatii czy niewydolności nerek [67]. W początkowym okresie trwania cukrzycy PAX4-MODY, w postępowaniu terapeutycznym stosowana jest dieta i doustne leki hipoglikemizujące. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby, pacjenci wymagają podawania insuliny [67, 68]. W leczeniu cukrzycy PAX4-MODY udokumentowano także skuteczność analogów GLP-1 i inhibitorów DPP-4 [47].

INS-MODY (OMIM#613370) (MODY 10)

Za cukrzycę INS-MODY odpowiadają mutacje genu INS, który koduje preproinsulinę, nieaktywny biologicznie prekursor insuliny. Heterozygotyczne mutacje genu INS upośledzają biosyntezę i wydzielania prawidłowej insuliny. Mutacje dotyczące peptydu sygnałowego zakłócają powstawanie prawidłowej proinsuliny z preproinsuliny, natomiast mutacje w obrębie łańcucha A lub B skutkują nieprawidłową strukturą proinsuliny, co utrudnia powstanie jednego z trzech mostków disiarczkowych dojrzałej/aktywnej insuliny. Akumulacja nieprawidłowej proinsuliny w retikulum endoplazmatycznym (RE) aktywuje odpowiedź komórki na niepofałdowane białko (ang. *unfolded protein response*, UPR), która obejmuje stres retikulum endoplazmatycznego, obniżenie syntezy insuliny na matrycy allele prawidłowego i apoptozę komórek β [69]. Stopniowe zmniejszanie się liczby komórek β na drodze apoptozy może być poprzedzone zmniejszonym wydzieleniem insuliny na skutek tworzenia się kompleksów między zmutowaną a prawidłową proinsuliną [70]. Mutacje genu INS dziedziczą się autosomalnie dominująco, i choć zdecydowana większość z nich prowadzi do wystąpienia cukrzycy w pierwszych 6 miesiącach życia, to odnotowano przypadki cukrzycy uwarunkowanej mutacjami genu INS zdiagnozowanej w wieku dziecięcym (< 10 lat) i młodzieńczym (< 20 lat), a nawet w wieku dorosłym. Obecnie wiadomo, że odpowiadają one również za rozwój cukrzycy INS-MODY [70, 71]. Początek wystąpienia objawów cukrzycy zależy od typu mutacji i jej wpływu na potranslacyjne dojrzewanie insuliny. Zebrane dane kliniczne dowodzą, że objawy, ich nasilenie i przebieg choroby są zmienne, nawet wśród nosicieli tej samej mutacji w rodzinie. U pacjentów z INS-MODY obserwuje się hiperglikemię i występowanie kwasicy

ketonowej, może także wystąpić poliuria, polidypsja, utrata masy ciała. U niektórych chorych objawy choroby są łagodniejsze. Uważa się, że zróżnicowanie nasilenia objawów zależy od uwarunkowanej innymi genami, odporności komórek β na przewlekłe obciążenie retikulum endoplazmatycznego gromadzącą się proinsuliną (RE stress), prowadzące do uszkodzenia RE apoptozy komórek β [71].

U pacjentów z częściowo zachowaną funkcją komórek β , skuteczna dla prawidłowej kontroli glikemicznej jest terapia doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub nawet samą dietą.

U niektórych chorych, z pojawiającymi się objawami kwasicy ketonowej, ten rodzaj leczenia jest niewystarczający i wymagane jest wtedy stosowanie insuliny [70, 71]. Celem leczenia cukrzycy uwarunkowanej mutacjami genu INS jest zredukowanie zapotrzebowania na endogenną insulinę, dzięki czemu minimalizowany jest toksyczny efekt działania zmutowanej proinsuliny na komórki β [70]. Z tego względu leki zwiększające wydzielanie insuliny, takie jak: inhibitor DPP-4, agoniści receptora GLP-1 i pochodne sulfonilomocznika, mogą w tym podtypie cukrzycy wywierać negatywny wpływ na funkcję komórek β [70].

BLK-MODY (MIM#613375) (MODY 11)

Cukrzyca BLK-MODY jest wynikiem mutacji genu BLK, który koduje niereceptorową kinazę tyrozynową z rodziny protoonkogenów SRC (ang. *B-lymphoid tyrosine kinase*, BLK). Gen BLK ulega ekspresji głównie w limfocytach B i komórkach β wysp trzustkowych. Kinaza BLK odgrywa rolę w powstawaniu limfocytów B oraz w procesach proliferacji i różnicowania komórek β . Na drodze aktywacji czynników transkrypcyjnych PDX1 i NKX6.1, uczestniczy

w regulacji biosyntezy i wydzielania insuliny, w zależności od stężenia glukozy [72]. Borowiec i wsp. wykazali, że pięć rzadkich mutacji genu BLK miało związek z cukrzycą MODY w trzech rodzinach. Cztery mutacje zlokalizowane były w regionach niekodujących (w regionie 3' nie ulegającym translacji). Jedna mutacja niesynonimiczna (A71T), zlokalizowana w eksonie 4., jest częścią haplotypu obejmującego dwie mutacje niekodujące. Heterozygotyczna mutacja zmiany sensu w genie BLK (A71T) skutkuje niedoborem czynników transkrypcyjnych PDX1 i NKX6.1 prowadząc do zaburzeń wydzielania insuliny i zmniejszenia liczby komórek β [72]. Mutacje genu BLK cechują się niepełną penetracją, co oznacza, że nie u wszystkich nosicieli patogennego allela w genotypie obserwuje się objawy cukrzycy. Sugeruje się, że w rozwoju BLK-MODY biorą udział inne geny modyfikujące oraz czynniki środowiskowe. Borowiec i wsp. [72] zaobserwowali, że penetracja haplotypu trzech mutacji w genie BLK była wyższa w grupie nosicieli, których wartość BMI wynosiła 28 kg/m² i więcej w porównaniu do grupy nosicieli z BMI poniżej 28 kg/m². Stąd wniosek, że najważniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju BLK-MODY jest nadwaga i otyłość, która często

jest obserwowana u pacjentów z tym podtypem cukrzycy [72]. Laver i wsp. [73] przeprowadzili analizę kosegregacji wariantów potencjalnie patogennych genu BLK z występowaniem cukrzycy oraz częstości występowania tych wariantów w populacji. Badacze wykazali, że brak jest dowodów naukowych wskazujących na etiologiczną rolę wariantów genu BLK w patogenezie tego podtypu MODY [73]. W leczeniu BLK-MODY skuteczna może być dieta oraz doustne środki hipoglikemizujące, jednak u większość pacjentów stosuje się insulinę [72].

ABCC8-MODY (MIM*600509) (MODY 12)

Przyczyną cukrzycy ABCC8-MODY są mutacje genu ABCC8, kodującego receptor 1 sulfonilomocznika (SUR1). Ten podtyp cukrzycy występuje rzadko i odpowiada za > 1% przypadków MODY [74].

