

Barbara Żmurowska<sup>1</sup>, Agnieszka Szymczyk<sup>2, 3, 4</sup>, Marta Darda<sup>2</sup>, Natalia Kanas<sup>2</sup>,  
Monika Pabisz<sup>2</sup>, Anna Szcześniak<sup>2</sup>, Andrzej Jaroszyński<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>3</sup>Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>4</sup>Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

# Mutacja spontaniczna w obrębie genu *TCF2* przyczyną cukrzycy MODY5 — prezentacja przypadku klinicznego

Spontaneous mutation of the *TCF2* gene as a cause of maturity-onset diabetes of the young type 5 (MODY5) — case report

## STRESZCZENIE

Cukrzyca MODY5 stanowi jeden z rzadszych typów cukrzycy typu MODY (1–2%). Jest chorobą genetycznie uwarunkowaną, dziedziczną jako cecha autosomalna dominująca, związaną z mutacją lub delecją hepatocytowego czynnika jądrowego *HNF-1β* kodowanego. Cukrzyca MODY5 mogą towarzyszyć wady rozwojowe układu rozrodczego, takie jak: niedorozwój macicy, pochwy, macica dwurożna, inne malformacje macicy, spodziectwo, atrezja nasieniowodów. Ponadto u części pacjentów wykazano umiarkowaną hiperurykemię o niewyjaśnionej etiologii, podwyższone wartości ALT i GGTP bez żółtaczki oraz zmiany w USG wątroby, atrofii trzustki i zwężenie odźwiernika. Celem pracy jest prezentacja rzadkiej postaci cukrzycy, jaką stanowi cukrzyca typu MODY5.

Chora, lat 30, bez wywiadu rodzinnego w kierunku chorób przewlekłych, wielokrotnie diagnozowana w różnych placówkach leczniczych z powodu licznych, niespecyficzných dolegliwości bólowych: okolicy czołowej głowy, brzucha, okolicy zamostkowej oraz kończyn dolnych, pogorszenia ostrości widzenia oka prawego, zawrotów głowy, nadwrażliwości na światło, omdleń,

biegunek, nudności, spadku masy ciała, osłabienia, drżenia wysiłkowego całego ciała z przewagą drżenia wysiłkowego prawej kończyny górnej, osłabienia siły mięśniowej kończyn, głównie w godzinach porannych. Diagnostyka zaburzeń endokrynných ujawniła cukrzycę. Rozpoczęto leczenie insuliną oraz pobrano krew na badania immunologiczne i genetyczne, które ujawniły, że pacjentka jest heterozygotą dla mutacji delecji genu *HNF-1β*, czyli jest to cukrzyca typu MODY5. Zmieniono leczenie na doustny lek hipoglikemizujący. W rodzinie nie wykryto mutacji czynnika *HNF-1β*.

U opisywanej chorej w badaniu USG jamy brzusznej w obrębie nerki prawej uwidoczono torbiel o średnicy około 12 mm z dużymi zwapnieniami w ścianie, natomiast w nerce lewej w części centralnej torbiel z gęstą zawartością oraz trzy drobne torbiele proste. Stwierdzano również obecność torbieli jajnika prawego o średnicy około 50 mm, macicę dwurożną oraz włókniaka w obrębie pochwy. Na prawej goleni występowały zmiany na skórze o charakterze *necrobiosis lipoidica*. W badaniach laboratoryjnych uwagę zwracało wysokie pH moczu i okresowo pojawiające się zaburzenia elektrolitowe w postaci hipokalemii. Uwzględnienie w diagnostyce różnicowej cukrzycy jej form monogenowych może się przyczynić do optymalizacji leczenia oraz ustalenia właściwego rokowania u pacjenta i członków jego rodziny. (Diabet. Klin. 2015; 4, 4: 141–146)

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu MODY5, torbiele nerek, mutacje spontaniczne

Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Szymczyk

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

e-mail: [agnieszka.szymczyk.med@wp.pl](mailto:agnieszka.szymczyk.med@wp.pl)

Diabetologia Kliniczna 2015, tom 4, 4, 141–146

DOI: 10.5603/DK.2015.0014

Nadesłano: 13.08.2014

Przyjęto do druku: 24.09.2015

**ABSTRACT**

**MODY5** is one of the less common forms of **MODY** (1–2%). It is a genetic disorder inherited through an autosomal dominant mutation or deletion of the hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  gene.

