

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Iveta Procházková

Diabetes mellitus, environmentální a genetická rizika
Diabetes mellitus, environmental and genetic risk factors

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Ing. Jaroslav Hubáček, CSc., DSc.

Praha, 2015

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 11.5.2015

.....

Iveta Procházková

Poděkování

Děkuji svému školiteli Ing. Jaroslavu Hubáčkovi, CSc., DSc. za jeho cenné rady a čas, který mi věnoval. Ráda bych také poděkovala své rodině a přátelům za jejich podporu a pomoc.

Abstrakt

Diabetes mellitus (DM) je celosvětově rozšířená skupina onemocnění charakterizovaných zvýšenou hladinou glukózy v krvi. Existuje několik typů, nejrozšířenější jsou DM 1. typu (T1DM) a 2. typu (T2DM). Pro onemocnění je typická multifaktoriální, polygenní dědičnost. Výjimku tvoří jen několik monogenních forem. T1DM je autoimunitní forma projevující se od dětství. Její manifestaci ovlivňuje především genotyp HLA systému, ale i non-HLA geny a environmentální faktory, mezi které patří převážně výživa dítěte. K projevům T2DM dochází obvykle až v dospělosti. Hlavní roli v rozvoji nemoci hraje především obezita a nedostatek pohybu, ale citlivost jedince k tomuto onemocnění je dána i genetickým pozadím. Mezi hlavní genetické faktory patří varianty v genech TCF7L2, FTO a v genech kódujících cyklin dependentní kinázy.

Klíčová slova

Diabetes mellitus 1. typu, Diabetes mellitus 2. typu, genetické predispozice, environmentální rizika, genetické studie

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is globally widespread group of diseases characterised by increased blood glucose. There are several types, the most common is type 1 DM and type 2 DM. Multifactorial polygenic inheritance is typical for DM with exception of couple monogenic forms. Type 1 DM is autoimmune form usually manifesting since childhood. Its manifestation is influenced mostly by HLA system genotype, but also by non-HLA genes together with environmental factors, amongst which nutrition of the children is predominant. Type 2 DM develops usually in adulthood. The development is influenced by obesity and lack of movement, but the individual sensitivity to type 2 DM is also genetically determined. Main genetic factors are variations in genes TCF7L2 and FTO as well as in genes coding cyclin dependent kinases.

Key words

Type 1 diabetes mellitus, Type 2 diabetes mellitus, genetic predisposition, environmental risk factors, genetic studies

Obsah

1. Úvod.....	1
2. Diabetes mellitus.....	2
2.1. Diabetes mellitus 1. typu.....	4
2.2. Diabetes mellitus 2. typu.....	4
2.3. Další typy diabetu	4
2.3.1. Gestační diabetes mellitus.....	4
2.3.2. MODY	5
2.3.3. LADA	5
3. Genetické studie.....	6
3.1. Asociační studie	6
3.2. Vazebné studie	6
3.3. Celogenomové asociační studie	6
4. Rizikové faktory.....	8
4.1. Diabetes mellitus 1. typu.....	8
4.1.1. Environmentální rizika.....	8
4.1.2. Genetická rizika	9
4.1.2.1. HLA geny.....	9
4.1.2.2. Non-HLA geny	11
4.1.2.2.1. INS	11
4.1.2.2.2. Geny ovlivňující T-lymfocyty	12
4.1.2.2.3. Další geny	13
4.1.3. Výzkumy V ČR.....	13
4.2. Diabetes mellitus 2. typu.....	14
4.2.1. Environmentální rizika.....	14
4.2.2. Genetická rizika	15
4.2.2.1. TCF7L2.....	16
4.2.2.2. FTO	17
4.2.2.3. CDK	17
4.2.2.4. Další geny	18
4.2.2.4.1. Před GWAS	18
4.2.2.4.2. Po GWAS.....	18
4.2.2.5. Výzkumy v ČR	21
4.2.2.6. Genetické skóre.....	21
5. Závěr	22
6. Seznam použitých zkratk	24
7. Seznam použitých lékařských pojmů.....	24
8. Seznam použité literatury	25
8.1. Internetové zdroje	34
8.2. Monografie.....	34

1. Úvod

Diabetes mellitus neboli cukrovka je celosvětově rozšířená skupina onemocnění charakterizovaných zvýšenou hladinou glukózy v krvi. Onemocnění rozdělujeme na několik typů podle projevů i příčin patologie. Nebezpečí diabetu se obecně skrývá především v tom, že je dlouhou dobu bezbolestný. Pacienti tudíž o své nemoci nemusejí léta vůbec vědět, případně nemají dostatečnou motivaci k dodržování přísné diety a léčby. U diabetiků, převážně těch špatně léčených, se ale často objevují vážné komplikace, jako je poškození tkání či kardiovaskulární onemocnění.