Receptor SUR1 stanowi podjednostkę regulatorową kanału potasowego wrażliwego na ATP (K-ATP), zlokalizowanego w błonie komórkowej komórek β . Kanał K-ATP jest heterooktamerem, zbudowanym z czterech podjednostek Kir6.2, tworzących rdzeń kanału i czterech podjednostek regulatorowych SUR1. Wzajemna interakcja podjednostek Kir6.2 i SUR1 odpowiedzialna jest za regulację wydzielania insuliny, w zależności od stanu metabolicznego i aktywności bioelektrycznej błony komórek β [75]. Jak wspomniano, zamknięcie kanału potasowego w wyniku wiązania ATP prowadzi do depolaryzacji błony komórkowej komórek β , następowego otwarcia kanału wapniowego, napływu jonów Ca^{2+} i wydzielania insuliny. Warianty aktywujące genu ABCC8 powodują, że kanał potasowy jest otwarty, i w rezultacie zahamowane jest indukowane glukozą wydzielanie insuliny [74]. Dominujące mutacje w genie ABCC8, które aktywują kanały potasowe, prowadzą do rozwoju cukrzycy ABCC8-MODY [74, 76]. Są one, wraz z mutacjami genu KCNJ11, przyczyną cukrzycy noworodkowej [77]. Mutacje inaktywujące w genie ABCC8, skutkują brakiem czynnych kanałów potasowych w błonie komórkowej lub powodują, że kanały te są niewrażliwe na adenosynodifosforan magnezu (MgADP) i pozostają zamknięte. Prowadzi to do ciągłego wydzielania insuliny, niezależnie od stężenia glukozy w surowicy krwi. Mutacje utraty funkcji (inaktywujące) w większości dziedziczą się recesywnie, mogą także wykazywać dziedziczenie dominujące [74]. U pacjentów we wczesnym okresie życia obserwuje się hipoglikemię hiperinsulinemiczną, następnie w ciągu kolejnych lat rozwija się cukrzyca. Mechanizm molekularny odpowiedzialny za występowanie hiperinsulinemii i hipoglikemii, a następnie pojawienie się przetrwałej hiperglikemii nie jest znany [76]. Wyniki badań na modelu mysim pozwalają przypuszczać, że w przebiegu choroby dochodzi do apoptozy komórek β i w konsekwencji do obniżenia biosyntezy i wydzielania insuliny [76]. W literaturze zwraca się uwagę na możliwość rozwoju powikłań w przebiegu cukrzycy ABCC8-MODY. Ryzyko i wiek wystąpienia retinopatii cukrzycowej, zależy od obecności dyslipidemii

i nadciśnienia tętniczego, a wariant genu ABCC8 może być odpowiedzialny za szybki postęp retinopatii proliferacyjnej. Podobnie jak w cukrzycy noworodkowej uwarunkowanej mutacją genu ABCC8, w ABCC8-MODY mogą wystąpić zaburzenia neurologiczne, które jednak są o wiele rzadsze [74].

Większość pacjentów z cukrzycą ABCC8-MODY jest nieprawidłowo zdiagnozowanych, co skutkuje niewłaściwym sposobem leczenia. Często, leczenie insuliną może prowadzić do występowania epizodów hipoglikemii. U nosicieli mutacji w genie ABCC8 zaleca się stosowanie w terapii pochodnych sulfonylomocznika [74, 76].

KCNJ11-MODY (OMIM#616329) (MODY 13)

Z rozwojem cukrzycy KCNJ11-MODY związane są mutacje genu KCNJ11, który koduje wrażliwą na ATP podjednostkę Kir 6.2 kanału potasowego (K-ATP), obecnego w błonie komórkowej komórek β [78]. Jak podano wcześniej, wzrost stężenia glukozy i jej pobór do komórek β powoduje wzrost stężenia ATP, spadek stężenia ADP, zamknięcie kanałów potasowych, depolaryzację błony, otwarcie kanałów wapniowych i wydzielanie insuliny. Spadek stężenia glukozy powoduje otwarcie kanału i zahamowanie wydzielania insuliny [75]. Mutacje genu KCNJ11, wynikiem których jest inaktywacja kanału, prowadzą do występującego u noworodków wrodzonego hiperinsulinizmu, choroby charakteryzującej się stałym wydzieleniem insuliny mimo ciężkiej hipoglikemii. Podobny efekt wywołują mutacje podjednostki regulacyjnej SUR1 [75]. Heterozygotyczne mutacje aktywujące w genie KCNJ11 osłabiają powinowactwo do ATP, skutkują stałym otwarciem kanału i brakiem wydzielania insuliny. Mogą one być przyczyną cukrzycy noworodkowej (NDM) lub prowadzić do rozwoju cukrzycy KCJN11-MODY. Najczęściej opisywaną mutacją genu KCNJ11 jest substytucja p.Glu227Lys (E227K), wykrywana u dzieci z cukrzycą noworodkową. Jest ona także przyczyną wystąpienia cukrzycy MODY u osób bez wcześniejszych objawów NDM [79]. Różnice w czasie wystąpienia objawów i ich nasilenie u nosicieli mutacji p.Glu227Lys tłumaczy się wpływem modyfikacji epigenetycznych oraz innych czynników genetycznych [79]. W doniesieniach publikowanych w kolejnych latach, autorzy przedstawiali nowe identyfikowane mutacje w genie KCNJ11. Nie badano jednak wpływu substytucji nukleotydowych na funkcję białka kodowanego przez dany wariant genetyczny [80, 81]. Opisano także mutacje genu KCNJ11, które utrudniają prawidłową interakcję podjednostek kanału i jego formowanie się w błonie komórkowej, prowadząc do ciężkich zaburzeń wydzielania insuliny [75]. Pacjenci z cukrzycą KCJN11-MODY z dobrym skutkiem są leczeni wysokimi dawkami pochodnych sulfonylomocznika [20]. W piśmiennictwie udokumentowano wysokie korzyści zamiany leczenia insuliną na terapię pochodnymi sulfonylomocznika u pacjentów z cukrzycą KCJN11-MODY. Wynik testu genetycznego, potwierdzający diagnozę

KCJN11-MODY, stanowi podstawę do zmiany sposobu leczenia z insuliny na pochodne sulfonylmocznika, co w efekcie przyczynia się do uzyskania właściwej kontroli glikemicznej i korzystnych efektów terapeutycznych [80].

APPL1-MODY (OMIM#616511) (MODY 14)

Mutacje genu APPL1 po raz pierwszy zidentyfikowano u pacjentów z cukrzycą MODY w 2015 roku [82, 83]. Gen APPL1 (ang. *adaptor protein, phosphotyrosine interaction, PH domain, and leucine zipper containing 1*, APPL1) ulega ekspresji w komórkach β wysp trzustkowych i innych tkankach insulinozależnych (wątroba, tkanka tłuszczowa, mięśnie szkieletowe, mózg). Gen koduje wielofunkcyjne białko adaptorowe wchodzące w bezpośrednią interakcję z receptorami błonowymi adiponektyny i białkami szlaku sygnałowego insuliny i adiponektyny. APPL1 z udziałem aktywowanych receptorów adiponektyny wzmacnia oksydację lipidów i pobór glukozy [82, 83, 84]. APPL1 nasila wydzielanie insuliny i reguluje wrażliwość tkanek docelowych na działanie tego hormonu [82, 83]. O wielofunkcyjnym działaniu cząsteczki APPL1 świadczy jej udział w procesach takich jak: proliferacja, rearanżacja chromatyny, naprawa DNA, metabolizm i żywotność komórek, apoptoza, odpowiedź immunologiczna czy proces karcinogenezy [85]. APPL1 odgrywa rolę w formowaniu się endosomów i ich przemieszczaniu się do jądra komórkowego [84, 85]. Mutacje genu APPL1 skutkujące utratą funkcji kodowanego białka, prowadzą do insulinooporności, spadku wydzielania insuliny i do rozwoju rodzinnych postaci cukrzycy [83]. Poznano również warianty polimorficzne genu APPL1, związane z predyspozycją do rozwoju wielu chorób, w tym otyłości, cukrzycy typu 2 i jej powikłań w postaci miażdżycy naczyń wieńcowych [85]. Leczenie pacjentów z cukrzycą APPL1-MODY polega na stosowaniu diety, doustnych leków hipoglikemizujących oraz insuliny [17, 83]. Pogłębienie wiedzy na temat udziału APPL1 w przekazywaniu sygnału insulinowego, może przyczynić się do opracowania nowych strategii terapeutycznych w leczeniu tego podtypu MODY i współistniejących zaburzeń metabolicznych [84, 85].