**MODY5** is associated with genital tract malformations such as hypoplasia of uterus, hypoplasia of vagina, bicornuate uterus, other uterine malformations, hypospadias and atresia of vas deferens. Moreover, moderate idiopathic hyperuricaemia, elevated liver function tests (ALT, GGTP) without jaundice and with normal ultrasound image of the liver, pancreatic atrophy and pyloric stenosis were found in some patients. Objective: Description of the maturity-onset diabetes of the young type 5 (**MODY5**), a rare type of diabetes.

A 30-year-old woman, with no family history of diseases, was repeatedly seen by various healthcare professionals because of her numerous non-specific symptoms: pain in the forehead, stomach pain, retrosternal pain, lower limbs pain, reduced right eye visual acuity, dizziness, photosensitivity, syncope, diarrhoea, nausea, weight loss, fatigue, action tremor of the whole body most prominent in the right upper limb and muscle weakness most notable in the morning. She was diagnosed with diabetes and was initiated on insulin therapy. Blood samples were taken for immunological and genetic investigations. Testing revealed the patient is heterozygous for mutation of deletion of the hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  gene, that is **MODY5** gene. The patient was switched to OHA therapy. The mutation of factor-1 $\beta$  was not found in the patient's family.

Ultrasound scanning of the abdomen revealed a 12 mm cyst with massive wall calcification in the right kidney and one cyst with solid component and three small, simple cysts in the central part of the left kidney. It also showed a 50 mm right ovarian cyst, bicornuate uterus and a vaginal fibroma. Skin lesions on the right shin were identified as necrobiosis lipoidica. Laboratory tests showed high urine pH and periodic electrolyte disturbances such as hypokalemia.

Differential diagnosis that includes monogenic forms of diabetes may lead to optimization of treatment and more accurate evaluation of prognosis for patients and their family members. (*Diabet. Klin.* 2015; 4, 4: 141–146)

**Key words:** **MODY5** diabetes, renal cysts, spontaneous mutations

**Wstęp**

Cukrzyca jest schorzeniem metabolicznym pojawiającym się w wyniku zaburzenia zdolności do sekrecji

odpowiedniej ilości insuliny lub zaburzenia obwodowego działania tego hormonu. Mechanizm powstawania cukrzycy jest różny w poszczególnych jej typach, co zostało uwzględnione w aktualnie obowiązującym podziale tej choroby [1].

Większość rozpoznawanych form cukrzycy u dzieci i młodych dorosłych stanowi cukrzyca typu 1. Choroba ta dziedziczona jest wielogenowo, a we krwi można stwierdzić obecność charakterystycznych przeciwciał dla tego typu cukrzycy [2]. W odróżnieniu od niej Robert Tattersall w 1974 roku badał „łagodną” formę cukrzycy u trzech rodzin z *King College Hospital* w Londynie i uznał, że w tych rodzinach cukrzyca była dziedziczona w sposób autosomalny dominujący [3]. Pozwoliło to na wyodrębnienie cukrzycy **MODY** (*maturity onset diabetes*). W zależności od obecnej mutacji choroba może dawać różnorodny obraz kliniczny [4].

Cukrzyca typu **MODY** (*maturity onset diabetes of the young*) stanowi niejednorodną klinicznie grupę postaci cukrzycy. Jej istotą jest genetycznie uwarunkowane upośledzenie wydzielania insuliny, dziedziczone jako cecha autosomalna dominująca. Heterogenny obraz kliniczny cukrzycy **MODY** wynika z różnorodnej lokalizacji chromosomalnej mutacji. Najczęstsze postaci choroby związane są z defektem czynników transkrypcyjnych (**MODY1**, 3, 4, 5 i 6), a wśród nich dominuje typ **MODY3**, wywołany mutacją w genie czynnika transkrypcyjnego dla hepatocytowego czynnika jądrowego 1 $\alpha$  (**HNF1- $\alpha$** , *hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$* ; syn. **TCF1**) [5, 6].

