

## Kapitola z knihy: Trendy soudobé diabetologie sv. 11

Pořadatelka Terezie Pelikánová

### Štěpánka Průhová, Jan Lebl

#### 1. Úvod a definice

Mírná forma diabetu u mladých lidí byla známa již v předinzulinové éře. Vědělo se, že pokud má mladý diabetický pacient příbuzné s podobným problémem, bude jeho onemocnění probíhat pomaleji a mírněji a nepovede k rychlé smrti. Tattersal popsal v roce 1974 tři rodiny s výskytem mírného diabetu v mladém věku u několika rodinných příslušníků a ve stejném roce byl definován nový pojem MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) jako **trvalá hyperglykémie diagnostikovaná před 25. rokem věku, která může být léčena bez inzulínu déle než dva roky.**(38) Tato definice platí s malými úpravami dodnes. Dnes pojem MODY obvykle vymezujeme jako **diabetes mellitus s časným začátkem a autosomálně dominantním typem dědičnosti**, který patří dle klasifikace diabetu do samostatné kategorie: **diabetes mellitus vyvolaný genetickým defektem  $\beta$ -buněk.**

Za **časný začátek** v této souvislosti považujeme manifestaci diabetu nebo nález hyperglykémie alespoň u jednoho člena rodiny před 25. rokem života. Ostatní členové téže rodiny mohou být diagnostikováni až v pozdějším věku, obvykle však do 40 let. MODY obecně představuje formu diabetu, který **není životně závislý na inzulínu**, může být léčen bez inzulínu déle než pět let od stanovení diagnózy nebo je při inzulínové léčbě zachována významná sekrece C-peptidu jako ukazatele endogenní inzulínové sekrece. Inzulínová léčba však může být potřebná k zajištění dostatečné metabolické kontroly pacienta.(13)

**Autosomálně dominantní dědičnost** je pravděpodobná, pokud je alespoň ve dvou, lépe však ve třech generacích nalezena podobná porucha metabolismu glukózy. Podle současných názorů se tedy doporučuje provést genetické vyšetření u diabetických pacientů splňujících následující kritéria.

K vyšetření MODY genů jsou indikováni pacienti:

- A) s pozitivní rodinnou anamnézou** diabetes mellitus (porucha glukózové tolerance, gestační diabetes, mírná hyperglykémie nalačno) s **výskytem nemoci do 30 let věku v každé generaci** (autosomálně dominantní typ dědičnosti);
- B) a splňující alespoň jedno z těchto kritérií:**
  - a. pacient, u něhož došlo k manifestaci diabetu (hyperglykémie) *bez známek diabetické ketoacidózy,*
  - b. pacient sledován pro trvalou *stacionární mírnou hyperglykémii,*
  - c. pacient dlouhodobě dobře kompenzován na *malých dávkách inzulínu, PAD nebo na dietě,*

- d. pacient, u něhož byly zjištěny *negativní anti-GAD, ICA, IAA protilátky*, případně s protektivním HLA genotypem proti autoimunitnímu typu diabetu. 2.

## 2. Klinické typy MODY

Nejintenzivnější výzkum diabetu MODY začal s rozvojem metod molekulární genetiky v posledních deseti letech. Dosud bylo objeveno a identifikováno šest genů zodpovědných za poruchu funkce  $\beta$ -buněk pankreatických ostrůvků, která vyvolává MODY diabetes. Tak bylo odlišeno **šest podtypů MODY** (tab. 1). Jednotlivé podtypy mají svoji specifickou klinickou a patofyziologickou charakteristiku a liší se svými projevy i celkovou prognózou onemocnění.<sup>(13)</sup> Určení podtypu MODY v konkrétní rodině přináší významnou klinickou informaci, potřebnou pro rozhodování o optimálním léčebném přístupu.

Přes svoji odlišnost mají jednotlivé podtypy MODY mnoho společného, a proto je lze klinicky rozdělit do dvou skupin:

- a) **Diabetes transkripčních faktorů** – je především reprezentován **MODY 3**, ale zahrnuje i další typy MODY: **MODY 1, MODY 4, MODY 5 a MODY 6**. Pacienti s diabetem transkripčních faktorů mají při narození normální glukózovou toleranci, ale postupně dochází k rychlé progresi ve zhoršování funkce  $\beta$ -buněk. To vede ke vzniku diabetes mellitus a nutnosti léčby často se zapojením inzulínu nebo PAD. Riziko diabetických komplikací je velké.
- b) **Glukokinázový diabetes** – tvořen pouze skupinou **MODY 2**, je naproti tomu typický mírnou hyperglykemií s minimální progresí během života. Mechanismem vzniku hyperglykémie je porušení senzoru  $\beta$ -buněk pro glukózu, které pak zahajují sekreci inzulínu při vyšší glykémii, než je obvyklých 5 mmol/l. Tento defekt je přítomen již intrauterinně a zvýšená glykémie nalačno je zachytitelná v kterémkoli věku. Dieta má minimální efekt na snížení glykémie, pacienti většinou nevyžadují jinou léčbu a zřídka dojde ke vzniku diabetických komplikací.

## 3. HNF4A diabetes (MODY 1)

**MODY 1** je způsoben mutací v genu pro **hepatocytární nukleární faktor- 4 $\alpha$**  (HNF-4 $\alpha$ ). HNF-4 $\alpha$  patří do skupiny nukleárních receptorů společně s receptory pro steroidní a thyroïdální hormony.<sup>(36)</sup> Je nezbytný pro regulaci exprese genů v játrech a pankreatu. Mutace vede k tvorbě proteinu s omezenou schopností vazby na DNA.

### 3.1. Klinický obraz

Fenotyp pacientů s MODY 1 je velmi podobný fenotypu MODY 3. Pacienti s MODY 1 se však vyskytují nesrovnatelně méně často. V průběhu dospívání a mladé dospělosti postupně selhává kontrola glykémie vyžadující následně léčbu dietou, PAD nebo

inzulinem. U asymptomatických nositelů mutace je možné většinou již v dětství a dospívání prokázat snížení stimulované sekrece inzulínu (v průběhu ivGTT). K přechodu od normoglykémie k diabetu dochází většinou mezi 10. a 30. rokem života, nejčastěji kolem 25 let.(13,23) Manifestace může být iniciována přirozeně zvýšenou inzulínovou rezistencí v pubertě a v těhotenství, kdy  $\beta$ -buňky nestačí pokrýt narůstající nároky organismu na inzulín.(11)

Ve studii Pearsona a spol.(23) se ale ukázalo, že pacienti s MODY 1 vykazují především snížení funkce  $\beta$ -buněk vedoucí ke snížení glukózou stimulované sekrece inzulínu. Jak dokládají hodnoty HOMA S, senzitivita tkání k inzulínu je normální, srovnatelná se zdravými kontrolami. Pokud je pacient s MODY 1 léčen inzulínem, má stále detekovatelnou hladinu C-peptidu. U nositelů mutace bylo též zjištěno mírné snížení koncentrace HDL cholesterolu, ApoA1 a ApoA2 oproti zdravým kontrolám. Ve studii Lehto a spol. z roku 1999(16) byla u příslušníků jedné rodiny s MODY 1 zachycena také snížená koncentrace triglyceridů, novější studie s větším počtem pacientů však tento náleznepotvrdily.(23)

Léčebně se nejčastěji používají PAD charakteru derivátů sulfonylurey (glibenclamid, gliclazid a jiné modernější preparáty) nebo inzulín. Ukazuje se, že podobně jako pacienti s MODY 3, i pacienti s MODY 1 velmi dobře odpovídají na léčbu PAD, vyžadují často velmi malé dávky (12,5 % a méně z maximální doporučené dávky) a mohou být léčeni s dobrým terapeutickým efektem po mnoho let. Tyto pacienty se dokonce úspěšně daří převádět na léčbu PAD i poté, co byli léta léčeni inzulínem.( 23) Zdá se, že PAD dokáží, podobně jako u pacientů s MODY 3, úspěšně obejít poruchu v procesu inzulínové sekrece (viz kapitola 5.1.).