NOWE GENY ODPOWIADAJĄCE ZA CUKRZYCĘ MODY

Wraz z coraz szerszym stosowaniem nowoczesnych technik diagnostyki molekularnej należy się spodziewać identyfikacji kolejnych genów, których mutacje są odpowiedzialne za cukrzycę MODY [37]. Uznaje się, że u części pacjentów z cukrzycą o cechach cukrzycy monogenowej, gen odpowiedzialny za te objawy pozostaje niezidentyfikowany. Ten podtyp cukrzycy określa się umownie jako MODY-X. Ostatnio naukowcy rekomendują, aby przypadki MODY-X stały się podstawą do poszukiwania i opisanie nowych genów odpowiedzialnych za roz-

wój cukrzycy monogenowej. Zaleca się również, aby w nazewnictwie stosować odpowiednią nazwę genu, zamiast MODY-X, jeżeli poznane jest już podłoże genetyczne cukrzycy MODY [20, 86].

W toku najnowszych prac zidentyfikowano geny, które mogą odpowiadać za niesklasyfikowane do tej pory podtypy MODY [21]. Naukowcy z Wielkiej Brytanii, Belgii i Finlandii, wykorzystując metodę sekwencjonowania następnej generacji – NSG (ang. *next generation sequencing*, NSG) w grupie osób pochodzenia europejskiego zidentyfikowali heterozygotyczne mutacje genu RFX6 (czynnik regulatorowy X). Wyniki badań wskazują, że są to warianty patogenne o niepełnym stopniu penetracji, penetracja wynosi 27% do 25 roku życia i 78% do 51 roku życia, co tłumaczy brak całkowitej kosegregacji w rodzinach z mutacją genu RFX6. Zjawisko niepełnej penetracji potwierdza występowanie objawów cukrzycy MODY tylko u niektórych rodziców (obligatoryjnych heterozygot) probanda z recesywną mutacją genu RFX6 i objawami cukrzycy noworodkowej [23]. W populacji indyjskiej, w grupie 152 pacjentów z rozpoznaną cukrzycą MODY, metodą sekwencjonowania całogenomowego – WGS (ang. *whole genome sequencing*, WGS) zidentyfikowano geny, których mutacje są odpowiedzialne za rozwój choroby u badanych osób. Oprócz genów, których mutacje są znaną przyczyną MODY, zidentyfikowano rzadkie warianty leżące u podłoża innych form cukrzycy, które odgrywają znaczącą rolę w funkcji komórek β trzustki. Należą do nich: gen NKX6-1 oraz inne geny związane z cukrzycą monogenową (WFS1, RFX6, AKT2, EIF2AK3, GLIS3, HADH, MNX1, NKX2-2, PTF1A) [87]. Podobnie w populacji pakistańskiej, badacze zidentyfikowali nowe mutacje w genach dotychczas powiązanych z MODY, jak również mutacje w genach RFX6, WFS1 i ZBTB20 [88]. W toku badań genetycznych z udziałem pacjentów populacji litewskiej ze zdiagnozowaną cukrzycą w trzech grupach wiekowych (0-12 miesięcy, > 1-18 lat i >18-25 lat), zidentyfikowano warianty patogenne 11 genów spośród 307 genów poddanych sekwencjonowaniu wysoko przepustowemu. Geny te ulegają ekspresji w komórkach β , a cztery spośród nich, tj. DACH1, RFX2, RREB1 i ZBED3 kodują czynniki transkrypcyjne pełniące istotną rolę w rozwoju i funkcji komórek β . Autorzy pracy sugerują, że istnieje związek opisanych wariantów z rozwojem cukrzycy w badanej grupie pacjentów [89]. W grupie pacjentów polskiego pochodzenia z podejrzeniem cukrzycy MODY, wśród których nie wykryto mutacji w 12 poznanych genach odpowiedzialnych za ten typ cukrzycy, zidentyfikowano potencjalnie patogenne warianty genów RFX6, NKX2-2, NKX6-1 [86]. Zgodnie z danymi literaturowymi, są to geny o znaczącej roli w prawidłowym funkcjonowaniu komórek β i zostały fenotypowo powiązane z objawami cukrzycy o wczesnym początku [86]. Ze względu na coraz liczniej publikowane w ostatnim czasie doniesienia naukowe opisujące mutacje genu RFX6 w cukrzycy MODY, proponuje się zdefiniowanie kolejnego podtypu tej choroby – RFX6-MODY [23]. Uważa się, że RFX6 jako czynnik transkrypcyjny, ulegający ekspresji w ko-

mórkach β wysp trzustkowych, jelicie cienkim i okrężnicy [23], odgrywa znaczącą rolę w różnicowaniu się komórek części wewnątrzwydzielniczej trzustki [90]. Mutacje homozygotyczne RFX6 stanowią podłoże genetyczne przetrwałej (syndromicznej) cukrzycy noworodków z towarzyszącymi malformacjami rozwojowymi, takimi jak: niedorozwój trzustki i brak wytwarzających insulinę komórek β , atrezja przewodu pokarmowego, agenezja pęcherzyka żółciowego (zespół Mitchell-Riley, OMIM 601346) [23, 90, 91]. Mutacje heterozygotyczne, których skutkiem jest powstanie skróconego produktu białkowego, prowadzą do rozwoju nowo poznanej cukrzycy RFX6-MODY [91]. Mutacje te cechują się niepełną penetracją, stąd przypuszcza się, że u niektórych pacjentów wariant genu RFX6 współdziała z wariantami allelicznymi genów WFS1, ABCC8, lub innymi genami predysponującymi do cukrzycy typu 2, zwiększając ryzyko rozwoju cukrzycy o wczesnym początku [90]. RFX6 kontroluje nie tylko proces rozwoju trzustki, ale także biosyntezę insuliny. Najnowsze badania wykazały, że czynnik RFX6 reguluje transkrypcję genów, których produkty białkowe wchodzą w interakcję z czynnikami inicjującymi translację i tym samym biorą czynny udział w translacji dojrzałego mRNA insuliny [91]. RFX6 reguluje także powstawanie i wydzielanie inkretyn. Inkretyny, wytwarzane w komórkach jelit w odpowiedzi na substancje pokarmowe, zwiększają poposiłkowe wydzielanie insuliny. Należą do nich glukagonopodobny peptyd 1 (GLP1) i glukozależny peptyd insulinotropowy (GIP). Heterozygotyczne mutacje RFX6 prowadzą nie tylko do niedoboru insuliny, ale także do obniżonego poziomu inkretyn, czego następstwem jest hiperglikemia poposiłkowa. Cukrzyca RFX6-MODY jest pierwszym opisanym podtypem cukrzycy u ludzi, związanym z niedoborem GIP [23]. U pacjentów z tym podtypem cukrzycy, kilka lat po diagnozie, zachowana była endogenna biosynteza insuliny. Jednak, osoby te, w przeciwieństwie do chorych z HNF1A-MODY i HNF4A-MODY, nie wykazywały zwiększonej wrażliwości na pochodne sulfonylmocznika, a około 70% wymagało leczenia insuliną [23]. W leczeniu pacjentów z mutacją RFX6 zaobserwowano dobrą odpowiedź na inhibitory DPP-4, które podnoszą stężenie GIP [90].