Najrzadszą formą cukrzycy związaną z hepatocytowymi czynnikami jądrowymi jest **MODY5**. W badaniach przeprowadzonych w dużej grupie pacjentów w Wielkiej Brytanii wykazano **MODY5** w 1% przypadków cukrzycy [7].

Jest ona konsekwencją mutacji genu **HNF1B**. Białko kodowane przez ten gen odgrywa rolę w tkankowo specyficznym regulacji ekspresji genów w różnych narządach, takich jak wątroba, nerki, jelita, trzustka, wpływając w ten sposób na ich rozwój i funkcję [8, 9].

Najczęstsze objawy kliniczne mutacji to występowanie cukrzycy oraz zmian w obrębie nerek (tab. 1). Są to głównie zaburzenia o typie hipoplazji narządowej z towarzyszącymi torbielami zlokalizowanymi głównie w warstwie korowej. Pojawiają się one najczęściej przed wystąpieniem cukrzycy, ale udokumentowano przypadki pojawienia się zmian po wykryciu zaburzeń metabolizmu glukozy. Razem ze zmianami strukturalnymi mogą występować zaburzenia czynnościowe: białkomocz i spadek filtracji kłębuszkowej [8, 9].

Wśród innych nieprawidłowości można stwierdzić: wady rozwojowe narządów płciowych — głównie u kobiet, hiperurykemię, hipokaliemię, hipomagnezemię,

**Tabela 1. Najczęstsze wady rozwojowe nerek u pacjentów z cukrzycą typu MODY5**

Cecha	% dotkniętych chorych
Torbiele nerek	66%
Zmiany histologiczne	2% — <i>oligomeganephronia</i>
Zmiany morfologii nerki	4% — dysplazja torbielowata nerek
Funkcja nerki	7% — torbielowatość kłębuszków nerkowych 4% — zmiany niespecyficzne 83% — brak badania histopatologicznego 2% — nerka podkowiasta 2% — nerka pojedyncza 86% — upośledzenie 15% — dializowane/przeszczepione 6% — funkcja prawidłowa 9% — nieokreślona

dnę moczanową osób młodych, nieprawidłowe próby wątrobowe, a także zanik wysp trzustkowych [10]. Wśród zaburzeń rozwojowych układu rozrodczego opisano niedorozwój pochwy i macicy, a także macicę dwurożną [8].

Okolo połowy mutacji genu *HNF1B* przekazywana jest przez rodziców w sposób autosomalny dominujący. Jednak, co ważne, spontaniczne mutacje *de novo* występują stosunkowo często, w związku z czym brak w historii rodziny cukrzycy, chorób nerek lub innych wad nie wyklucza wystąpienia cukrzycy MODY5 [9].

Celem pracy była prezentacja nietypowego przypadku klinicznego chorej z rozpoznaną cukrzycą typu MODY5.

### Opis przypadku

Chora w wieku 30 lat, bez wywiadu rodzinnego w kierunku chorób przewlekłych, była wielokrotnie diagnozowana w różnych placówkach leczniczych z powodu licznych, niespecyficznych dolegliwości — według relacji pacjentki po raz pierwszy pojawiły się one kilka lat wcześniej, a kolejne hospitalizacje nie spowodowały odnalezienia ich przyczyny (tab. 2).