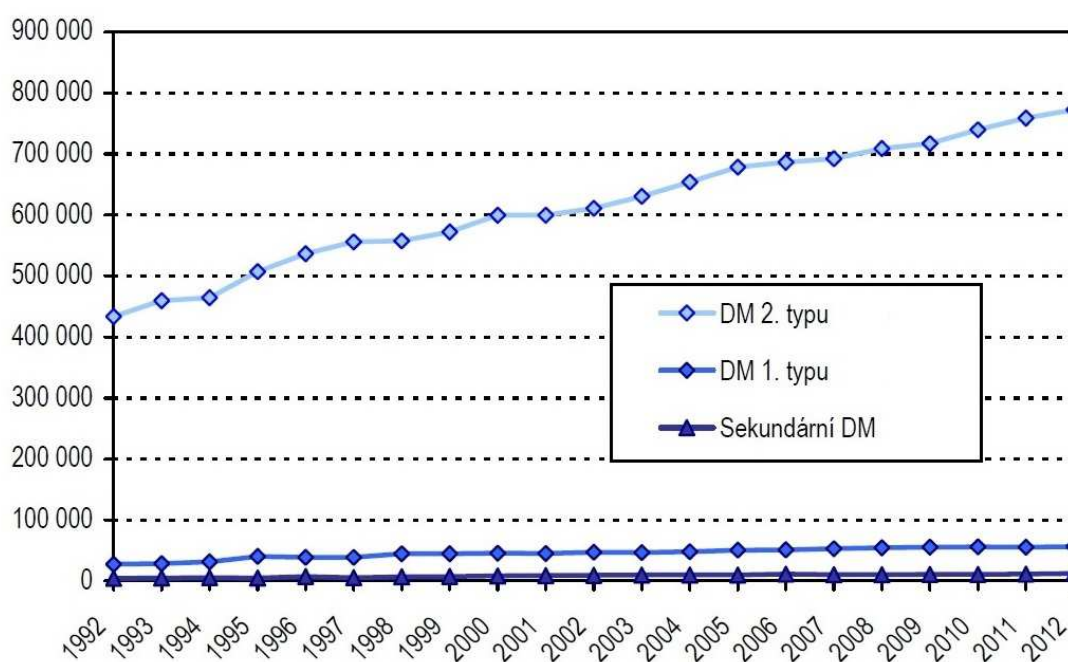
Obrovský nárůst prevalence DM 2. typu v souvislosti se sedavým způsobem života a obezitou je nazýván dokonce světovou pandemií. Neustále ale přibývá i pacientů s autoimunitními formami nemoci. Jenom v USA jsou s diabetem spojeny výdaje v řádu stovek miliard dolarů ročně (American diabetes association, 2013). Cukrovka se tak stává jedním z hlavních problémů dnešní medicíny. Díky intenzivnímu výzkumu v oblasti diabetologie zaznamenává tento obor v posledních letech velký pokrok, a to jak ve způsobech léčby, tak v objevování genetických i negenetických příčin nemoci.

Právě o genetických i environmentálních rizicích diabetu pojednává tato práce. Klade si za cíl shrnout nejdůležitější informace, které jsou v současnosti známy, jak o jednotlivých rizikových faktorech, tak o jejich interakcích.

2. Diabetes mellitus

První známý popis cukrovky jakožto polyurické nemoci se objevuje v roce 1550 př. n. l. v Egyptě. O dva a půl tisíce let později si lidé všimli sladké chuti moči. Až do počátku 19. století byl však diabetes vnímán jako onemocnění ledvin (Perušičová, 2012).

