Medical Horizons

Monogenic Diabetes: New Implications

Aly A. Misha'l*

(J Med J 2008; Vol. 42 (3): 184-188)

Classification of Diabetes Mellitus includes Type1, which is an autoimmune disorder resulting in destruction of β-cells of the pancreas, and Type 2 which accounts for approximately 90% of cases. Type 2 diabetes is a heterogeneous metabolic disorder in which the heritability is based on poligencity. Several genetic loci interact with predisposing environmental factors related to lifestyle and diet, to produce this entity which reached epidemic proportions worldwide, and was reported also in the pediatric and adolescent populations.

Over the past decade, many studies have reported infants, children, adolescents and young adults with diabetes that does not fit the above classification. Such individuals have many features of type 2 DM, but with the lack of precipitating environmental lifestyle or dietary factors. Molecular studies revealed specific genetic abnormalities in those young individuals, and hence the term (Monogenic) diabetes came to recognition, in contrast to the usual (polygenic) diabetes which is well known in type 2 DM.

This new knowledge is important in the management of diabetes in young age groups. Many practitioners used to treat them as type1 DM with Insulin therapy, but have encountered unexpected outcomes that could not be explained until recently.

Knowledge of the genetic etiology of DM enables:

- More appropriate treatment.
- Better prediction of disease progression.
- Screening of family members.
- And genetic counseling.

***Correspondence should be addressed to:**
Aly A. Misha'l, MD, FACP
Islamic Hospital, Amman, Jordan
E- mail: info@islamic-hospital.org

Differentiation from type 1 DM:

Infants, children and youngsters with monogenic diabetes have two to three generations family history of non-insulin dependant diabetes. They significantly have lack of auto-antibodies against B-cell antigens, and also have measurable C-peptide (Insulin) in the presence of hyperglycemia. These important criteria should alert the treating practitioners that they have monogenic, and not type1 DM.

Differentiation from type 2 DM occurring in children and young adults

Obesity, features of insulin resistance, acanthosis nigricans, elevated serum triglycerides and low HDL-Cholesterol are features of type 2 DM in the young. Patients with monogenic diabetes usually lack such parameters.

Monogenic diabetes accounts for approximately 2% of all diabetes cases, and, understandably much more in the pediatric age groups. Currently, diagnostic molecular genetic testing is available in many countries, and could be introduced conveniently in countries that do not have it until now.

Experts in this relatively new entity have proposed the following four categories of monogenic diabetes:

(1) Diabetes diagnosed before the 6th month of age: Previously, all such infants used to be managed with insulin. It is now strongly recommended to conduct molecular genetic testing in all patients with diabetes diagnosed before the 6th month of age.

© 2008 DAR Publishers/ University of Jordan. All Rights Reserved.

This type of diabetes resolves in about 50% of cases, and is termed Transient Neonatal DM (TNDM). Other cases are termed permanent (PNDM). Treatment with oral sulfonylureas provides effective therapy for these infants. Their gene mutations were recently elucidated. Discussion of these specific gene mutations is beyond the scope of this presentation.

Sulfonylureas bind to specific receptors, and induce insulin secretion. This breakthrough resulted in a dramatic shift from lifelong insulin therapy to oral sulfonylureas.

(2) Familial, mild fasting hyperglycemia: Children and young adults with this condition have mild fasting hyperglycemia in the range (5.5-8.0 mmol/L) which can be present from birth and which does not get worse with age. The mutation is in the glycokinase gene (GCK). Such individuals usually require no specific treatment.
Discovery of this entity depends on the time of initial laboratory testing, and thus could remain undiagnosed until later in life.

Whenever a child is discovered with this entity, the apparently unaffected parents should be tested for asymptomatic hyperglycemia.

Pregnancy is the only exception in which hypoglycemic agents might be needed. Genetic counseling is important because each child of a parent with GCK mutation has a 50% chance of inheritance. Moreover, if both parents have the GCK mutation, as expected in consanguineous marriages, offspring may have permanent DM caused by inheriting the two GCK mutations.

(3) Familial, young-onset diabetes: Diabetes is diagnosed before the age of 25 years. Family history of this disorder is strongly positive. The underlying genetic mutation is in the transcription factors, most commonly hepatocyte nuclear factor 1-α (HNFIA), and other HNF factors.
The most significant feature in these subjects is the effective treatment by low dose oral sulfonylurea drugs.
Genetic counseling is important, since an affected parent with HNFIA diabetes has a 50% chance to pass on the mutation to each child.

(4) Diabetes with extra-pancreatic features: These are relatively rare types of monogenic diabetes. Each of the following types in this category results from a specific genetic mutation:

- Maternally Inherited Diabetes and Deafness (MIDD). As the name implies, the disorder is maternally inherited, with the mutation in the mitochondria. An affected mother transmits the mutation to all her children.
- Wolfram syndrome: Also known as DIDMOAD: Diabetes Mellitus, Diabetes Insipidus, Optic Atrophy and Deafness.
- Renal cysts and diabetes: The transcription factor HNFIB is expressed in early embryonic development of the pancreas and kidneys, and hence the development of renal cysts.