W styczniu 2012 roku kobieta została przyjęta do Kliniki Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w trybie pilnym z powodu nasilenia dolegliwości bólowych głowy z towarzyszącym pogorszeniem ostrości widzenia, spadku masy ciała (ok. 5 kg) i osłabienia. W chwili przyjęcia wyniki badań laboratoryjnych: morfologia krwi obwodowej, parametry funkcji nerek i wątroby zawierały się w zakresie wartości referencyjnych. Masa ciała chorej wynosiła 45 kg, a wzrost 161 cm. Ze względu na nieznacznie podwyższony po-

ziom glikemii na czczo (102–103 mg/dl) wykonano test doustnego obciążenia 75 g glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) i stwierdzono nieprawidłowe stężenie glukozy w surowicy krwi po 2 godzinach wynoszące 267 mg/dl. Stężenie hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) wynosiło 6,2%. W związku z powyższym zdecydowano o ponownym wykonaniu testu z jednoczesnym oznaczeniem stężenia peptydu C i insuliny — przed podaniem 75 g glukozy stężenie glukozy wynosiło 103 g/dl, insuliny 4,6  $\mu$ U/ml, peptydu C 0,8 ng/ml, po 1. godzinie odpowiednio: 313 mg/dl, 35,6  $\mu$ U/ml i 35,8 ng/ml, a po 2. godzinie 307 mg/dl, 37,7  $\mu$ U/ml, 37,7 ng/ml. Obserwowano także zaburzenia gospodarki lipidowej: cholesterol całkowity 271 mg/dl, cholesterol frakcji HDL 94 mg/dl, cholesterol frakcji LDL 161 mg/dl, triglicerydy 82 mg/dl. Na podstawie obrazu klinicznego oraz przeprowadzonych badań dodatkowych w styczniu 2012 roku rozpoznano cukrzycę (wysunięto jedynie podejrzenie cukrzycy typu MODY). Rozpoczęto leczenie insuliną oraz pobrano krew do badań immunologicznych i genetycznych. Chorą skierowano do poradni diabetologicznej. Wyniki badań genetycznych ujawniły, że pacjentka jest heterozygotą dla mutacji delecji genu *HNF-1 $\beta$* , na podstawie którego rozpoznano cukrzycę typu MODY5, w związku z czym zmodyfikowano leczenie — insulinoterapię zastąpiono pochodnymi sulfonilomocznika. Przeprowadzono również badania genetyczne wśród członków rodziny chorej w celu poszukiwania mutacji czynnika *HNF-1 $\beta$*  (rodzeństwo, matka chorej). Wśród najbliższych pacjentki nie została ona wykryta, a więc mutacja jest mutacją spontaniczną. W rodzinie chorej nie stwierdzano przypadków cukrzycy, a jedynie u dziadka ze strony ojca rozpoznano torbiele nerek — ze względu na brak wiarygodnych danych klinicznych nie można jednoznacznie powiedzieć, czy były one związane z występowaniem cukrzycy typu MODY5 (ryc. 1).

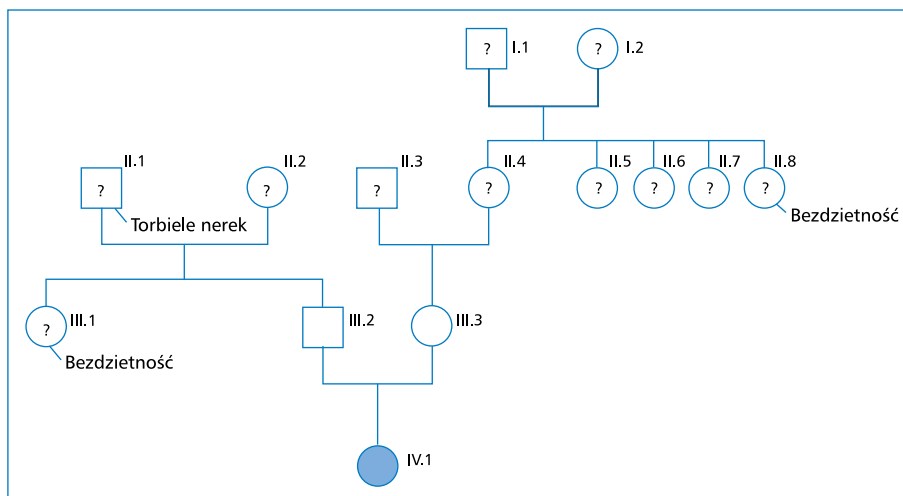
U opisywanej chorej w badaniach USG jamy brzusznej w obrębie nerki prawej uwidoczniano torbiel o średnicy około 12 mm z dużymi zwapnieniami w ścianie, natomiast w nerce lewej w części centralnej torbiel z gęstą zawartością oraz trzy drobne torbiele proste. Stwierdzano również obecność torbieli jajnika prawego o średnicy około 50 mm, macicę dwurożną oraz włókniaka w obrębie pochwy. W badaniach laboratoryjnych uwagę zwracało wysokie pH moczu i okresowo występujące zaburzenia elektrolitowe w postaci hipokaliemii, a w badaniu fizykalnym na lewej goleni zmiany na skórze o charakterze *necrobiosis lipidica* (ryc. 2) oraz hiperteloryzm oczny (ryc. 3).