Gen RFX6 został włączony do panelu 29 genów, badanych techniką NSG w testach genetycznych w kierunku cukrzycy monogenowej [22]. W ostatnim dziesięcioleciu sukcesywnie pojawiają się doniesienia o zidentyfikowanych mutacjach genu WFS1, kodującego wolframinę, plejotropowe białko transbłonowe, zlokalizowane w retikulum endoplazmatycznym. Liczne mutacje genu WFS1 powodują zespół Wolframa. Metodą sekwencjonowania eksomowego u członków czteropokoleniowej rodziny wykryto mutację p.Trp314Arg w genie WFS1, odpowiedzialnej za wystąpienie dziedziczącej się autosomalnie dominująco cukrzycy. U nosicieli tej mutacji nie zaobserwowano innych cech klinicznych przypisywanych zespołowi Wolframa (OMIM 606201). Inne, powszechnie występu-

jące warianty genu WFS1 są związane z ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 [92]. W dalszym ciągu diagnozowanych jest wiele przypadków cukrzycy o wczesnym początku, wykazujących cechy kliniczne przypominające MODY, których podłoże genetyczne pozostaje niewyjaśnione [93]. Jednocześnie, niektórzy autorzy sugerują, aby nie wyodrębniać podtypów cukrzycy MODY, uwarunkowanej mutacjami genów KLF11, BLK, APPL1, ponieważ brak jest dowodów na występowanie mutacji zidentyfikowanych w wymienionych genach u pacjentów z MODY w badaniach populacyjnych innych autorów [21].

ROZPOZNAWANIE CUKRZYCY MODY

WSKAZANIA DO PRZEPROWADZENIA TESTÓW GENETYCZNYCH

Na podstawie obserwowanych objawów klinicznych u pacjenta, nie jest możliwe rozróżnienie z całkowitą pewnością cukrzycy MODY od cukrzycy typu 1 i 2 czy późno ujawniającej się cukrzycy autoimmunologicznej dorosłych (ang. *latent autoimmune diabetes of the adults*, LADA) [2, 21]. Przyczyną dysfunkcji komórek β w cukrzycy typu 1 jest proces autoimmunologiczny, natomiast w cukrzycy MODY we krwi nie stwierdza się autoprzeciwciał trzustkowych, a funkcja komórek β jest zwykle zachowana. U chorych z MODY poziom peptydu C wynosi >200 pmol/L ($>0,2$ nmol/L); $0,6$ ng/ml, a pacjenci po ok. 5 latach od diagnozy mogą wymagać terapii niskimi dawkami insuliny. Znacznie trudniej jest odróżnić objawy MODY od cukrzycy typu 2, zwłaszcza, że oba typy choroby mogą występować rodzinnie. Należy jednak zauważyć, że cukrzycy typu 2 zwykle, choć nie zawsze, towarzyszy nadwaga lub otyłość [2, 12].

Wśród elementów obrazu klinicznego u pacjenta z hiperglikemią, występujące objawy, nie wskazują jednoznacznie na cukrzycę MODY. Niezbędne jest wykonanie badania genetycznego, aby prawidłowo rozpoznać cukrzycę MODY i zidentyfikować jej podtyp. Zanim pacjent zostanie skierowany na badanie genetyczne, należy dokładnie zebrać dane, które mogą nasuwać podejrzenie cukrzycy monogenowej [1, 2, 9].

Wymienia się pięć powszechnie uznanych kryteriów diagnostycznych cukrzycy MODY:

1. rozpoznanie łagodnej hiperglikemii na czczo lub objawów cukrzycy przed 25 rokiem życia, cukrzyca u przynajmniej jednego członka rodziny
2. autosomalny dominujący typ dziedziczenia – objawy cukrzycy występują w co najmniej trzech następujących po sobie pokoleniach
3. brak konieczności leczenia insuliną w ciągu 5 pierwszych lat od rozpoznania choroby

4. prawidłowy poziom insuliny ($\geq 2,0$ $\mu\text{IU/mL}$ lub stężenie C-peptydu $\geq 0,6$ ng/mL), stężenie insuliny niskie w stosunku do poziomu hiperglikemii, co wskazuje na pierwotny defekt komórek β
5. prawidłowa masa ciała ($\text{BMI} < 25 \text{kg/m}^2$) [94].

Dodatkowymi wykładnikami cukrzycy MODY jest obecność objawów klinicznych typowych dla niektórych podtypów MODY, np. nieprawidłowości rozwojowe nerek w HNF1B-MODY, obniżony próg nerkowy dla glukozy w HNF1A-MODY. Powyższe kryteria diagnostyczne są pomocne w odróżnianiu cukrzycy MODY od cukrzycy typu 1 i 2. Cukrzycę MODY należy podejrzewać w przypadku gdy rozpoznano cukrzycę u jednego z rodziców i nie ma ona cech cukrzycy typu 1 (brak autoprzeciwciał przeciwnrzustkowych, brak konieczności leczenia insuliną 5 lat przed diagnozą), jak również cukrzycy typu 2 (otyłość, rogowacenie ciemne), występuje łagodna i stabilna hiperglikemia na czczo. U tych pacjentów należy wykonać badania genetyczne w kierunku mutacji genu GCK, które są najczęstszą przyczyną hiperglikemii w populacji pediatrycznej [1, 2].

Należy podkreślić, że nie istnieją jednoznaczne kryteria rozpoznawania cukrzycy MODY [2]. Pomocnym narzędziem, które pozwala podejrzewać cukrzycę monogenową u pacjenta jest kalkulator prawdopodobieństwa MODY, opracowany przez naukowców z Uniwersytetu w Exeter (www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator/) [95]. Kalkulator ten na podstawie odpowiedzi na 8 pytań ocenia prawdopodobieństwo cukrzycy MODY bez uwzględnienia jej typu. W kalkulatorze należy podać następujące dane: aktualny wiek pacjenta, wiek w momencie diagnozy, płeć, pochodzenie etniczne, stosowana terapia, wartość BMI, poziom HbA1c, cukrzyca u rodziców, obecność cech klinicznych MODY). Kalkulator nie uwzględnia obecności przeciwciał i stężenia C-peptydu, które są istotne w kwalifikowaniu pacjentów na badania genetyczne [14]. Jeżeli obliczone prawdopodobieństwo MODY wynosi $> 25\%$, to pacjenta należy skierować na badanie genetyczne [20, 96].

Kalkulator MODY w takiej postaci charakteryzuje się wyższą specyficznością (91% vs. 72%) i czułością (94% vs. 91%) w porównaniu do standardowych kryteriów diagnostycznych (tj. wiek < 25 lat i MODY u rodzica). Jest on zwalidowany dla osób populacji kaukaskiej pochodzenia europejskiego, w wieku do 35 lat [96]. Należy zwrócić uwagę, że tak opracowany kalkulator w zasadzie pomaga odróżnić cukrzycę HNF1A/GCK/HNF4A-MODY od cukrzycy typu 1 i 2, pomijając pozostałe typy MODY. Prawdopodobieństwo MODY na poziomie 40% w odróżnieniu od T2DM można określić z 96% czułością i 91% specyficznością, a w odróżnieniu od T1DM z 87% czułością i 88% specyficznością. Wraz ze wzrostem określanego prawdopodobieństwa MODY, maleje czułość i rośnie specyficzność kalkulatora [96].

