



Uwarunkowania genetyczne w cukrzycy

Lek. Sylwia Wenclewska

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikająca z defektu wydzielania i/lub działania insuliny.

Przewlekła hiperglikemia wiąże się uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Objawy wskazujące na możliwość występowania cukrzycy:

- zmniejszenie masy ciała
- wzmożone pragnienie
- wielomocz
- osłabienie i wzmożona senność
- pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo- płciowych

Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy wg WHO

1. Cukrzyca typu 1

- autoimmunologiczna
- idiopatyczna

2. Cukrzyca typu 2

3. Inne specyficzne typy cukrzycy

- genetyczne defekty czynności komórek beta
- genetyczne defekty działania insuliny
- choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki
- endokrynopatie

Cukrzyca typu LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*)

- cukrzyca z autoagresji o powolnym przebiegu – mieści się w definicji cukrzycy typu 1 o etiologii autoimmunologicznej
- rozpoznawana u pacjentów > 35 r.ż
- kliniczna insulinoniezależność w pierwszych miesiącach po rozpoznaniu
- obecne p/c przeciwko dekarbosylazie kwasu glutaminowego (anty – Gad) i/lub innych p/c przeciwwyspowych
- niskie stężenie peptydu – C w surowicy
- dotyczy 5 – 10 % osób z cukrzyca rozpoznawana po 35 r.ż jako cukrzyca typu 2

Cukrzyca monogenowa

- stanowi 1-2% wszystkich postaci cukrzycy
- powstaje w wyniku mutacji pojedynczego genu
- większość jej form jest związana z defektem wydzielania insuliny
- najczęstsze spośród nich to cukrzyca MODY, mitochondrialna oraz noworodkowa
- ostateczna diagnoza cukrzycy monogenowej jest wynikiem badania genetycznego

Cukrzyca noworodkowa

- zachorowanie przed 9 miesiącem życia
- u wszystkich pacjentów powinny być przeprowadzone badania genetyczne
- powinny obejmować poszukiwanie mutacji w genie KCNJ11 kodującym białko Kir6.2. (mutacja ta jest najczęstszą przyczyną utrwalonej cukrzycy noworodkowej) – możliwe leczeniu PSU
- w następnej kolejności należy poszukiwać mutacji w genach insuliny, ABCC8 kodującym białko SUR1 oraz glukokinazy
- mutacja w genie ABCC8 – należy podjąć próbę leczenia PSU
- mutacje w genach insuliny i podwójnej mutacji w genie glukokinazy – leczenie insuliną

Cukrzyca MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*)

- najczęstsza forma cukrzycy MODY wiąże się z mutacjami w genach HNF1A i glukokinazy

Typowy obraz kliniczny cukrzycy MODY z mutacją w genie HNF1A:

- wczesny początek cukrzycy (typowo przed 25 r.ż)
- brak zależności od insuliny oraz tendencji do kwasicy ketonowej, niewielkie zapotrzebowanie na insulinę, oznaczalny peptyd C mimo kilkuletniego czasu trwania choroby
- wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy obejmujący co najmniej 2 pokolenia. Wczesne zachorowanie na cukrzycę u co najmniej 2 członków rodziny
- brak autooprzeciwciał typowych dla cukrzycy typu 1
- cukromocz większy niż należałoby oczekiwać na podstawie wartości glikemii

U znacznego odsetka pacjentów z **HNF1A MODY** rozwijają się przewlekłe powikłania cukrzycy, dlatego od początku zachorowania należy dążyć do optymalnego wyrównania choroby

Postępowaniem z wyboru jest wdrożenie pochodnych sulfonylomocznika

Po wyczerpaniu ich skuteczności należy rozważyć terapię skojarzoną z zastosowaniem insuliny, metforminy lub inhibitorów DPP -4 albo monoterapie insuliną

Poszukiwanie mutacji w genie glukokinazy jest wskazane w następujących przypadkach:

- trwale podwyższona glikemia na czczo w zakresie 99 – 144 mg/dl
- przyrost glikemii w trakcie OGTT mniejszy niż 83 mg/dl
- jedno z rodziców z rozpoznana cukrzycą, ale brak dodatniego wywiadu rodzinnego nie wyklucza tej formy choroby

Postępowaniem z wyboru jest zdrowe żywienie z wyłączeniem cukrów prostych, farmakoterapia jest zwykle nieskuteczna

Wartość HbA1c charakterystyczna dla defektu glukokinazy nie przekracza 7,5 %

Zalecenia PTD 2017

Cukrzyca mitochondrialna

- najczęstszą przyczyną jest mutacja A3243G genu tRNA leucyny
- poszukiwanie tej mutacji powinno mieć miejsce w przypadku matczynego dziedziczenia cukrzycy o wczesnym początku w rodzinie, w której u niektórych jej członków występuje głuchota
- postępowanie terapeutyczne – dieta oraz pochodne sulfonilomocznika lub insulina
- należy unikać terapii metforminą

Cukrzyca u osób z mukowiscydozą

- występuje u ok. 20 % nastolatków i 40 – 50 % dorosłych z mukowiscydozą
- postać ta należy do innych specyficznych typów cukrzycy
- rozwija się powoli i zwykle bezobjawowo przez wiele lat
- cukrzycowa kwasica ketonowa występuje rzadko
- leczeniem z wyboru jest insulinoterapia
- rutynowe, coroczne badania w kierunku cukrzycy należy przeprowadzać u osób z mukowiscydozą w wieku > 10 lat , w okresie dobrego stanu zdrowia