Dnes se DM stává vzhledem ke stálému zvyšování prevalence velkou hrozbou po celém světě. Podle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR se v roce 2012 v České republice léčilo s diabetickými onemocněními více než 840 tisíc osob, z toho více než 71 tisíc bylo nově diagnostikovaných. V téměř 92% se jednalo o DM 2. typu. Celosvětově stoupl počet pacientů s diabetem mezi lety 1980 a 2008 ze 153 milionů na téměř 350 milionů (Danaei et al., 2011). Ačkoli spojujeme stále větší rozšíření cukrovky s nezdravým, fyzicky neaktivním životním stylem, netýká se tento problémem jen západní civilizace. Naopak nejvyšší prevalence je v zemích se středními až nízkými příjmy, kde onemocněním trpí až pětina populace (Whitting et al., 2011).



Graf 1. Vývoj počtu léčených diabetiků v ČR, převzato a upraveno podle ÚZIS ČR, [online].

Hladina glukózy v krvi neboli glykémie je ovlivňována sekrecí hormonů beta buňkami lokalizovanými v Langerhansových ostrůvcích slinivky břišní. U zdravých osob se pohybuje nalačno mezi 4 a 5 mmol/l. Po jídle koncentrace glukózy stoupá, proto je beta

buňkami syntetizován inzulín, hormon zodpovědný za vstup glukózy do buněk tukové tkáně, příčně pruhované a srdeční svaloviny. Inzulín se váže na inzulínový receptor, čímž dojde ke stimulaci translokace glukózových transportérů z vezikulí v intracelulárním prostoru do cytoplasmatické membrány. Tím se zvýší počet transportérů přístupných glukóze v extracelulárním prostoru a množství glukózy vstupující do buněk tak může vzrůst.

Inzulín jakožto hlavní regulátor hladiny glukózy v krvi inhibuje v játrech přeměnu glykogenu na glukózu. Dále se podílí na stimulaci růstu a diferenciaci buněk, lipogeneze i syntézy glykogenu, karbohydrátů a proteinů. Vstup glukózy do buněk mozkové tkáně a erytrocytů probíhá pomocí transporterů nezávislých na inzulínu. Příjem glukózy do těchto buněk je regulován změnami počtu dostupných transporterů (Bouwens and Rooman, 2005; Saltiel et al., 2001).

Poruchy v metabolismu glukózy mohou vznikat na různých úrovních. Především dochází k nedostatečné syntéze inzulínu nebo k neschopnosti buněk reagovat na tento hormon. Diabetes má tedy několik forem, ale všechny mají jeden společný znak, zvýšenou hladinu glukózy v krvi. Ta z krátkodobého hlediska nepřináší žádné komplikace, ale při dlouhodobém působení způsobuje vážné zdravotní problémy.

Problém cukrovky obecně spočívá v tom, že její primární symptomy nebývají pro pacienty bolestivé. Nebezpečí se skrývá v komplikacích, které vyvolá až dlouhodobé zvýšení hladiny glukózy v krvi. Mezi typické patří kardiovaskulární onemocnění, diabetická nefropatie, retinopatie, neuropatie a syndrom diabetické nohy. U diabetických pacientů se pravděpodobně zvyšuje riziko vzniku i dalších, méně obvyklých komplikací, jako jsou například zlomeniny kostí (Dede et al., 2014).

Při léčbě inzulínem nastávají nežídka i akutní obtíže, jejichž výskyt lze však snížit dostatečnými kontrolami, především krevní hladiny glukózy, a zvýšením informovanosti pacientů o správném chování při léčbě. Nejčastější komplikací je hypoglykémie, projevující se obvykle při poklesu hladiny glukózy v krvi pod 4 mmol/l. Při hypoglykémii lidé mohou upadat do bezvědomí, mívají i křeče a přechodné neurologické problémy. Při těžších hypoglykemických záchvatech však hrozí zvýšené riziko vzniku trvalých neurologických poruch (Clayton et al., 2013). Diabetes mellitus 1. i 2. typu také může být spojen s ketoacidózou, které naopak předchází hyperglykémie. Projevuje se častým močením, pocitem žízně, hyperventilací, často nevolností a zvracením a v extrémních případech může končit i smrtí (Trachtenbarg, 2005).