### Dyskusja

Mutacja w obrębie genu *TCF2* związana z cukrzycą została po raz pierwszy opisana w 1997 roku [11]. Do

Tabela 2. Przebieg leczenia chorej

Oddział	Objawy	Nieprawidłowości w wynikach badań	Rozpoznanie
Oddział Neurologii	Omdlenia z utratą przytomności, osłabienie kończyn, uczucie drżenia kończyn górnych	Elektroencefalografia (EEG): zapis nieprawidłowy. W okolicy ciemieniowo-potylicznej obustronnie z przewagą po stronie lewej występują zmiany napadowe (pod postacią napadów wyładowań ostrych fal alfa 9–13 Hz do 150 $\mu$ V, trwających do 1 s) Angio-TK naczyń mózgowych: pojedyncze ogniska hipodensyjne obustronnie w tylnej części semiovale; ognisko sklerotyczne w lewej kości ciemieniowej; asymetria zatok poprzecznych	Wieloogniskowe różnoczasowe naczyniopochodne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) Zespół wazowagalny z utratami przytomności
Oddział Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii	Dolegliwości bólowe lewego podbrzusza, nudności, zawroty głowy, drżenia kończyn	Stężenie kortyzolu: 660 nmol/l o godz. 9, 571 nmol/l o godz. 16 Próba z deksametazonem ujemna pH moczu 7,0 USG jamy brzusznej — torbiel jajnika prawego o średnicy 50 mm	Brak rozpoznania wyjaśniającego przyczynę dolegliwości Podejrzanie porfirii — dalsza diagnostyka w trybie ambulatoryjnym nie potwierdziła wstępnego rozpoznania
Klinika Chorób Zakaźnych	Brak danych	Hb 11,9 mg/dl pH moczu 7,5 Śladowe ilości ciał ketonowych w moczu (+/-)	Angina septyczna
Oddział Internistyczno-Kardiologiczny	Epizody zasłabnięć z towarzyszącym światłowstrętem, lewostronnym bólem głowy, zaburzenia widzenia oka prawego, uczucie kołatania serca	TSH 0 mIU/ml fT3 4,1 pg/ml (n: 1,45–3,48) fT4 1,75 ng/ml (n: 0,71–1,85) Przeciwciała AbTBG 151,3 IU/ml (n: 0–34) Echokardiografia: niedomykalność II stopnia zastawki mitralnej	Zespół wazowagalny o typie depresyjnym Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego Wykluczenie niedoczynności kory nadnerczy Podejrzanie zmian o charakterze demielinizacyjnym Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy Nadczynność tarczycy
Oddział Chirurgii Ogólnej i Maloinwazyjnej	Dolegliwości dyspeptyczne, bóle brzucha	K+ 3,13 mmol/ml	Zapalenie błony śluzowej części odźwiernikowej żołądka
Klinika Endokrynologii	Bóle głowy zlokalizowane głównie w okolicy czołowej z towarzyszącym pogorszeniem ostrości widzenia okiem prawym, bóle brzucha w okolicy lewego podżebrza, biegunki, nudności, wymioty, spadek masy ciała (ok. 5 kg), osłabienie	Gastroskopia: błona śluzowa części odźwiernikowej żołądka z cechami powierzchownego zapalenia Wskaźnik masy ciała (BMI) 17,4 kg/m <sup>2</sup> Cholesterol całkowity 271 mg/dl Test doustnego obciążenia glukozą (OGGT) 0' — 103 mg/dl 120' — 267 mg/dl	Cukrzyca typu MODY? Zmiana ogniskowa w jamie brzusznej pomiędzy lewą odnogą przepony a odnogą przysiadkową lewego nadnercza w obserwacji Podejrzanie zmian demielinizacyjnych OUN Niedożywienie
Oddział Chorób Wewnętrznych	Osłabienie, zawroty głowy, epizody bólu zamostkowego, drżenie wysiłkowe całego ciała, osłabienie siły mięśniowej, dolegliwości bólowe kończyn dolnych (głównie stawów kolanowych), nadwrażliwość na światło		Wykluczenie podejrzenia układowej choroby tkanki łącznej