Pro dobrou kompenzaci diabetika s MODY 1 je však rozhodující především compliance s léčbou. I přes vynechání aplikace inzulínu nebo PAD a navzdory vysoké glykémii **se diabetický pacient s MODY 1 nedostává do diabetické ketoacidózy**, je však u něj významně **akcelerován vznik diabetických mikroangiopatických komplikací**.

**Komplikace.** Četnost mikro- i makrovaskulárních komplikací je vysoká – srovnatelná s četností těchto komplikací u diabetu 1. typu.(13) Riziko vzniku komplikací je však zásadním způsobem akcelerováno při non-compliance pacientů s léčbou, kdy může dojít k významnému zkrácení života nemocného. Dobře spolupracující pacient může být naopak v překvapivě dobrém stavu po mnoho let.

### 3.2. Patofyziologie

Hepatocytární nukleární faktor-4 $\alpha$  je jaderný receptor se schopností regulovat tkáňově specifickou expresi genů v játrech, pankreatu, ledvinách a střevě. Je zřejmě **hlavním regulátorem kontroly integrace** jednotlivých nitrobuňčných signálů v buňkách jater a endokrinního pankreatu. HNF-4 $\alpha$  se váže jako homodimer na DNA sekvence promotorů a enhancerů cílových genů, které kódují sérové proteiny – enzymy zúčastněné v metabolismu lipidů, aminokyselin a glukózy. Moduluje také tkáňově specifickou expresi transkripčního faktoru HNF-1 $\alpha$ . V játrech zasahuje do syntézy proteinů ovlivňujících cholesterolový a lipoproteinový metabolismus a koagulační kaskádu. Přesto však u pacientů s mutací v HNF-4 $\alpha$  genu nenacházíme změny v koncentracích základních

lipidů ani koagulačních faktorů, jen lehce sníženou produkci HDL cholesterolu, ApoA1 a ApoA2.(23,30)

**Experimentální studie** prokázaly účast HNF-4 $\alpha$  při vývoji a diferenciaci jater a pankreatu. HNF-4 $\alpha$  má zásadní význam pro embryonální vývoj těchto orgánů, jak dokazují nálezy u myši s vyřazeným příslušným genem (HNF-4 $\alpha$ -/-). U těchto myši se abnormálně diferencuje viscerální entoderm, což vede k zániku embrya ještě před fází formování pankreatu. Chybění HNF-4 $\alpha$  ve vyvíjejících se buňkách narušuje expresi klíčových proteinů zapojených do metabolismu glukózy (např. GLUT2, glyceraldehyd- 3-fosfát dehydrogenázy a jaterní pyruvátkinázy).

Pacienti s mutací HNF-4 $\alpha$  mají zřejmě také narušen intrauterinní vývoj  $\beta$ -buněk, což je jednou z příčin postnatálního selhání jejich schopnosti regulovat glykémii.(30)

### 3.3. Genetika

Gen pro HNF-4 $\alpha$  byl popsán Bellem v roce 1991.(13) Je umístěn na dlouhém raménku 20. chromosomu. Doposud bylo **popsáno 21 mutací** genu korelujících fenotypově s MODY 1.(23,27) Penetrance genu je neúplná – u některých postižených se diabetes může projevit až ve vyšším věku a 10–20 % nosičů mutace má glukózovou toleranci normální po celý život. **Gen pro HNF-4 $\alpha$  je kódován 10 exony.** Vytváří protein, který se skládá z transaktivační domény AF1 na NH2 konci ve formě  $\alpha$ -helixu (24 aminokyselin), z DNA-vazebné domény, kterou tvoří dva motivy zinkových prstů, a z transaktivační domény AF2, která v sobě zahrnuje dimerizační a ligand-vázající doménu (128–366 aminokyselin). Dosud bylo popsáno **devět transkripčních variant genu**, které se liší mimo jiné přítomností promotoru 1 (a exonu 1A) nebo promotoru 2 (spolu s exonem 1D). Jak se ukázalo, varianta s promotorem 2 je tkáňově specifická pro  $\beta$ -buňky Langerhansových ostrůvků, obsahuje vazebnou řídicí doménu pro HNF-1 $\alpha$  a mutace v tomto jejím specifickém úseku mohou u nositele také vyvolat klinický obraz MODY diabetu.

Nedávno bylo zjištěno,(12) že HNF-4 $\alpha$  a HNF-1 $\alpha$  pracují ve vzájemně se ovlivňujícím **regulačním okruhu**. Existence tohoto regulačního okruhu je pro správné fungování  $\beta$ -buněk zásadní (obr. 1, obr. 2). **V každém článku tohoto okruhu již byly nalezeny mutace vedoucí ke vzniku MODY u člověka.** Zdá se, že podobný okruh funguje i mezi HNF-4 $\alpha$  a IPF-1/PDX-1. Na tzv. promotoru P2 HNF-4 $\alpha$  genu bylo nalezeno regulační vazebné místo pro IPF-1, a naopak na promotoru IPF-1 genu bylo popsáno vazebné místo pro HNF-4 $\alpha$ . Mutace v tomto místě vedla ke vzniku diabetu u nositele.(41)

### 3.4. Prevalence

MODY 1 reprezentuje asi 2–5 % případů ze všech pacientů s MODY.(13, 27)

## 4. Glukokinázový diabetes (MODY 2)

Příčinou MODY 2 je **mutace genu pro glukokinázu**, která vede k defektu inzulínové sekrece s mírnou chronickou hyperglykémií.(39) Glukokináza je enzym katalyzující fosforylaci glukózy na glukóza-6-fosfát (G-6-P), který je základní molekulou v metabolismu glukózy. Syntéza enzymu je stimulována inzulínem, avšak není inhibována G-6-P. Mutace genu vede ke vzniku enzymu se sníženou aktivitou. Glukokináza je **pankreatickým senzorem** pro glukózu a její nižší aktivita omezí vnímavost  $\beta$ -buněk vůči hyperglykémii, a tím snižuje inzulínovou sekreci.