2.1. Diabetes mellitus 1. typu

T1DM je autoimunitní onemocnění probíhající ve dvou fázích. Během prvního stádia, označovaného jako insulitida, dochází k infiltraci T-lymfocytů do Langerhansových ostrůvků. T-lymfocyty jsou buňky rozeznávající napovrchu jiných buněk antigeny, kterými se prezentují. Antigeny beta buněk jsou ve slinivce rozpoznány jako cizorodé, a buňky jsou proto považovány za nebezpečné a degradovány. První fáze není doprovázena žádnými klinickými příznaky a u některých jedinců může trvat i několik let. Dochází k postupnému snižování počtu beta buněk, až do fáze, kdy tělo není schopno nasyntetizovat dostatečné množství inzulínu k regulaci hladiny glukózy v krvi, a dochází k plné manifestaci onemocnění (Mathis et al., 2001). Pacienti si poté musí pravidelně do krve vpravovat inzulín.

2.2. Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu je onemocnění charakterizované inzulínovou rezistencí, jejímž důsledkem je snížení vstupu glukózy do buněk. Rezistence je v počátečních stádiích kompenzována zvýšenou aktivitou beta buněk, které inzulín syntetizují. Dále se zvyšující resistenci však nelze nahradit stále větší koncentrací inzulínu, dochází ke snížení funkčnosti beta buněk a hyperglykémii (DeFeronzo, 2010; Mathis et al., 2001).

Inzulínová rezistence může být způsobena hned několika poruchami, sníženou koncentrací inzulínových receptorů a jejich kinázových aktivit, stejně jako problémy s činností některých intracelulárních enzymů a translokací glukózových transporterů (Saltiel et al., 2001).

Mezi typické příznaky onemocnění patří hojně pocity žízně, hladu, časté močení, stejně jako rozostřené vidění, mravenčení v končetinách nebo únava (Kirk et al., 2014). Hlavním bodem „léčby“ této nemoci je přísná dieta chudá na cukry. Pacientům jsou často léčeny spíše přidružené zdravotní problémy a předchází se vhodnou medikací případným komplikacím. Studie o možných terapiích stále probíhají, příkladem může být naděje ve formě blokování receptorů MNTR1B (Lyssenko et al., 2009).

2.3. Další typy diabetu

2.3.1. Gestační diabetes mellitus

Tato forma diabetu se objevuje během těhotenství u žen, které před graviditou měly normální hodnoty glykémie. Je způsobena nedostatečnou funkcí inzulínu a projevuje se typicky, zvýšenou hladinou glukózy v krvi. Může se vyvinout kdykoli během těhotenství, avšak k nejčastější manifestaci dochází ve třetím trimestru. Predikovat vznik GDM lze

nicméně ze zvýšené glykémie už v počátcích těhotenství. Léčba probíhá obvykle pouze pomocí snížení příjmu cukrů v potravě, v těžších případech podáváním inzulínu. Pokud choroba není diagnostikována a léčena, plod roste rychleji a hrozí vznik vývojových vad. Mezi rizikové faktory pro rozvoj GDM patří obezita, starší věk rodičky nebo předchozí porod mrtvého dítěte. Po porodu se glykémie obvykle přirozeně ustálí zpět na normálních hodnotách. U žen s GDM však často dochází v pozdějších letech k manifestaci T2DM (Alberti et Zimmet, 1998; Bitó et al., 2005).

2.3.2. MODY

Diabetes je obvykle onemocnění s multifaktoriální dědičností. Výjimkou je MODY, podskupina diabetu s autozomálně dominantní dědičností, vznikající mutací v jednom genu. Odhaduje se, že monogenně dědičnou formu diabetu má přibližně 1-2% pacientů. Typicky je diagnostikována u lidí před 25. rokem života, obvykle netrpícími nadváhou. MODY se rozděluje na několik forem, podle toho, ve kterém genu se nachází mutace. Diagnostika genetickým vyšetřením je důležitá, každá forma vyžaduje specifickou léčbu. Každá mutace totiž způsobuje odlišnou poruchu v metabolismu inzulínu. Společným znakem pro všechny formy je však porucha funkce beta buněk (Meissner et al., 2010).

2.3.3. LADA

LADA je autoimunitní forma diabetu, která se však manifestuje až v dospělosti. Vzhledem k tomu, že dochází k postupné destrukci beta buněk, bývá považována za předstupeň T1DM. Společné znaky má LADA ale i s T2DM, příkladem může být absence ketoacidózy. Závislost na podávání inzulínu se u pacientů vyvíjí individuálně, v počátcích manifestace však léčba inzulínem nebývá potřeba (Pes et al, 2014).