Conclusions

Advances in genetic testing have resulted in characterization of monogenic types of diabetes in infants, children and young adults. Previously such cases were usually managed with insulin. We learn from these advances that these genetic subtypes of diabetes may require different treatments. Genetic testing and genetic counseling are required to identify subjects with these disorders, especially in young age groups.

Suggested Readings

1. Vaxillaire M and Forguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multofactnial forms of type2 diabetes. Endocrine reviews 2008; 29: 254-264.
2. Murphy R, Ellard S and Hattesley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic B-cell diabetes. Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism 2008; 4 (4).

آفـاق طبيـة

السكري الأحادي الجين: دلالات جديدة لصغار السن

علي مشعل، المستشفى الإسلامي، عمان، الأردن

يندرج تحت عنوان مرض السكري عدة أنواع تختلف عن بعضها البعض اختلافاً كبيراً في الأسباب وطرق العلاج، وأبرزها:

- السكري من النوع الأول الناتج عن اختلال مناعي يؤدي إلى تلف الخلايا في البنكرياس التي تنتج الأنسولين، وإلى عجز كامل يجعل المريض معتمداً في علاجه على الأنسولين.
- السكري من النوع الثاني، وهو الأكثر شيوعاً، إذ أن المصابين به يزيدون عن 90% من مجموع مرضى السكري بشكل عام. وتؤدي الإصابة به إلى (مقاومة مفعول الأنسولين) الذي يتفاقم ويرافقه وينتج عنه ضعف في عمل الخلايا التي تنتج الأنسولين. وخلف الإصابة بهذا النوع من السكري عوامل جينية متعددة يضاف إليها عوامل بيئية وحياتية وغذائية تصاعدت في العقود الأخيرة، وأدت إلى انتشاره الواسع على صعيد العالم بين كبار السن وحتى بين الأطفال والبالغين.

وخلال العقد الماضي أظهرت دراسات عديدة أنواعاً من مرض السكري لدى الأطفال والشباب لا ينطبق عليها هذا التصنيف، إذ أن لدى مرضى هذه الحالات بعض صفات النوع الثاني من السكري غير أنهم لا تتوفر لديهم عوامل بيئية وأنماط الحياة والتغذية التي تميز مرضى النوع الثاني. وقد أظهرت الأبحاث الجينية وجود عامل وراثي أو جين محدد لكل نوع من أنواع السكري الأحادي الجين، على خلاف الجينات المتعددة لدى مرضى السكري من النوع الثاني.

وهذه الاكتشافات الجديدة لها أهمية كبيرة تتجلى فيما يلي:

- إعطاء العلاج المناسب لكل من هذه الأنواع، إذ أن الأطباء المعالجين درجوا سابقاً على معالجة هؤلاء المرضى بواسطة حقن الأنسولين، وواجهوا مشكلات وأسئلة لم يكونوا يستطيعون الإجابة عليها.
- توقعات أكثر وضوحاً لمسارات هذه الاختلالات وتطوراتها المستقبلية.
- مسح لأفراد العائلة أفقياً وعمودياً، وإجراء المشورات الوراثية.

تمييز هذه الحالات عن مرض السكري من النوع الأول:

يتميز الأطفال والبالغون المصابون بهذه الاختلالات الجينية بتاريخ عائلي لجيلين أو ثلاثة من المصابين بالسكري الذي يظهر أنه من النوع الثاني. كما يتميزون بعدم وجود التداخل المناعي الذي يتمثل بارتفاع نسبة الأجسام المضادة لمكونات الخلايا (بيتا) في البنكرياس، وبوجود إفراز مستوى معين من الأنسولين بخلاف النوع الأول. وبانتباه الأطباء المعالجين لهذه المميزات، يتجه تفكيرهم إلى تشخيص السكري الأحادي الجين، بما يستلزمه من علاج مختلف عن النوع الأول.

التمييز عن مرض السكري من النوع الثاني لدى الأطفال والبالغين:

يندر وجود السمنة وعلامات مقاومة مفعول الأنسولين، مثل الشواك الأسود في الجلد، وزيادة نسبة الدهون الثلاثية ونقص نسبة الكوليسترول الحميد في الدم، وهي من مميزات النوع الثاني من السكري.

ويمثل السكري الأحادي حوالي 2% من مجموع حالات السكري بشكل عام. أما لدى الأطفال والبالغين فإن النسبة أعلى من ذلك. والفحوصات الجينية لهذا النوع من السكري منتشرة في العديد من بلدان العالم، ومن الميسور لدى البلاد الأخرى إدخال هذه الفحوصات إلى مختبراتها.