### 4.1. Klinický obraz

Pacienti s MODY 2 mají **pravděpodobně již od narození trvale zvýšenou glykémii** přibližně v rozmezí 5,5–9,0 mmol/l. Kolísání kolem této hodnoty je velmi malé a s věkem se příliš nemění. Glykémie 10 mmol/l nalačno je překročena jen zřídka. Osoby s touto mutací jsou asymptomatické a porucha je zjištěna většinou náhodně. Věk při diagnóze závisí na prvním vyšetření glykémie a v průměru se pohybuje kolem 25 ( $\pm$  17) let.(13) Při vyšetřování skupiny dětí s náhodně zjištěnou mírnou hyperglykémií bez klinických projevů jsme zjistili, že 40 % z nich má trvalou mírnou hyperglykémii způsobenou nosičstvím mutace v glukokinázovém genu. U těchto dětí bylo diagnostikováno MODY 2, následně jsme potvrdili stejnou diagnózu i u jednoho z jejich rodičů. Tento nálezní ukazuje, že v dětství a dospívání je MODY 2 nejčastější příčinou mírné chronické neprogredující hyperglykémie (vlastní pozorování). Zatím nebyla provedena studie, která by zjistila podíl pacientů s MODY 2 mezi staršími nemocnými zařazenými do skupiny pacientů s diabetem 2. typu. Předpokládá se, že zvláště pacienti, kterým k léčbě dlouho stačí dieta a nemají tendenci k progresi diabetu, mohou z velké části spadat právě pod MODY 2. **Vzestup glykémie při oGTT je většinou nevelký** (< 3 mmol/l).(35) Jen necelá polovina pacientů dosahuje hranice arbitrálních kritérií pro diabetes mellitus. Během ivGTT je první fáze inzulínové odpovědi (FPIR) dobře zachována. Specifické protilátky proti ostrůvkovým buňkám (anti- GAD, IAA, ICA) nejsou přítomny a HLA haplotyp není rizikový pro diabetes mellitus 1. typu.

Jen v některých případech porucha progreduje od mírné chronické hyperglykémie k diabetu. Příčiny tohoto vývoje zatím neznáme.(39) Mírná hyperglykémie většinou nevyžaduje léčbu, pacienti nemají žádné klinické obtíže, hodnota HbA1c je většinou na horním limitu normy a riziko komplikací je obecně malé. Podle některých studií je farmakologická léčba nasazována u 2–30 % pacientů s MODY 2.(35) Ve většině případů ale léčba nemá významný vliv na kompenzaci diabetu, s výjimkou malé části nositelů mutace, u nichž porucha ve vyšším věku progreduje do fáze diabetu, a zahájení léčby dietou, PAD nebo inzulínem je pak indikováno.(13) Léčba inzulínem je také častěji aplikována v průběhu těhotenství. U mladých pacientů s MODY 2 léčba prakticky není nutná, polemické je i nasazení diety. Dietní opatření zde nemají prakticky žádný vliv na průběh glykémie. Vhodnější se zdá doporučení obecně zdravé výživy a prevence obezity.

**S komplikacemi** se u MODY 2 prakticky nesečkáváme. Jen zřídka se projeví nevýznamné mikrovaskulární změny. Pacienti mají normální koncentraci lipidů, nebývají

obézní a předpokládá se, že nemají významně vyšší riziko makrovaskulárních komplikací, jednoznačný doklad však zatím chybí.(39)

**Těhotenství pacientek s MODY 2** je často prvním momentem, kdy se zjistí hyperglykémie. Díky aktivnímu screeningu glykémie je šance zachytit většinu těhotných žen s MODY 2, které po celé dětství a dospívání unikaly diagnóze. Mutace v genu pro GCK je nalezena cca u 1–4 % žen s gestačním diabetem. Identifikace MODY 2 mezi pacientkami s gestačním diabetem je důležitá, neboť tyto pacientky mají jiný průběh diabetu, a především nosičství mutace samo o sobě má vliv na velikost plodu. Ženy s MODY 2 mají v těhotenství perzistující hyperglykémii nalačno, malý vzestup glykémie při oGTT (o méně než 3 mmol/l) a pozitivní rodinnou anamnézu.( 6) Zvláště »dědičný gestační diabetes« v rodině může být nápadným vodítkem. Ženy s MODY 2 jsou v těhotenství často léčeny inzulinem ke korekci hyperglykémie a ochraně plodu. Nicméně, jak bylo dokázáno, je to **kombinace genotypu matky a dítěte, která rozhoduje o velikosti plodu**, nikoli jen korekce glykémie.(14) Vlastní inzulin je pro vyvíjející se plod hlavním růstovým faktorem ovlivňujícím velikost plodu. Také proto mají novorozenci diabetických matek s nekorigovanou hyperglykémií v těhotenství tendenci k makrosomii. Z toho vyplývá, že by děti matek s MODY 2 měly být při narození makrosomické. Bylo skutečně dokázáno, že jinak zdravé děti, které se narodily matkám s MODY 2, jsou ve srovnání se svými příbuznými průměrně o 600 g těžší.(14,39) Jiná situace ale nastává, jestliže dítě nese také mutaci MODY 2. V tom případě má plod snížené vnímání mateřské hyperglykémie, nedochází k nadprodukci inzulinu u plodu, a nedojde tudíž ani k nadměrnému růstu plodu. Takové děti se pak rodí s normální porodní hmotností přes to, že jejich matka měla v těhotenství neléčený gestační diabetes. Může také nastat situace, kdy zdravá normoglykemická matka nese plod s mutací MODY 2. V takovém případě se dítě rodí s nižší porodní hmotností v průměru o 520 g. Stejná možnost může nastat také tehdy, pokud je matka v těhotenství léčena vysokými dávkami inzulinu s korekcí glykémie do normálních až nízkých hodnot. Dítě se pak může narodit s nízkou porodní hmotností.(33) Rozhodnutí o léčbě těhotné ženy s gestačním diabetem způsobeným MODY 2 by tedy mělo být vždy učiněno na základě pečlivého sledování růstu plodu. Inzulin by se měl aplikovat především tehdy, když dle ultrazvukového vyšetření hrozí makrosomie plodu. Pokud je inzulin aplikován, doporučují se plné dávky ke korekci glykémie. Po porodu je pak možné hned inzulin vysadit. Pacientka má pak trvalou mírnou hyperglykémii bez nutnosti další léčby.

#### 4.2. Patofyziologie

Mutace v genu pro glukokinázu vede k tvorbě enzymu se sníženou funkcí, která se projeví změnou metabolismu glukózy v  $\beta$ -buňkách a v játrech.(37) V jaterní buňce postprandiálně stoupá glukoneogeneze a plošně se akumuluje glykogen. V  $\beta$ -buňkách je metabolismus glukózy jedním z regulátorů sekrece inzulinu. Beta-buňky s mutací genu pro glukokinázu mají sníženou citlivost ke glukóze a následně defekt v glukózou stimulované sekreci inzulinu, což vede k trvale vyššímu nastavení glykémie. Tato mírná dysfunkce  $\beta$ -buněk přetrvává a s věkem se příliš nemění.(13)

#### 4.3. Genetika

Gen pro glukokinázu je umístěn na krátkém raménku 7. chromosomu. Dosud bylo **popsáno přes 195 mutací v různých oblastech genu** (9) s rozdílným vlivem na funkci enzymu – od mírně snížené aktivity až k úplné inaktivitě. Při pozorování modelu struktury lidské glukokinázy bylo zjištěno, že mutace lze rozdělit do tří kategorií: **1) mutace postihující chráněné aktivní místo enzymu**, které většinou velmi výrazně omezí katalytickou aktivitu enzymu; **2) mutace vedoucí k poškození struktury enzymu** s menším vlivem na katalytickou aktivitu; **3) mutace povrchových zbytků**, které ovlivní interakce s ostatními enzymy, mohou snižovat stabilitu enzymu a omezovat schopnost vazby na glukózu. Mají většinou jen malý vliv na aktivitu enzymu. I přes rozdílnost vlivu mutace na fungování enzymu je fenotyp pacientů s MODY 2 velmi uniformní a nebyla zjištěna žádná korelace změn fenotypu v souvislosti s nosičstvím konkrétní mutace. **Mutace mají vysokou penetranci** – téměř všichni nositelé mutovaného genu mají poruchu glukózové homeostázy.(39)