Osoby ze wskazaniem do testów genetycznych powinny mieć oznaczone stężenie glukozy na czczo, hemoglobiny glikowanej (HbA1c), poziom przeciwciał

przeciwno antygenom wysp trzustkowych oraz C-peptydu w surowicy krwi. Kwalifikacją do badania genetycznego i jednoczesnym podejrzeniem cukrzycy monogenowej jest brak autoprzeciwciał typowych dla cukrzycy typu 1 i stężenie C-peptydu >200 pmol/l [97].

Podejrzenie cukrzycy MODY jest z reguły oparte na obserwacji objawów klinicznych, a właściwą diagnozę utrudnia zmienność tych objawów nie tylko u różnych pacjentów niespokrewnionych, ale również w obrębie tej samej rodziny [21]. Dodatkowo, testy genetyczne należy rozważyć u pacjentów z nieobciążonym wywiadem rodzinnym, gdyż jak wynika z badań, u około 7% chorych z cukrzycą MODY zidentyfikowano mutacje de novo w genach GCK, HNF1A and HNF4A [98].

WYKRYWANIE MUTACJI W CUKRZYCY MODY – GENETYCZNE TESTY DIAGNOSTYCZNE

Do niedawna, najczęściej stosowaną metodą wykrywania mutacji, jako „złoty standard”, było sekwencjonowanie metodą Sangera, które wykorzystywano do wykrywania mutacji w genach HNF1A, HNF4A i GCK, najczęściej odpowiadających za MODY. W badaniu pacjentów ze ściśle określonym fenotypem chorobowym techniką Sangera sekwencjonowano pojedynczy gen w pojedynczej reakcji. Tradycyjna technika sekwencjonowania jest niewystarczająca do pełnego ustalenia przyczyny cukrzycy u pacjenta, ponadto jest czasochłonna i kosztowna [24].

Obecnie, dzięki dokonaniem postępowi w technikach sekwencjonowania DNA, który zaowocował opracowaniem technik sekwencjonowania następnej generacji (NGS), określanego również mianem sekwencjonowania wysokoprzepustowego (ang. *high-throughput sequencing*) możliwe jest jednoczesne testowanie wielu genów w ramach tzw. panelu genów lub całego genomu pacjenta. Zastosowanie technologii NGS znacznie skraca czas analizy genetycznej i kilkakrotnie obniża koszty analizy poszczególnych genów [1, 5, 24, 99].

Seqwencjonowanie następnej generacji, umożliwiające jednoczesną analizę wielu genów przy niższym koszcie jest alternatywą do tradycyjnych testów diagnostycznych [1, 2, 99]. Obecnie największym wyzwaniem jest właściwa interpretacja danych uzyskanych w wyniku sekwencjonowania, która polega na określeniu patogenności wykrytego wariantu. Rozróżnienie wariantów wyraźnie patogennych, które upośledzają funkcję kodowanego białka, od wariantu neutralnego dodatkowo komplikuje fakt, że wiele wariantów wykrywanych jest po raz pierwszy lub powstają one de novo, stąd nie można ich odnieść do cech fenotypowych u innych nosicieli tych mutacji. Dużym utrudnieniem w interpretacji wyników testów genetycznych jest fakt, że w toku sekwencjonowania wykrywa się warianty o nieznanym znaczeniu – VUS (ang. *variants of unknown significance*, VUS), które w rzeczywistości są obserwowane znacznie częściej niż warianty ła-

godne i patogenne. Decyzja, czy VUS jest odpowiedzialny za obraz kliniczny jest jednym z najtrudniejszych aspektów diagnostyki genetycznej cukrzycy [22]. Rekomenduje się aby oceny patogenności wykrytego wariantu genu dokonywać według wytycznych ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics), a także z pomocą wytycznych AMP (Association for Molecular Pathology) [2].

ZNACZENIE PRAWIDŁOWEJ DIAGNOZY GENETYCZNEJ

Potwierdzona diagnoza cukrzycy MODY i jej odróżnienie od częściej występujących form, tj. T1DM i T2DM, stanowi przykład medycyny spersonalizowanej [3]. Właściwe rozpoznanie podtypu MODY z użyciem dostępnych testów genetycznych warunkuje dobór optymalnego sposobu leczenia pacjenta, a efekt terapeutyczny zależy od rodzaju i umiejscowienia mutacji [31]. Wynik testu genetycznego wskazującego na konkretny podtyp MODY pozwala uniknąć wieloletniej insulinoterapii u pacjentów z danym podtypem cukrzycy, w której stosuje się znacznie bardziej efektywne i właściwie dobrane doustne leki hipoglikemizujące. Przykładem są pacjenci z cukrzycą MODY i zidentyfikowaną mutacją genów HNF1A czy HNF4A, którzy wykazują wysoką wrażliwość na pochodne sulfonilomocznika [32]. Podobnie, pacjenci z cukrzycą MODY i rozpoznaną mutacją genów ABCC8 lub KCNJ11, kodujących podjednostkę kanału potasowego wrażliwego na ATP (K-ATP), skutecznie leczeni są pochodnymi sulfonilomocznika [77].

Skuteczność farmakologicznej kontroli glikemii zależy od czasu wprowadzenia terapii. Ponadto, szybka i sprecyzowana diagnoza genetyczna umożliwia przewidywanie przebiegu choroby w długim okresie czasu, pozwala na zapobieganie mogącym wystąpić powikłaniom cukrzycy i tym samym prowadzi do poprawy jakości życia [21, 31].

Niektóre podtypy MODY, np. GCK-MODY, charakteryzują się względnie stabilnym poziomem glikemii w ciągu życia, inne cechują się postępującym zaburzeniem funkcji komórek β . U pacjentów z niektórymi podtypami MODY (HNF1A-MODY, HNF4A-MODY, PDX1-MODY) występuje ryzyko rozwoju mikro- i makroangiopatii, co powinno być uwzględnione w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Należy zwrócić uwagę, że wzorzec hiperglikemii może być różny u nosicieli tej samej mutacji, nawet wśród członków tej samej rodziny [1, 17].

W niektórych podtypach MODY opisywane są charakterystyczne zaburzenia i objawy pozatrzustkowe, które mogą stanowić swoiste markery w diagnostyce MODY. Np. u nosicieli mutacji w genie HNF4A obserwuje się makrosomię i hipoglikemię noworodkową, u nosicieli mutacji w genie HNF1B stwierdzano m.in. zaburzenia rozwoju nerek i nieprawidłowości funkcji wątroby, w HNF1A-MODY jest obniżony próg nerkowy dla glukozy, natomiast w przypadku mutacji genu CEL występuje niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki i torbiele tego narządu [1, 12, 17], (**Tab. 1**).

Prawidłowe rozpoznanie genetyczne ułatwia identyfikację objawów towarzyszących pod postacią wad (malformacji) rozwojowych. Identyfikacja mutacji odpowiedzialnej za MODY w genotypie pacjenta stanowi podstawę do udzielenia porady genetycznej członkom rodziny [2, 12]. W toku poradnictwa genetycznego, którym objęty jest pacjent ze zdiagnozowaną mutacją MODY, na badania genetyczne mogą być kierowani członkowie rodziny, zwłaszcza krewni w młodym wieku lub dzieci, u których obserwowano hiperglikemię. Takie postępowanie może także stanowić podstawę do zreklasyfikowania błędnie rozpoznanej cukrzycy typu 1 lub typu 2, a co za tym idzie pozwala na wdrożenie jak najbardziej efektywnej terapii [21].

PODSUMOWANIE

Narastający problem cukrzyc monogenowych stawia przed lekarzami i diagnostami nowe wyzwania. Postępy w diagnostyce molekularnej doprowadziły do zidentyfikowania genów i mutacji związanych z wieloma klinicznymi podtypami cukrzycy MODY. Molekularne badania genetyczne są obecnie wykorzystywane jako narzędzie diagnostyczne, które może być przydatne w ukierunkowanym leczeniu poszczególnych podtypów cukrzycy MODY.