Rycina 1. Drzewo rodowe chorej

Rycina 2. Zmiana na lewym podudziu o charakterze *necrobiosis lipidica*

Rycina 3. Hiperteloryzm oczny

tej pory odkryto aż 30 heterozygotycznych mutacji w genie dla czynnika *HNF-1 $\beta$* , w tym: zmiany sensu, nonsensowna, zmiany ramki odczytu, insercje, delecje, mutacje splicingowe. Większość z nich występuje rodzinnie, jedynie 8 to reakcje spontaniczne, a 1 związana jest z mozaicyzmem [5]. U opisywanej chorej nie odnotowano wcześniej występowania cukrzycy typu MODY5 w rodzinie — dane z wywiadu rodzinnego donoszą o rozpoznaniu torbieli nerek u dziadka pacjentki (ryc. 1), brak jednak jakiegokolwiek dokumentacji medycznej.

Zmiany w obrębie nerek w przebiegu cukrzycy typu MODY5 z reguły są zlokalizowane w warstwie korowej. Torbiele mogą wywodzić się z kłębuszków nerkowych, cewek proksymalnych lub zbiorczych. Klinicznie mogą ujawniać się już w życiu płodowym, jednak najczęściej

stwierdzone są dopiero w życiu dorosłym. Zazwyczaj pojawiają się one przed wystąpieniem cukrzycy, ale udokumentowano przypadki, kiedy to zmiany te poprzedzają pojawienie się zaburzeń metabolizmu glukozy. Zmianom strukturalnym mogą towarzyszyć zmiany czynnościowe nerek, takie jak spadek filtracji kłębuszkowej i białkomocz [5]. U opisywanej chorej stwierdzano torbiele nerek oraz obserwowano okresowo występującą hiperkaliemię, a także wysokie pH moczu. Zmiany dotyczące nerek rozpoznano wcześniej niż cukrzycę i nie obserwowano zaburzeń czynności nerek.

Obrazowi klinicznemu MODY5 często towarzyszą też zaburzenia rozwojowe układu rozrodczego. U opisywanej pacjentki obserwowano występowanie włókniaka pochwy i macicę dwurożną. Według danych dostępne z piśmiennictwa wady rozwojowe macicy dotyczą 14%

chorych z cukrzycą typu MODY5, natomiast brak informacji na temat częstości występowania u osób z tego typu cukrzycą włókniaków pochwy.