Pokud se mutace vyskytne v homozygotním stavu, rozvine se **permanentní neonatální diabetes (PND)**. Tato situace je však raritní, neboť oba rodiče musejí být nositeli MODY 2. Plody s touto formou PND mají narušený nitroděložní růst, protože si nedokáží tvořit prakticky téměř žádný vlastní inzulín, uplatňující se u plodu jako nejvýznamnější růstový faktor. Novorozenec má výraznou intrauterinní růstovou retardaci, rychle se u něj rozvíjejí klinické projevy diabetu vyžadující léčbu inzulinem od prvního dne života. Jejich  $\beta$ -buňky vůbec nereagují na vzestup glykémie tvorbou inzulinu – jsou jakoby slepé.(21) Ojedinele byly popsány i **mutace aktivační**, které mají opačný klinický účinek – vedou k poklesu glykémie až k hypoglykemiím.(9)

#### 4.4. Prevalence

Odhadnout četnost MODY 2 je obtížné. Chybění symptomů a jen mírná hyperglykémie značí, že diagnóza je zpravidla stanovena na základě náhodných nálezů při preventivních prohlídkách. V evropských studiích tvoří MODY 2 podskupinu čítající 12 % (Německo, Velká Británie) až 50 % (Francie)(39) ze všech MODY pacientů. Četnost záchyty však také závisí na výběru studované populace. V České republice byla zjištěna 30% prevalence MODY 2 mezi všemi podtypy MODY diabetu.(27)

### 5. HNF1A diabetes (MODY 3)

Příčinou MODY 3 je mutace genu pro **hepatocytární nukleární faktor-1 $\alpha$**  (HNF-1 $\alpha$ ). HNF-1 $\alpha$  je protein o 631 aminokyselinách,(43) který působí jako transkripční faktor a řídí expresi některých genů v různých orgánech – především v játrech, pankreatu a ledvinách. Hraje důležitou roli v embryogenezi těchto orgánů. Má pozitivní autoregulaci a pozitivně jej reguluje i HNF-4 $\alpha$ .(13, 12)

#### 5.1. Klinický obraz

Projevy MODY 3 jsou zcela odlišné od MODY 2. Před desátým rokem života mají postižené děti většinou normální glykémii nalačno i normální glukózovou toleranci. Je však již zjištělné snížení časné fáze inzulínové sekrece po stimulaci při ivGTT. **Funkce  $\beta$ -buněk postupně klesá a u pacientů se rozvine hyperglykémie s polyurií a polydipsií.** Ani při vysoké hodnotě glykémie nemívají postižení žádné známky ketoacidózy. Osmotické symptomy při manifestaci poruchy jsou zvláště specifičtým vlivem mutovaného HNF-1 $\alpha$  na snížení renálního prahu pro glukózu.( 13) V adolescenci a časné dospělosti lze zjistit nalačno mírnou hyperglykémii, při oGTT se však projeví již typická diabetická křivka.(35)

Po manifestaci poruchy se glukózová tolerance dále progresivně zhoršuje. **Nově diagnostikovaní pacienti s MODY 3 nebývají obézní,** jejich typický věk při manifestaci je kolem 20 let a iničiální glykémie obvykle vyšší než 12 mmol/l. Nemají známky inzulínové rezistence. Provokačným momentem pro manifestaci poruchy může být také těhotenství, kdy stoupají nároky organismu na inzulín. Ten nejsou  $\beta$ -buňky schopné pokrýt, a dojde tak k rozvoji gestačního diabetu. Řada nemocných je mylně diagnostikována jako diabetici 1. typu, především pro mladý věk, osmotické symptomy a iničiální hyperglykémii. Pokud je zahájena inzulínová léčba, bývá nápadná dobrá kompenzace při nízkých dávkách inzulínu (< 0,5 IU/kg). K určení správné diagnózy může přispět negativita autoprotilátek a výskyt příbuzného s diabetem v rodině.(17) Až 10 % diabetických pacientů diagnostikovaných jako diabetici 1. typu s negativními autoprotilátkami má ve skutečnosti MODY 3.

**Asi třetina osob s MODY 3 je léčena dietou, třetina PAD a třetina inzulínem.**(25)

Zdá se, že jedinci s MODY 3 velmi dobře reagují na podávání PAD ze skupiny derivátů sulfonylurey (např. glibenclamid, gliclazid). Ve studii Pearsona a spol.(24) byla porovnávána účinnost léčby gliclazidem a metforminem u pacientů s MODY 3 a pacientů s diabetem 2. typu. Ukázalo se, že pacienti s MODY 3 mají pětikrát lepší reakci na gliclazid než na metformin, a významně se tak odlišují od pacientů s diabetem 2. typu. Jasně se tak ukazuje, že pacienti s MODY 3 mají porušeno uvolňování inzulínu z  $\beta$ -buněk, zatímco citlivost k inzulínu je velmi dobrá. Někdy se hovoří dokonce o jakési **hypersenzitivitě k derivátům sulfonylurey.** Na tomto jevu se podílí jednak prokázaná velmi dobrá reakce  $\beta$ -buněk na stimulaci receptoru pro sulfonylureu v rámci vazby léku na ATP-senzitivní kanál K<sup>+</sup> (K<sub>ATP</sub>), ale pravděpodobně také snížené vychytávání preparátu jaterními buňkami, které přispívá ke zvýšení koncentrace v krvi a prolongovanému účinku. Zdá se, že deriváty sulfonylurey mají schopnost obejít v  $\beta$ -buňce blok v mechanismu spouštění sekrece inzulínu způsobený vadným fungováním HNF-1 $\alpha$  (obr. 3). Aktivace kanálu K<sub>ATP</sub> vnější cestou (podáním derivátu sulfonylurey) umožní arteficiální depolarizaci membrány  $\beta$ -buňky vedoucí ve svém důsledku až ke spuštění sekrece inzulínu z inzulínových granul. Stejný mechanismus účinku je pozorován i u pacientů s MODY 1. V současné době je dokonce u některých pacientů nahrazována léčba inzulínem za moderní deriváty sulfonylurey s prokazatelně lepším úspěchem v léčbě (snížení koncentrace HbA1c).(25) Zároveň se zdůrazňuje nutnost zahajovat léčbu nižšími dávkami těchto PAD i vyšší riziko hypoglykemií při této léčbě u pacientů s MODY 3.(2)

**Komplikace.** Postižení mají vysoké riziko mikrovaskulárních komplikací, zvláště retinopatie. Kvalitní kontrola glykémie má prvořadou důležitost.( 15) Pacienti, kteří

nedodržují léčebná doporučení, mají stejně jako pacienti MODY 1 vývoj komplikací akcelerován.