LITERATURA

- [1] Greeley SAW, Polak M, Njolstad PR, Barbetti F, Williams R, Castano L, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022;23:1188-1211. doi: 10.1111/pedi.13426
- [2] Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njolstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl 27):47-63. doi: 10.1111/pedi.12772
- [3] Marucci A, Rutigliano I, Fini G, Pezzilli S, Menzaghi C, Di Paola R, et al. Role of actionable genes in pursuing a true approach of precision medicine in monogenic diabetes. *Genes (Basel)* 2022;13:117. doi: 10.3390/genes13010117
- [4] De Franco E. From biology to genes and back again: gene discovery for monogenic forms of beta-cell dysfunction in diabetes. *J Mol Biol* 2020;432:1535-1550. doi: 10.1016/j.jmb.2019.08.016
- [5] Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes: implementation of translational genomic research towards precision medicine. *J Diabetes* 2016;8:782-795. doi: 10.1111/1753-0407.12446
- [6] De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, Lango Allen H, Mackay DJ, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet* 2015;386:957-963. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60098-8
- [7] Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, et al. UNITED Team. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the U.K. pediatric diabetes population with monogenic diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:1879-1888. doi: 10.2337/dc16-0645
- [8] Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, Szadkowska A, Skala-Zamorowska E, Deja G, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia* 2012;55:2631-2635. doi: 10.1007/s00125-012-2621-2

- [9] Firdous P, Nissar K, Ali S, Ganai BA, Shabir U, Hassan T, et al. Genetic testing of maturity-onset diabetes of the young current status and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:253. doi: 10.3389/fendo.2018.00253
- [10] Tattersall R.B. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974;43:339-357.
- [11] Oliveira SC, Neves JS, Pérez A, Carvalho D. Maturity-onset diabetes of the young: From a molecular basis perspective toward the clinical phenotype and proper management. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2020;67:137-147. doi: 10.1016/j.endinu.2019.07.012
- [12] Urakami T. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019;12:1047-1056. doi: 10.2147/DMSO.S179793
- [13] Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol* 2020;6:20. doi: 10.1186/s40842-020-00112-5
- [14] Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Investig* 2022;13:1465-1471. doi: 10.1111/jdi.13860
- [15] Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: time for action. *Curr Diab Rep* 2015;15:110. doi: 10.1007/s11892-015-0681-7
- [16] Skoczek D, Dulak J, Kachamakova-Trojanowska N. Maturity onset diabetes of the young-new approaches for disease modelling. *Int J Mol Sci* 2021;22:7553. doi: 10.3390/ijms22147553.
- [17] Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment options for MODY patients: a systematic review of literature. *Diabetes Ther* 2020;11:1667-1685. doi: 10.1007/s13300-020-00864-4
- [18] Peixoto-Barbosa R, Reis AF, Giuffrida FMA. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol Metab Syndr* 2020;12:50. doi: 10.1186/s13098-020-00557-9
- [19] Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010;53:2504-2508. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4
- [20] Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the patient with MODY-monogenic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:237-250. doi: 10.1210/clinem/dgaa710
- [21] Vaxillaire M, Froguel P, Bonnefond A. How recent advances in genomics improve precision diagnosis and personalized care of maturity-onset diabetes of the young. *Curr Diab Rep* 2019;19:79. doi: 10.1007/s11892-019-1202-x
- [22] Ellard S, Colclough K, Patel KA, Hattersley AT. Prediction algorithms: pitfalls in interpreting genetic variants of autosomal dominant monogenic diabetes. *J Clin Invest* 2020;130:14-16. doi: 10.1172/JCI133516
- [23] Patel KA, Kettunen J, Laakso M, Stančáková A, Laver TW, Colclough K, et al. Heterozygous RFX6 protein truncating variants are associated with MODY with reduced penetrance. *Nat Commun* 2017;8:888. doi: 10.1038/s41467-017-00895-9
- [24] Misra S, Owen KR. Genetics of monogenic diabetes: present clinical challenges. *Curr Diab Rep* 2018;18:141. doi: 10.1007/s11892-018-1111-4
- [25] Patel KA, Ozbek MN, Yildiz M, Guran T, Kocyigit C, Acar S, et al. Systematic genetic testing for recessively inherited monogenic diabetes: a cross-sectional study in paediatric diabetes clinics. *Diabetologia* 2022;65:336-342. doi: 10.1007/s00125-021-05597-y
- [26] Lau HH, Ng NHJ, Loo LSW, Jasmen JB, Teo AKK. The molecular functions of hepatocyte nuclear factors – In and beyond the liver. *J Hepatol* 2018;68:1033-1048. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.026
- [27] Valkovicova T, Skopkova M, Stanik J, Gasperikova D. Novel insights into genetics and clinics of the HNF1A-MODY. *Endocr Regul* 2019;53:110-134. doi: 10.2478/enr-2019-0013
- [28] Li LM, Jiang BG, Sun LL. HNF1A: From Monogenic diabetes to type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:829565. doi: 10.3389/fendo.2022.829565
- [29] Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* 2013;34:669-685. doi: 10.1002/humu.22279

- [30] Laver TW, Colclough K, Shepherd M, Patel K, Houghton JA, Dusatkova P, et al. The Common p.R114W HNF4A mutation causes a distinct clinical subtype of monogenic diabetes. *Diabetes* 2016;65:3212-3217. doi: 10.2337/db16-0628
- [31] Shepherd MH, Shields BM, Hudson M, Pearson ER, Hyde C, Ellard S, et al. UNITED study. A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin. *Diabetologia* 2018;61:2520-2527. doi: 10.1007/s00125-018-4728-6
- [32] Brunerova L, Rahelić D, Ceriello A, Broz J. Use of oral antidiabetic drugs in the treatment of maturity-onset diabetes of the young: a mini review. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34:e2940. doi: 10.1002/dmrr.2940
- [33] Broome DT, Tekin Z, Pantalone KM, Mehta AE. Novel use of GLP-1 receptor agonist therapy in HNF4A-MODY. *Diabetes Care* 2020;43:e65. doi: 10.2337/dc20-0012
- [34] Timsit J, Ciangura C, Dubois-Laforgue D, Saint-Martin C, Bellanne-Chantelot C. Pregnancy in women with monogenic diabetes due to pathogenic variants of the glucokinase gene: lessons and challenges. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;12:802423. doi: 10.3389/fendo.2021.802423
- [35] Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, Shepherd MH, Shields B, Ellard S, et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care* 2015;38:1383-1392. doi: 10.2337/dc14-2769
- [36] Rudland VL. Diagnosis and management of glucokinase monogenic diabetes in pregnancy: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019;12:1081-1089. doi: 10.2147/DMSO.S186610
- [37] Małachowska B, Borowiec M, Antosik K, Michalak A, Baranowska-Jaźwiecka A, Deja G, et al. Monogenic diabetes prevalence among Polish children-Summary of 11 years-long nationwide genetic screening program. *Pediatr Diabetes* 2018;19:53-58. doi: 10.1111/pedi.12532
- [38] Hulín J, Škopková M, Valkovičová T, Mikulajová S, Rosolanková M, Papcun P, et al. Clinical implications of the glucokinase impaired function – GCK MODY today. *Physiol Res* 2020;69:995-1011. doi: 10.33549/physiolres.934487
- [39] Marucci A, Biagini T, Di Paola R, Menzaghi C, Fini G, Castellana S, et al. Association of a homozygous GCK missense mutation with mild diabetes. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7:e00728. doi: 10.1002/mgg3.728
- [40] Li Z, Li K, Sun Y, Jiang X, Liu J, Li J, et al. Mutations in GCK may lead to MODY2 by reducing glycogen synthesis. *Adv Biol (Weinh)* 2022;6:e2200097. doi: 10.1002/adbi.202200097
- [41] Hughes AE, De Franco E, Globa E, Zelinska N, Hilgard D, Sifianou P, et al. Identification of GCK-maturity-onset diabetes of the young in cases of neonatal hyperglycemia: A case series and review of clinical features. *Pediatr Diabetes* 2021;22:876-881. doi: 10.1111/pedi.13239
- [42] Majewska A, Stanirowski P, Wielgoś M, Bomba-Opoń D. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) in Pregnancy: A Review. *Curr Diabetes Rev* 2023;19:28-32. doi: 10.2174/157339981866220128124043
- [43] Szopa M, Klupa T, Kapusta M, Matejko B, Ucieklak D, Glodzik W, et al. A decision algorithm to identify patients with high probability of monogenic diabetes due to HNF1A mutations. *Endocrine* 2019;64:75-81. doi: 10.1007/s12020-019-01863-7
- [44] Misra S, Hassanali N, Bennett AJ, Juszcak A, Caswell R, Colclough K, et al. Homozygous hypomorphic HNF1A alleles are a novel cause of young-onset diabetes and result in sulfonyleurea-sensitive diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:909-912. doi: 10.2337/dc19-1843
- [45] Sujitjoo J, Charoensuk C, Thanyaphon T, Kooptiwut S, Thamtarana PJ, Tangjittipokin W, et al. Defective functions of HNF1A variants on BCL2L1 transactivation and beta-cell growth. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;529:826-833. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.155
- [46] Ludwig-Słomczyńska AH, Seweryn MT, Radkowski P, Kapusta P, Machlowska J, Pruhova S, et al. Variants influencing age at diagnosis of HNF1A-MODY. *Mol Med* 2022;28:113. doi: 10.1186/s10020-022-00542-0
- [47] Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, Pedersen O, Faber J, Holst JJ, et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity onset diabetes of the young when treated with