3. Genetické studie

Genetické studie jsou v současnosti stále velmi frekventované ve výzkumu multifaktoriálních onemocnění, mezi které diabetes patří, i přesto, že v rozvoji onemocnění hrají nezanedbatelnou roli i ovlivnitelné vnější faktory. Genetické pozadí cukrovky je navíc velmi složité a variabilita mezi pacienty obrovská. Počátky genetických studií přinášely velké naděje na objasnění původu nemoci, na základě čehož by mohla být léčba, resp. prevence velmi účinná. Ačkoli (nebo právě protože) se naděje dosud nenaplnily, pokračují výzkumy dále. Pro analýzu vztahu genetických variant k onemocnění se v současné době používají tři základní typy genetických studií: asociační studie, vazebné studie a celogenomové asociační studie (GWAS).

3.1. Asociační studie

Základem těchto studií je kandidátní gen, jehož funkci předem známe a na základě znalostí o daném onemocnění usuzujeme na jejich potenciální spojitost. Už ale právě tato prvotní „předpojatost“ do značné míry omezovala rozsah získaných výsledků. Původně sloužily ke zkoumání genů, které byly k výzkumu vybrány na základě své funkce. Dnes se tyto studie užívají spíše k potvrzování vlivu genů odhalených pomocí GWAS v různých populacích a etnických skupinách.

Studie probíhají na principu pacientů-kontrol, kdy jsou zjišťovány frekvence jednotlivých alel u osob s onemocněním a bez něj. Na základě rozdílů četnosti variant můžeme usuzovat na míru rizikovosti, resp. protektivity daných alel. Především prvotní práce trpěly malým počtem vzorků a velice heterogenním výběrem kontrol srovnávaných s pacienty (Černá et al., 2013).

3.2. Vazebné studie

Tyto studie jsou založeny na zkoumání rodin s mnohočetnými výskyty onemocnění, případně na sledování sourozeneckých párů. K výzkumu polygenního diabetu se vazebné studie příliš nepoužívaly, některé rizikové geny se však díky nim v minulosti odhalit podařilo (Černá et al., 2013).

3.3. Celogenomové asociační studie

GWAS fungují na podobném principu jako asociační studie. I zde se porovnává rozdíl ve frekvencích genotypů mezi skupinou pacientů a vhodně zvolených kontrol. Proto i u těchto studií správné výsledky závisí na vhodném výběru testovaných osob. Čím se od sebe

výzkumy zásadně odlišují, je počet studovaných genů. V GWAS se najednou zkoumají stovky tisíc SNPs, které jsou rozmístěny po celém genomu a jejich frekvence v populaci je větší nebo rovna 5%. Dochází tak k odhalení souvislostí onemocnění s geny, jejichž spojení s chorobou nemusí na první pohled dávat žádný smysl. U řady genů dokonce nebyl důvod spojitosti dosud nalezen (Bush et Moore, 2012).

Za statisticky významné považujeme výsledky s hodnotu p menší než 5×10^{-7} . Pro dostatečnou sílu studie je proto třeba vyhodnocovat počet vzorků v řádech tisíců. Přesná hodnota závisí na frekvenci alely v populaci a na její rizikovosti. Když přináší vysoké riziko, může být postačující vzorek 1000 osob. Naopak pokud je asociace alely s onemocněním slabá, signifikantní nebudou výsledky ani ze 3000 vzorků (Iles, 2008).

Vysoké nároky na počet probandů spolu s nutností potvrdit výsledky získané v originálním screeningu na replikačních studiích jsou jedním ze slabých míst těchto studií. Je totiž velice obtížné získat dostatečné množství studií s homogenně vybranými pacienty a kontrolami. Přes to všechno a díky současným technologiím, které dokáží poměrně rychle a efektivně zpracovávat velká množství vzorků, se GWAS staly v posledním desetiletí velmi rozšířeným typem genetických studií. (Bush et Moore, 2012).