Cukrzyca typu MODY5 dotyczy chorych w młodym wieku. Pacjentów cechuje szczupła sylwetka ciała, postępujące upośledzenie wydzielania insuliny, ale bez cech insulinooporności, a także brak autooprzeciwiactwa. Przebieg kliniczny cukrzycy tego typu jest łagodny lub umiarkowanie ciężki, zazwyczaj początkowo przebiega bezobjawowo i zwykle nie dochodzi do kwasicy ketonowej, chociaż u niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie powikłania, jak retinopatia czy schyłkowa niewydolność nerek. W modelu zwierzęcym w patogenezie cukrzycy MODY5 znaczący jest udział genu warunkującego autosomalną recesywną postać rodzinnej wielotorbielowatości nerek (PKHD1, *polycystic kidney and hepatic disease*). Główny czynnik związany z MODY5 — HNF-1 $\beta$ , jak i MODY3 — HNF-1 $\alpha$  wiążą się z promotorem tego genu. U myszy uszkodzony czynnik HNF-1 $\beta$  hamował ekspresję PKHD1, co dawało obraz torbielowatego zwyrodnienia nerek. Mutacje genu *HNF-1 $\beta$*  są najczęstszą przyczyną zespołu — *renal cyst and diabetes* (RCAD). Biorąc pod uwagę częstość mutacji *de novo* w tym genie, a co się z tym wiąże niepełny wywiad rodzinny oraz występowanie torbieli jeszcze przed cukrzycą, uznano, że RCAD powinien stanowić wskazanie do poszukiwania tej mutacji, nawet jeśli u pacjenta jeszcze nie ma cech klinicznych MODY. Przez wiele lat po rozpoznaniu cukrzycy nie wymaga leczenia insuliną i nie towarzyszą jej cechy zespołu metabolicznego, takie jak: otyłość, zaburzenia lipidowe czy nadciśnienie tętnicze. Postępowaniem z wyboru jest włączenie do terapii pochodnych sulfonilomocznika. Po wyczerpaniu ich skuteczności należy rozważyć terapię skojarzoną z zastosowaniem insuliny, metforminy, inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) lub monoterapię insuliną. Komponenta nerkowa MODY5 może prowadzić do schyłkowej niewydolności nerek. Dlatego z patofizjologicznego punktu widzenia cukrzyca MODY5 może stanowić wskazanie do równoczesnego przeszczepu trzustki i nerki [12–14].

## Wnioski

Uwzględnienie w diagnostyce różnicowej cukrzycy jej form monogenowych może się przyczynić do optymalizacji leczenia oraz ustalenia właściwego rokowania u pacjenta i członków jego rodziny.

## Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2012. *Diabetes Care* 2012; 35: 64–71.
2. Neel J., Fajans S.S., Conn J.W., Davidson R.T. Diabetes mellitus. In *Genetics and the Epidemiology of Chronic Disease*. *Diabetes Care* 2011; 34: 105–132.
3. Tattersall R.B. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *QJM* 1974; 43: 339–357.
4. Gardner D.S., Tai E.S. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2012; 5: 101–108.
5. Małecki M.T. Mutacje w genach MODY: czy tylko cukrzyca? *Diab. Dośw. Klin.* 2004; 4: 13–18.
6. Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne: stan wiedzy na rok 2010*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 1246–1268.
7. Owen K., Hattersley A.T. Maturity-onset diabetes of the young: from clinical description to molecular genetic characterisation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 15: 309–323.
8. Nishigori H., Yamada S., Kohama T. i wsp. Frameshift mutation, A263fsinsGG, in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes* 1998; 47: 1354–1355.
9. Kolatsi-Joannou M., Bingham C., Ellard S. i wsp. Hepatocyte nuclear factor-1beta: a new kindred with renal cysts and diabetes and gene expression in normal human development. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2175–2180.
10. Montoli A., Colussi G., Massa O. Renal cysts and diabetes syndrome linked to mutations of the hepatocyte nuclear factor-1 beta gene: description of a new family with associated liver involvement. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 397–402.
11. Edghill E.L., Bingham C., Ellard S., Hattersley A.T. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J. Med. Genet.* 2006; 43: 84–90.
12. Bingham C., Ellard S., Allen L. i wsp. Abnormal nephron development associated with a frameshift mutation in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1 beta. *Kidney Int.* 2000; 57: 898–907.
13. Ulinski T., Lescure S., Beaufile S. i wsp. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 497–503.
14. Stutchfield B.M., Simpson K.J., Wigmore S.J. Successful Simultaneous Kidney Transplantation in Maturity-Onset Diabetes of the Young Type. *Transplantation* 2011; 92: 45–47.