- a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care* 2014;37:1797-1705. doi: 10.2337/dc13-3007
- [48] Pontoglio M. Hepatocyte nuclear factor 1, a transcription factor at the crossroads of glucose homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:S140- S143.
- [49] Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med* 2010;27:157-161. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02913.x
- [50] Christensen AS, Hædersdal S, Støy J, Storgaard H, Kampmann U, Forman JL, et al. Efficacy and safety of glimepiride with or without linagliptin treatment in patients with HNF1A diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 3): A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover trial (GLIMLINA). *Diabetes Care* 2020;43:2025-2033. doi: 10.2337/dc20-0408
- [51] Bonner C, Saponaro C. Where to for precision treatment of HNF1A-MODY? *Diabetologia* 2022;65:1825-1829. doi: 10.1007/s00125-022-05696-4
- [52] Usher ET, Showalter SA. Biophysical insights into glucose-dependent transcriptional regulation by PDX1. *J Biol Chem* 2022;298:102623. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102623
- [53] Wang X, Sterr M, Ansarullah, Burtscher I, Böttcher A, Beckenbauer J, et al. Point mutations in the PDX1 transactivation domain impair human β -cell development and function. *Mol Metab* 2019;24:80-97. doi: 10.1016/j.molmet.2019.03.006
- [54] Yoshiji S, Horikawa Y, Kubota S, Enya M, Iwasaki Y, Keidai Y, et al. First Japanese family with PDX1-MODY (MODY4): A novel PDX1 frameshift mutation, clinical characteristics, and implications. *J Endocr Soc* 2021;6:159. doi: 10.1210/jendso/bvab159
- [55] El-Khairi R, Vallier L. The role of hepatocyte nuclear factor 1 β in disease and development. *Diabetes Obes Metab* 2016;Suppl 1:23-32. doi: 10.1111/dom.12715
- [56] Sztromwasser P, Michalak A, Małachowska B, Młodzik P, Antosik K, Hogendorf A, et al. A cross-sectional study of patients referred for HNF1B-MODY genetic testing due to cystic kidneys and diabetes. *Pediatr Diabetes* 2020;21:422-430. doi: 10.1111/peidi.12959
- [57] Quilichini E, Fabre M, Nord C, Dirami T, Le Marec A, Cereghini S, et al. Insights into the etiology and physiopathology of MODY5/HNF1B pancreatic phenotype with a mouse model of the human disease. *J Pathol* 2021; 254: 31-45. doi: 10.1002/path.5629
- [58] Horikawa Y, Enya M. Genetic dissection and clinical features of MODY6 (NEUROD1-MODY). *Curr Diab Rep* 2019;19:12. doi: 10.1007/s11892-019-1130-9
- [59] Brodosi L, Baracco B, Mantovani V, Pironi L. NEUROD1 mutation in an Italian patient with maturity onset diabetes of the young 6: a case report. *BMC Endocr Disord* 2021;21:202. doi: 10.1186/s12902-021-00864-w
- [60] Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V, Dina C, Hamid YH, Joly E, et al. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4807-4812. doi: 10.1073/pnas.0409177102
- [61] Fernandez-Zapico ME, van Velkinburgh JC, Gutierrez-Aguilar R, Neve B, Froguel P, Urrutia R, et al. MODY7 gene, KLF11, is a novel p300-dependent regulator of Pdx-1 (MODY4) transcription in pancreatic islet beta cells. *J Biol Chem* 2009;284:36482-36490. doi: 10.1074/jbc.M109.028852
- [62] Sun Y, Qu J, Wang J, Zhao R, Wang C, Chen L, et al. Clinical and functional characteristics of a novel KLF11 Cys354Phe variant involved in maturity-onset diabetes of the young. *J Diabetes Res* 2021;2021:7136869. doi: 10.1155/2021/7136869
- [63] Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 2006;38,54-62. doi: 10.1038/ng1708
- [64] El Jellas K, Dušátková P, Haldorsen IS, Molnes J, Tjora E, Johansson BB, et al. Two new mutations in the CEL gene causing diabetes and hereditary pancreatitis: How to correctly identify MODY8 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e1455-e1466. doi: 10.1210/clinem/dgab864
- [65] Gravdal A, Xiao X, Cnop M, El Jellas K, Johansson S, Njølstad PR, et al. The position of single-base deletions in the VNTR sequence of the carboxyl ester lipase (CEL) gene determines proteotoxicity. *J Biol Chem* 2021;296:100661. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100661