4. Rizikové faktory

4.1. Diabetes mellitus 1. typu

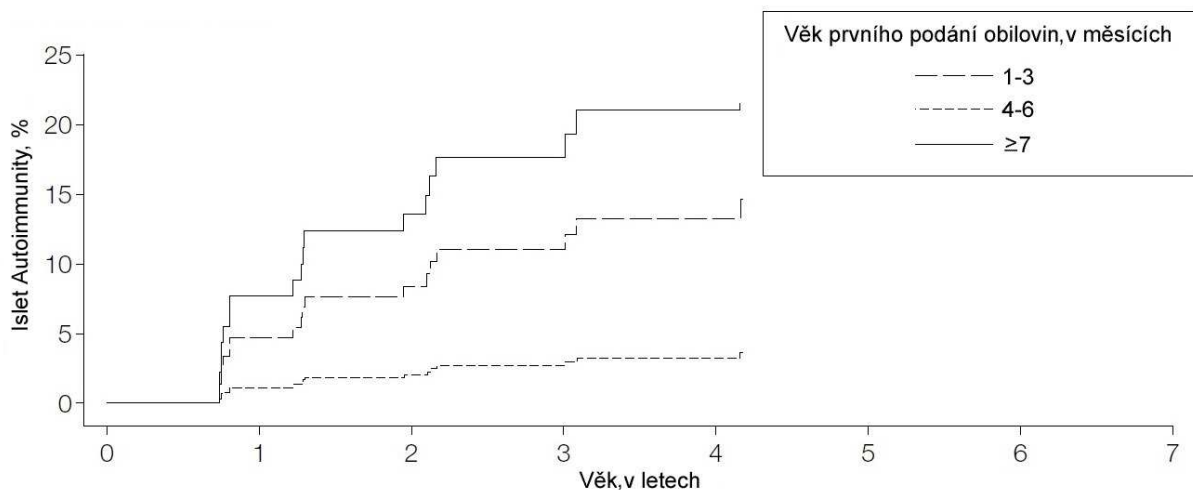
4.1.1. Environmentální rizika

Riziko manifestace diabetu 1. typu ovlivňuje více genetické pozadí než vnější faktory, nicméně rozhodně nejsou zanedbatelnou položkou ve výpočtech celkového rizika. Oproti T2DM nezávisí pravděpodobnost autoimunitní formy onemocnění na sociálním statusu ani velikosti rodiny (Ahadi et al., 2011). Často diskutované je v souvislosti s T1DM především téma výživy dítěte, tj. délka kojení a věk prvního setkání s různými potravinami.

Protektivitu dlouhodobého kojení mateřským mlékem potvrzují různé studie nezávisle na tom, v kolika měsících mají nastavené hranice pro rozdělování do skupin podle délky kojení (Ahadi et al., 2011; Lund-Blix et al., 2015). Kravské mléko je méně jednoznačnou záležitostí, nicméně nedávno dokončený výzkum ukazuje na zvyšování rizika diabetu minimálně při jeho podávání dětem, které mají rizikové alely HLA genů (Lamb et al., 2015).

Vícero studií také prokazuje vhodnost zařazení obilovin dětem do jídelníčku ve správný čas. Jak je zobrazeno v grafu 2, nejen brzké, ale i příliš pozdní (6. či 7. měsíc a později) seznámení se s nimi zvyšuje riziko onemocnění (Norris et al., 2003; Lund-Blix et al., 2015). Dále zvyšuje riziko diabetu kořenová zelenina podávaná před ukončeným čtvrtým měsícem dětem s rizikovým genetickým pozadím (Virtanen et al., 2011). Protektivně proti nemoci však působí pravidelné dlouhodobé doplňování vitamínu D (Lund-Blix et al., 2015).

Porodní váha riziko T1DM neovlivňuje, ale mezi rizikové faktory zřejmě patří narození císařským řezem. Stejně tak negativně ovlivňuje riziko cukrovky u dítěte vyšší věk matky, což nemusí být zapříčiněno nutně biologickými důsledky, jako spíše nadměrnou ochranou před potenciálními patogeny, která má paradoxně negativní následky (Ahadi et al., 2011; Lund-Blix et al., 2015). Avšak bylo prokázáno, že manifestace T1DM může být indukována virovou nákazou. Výzkumy této problematiky probíhají na zvířecích modelech (Alkanani et al., 2014), ale i u lidí se prokázalo zvýšení rizika např. při infekci enteroviry (Oikarinen et al., 2014).



Graf 2. Graf závislosti projevu Islet Autoimmunity (ostrůvkové autoimunity) u dětí s genotypem HLA-DRB1*03/04, DQB8 v závislosti na věku, ve kterém jim byly poprvé podávány obiloviny, převzato a upraveno podle Norris et al., 2003.