## 5.2. Patofyziologie

Klíčovým problémem je progresivní ztráta schopnosti  $\beta$ -buněk reagovat na stoupající glykémii zvýšenou sekrecí inzulínu. Předpokládá se, že je změněna exprese některých genů v  $\beta$ -buňkách, jejichž produkty se uplatňují v řadě metabolických pochodů od stimulace sekrece inzulínu až po vlastní uvolnění inzulínu z inzulínových granul. **HNF-1 $\alpha$  se exprimuje** v játrech, ledvinách, střevě a v endokrinních i exokrinních buňkách pankreatu v embryonálním období i postnatálně. Pro vznik diabetu je nejdůležitější správné fungování tohoto transkripčního faktoru právě v pankreatu. Zde je HNF-1 $\alpha$  součástí **tzv. transkripční regulační sítě** (viz obr. 2), jejíž správná funkce je zásadní pro normální funkci  $\beta$ -buněk. Význam HNF-1 $\alpha$  byl nejlépe dokumentován **v experimentálních studiích na myších** homozygotních pro mutaci v HNF-1 $\alpha$ . Tyto myši mají primární defekt v procesu inzulínové sekrece, jejich  $\beta$ -buňky mají mírně sníženou intracelulární hladinu kalciových iontů, nižší obsah inzulínu, sníženou tendenci k degranulaci a nižší tvorbu ATP. Chybí také schopnost adaptivní odpovědi  $\beta$ -buněk (hyperplazie a hypertrofie) na iničiální hyperglykémii. V důsledku těchto změn mají tyto myši diabetes mellitus, hypercholesterolémii a renální Fanconioho syndrom s defektní reabsorpcí glukózy, fosforu a některých aminokyselin v proximálním tubulu ledvin. Změny v tubulárních funkcích způsobuje snížená transkripce genu pro specifický Na-dependentní kotransporter v buňkách proximálních tubulů ledvin.(26) Postižené myši mají navíc menší tělesné rozměry než myši zdravé. Jejich pankreas je sice malý, avšak v porovnání k celkové velikosti těla je jeho zmenšení proporcionální.

**Nefunkční HNF-1 $\alpha$**  ovlivňuje molekulární děje na několika úrovních (viz obr. 3.): **1)** je snížen přívod glukózy do  $\beta$ -buňky, snížena úroveň glykolýzy, tvorba ATP a NADH v  $\beta$ -buňce; **2)** bylo prokázáno, že se významně snižuje exprese genu pro jaterní pyruvátkinázu, GCK, GLUT2 a transporter pro neutrální a bazické aminokyseliny (Nbat); **3)** v celkovém důsledku je snížena sekrece inzulínu a intracelulárního kalcia v odpovědi na glukózu; **4)** nejdůležitější je však ovlivnění (snížení) exprese dalších transkripčních faktorů specificky v  $\beta$ -buňkách. Klesá tvorba HNF-4 $\alpha$ , IPF-1/PDX-1 a NeuroD1.(41) Tím se narušuje celá transkripční síť, což má dopad na většinu dějů v  $\beta$ -buňce, včetně syntézy inzulínu (viz obr. 2.). Tento efekt je tkáňově specifický, protože v játrech, dalším hlavním místě působení HNF-1 $\alpha$ , k tak rozsáhlým změnám nedochází.(31)

**U člověka** se v řadě směrů projevuje defekt HNF-1 $\alpha$  analogicky jako u myši. V oddílu o MODY 1 jsme se již zmínili o klíčové roli regulačního okruhu HNF-1 $\alpha$  – HNF-4 $\alpha$  u člověka. Průběh diabetu MODY 3 u člověka jednoznačně ukazuje na primární defekt inzulínové sekrece v  $\beta$ -buňce bez poruchy jaterních funkcí. Je také patrná dobrá reakce na podání derivátů sulfonylurey, které stimulují ATP-senzitivní kanál K<sup>+</sup> (KATP), a tím umožňují obejít poruchu vstupu a počátečního zpracování glukózy a nedostatek tvorby ATP v  $\beta$ -buňce. Schematicky je porucha znázorněna na obrázku 3. Konečně u MODY 3 pacientů nacházíme v důsledku snížení renálního prahu pro glukózu glykosurii a vedle toho i selektivní aminoacidurii.

### 5.3. Genetika

Gen pro HNF-1 $\alpha$  popsal v roce 1996 G. I. Bell.(13) Je lokalizován na dlouhém raménku 12. chromosomu. Gen se skládá ze čtyř domén: z promotorové oblasti, která zahrnuje vazebné místo pro HNF-4 $\alpha$ , z dimerizační (aminokyselina 1-32), DNA-vazebné (AK 150-280) a transaktivační domény (AK 281-631). **Mutace mohou postihnout celý gen** včetně promotorového úseku.(43) Gen obsahuje jedno místo s častějším výskytem mutace (tzv. hot spot) – P291fsinsC. Tato mutace tvoří asi 10 % všech mutací popsáných v genu, jichž je dosud asi 120. Mutovaný protein má nižší aktivitu a sníženou schopnost vazby na DNA. Mutace v promotorovém úseku může vést k nadprodukci faktoru, který pozitivní zpětnou vazbou paradoxně tlumí expresi genu pro HNF-4 $\alpha$ , jímž je regulován. To má za následek poruchu exprese ostatních genů. Mutace v HNF-1 $\alpha$  genu mohou tedy postihnout normální funkci  $\beta$ -buněk prostřednictvím různých molekulárních mechanismů.( 42)

Mutace v HNF-1 $\alpha$  genu jsou vysoce penetrantní, 63 % nositelů mutace se klinicky manifestuje do 25 let života, 78,6 % do 35 let a 95,5 % do 55 let.(8)

### 5.4. Prevalence

Pacienti s mutací v HNF-1 $\alpha$  genu představují zřejmě 1–2 % všech osob s diabetem. Mezi podtypy MODY mají jednoznačně největší zastoupení – v Německu 35 %, ve Francii 50 % a ve Velké Británii 73 %.(42) V České republice byla zachycena 11% prevalence MODY 3 mezi všemi pacienty s MODY diabetem.(27)

## 6. MODY 4

**MODY 4** je vyvolán mutací v genu pro **inzulinový promotorový faktor- 1/pankreas duodenum homeobox-1 (IPF-1/PDX-1)**. IPF-1/PDX-1 patří do skupiny transkripčních faktorů. Ovlivňuje časný vývoj pankreatu a expresi některých genů v  $\beta$ -buňkách včetně genu pro inzulin, GLUT 2, glukokinázu a amylin.(10)

### 6.1. Klinický obraz

Průměrný věk při diagnóze je 35–40 let. Pacienti mají projevy diabetes mellitus 2. typu bez známek periferní inzulinové rezistence. Léčebně se dle závažnosti onemocnění doporučuje dieta, PAD nebo inzulin.(8)

**Komplikace.** Postižení mají zvýšené riziko mikrovaskulárních komplikací, zvláště nefropatie.

### 6.2. Patofyziologie

Mutace vede ke vzniku inaktivního proteinu s poruchou vazby na DNA. Tento transkripční faktor je zásadní pro formování pankreatu a vznik a fungování  $\beta$ -buněk.(41) U osob s mutací v **homozygotním stavu** selhává již v embryonálním období formování pankreatu a dojde k jeho agenezi. Pankreas se za fyziologických okolností diferencuje z primitivního střeva a postupně se utvářejí jeho endokrinní a exokrinní buňky. Tento vývoj závisí na kaskádě dějů, která je kontrolována řadou transkripčních faktorů. Mezi nimi jsou nejvýznamnější právě IPF-1/PDX-1, ale také NeuroD1, HNF-3 $\beta$ , PAX4, PAX6 a Isl1, které expresi IPF-1/PDX-1 řídí. **Heterozygotní mutace** IPF-1/PDX-1 vede ke klinickému obrazu MODY 4.