- [66] Johansson BB, Fjeld K, El Jellas K, Gravdal A, Dalva M, Tjora E, et al. The role of the carboxyl ester lipase (CEL) gene in pancreatic disease. *Pancreatology* 2018;18:12-19. doi: 10.1016/j.pan.2017.12.001
- [67] Zhang D, Chen C, Yang W, Piao Y, Ren L, Sang Y. C.487C>T mutation in PAX4 gene causes MODY9: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e32461. doi: 10.1097/MD.00000000000032461
- [68] Lorenzo PI, Juárez-Vicente F, Cobo-Vuilleumier N, García-Domínguez M, Gauthier BR. The diabetes-linked transcription factor PAX4: from gene to functional consequences. *Genes (Basel)* 2017;8:101. doi: 10.3390/genes8030101
- [69] Dhayalan B, Chatterjee D, Chen YS, Weiss MA. Structural lessons from the mutant proinsulin syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:754693. doi: 10.3389/fendo.2021.754693
- [70] Støy J, De Franco E, Ye H, Park SY, Bell GI, Hattersley AT. In celebration of a century with insulin – Update of insulin gene mutations in diabetes. *Mol Metab* 2021;52:101280. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101280
- [71] Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B, et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* 2008;57:1034-1042. doi: 10.2337/db07-1405
- [72] Borowiec M, Liew CW, Thompson R, Boonyasrisawat W, Hu J, Mlynarski WM, et al. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:14460-14465. doi: 10.1073/pnas.0906474106
- [73] Laver TW, Wakeling MN, Knox O, Colclough K, Wright CF, Ellard S, et al. Evaluation of evidence for pathogenicity demonstrates that BLK, KLF11, and PAX4 should not be included in diagnostic testing for MODY. *Diabetes* 2022;71:1128-1136. doi: 10.2337/db21-0844
- [74] Reilly F, Sanchez-Lechuga B, Clinton S, Crowe G, Burke M, Ng N, et al. Phenotype, genotype and glycaemic variability in people with activating mutations in the ABCC8 gene: response to appropriate therapy. *Diabet Med* 2020;37:876-884. doi: 10.1111/dme.14145
- [75] De Franco E, Saint-Martin C, Brusgaard K, Knight Johnson AE, Aguilar-Bryan L, Bowman P, et al. Update of variants identified in the pancreatic β -cell KATP channel genes KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes. *Hum Mutat* 2020;41:884-905. doi: 10.1002/humu.23995
- [76] Li M, Han X, Ji L. Clinical and genetic characteristics of ABCC8 nonneonatal diabetes mellitus: A systematic review. *J Diabetes Res* 2021;2021:9479268. doi: 10.1155/2021/9479268
- [77] Kocova M. Genetic spectrum of neonatal diabetes. *Balkan J Med Genet* 2021;23: 5-15. doi: 10.2478/bjmg-2020-0027
- [78] Chen Y, Hu X, Cui J, Zhao M, Yao H. A novel mutation KCNJ11 R136C caused KCNJ11-MODY. *Diabetol Metab Syndr* 2021;13:91. doi: 10.1186/s13098-021-00708-6
- [79] Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A, Huyvaert M, Montagne L, et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One* 2012; 7: e37423. doi: 10.1371/journal.pone.0037423
- [80] He B, Li X, Zhou Z. Continuous spectrum of glucose dysmetabolism due to the KCNJ11 gene mutation-Case reports and review of the literature. *J Diabetes* 2021;13:19-32. doi: 10.1111/1753-0407.13114
- [81] Ren L, Yan YS, Zhang HJ, Wang SN, Li YY, Li YM. Clinical and molecular genetic analysis of a patient with maturity onset diabetes of the young type 13: a case report. *Chin J Diabetes* 2019; 27: 941-945.
- [82] Ivanoshchuk DE, Shakhshneider EV, Rymar OD, Ovsyannikova AK, Mikhailova SV, Orlov PS, et al. Analysis of APPL1 gene polymorphisms in patients with a phenotype of maturity onset diabetes of the young. *J Pers Med* 2020;10:100. doi: 10.3390/jpm10030100
- [83] Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, Ludovico O, Buranasupkajorn P, Mazza T, et al. Loss of function mutations in APPL1 in familial diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 2015;97:177-785. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.05.011
- [84] Romero A, Eckel J. Organ crosstalk and the modulation of insulin signaling. *Cells* 2021;10:2082. doi: 10.3390/cells10082082

- [85] Liu Z, Xiao T, Peng X, Li G, Hu F. APPLs: More than just adiponectin receptor binding proteins. *Cell Signal* 2017;32:76-84. doi: 10.1016/j.cellsig.2017.01.018
- [86] Płoszaj T, Antosik K, Jakiel P, Zmysłowska A, Borowiec M. Screening for extremely rare pathogenic variants of monogenic diabetes using targeted panel sequencing. *Endocrine* 2021;73:752-757. doi: 10.1007/s12020-021-02753-7
- [87] Mohan V, Radha V, Nguyen TT, Stawiski EW, Pahuja KB, Goldstein LD, et al. Comprehensive genomic analysis identifies pathogenic variants in maturity-onset diabetes of the young (MODY) patients in South India. *BMC Med Genet* 2018;19:22. doi: 10.1186/s12881-018-0528-6
- [88] Rafique I, Mir A, Siddiqui S, Saqib MAN, Fawwad A, Marchand L, et al. Comprehensive genetic screening reveals wide spectrum of genetic variants in monogenic forms of diabetes among Pakistani population. *World J Diabetes* 2021;12:1957-1966. doi: 10.4239/wjd.v12.i11.1957
- [89] Stankute I, Verkauskiene R, Blouin JL, Klee P, Dobrovolskiene R, Danyte E, et al. Systematic genetic study of youth with diabetes in a single country reveals the prevalence of diabetes subtypes, novel candidate genes, and response to precision therapy. *Diabetes* 2020;69:1065-1071. doi: 10.2337/db19-0974
- [90] Artuso R, Provenzano A, Mazzinghi B, Giunti L, Palazzo V, Andreucci E, et al. Therapeutic implications of novel mutations of the RFX6 gene associated with early-onset diabetes. *Pharmacogenomics J* 2015;15:49-54. doi: 10.1038/tpj.2014.37
- [91] Lu J, Cheng C, Cheng ZC, Wu Q, Shen H, Yuan MX, et al. The dual role of RFX6 in directing β cell development and insulin production. *J Mol Endocrinol* 2021;66:129-140. doi: 10.1530/JME-20-0119
- [92] Bonnycastle LL, Chines PS, Hara T, Huyghe JR, Swift AJ, Heikinheimo P, et al. Autosomal dominant diabetes arising from a Wolfram syndrome 1 mutation. *Diabetes* 2013;62:3943-3950. doi: 10.2337/db13-0571
- [93] Kahn SE, Chen YC, Esser N, Taylor AJ, van Raalte DH, Zraika S, et al. The β cell in diabetes: integrating biomarkers with functional measures. *Endocr Rev* 2021;42:528-583. doi: 10.1210/endo/rev/bnab021
- [94] Yang YS, Kwak SH, Park KS. Update on monogenic diabetes in Korea. *Diabetes Metab J* 2020;44:627-639. doi: 10.4093/dmj.2020.0214
- [95] University of Exeter, Diabetes Genes. MODY probability calculator. <http://www.diabetesgenes.org/content/mody-probability-calculator>. Accessed 29 Mar 2020
- [96] Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* 2012;55:1265-1272. doi: 10.1007/s00125-011-2418-8
- [97] Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021;44:2589-2625. doi: 10.2337/dci21-0043
- [98] Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, Valentinova L, Huckova M, Skopkova M, et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* 2014;57:480-484. doi: 10.1007/s00125-013-3119-2
- [99] Zmysłowska A, Jakiel P, Gadzalska K, Majos A, Płoszaj T, Ben-Skowronek I, et al. Next-generation sequencing is an effective method for diagnosing patients with different forms of monogenic diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109154. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109154

Redaktor prowadzący – Michał Nowicki

Otrzymano: 07.06.2023

Przyjęto: 21.06.2023

Marta Pacholczyk

Zakład Biologii i Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Narutowicza 60 90-131 Łódź

tel./fax: 42 272 53 14

Centrum Badań Molekularnych Chorób Cywilizacyjnych MOLEcoLAB,

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Mazowiecka 5, 92-215 Łódź

budynek A6

kom.: 605 820 179

e-mail: marta.pacholczyk@umed.lodz.pl