4.1.2. Genetická rizika

Na riziko manifestace T1DM má z genetického pozadí bezpochyby nejvyšší vliv systém HLA genů. V porovnání s ním přinášejí non-HLA geny jen marginální riziko či protektivitu. Objevena jich však byla řada. Ovlivňují obvykle inzulín nebo T-lymfocyty. Varianty non-HLA genů se chovají různě podle toho, v kontextu jakých alel HLA genů se nacházejí. I při výzkumech environmentálních rizik nebývá genotypizace HLA systému opomíjena.

4.1.2.1. HLA geny

Oblast HLA genů je lokalizována na krátkém raménku 6. chromozomu. V této oblasti se nachází 224 genů a produkty téměř 40% z nich hrají důležitou roli v imunitním systému. HLA molekuly jsou transmembránové glykoproteiny, které na buněčném povrchu prezentují peptidové fragmenty antigenů. T-lymfocyty mají receptory, které tyto antigeny rozeznávají a v případě potřeby spouští imunitní odpověď. Geny z genového komplexu HLA jsou rozdělené do tří skupin, na I., II. a III. třídu. Antigeny kódují první dvě třídy a polymorfismy nacházející se v obou těchto třídách spojujeme s diabetem prvního typu. I. třída obsahuje lokusy A, B a C, ve II. třídě se nachází lokusy DR, DQ a DP. V každém z těchto lokusů je lokalizováno několik genů (The MHC sequencing consortium, 1999).

Riziko T1DM přinášející HLA geny vždy pro konkrétního člověka závisí na kombinaci všech alel v komplexu. Nicméně z oblasti II. třídy HLA genů hraje nejvýznamnější roli gen DQB1. Velká rizikovost byla prokázána pro alely DQB1*0302 a DQB1*0201, které mohou zvyšovat pravděpodobnost onemocnění na pětinašobek až desetinásobek (Ilonen et al., 1996; Santos et al., 2001). Naopak DQB1*0602 a DQB1*0603 jsou významně protektivní, dokáží snížit riziko manifestace nemoci na desetinu (Ilonen et al., 1996).

U pacientů s T1DM nacházíme častěji v genu DQB1 alely *0201 a *0302, dále ale také v genu DQA1 alely *0301 a *0501 a v DRB1 alely *03 a *04. Největší riziko onemocnění přináší kombinace DRB1*03-DQB1*0201, dále DRB1*0402 a kombinace DRB1*0405-DQB1*0302. Protektivní účinek alel DQB1*0602 a 0603 se projevuje alespoň oddálením doby manifestace onemocnění. Naopak dříve se nemoc objevuje u heterozygotů DR3-DR4. Tito pacienti mají i těžší příznaky. Ale tyto dvě varianty zvyšují riziko T1DM i samostatně. Protektivita byla prokázána pro alely DR2, DR7 a DR13 (Caillat-Zucman et al., 1992). Přehled kombinací alel v genu DQB1 a relativních rizik (RR), které přinášejí, je popsán v tabulce 1.

Genotyp DQB1*	Pacienti s T1DM (%)	Kontrolní osoby (%)	RR
0201/0302	24,5	2,9	10,80
0302/x	37,4	11,4	4,66
0301/0302	5,5	2,6	2,16
0201/0301	5,1	3,0	1,71
0201/x	12,8	11,1	1,17
0302/0602-0603	4,6	5,3	0,87
x/x	5,2	16,4	0,28
0301/x	2,6	10,1	0,24
0201/0602-0603	0,9	6,6	0,13
0301/0602-0603	0,6	5,6	0,11
0602-0603/x	0,6	25,0	0,02

Tabulka 1. HLA-DQB1 genotypy u pacientů s T1DM a kontrolních osob, převzato a upraveno podle Ilonen et al., 1996.

V oblasti HLA genů I. třídy byla nalezena zvýšená manifestace a snížení věku projevu diabetu prvního typu u osob nesoucích alely HLA-B*18, HLA-A*24 (Mbunwe et al., 2013) a HLA-B*39 (Mikk et al., 2014). Samozřejmě vždy ale hraje velký vliv kontext, ve kterém se daná alela nachází. Rizikovost různých haplotypů HLA II. třídy ve spojení s alelou

B*39 podle studie prováděné na nukleárních rodinách s dětmi, které mají diabetes, je prezentována v tabulce 2.