Primárním defektem je **porušení inzulínové sekrece glukózou stimulované**.(5) IPF-1/PDX-1 ovlivňuje expresi řady genů v  $\beta$ -buňce. Při jeho defektu byla prokázána snížená exprese genů pro inzulín, GLUT 2, prohormon konvertázu, podjednotku ATP-senzitivního kanálu K<sup>+</sup> (K<sub>ATP</sub>) a dalších.(41) Ačkoli zatím zůstává molekulární podstata globální inhibice inzulínové sekrece neznámá, je zřejmé, že snížení tvorby inzulínu (dané snížením exprese genu pro inzulín) a snížení aktivity kanálu K<sub>ATP</sub> jsou významnými složkami tohoto procesu.

### 6.3. Genetika

Gen pro IPF-1/PDX-1 se nachází na dlouhém raménku 13. chromosomu a byl objeven v roce 1997.(13) Poprvé jej popsal Stoffers u dítěte s agenezí pankreatu.(34) Toto dítě mělo homozygotní mutaci. V rodině postiženého dítěte bylo nalezeno několik příbuzných s heterozygotní variantou mutace a projevy diabetu v mladém věku. 6.4. Prevalence Výskyt pacientů s mutací IPF-1/PDX-1 je velmi vzácný. V České republice jsme zatím takového pacienta nenašli (vlastní pozorování).

## 7. MODY 5

**MODY 5** je způsoben mutací genu pro **hepatocytární nukleární faktor-1 $\beta$**  (HNF-1 $\beta$ ). HNF-1 $\beta$  je podobný ostatním nukleárním faktorům a je součástí komplexu transkripční regulační sítě (viz obr. 2).(1) HNF-1 $\beta$  má 90% homologii vazebného místa na DNA s HNF-1 $\alpha$ .

### 7.1. Klinický obraz

Pacienti s mutací HNF-1 $\beta$  **jsou mezi pacienty s MODY vzácností**. Dosud největší skupinu shromáždil a popsal Pearson a spol.(22) Diabetes těchto pacientů velmi nápadně připomíná charakteristiky diabetu 2. typu, a liší se tak od pacientů s MODY 1 a MODY 3. U pacientů s MODY 5 byla zjištěna mírná inzulínová rezistence s asociovanou dyslipidémií charakterizovanou sníženou koncentrací HDL cholesterolu a zvýšenou koncentrací tri glyceridů v séru.

Reakce  $\beta$ -buněk na podání derivátů sulfonylurey je významně nižší ve srovnání s pacienty s MODY 3 a připomíná reakci pozorovanou u pacientů s diabetem 2. typu. Pro

kompenzaci hyperglykémie obvykle pacienti s MODY 5 potřebují léčbu inzulínem. Mutace v genu pro HNF-1 $\beta$  je **vždy spojena s postižením ledvin nebo urogenitálního systému**. Především postižení ledvin charakteru dědičné polycystózy se manifestuje dříve než diabetes.

Pacienti s MODY 5 jsou proto spíše vedeni v registrech nefrologických ambulancí. Klinicky je tato jednotka někdy označována jako **RCAD (renal cysts and diabetes)**. Léze ledvin může mít různorodou podobu – familiární glomerulocystické onemocnění ledvin, oligomeganefron s redukováným počtem glomerulů a hypertrofií v oblasti glomerulů i proximálních renálních tubulů nebo cystickou dysplazií ledvin.(29) Histologicky jsou nejčastěji patrný kortikálně uložené glomerulární cysty s dilatací v oblasti Bowmanova pouzdra.

U myši se HNF-1 $\beta$  exprimuje v časných fázích indukce vývoje ledvin. Lze jej prokázat v oblasti proximálního a distálního tubulu, Henleovy kličky i sběrného kanálku. Cystické změny jsou patrný již ve fetálním období, což potvrzuje zásadní úlohu HNF-1 $\beta$  ve vývoji ledvin.(3,20)

V roce 2002 byla publikována práce, ve které byly popsány rodiny s mutací genu pro HNF-1 $\beta$ , které mají postižení pouze v oblasti urogenitálního traktu, bez přítomnosti diabetu u nositelů mutace. Pacienti měli např. solitární ledvinu v kombinaci s různým stupněm malformace dělohy a vagíny (např. uterus duplex).(4) Je to dosud nejsilnější důkaz, že postižení ledvin je při MODY 5 jednoznačně nediabetického původu, a nejde tedy o projev diabetické nefropatie. Přítomnost špatně kompenzovaného diabetu u pacienta ale může přispět k rychlejšímu selhání primárně poškozených ledvin. Na druhou stranu je třeba mít na paměti, že variabilita renálních projevů je u MODY 5 velmi vysoká i v rámci jedné rodiny. Mezi příbuznými se stejnou mutací genu pro HNF-1 $\beta$  se vyskytl pacient s rychle progredujícím selháním ledvin, novorozenec s těžce malformovanými polycystickými ledvinami i pacient s pouhou mírnou proteinurií. Zdá se, že existují další faktory, které v rodinách s MODY 5 ovlivňují tíži postižení urogenitálního traktu a manifestaci diabetu.

Typickými představiteli MODY 5 diabetu jsou tedy rodiny, ve kterých se často vyskytuje postižení ledvin, zejména cystické, a u postižených se následně během života manifestuje diabetes mellitus. U takovéto rodiny (pacienta) bychom měli na možnost MODY 5 pomýšlet a eventuálně zvážit vyšetření genu pro HNF-1 $\beta$ . V obecné populaci diabetických pacientů s rychle progredující diabetickou nefropatií lze však očekávat záchyt mutací HNF-1 $\beta$  genu jen vzácně, což potvrdila i čínská studie.(32)

**Komplikace.** Výskyt komplikací u pacientů s MODY 5 není jasně popsán. Traduje se, že mají vysoké riziko diabetické nefropatie, která je však nejspíše mylně považována za příčinu selhání ledvin u pacientů s MODY 5.