والخبراء الذين تابعوا الاكتشافات الجينية، وما رافقها من متابعات مسحية وعلاجية، قاموا بتقسيمها إلى المجموعات التالية:

(**1**) **السكري الذي يجري تشخيصه خلال الأشهر الستة الأولى من عمر الوليد:** وكان هؤلاء الأطفال جميعاً يتلقون العلاج بواسطة الأنسولين في السابق. ومن المتفق عليه حالياً أن تجرى الفحوصات الجينية التشخيصية لجميع الأطفال المصابين بالسكري خلال الأشهر الستة الأولى من حياتهم، إذا أن حوالي 50% من هؤلاء الأطفال يتعافون من مرضهم تماماً، ولذلك أطلق على هذه الحالة (السكري المؤقت لحديثي الولادة). أما باقي الحالات فقد أطلق عليها (السكري الدائم لحديثي الولادة)، غير أنهم يستجيبون للعلاج بواسطة العقارات الخافضة للسكر التي تؤخذ بالفم، من فصيلة (سلفونايل يوريا) التي تؤدي مفعولها بواسطة مستقبلات خاصة على خلايا (بيتا) التي تفرز الأنسولين، وقد أظهرت الأبحاث التركيب والخلل الجيني لهذا النوع، وتفصيل ذلك خارج عن هذه العجالة.

(**2**) **السكري الوراثي المتميز بالارتفاع الطفيف في نسبة السكر:** والأطفال والبالغون المصابون بهذا النوع لا يعلمون أنهم مصابون، ولا تظهر عليهم أية أعراض، وتكون نسبة السكر في حالة الصيام بين (5.5-8.00 mmol/L)، وقد يظهر ذلك منذ الولادة غير أنه لا يزداد أو يتفاقم مع تقدم العمر. كما قد يكتشف لأول مرة بعد ذلك بسنوات عديدة، دون وجود أية أعراض جسمية. وأظهرت الدراسات الجينية أن هناك خلل في الجين الخاص بإنزيم الجلايكوكاينيز. وهؤلاء الأشخاص لا يحتاجون إلى العلاج إلا أثناء الحمل حيث قد تحتاج الحوامل إلى العلاج.

والاستشارات الجينية ضرورية لهؤلاء الأشخاص ولعائلاتهم لأن كلاً من الأبوين المصابين بهذا الخلل سيورثه لأطفاله في 50% من الحالات. وفي حالة إصابة الأبوين كليهما (كما يحدث في زيجات الأقارب) فإن الأطفال يرثون هذه الحالات بوتيرة أكثر شدة ويحتاجون معها إلى العلاج.

(**3**) **السكري الوراثي المبكر:** ويتم تشخيصه قبل العام الخامس والعشرين من العمر. وقد تم تحديد الخلل الجيني في عوامل النسخ المسماة عوامل أنوية خلايا الكبد. ومن أبرز مميزات هذا النوع من السكري هو استجابته لجرعات منخفضة من عقار (سلفونايل يوريا) الذي يؤخذ بالفم. والتشخيص الوراثي الجيني مهم، لأن أحد الأبوين إن كان مصاباً بهذا الاختلال سيورثه إلى 50% من أطفاله.

(**4**) **السكري المصحوب باختلالات خارج البنكرياس:** وهو نوع نادر، يجتمع فيه السكري مع أحد أنواع الاختلالات خارج البنكرياس، حسبما يلي:

– السكري الموروث من الأم والمصحوب بالصمم:

وكما يتضح من الاسم فإن الاختلال الجيني يكمن في (الميتوكندريا) لدى الأم، والوراثة من الأم تمتد لجميع أطفالها.

– متلازمة ولفرام:

والتي تشمل السكري والسكري التفه وتلف عصب البصر والصمم.

– السكري المصحوب بأكياس كلوية:

وهنا يبدأ الاختلال في أحد عوامل النسخ، في المرحلة الأمبريونية المبكرة للجنين، ويشمل البنكرياس والكلى التي يتكون فيها أكياس كبيرة نسبياً.

خلاصة

أظهر التقدم في الأبحاث الجينية أنواعاً من مرض السكري ناتجة عن اختلال جيني محدد لكل نوع من هذه الأنواع المكتشفة، وخصوصاً لدى

حديثي الولادة والأطفال والبالغين.

وقد درج الأطباء المعالجون على علاج مثل هذه الحالات بحقن الأنسولين باعتبارها من السكري من النوع الأول الذي لا يعالج إلا بهذا الأسلوب.

ونتعلم من دلالات هذه الأبحاث والاكتشافات الجديدة أن هذه الحالات الجينية تختلف عما عهدناه في تطوراتها وطرق وراثتها وفي علاجاتها.

ولا بد من إجراء الفحوصات الجينية والاستشارة الوراثية لتحديد الأشخاص المصابين بهذه الاختلالات وخصوصاً لدى صغار السن.

المراجع المقترحة موجودة مع النسخة الإنجليزية في هذا العدد من المجلة.