## 7.2. Genetika

Gen pro HNF-1 $\beta$  byl objeven v roce 1998. Je uložen na 17. chromosomu a jeho funkce je předmětem studia. Jeho transkripce probíhá v pankreatických ostrůvcích a v ledvinách. U experimentálních zvířat je gen exprimován v mezodermálních buňkách,

které se diferencují v základ ledvin, i v dalších tkáních včetně jater, střeva a pankreatických ostrůvků.(20)

## 8. MODY 6

**MODY 6** je vyvolán mutací genu pro **protein neurogenní diferenciace NeuroD1**, někdy nazývaný BETA2 ( $\beta$ -cell E-box transactivator 2). NeuroD1 je tzv. helix-loop-helix (HLH) protein patřící do transkripční regulační sítě  $\beta$ -buněk.(18)

### 8.1. Klinický obraz

Dosud byly popsány mutace u dvou rodin s diabetem. V prvním případě se jednalo o obézní pacienty s vysokou koncentrací inzulínu, s typickým fenotypem diabetu 2. typu. U druhé rodiny průběh diabetu připomínal spíše MODY 3. U obou rodin, u nichž byla nalezena mutace v genu pro NeuroD1, byl zjištěn značný familiární výskyt diabetu. U žádného z nositelů mutace nedošlo ke vzniku onemocnění CNS nebo gastrointestinálního traktu – tkání, v nichž je gen pro NeuroD1 také exprimován.(18)

**Komplikace.** Četnost komplikací diabetu není u MODY 6 známa.

### 8.2. Patofyziologie

NeuroD1 patří mezi faktory diferenciace pankreatu, uplatňuje se ale také v neurogenezi (odtud název protein neurogenní diferenciace). NeuroD1 byl dokonce v nervové tkáni objeven jako první, později byla prokázána jeho důležitost při vývoji pankreatu a při metabolismu  $\beta$ -buněk. Protein se exprimuje v pankreatických endokrinních buňkách, tenkém střevě a mozku. NeuroD1 se váže na kritický E-box motiv na promotoru inzulínového genu. Zdá se, že dokáže přímo ovlivňovat tvorbu inzulínu. Je součástí transkripční regulační sítě  $\beta$ -buněk a je ovlivňován některými dalšími faktory, jako např. HNF-1 $\alpha$  (viz obr. 2). Myš s cíleně poškozeným genem pro NeuroD1 umírá s projevy diabetu brzy po narození. Má významně redukovanou masu ostrůvkových buněk v pankreatu, zejména je sníženo množství  $\beta$ -buněk.(19) Ostrůvky mají abnormální morfologii, je porušena jejich organizace do tzv. klastrů. Skutečná role NeuroD1 v regulaci fungování endokrinního pankreatu se teprve hledá.

### 8.3. Genetika

V roce 2001 byl gen pro NeuroD1 označen za MODY 6 gen.(7) NeuroD1 je lokalizován na chromosomu 2q a obsahuje dva exony, z nichž exon 1 se při syntéze proteinu nepřepisuje. Nalezené mutace vedou ke vzniku diabetu nejspíše tím, že narušují vazbu NeuroD1 na INS promotor inzulínového genu, nebo tím, že porušují funkci aktivační domény faktoru.

## 9. MODY X

U 15–20 % pacientů, kteří splňují klinická kritéria diabetu MODY, se nedaří nalézt mutaci ve známých genech,(13) a typ poruchy bývá označován jako »MODY X«. Předpokládá se, že pacienti mají mutaci v dosud neznámých genech. **Kandidátními geny** jsou např. Nkx2.2, HNF-3 $\beta$ , Isl1, PAX4 a PAX6. Vliv variant těchto genů na vznik autosomálně dominantně přenosného diabetu však dosud nebyl prokázán.(8) V prosinci 2005 byly popsány dvě rodiny s autosomálně dominantním přenosem diabetu spojeným s dysfunkcí exokrinního pankreatu, u nichž byla nalezena mutace v genu nazvaném **CEL – carbonyl ester lipase**. Pokud se nález objeví i u další rodiny s MODY X, bude se nejspíše jednat o **nový gen MODY**.(28)

Definování jednotlivých podskupin MODY bylo umožněno díky studiu postižených rodin metodami molekulární genetiky. I když molekulární analýza pacientů má zatím výzkumný charakter, začínají se otevírat perspektivy rutinní molekulárně genetické diagnostiky. Uvedený přehled aktuálních poznatků naznačuje, jaký přínos může takové vyšetření v budoucnu pro postižené představovat. Genetická vyšetření pacienta s klinickým podezřením na MODY je možné domluvit na [pruhova@seznam.cz](mailto:pruhova@seznam.cz).

1. BEARDS, F., FRAYLING, T., BULMAN, M., et al. Mutations in hepatocyte nuclear factor 1 $\beta$  are not a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the U.K. *Diabetes*, 1998, 47, p. 1152–1154.
2. BOILEAU, P., WOLFRUM, CH., SHIH, D., et al. Decreased glibenclamide uptake in hepatocytes of hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  deficient mice. *Diabetes*, 2002, 51, p. S343–S348.
3. BINGHAM, C., ELLARD, S., ALLEN, L., et al. Abnormal nephron development associated with a frameshift mutation in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$ . *Kidney Int*, 2000, 57, p. 898–907.
4. BINGHAM, C., ELLARD, S., COLE, T., et al. Solitary functioning kidney and diverse genital tract malformations associated with hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  mutations. *Kidney Int*, 2002, 61, p. 1243–1251.
5. CLOQUET, AR., EGAN, JM., STOFFERS, DA. Impaired insulin secretion and increased insulin sensitivity in familial maturity-onset diabetes of the young 4 (insulin promoter factor 1 gene). *Diabetes*, 2000, 49, 1856–1864.
6. ELLARD, S., BEARDS, F., ALLEN, LI., et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia*, 2000, 43, p. 250–253.
7. FAJANS, SS., BELL, GI., POLONSKY, KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of Maturity-Onset Diabetes of the Young. *N Engl J Med*, 2001, 345, p. 971–980.
8. FRAYLING, T., EVANS, J., BULMAN, M., et al. Beta-cell genes and diabetes. *Diabetes*, 2001, 50, p. S94–S100.

9. GLOYN, AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia in infancy. *Human Mutat*, 2003, 22, p. 353–362.
10. HARA, M., LINDNER, T., PAZ, V., et al. Mutations in the coding region of the insulin promotor factor 1 gene are not a common cause of maturity-onset diabetes of the young in Japanese subjects. *Diabetes*, 1998, 47, p. 845–846.
11. HANI, HE., SUAUD, L., BOUTIN, P., et al. A missense mutation in hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$ , resulting in reduced transactivation activity, in human late-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1998, 101, p. 521–526.
12. HANSEN, SK., PARRIZAS, M., JENSEN, ML., et al. Genetic evidence that HNF-1 alpha dependent transcriptional control of HNF-4 alpha is essential for human pancreatic  $\beta$ -cell function. *J Clin Invest*, 2002, 110, p. 827–833.
13. HATTERSLEY, AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med*, 1998, 15, p. 15–24.
14. HATTERSLEY, AT., BEARDS, F., BALLANTYNE, E., et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet*, 1998, 19, p. 268–270.
15. ISOMAA, B., HENRICSSON, M., LEHTO, M., et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY 3 diabetes. *Diabetologia*, 1998, 41, p. 467–473.
16. LEHTO, M., BITZEN, PO., ISOMAA, B., et al. Mutation in the HNF-4alpha gene affects insulin secretion and triglyceride metabolism. *Diabetes*, 1999, 48, p. 423–425.
17. LEHTO, M., TUOMI, T., MAHTANI, M., et al. Characterization of the MODY 3 phenotype. *J Clin Invest*, 1997, 99, p. 582–591.
18. MALECKI, MT., JHALA, US., ANTONELLIS, A., et al. Mutations in NeuroD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics*, 1999, 23, p. 323–328.
19. NAYA, FJ., HUANG, HP., QIU, Y., et al. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/neuroD-deficient mice. *Genes Dev*, 1997, 11, p. 2323–2334.
20. NISHIGORI, H., YAMADA, S., KOHAMA, T. et al. Frameshift mutation, A263fsinsGG, in the hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes*, 1998, 47, p. 1354–1355.
21. NJOLSTAD, PR., SOVIK, O., CUESTA-MUNOZ, A., et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med*, 2001, 344, p. 1588–1592.
22. PEARSON, E., BADMAN, M., LOCKWOOD, C., et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  and -1 $\beta$  mutations. *Diabetes Care*, 2004, 27, p. 1102–1107.

23. PEARSON, E., PRUHOVA, S., TACK, C., et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4 alfa mutations in a large European collection. *Diabetologia*, 2005, 48, p. 878–885.
24. PEARSON, E., STARKEY, B., POWELL, R., et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*, 2003, 362, p. 1275–1281.
25. PEARSON, E., VELHO, G., CLARK, P., et al. Beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1 $\alpha$  and glucokinase mutations. *Diabetes*, 2001, 50, p. S101–S107.
26. PONTOGLIO, M., SREENAN, S., ROE, M., et al. Defective insulin secretion in hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ -deficient mice. *J Clin Invest*, 1998, 101, p. 2215–2222.
27. PRŮHOVÁ, Š., EK, J., LEBL, J., et al. Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4 $\alpha$ , GCK and HNF-1 $\alpha$ . *Diabetologia*, 2003, 46, p. 291–295.
28. RAEDER, H., JOHANSSON, S., HOLM, P., et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet*, 2005, 20.
29. SAGEN, J., BOSTAD, L., NJOLSTAD, P., et al. Enlarged nephrons and severe nondiabetic nephropathy in hepatocyte nuclear factor -1 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$ ) mutation carriers. *Kidney Int*, 2003, 64, p. 793–800.
30. SHIH, D., DANSKY, H., FLEISHER, M., et al. Genotype/phenotype relationships in HNF-4 $\alpha$ / MODY 1. *Diabetes*, 2002, 49, p. 832–837.
31. SHIH, D., SCREENAN, S., MUNOZ, K., et al. Loss of HNF-1 $\alpha$  function in mice leads to abnormal expression of genes involved in pancreatic islet development and metabolism. *Diabetes*, 2001, 50, p. 2472–2480.
32. SO, WY., NG, MC., HORIKAWA, Y., et al. Genetic variants of hepatocyte nuclear factor- 1 $\beta$  in Chinese young-onset diabetic patients with nephropathy. *J Diabetes Comp*, 2003, 17, p. 369–373.
33. SPYER, G., HATTERSLEY, AT., SYKES, JE., et al. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185, p. 240–241.
34. STOFFERS, DA., ZINKIN, NT., STANOJEVIC, V., et al. Pancreatic agenesis attributable to a single nukleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet*, 1997, 15, p. 106–110.
35. STRIDE, A., VAXILLAIRE, M., TUOMI, T., et al. The genetic abnormality in the  $\beta$  cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*, 2002, 45, p. 427–435.
36. SUAUD, L., HEMIMOU, Y., FORMSTECHE, P., et al. Functional study of the E276Q mutant hepatocyte nuclear factor-4  $\alpha$  found in type 1 maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes*, 1999, 48, p. 1162–1167.

37. TAPPY, L., DUSSOIX, P., IYNEDJIAN, P., et al. Abnormal regulation of glucose output in maturity onset diabetes of the young caused by a specific mutation of the glucokinase gene. *Diabetes*, 1997, 46, p. 204–208.
38. TATTERSALL, R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med*, 1998, 15, p. 11–14.
39. VELHO, G., BLANCHÉ, H., VAXILLAIRE, M., et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia*, 1997, 40, p. 217–224.
40. VELHO, G., HATTERSLEY, AT., FROGUEL, P. Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY 2) kindreds but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity. *Diabetologia*, 2000, 43, p. 1060–1063.
41. WANG, H., HAGENFELDT-JOHANSSON, K., OTTEN, L., et al. Experimental models of transcription factor – associated maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes*, 2002, 51, p. S333–S342.
42. YAMADA, S., TOMURA, H., NISHIGORI, H., et al. Identification of mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  gene in Japanese subjects with early-onset NIDDM and functional analysis of the mutant proteins. *Diabetes*, 1999, 48, p. 645–648.
43. YAMAGATA, K., YANG, Q., YAMAMOTO, K., et al. Mutation P291fsinsC in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1  $\alpha$  is dominant negative. *Diabetes*, 1998, 47, p. 1231–1235.

**Obr. 1. Transkripční regulační okruh HNF-1 $\alpha$  - HNF-4 $\alpha$  v  $\beta$ -buňce** (podle Hansen et al., 2002) Mutace způsobující MODY diabetes u člověka byly nalezeny v kódujícím regionu HNF-1 $\alpha$  genu (a), ve vazebném místě pro HNF-1 $\alpha$  na P2 promotoru HNF-4 $\alpha$  genu (b; vlastní pozorování), v kódujícím regionu HNF-4 $\alpha$  genu (c) a ve vazebném místě pro HNF-4 $\alpha$  (DR1) na genu pro HNF-1 $\alpha$  (d). Správná funkce tohoto okruhu je nezbytná fungování  $\beta$ -buněk.

**Obr. 2. Transkripční regulační síť v  $\beta$ -buňce** (podle Shih et al., 2001) Model transkripční regulační sítě v  $\beta$ -buňce ukazuje regulaci transkripce genů, které jsou zásadní pro fungování  $\beta$ -buňky. Šipky ukazují na pozitivní regulaci. SHP, small heterodimer partner; ALDO-B, aldolasa-B; L-PK, liver-pyruvatkinasa; PCD/DCoH, pterin-4 $\alpha$ -carbinolamine dehydratase; GLUT2, glukózový transportér 2; INS1,2, inzulinový gen 1 a 2 – místa v promotoru inzulinového genu; IAPP, amalin

**Obr. 3. Schematické znázornění  $\beta$ -buňky a jejího metabolismu narušeného mutací v HNF-1 $\alpha$  genu** (podle Pearson et al., 2003)

Nefunkční HNF-1 $\alpha$  ovlivňuje molekulární děje na několika úrovních: **1)** je snížen přívod glukózy do  $\beta$ -buňky ovlivněním GLUT2 receptoru, je snížena úroveň glykolýzy, tvorba

ATP a NADH v  $\beta$ -buňce – ovlivněním na úrovni mitochondrií; **2)** významně se snižuje exprese genu pro jaterní pyruvátkinázu, GCK, GLUT2 a další enzymy; **3)** v celkovém důsledku je snížena sekrece inzulínu a intracelulárního kalcia v odpovědi na glukózu; **4)** nejdůležitější je však ovlivnění (snížení) exprese dalších transkripčních faktorů v jádru  $\beta$ -buňky. Tím se narušuje celá transkripční síť, což má dopad na většinu dějů v  $\beta$ -buňce, včetně syntézy inzulínu. Deriváty sulfonylurey dokáží přímou stimulací SUR1 receptoru KATP kanálu obejít poruchu a obnovit sekreci inzulínu z  $\beta$ -buněk.