Haplotyp HLA genů II. třídy	Přenesený			Nepřenesený			OR
	Celkem	B*39+	%	Celkem	B*39+	%	
(DR1/10)-DQB1*05:01	489	10	2,0	629	13	2,1	0,99
(DR3)-DQA1*05-DQB1*02	676	5	0,7	332	1	0,3	2,47
DRB1*04:01-DQA1*03-DQB1*03:02	1061	15	1,4	222	2	0,9	1,58
DRB1*04:03-DQA1*03-DQB1*03:02	8	0	0,0	18	1	5,6	0,69
DRB1*04:04-DQA1*03-DQB1*03:02	312	83	26,6	120	12	10,0	3,26
(DR4)-DQA1*03-DQB1*03:01	62	1	1,6	103	0	0,0	5,05
(DR7)-DQA1*02:01-DQB1*02	91	1	1,1	136	0	0,0	4,53
(DR8)-DQB1*04	329	66	20,1	333	41	12,3	1,79
(DR9)-DQA*03-DQB1*03:03	136	10	7,4	130	6	4,6	1,64
(DR11/12/13)-DQA1*05-DQB1*03:01	75	6	8,0	273	18	6,6	1,23
(DR13)-DQB1*06:03	84	1	1,2	301	5	1,7	0,71
(DR13)-DQB1*06:04	136	1	0,7	113	0	0,0	2,51
(DR15)-DQB1*06:02	23	1	4,3	461	10	2,2	2,05
(DR16)-DQB1*05:02	24	2	8,3	31	0	0,0	7,00
Ostatní haplotypy	22	0	0,0	126	0	0,0	0,00
Celkem	3528	202	5,7	3328	109	3,7	1,72

Tabulka 2. Riziko alely HLA-B*39 pro manifestaci T1DM podle haplotypu HLA genů II. třídy, převzato a upraveno podle Mikk et al., 2014.

4.1.2.2. Non-HLA geny

4.1.2.2.1. INS

V promotoru genu INS kódujícího inzulin se nacházejí tandemové repetice. Podle počtu těchto VNTR rozlišujeme tři třídy. Polymorfnní oblast třídy III je více než čtyřikrát delší než oblast třídy I. Již od počátků genetického výzkumu diabetu víme, že třída I, a to především u homozygotů, zvyšuje riziko T1DM. U bělochů nacházíme velmi řídké zastoupení třídy II (Bell et al., 1984). Rozdělení do tříd se u různých výzkumů mírně lišilo, především dělení na podskupiny. Nicméně i pozdější studie prováděné na větším množství vzorků potvrdily rizikovost menšího počtu repetice (26-63) oproti protektivitě o řád delších repetice (141-209) snižujícím pravděpodobnost onemocnění až o 60% (Barratt et al, 2004).

S diabetem prvního typu jsou asociovány ale i jiné lokusy v genu INS. Přehled jejich relativních rizik v závislosti na HLA genotypu naleznete v tabulce 3.

HLA	Počet	RR			
		5'VNTR	805/DRAIII	1,127/PstI	1,428/FokI
Všechny	307	2,5	2,2	2,6	2,7
DR3/4	91	2,6	2,1	2,9	2,8
DR4/x a DR4/4	104	4,2	4,6	5,0	5,1
DQB*0302	88	4,2	5,0	5,6	5,7
DQB*0301	13	2,7	2,2	2,0	2,1
DR3/x a DR3/3	74	1,6	1,4	1,5	1,6
DRx	34	1,4	1,1	1,6	1,6

Tabulka 3. Relativní rizika podle HLA typu pro homozygoty v INS lokusech, převzato a upraveno podle Julier et al., 1991.

4.1.2.2.2. Geny ovlivňující T-lymfocyty

Non-HLA gen nejvíce asociovaný s T1DM je **PTPN22**. Tento gen nacházející se na chromozomovém regionu 1p13, kóduje LYP, tyrosin fosfatázu exprimovanou v lymfocytech, která patří mezi nejsilnější inhibitory aktivace T-lymfocytů. Na nukleotidu 1858, který je na první pozici pro aminokyselinu 620, byl nalezen SNP ovlivňující diabetes. Záměna cysteinu za thymin na této pozici radikálně zvyšuje riziko onemocnění, a to alespoň dvojnásobně. LYP působí regulačně pomocí interakcí s Csk kinázou. Pokud kodón 620 kóduje místo argininu tryptofan, prostorové uspořádání fosfatázy se změní a proteiny se spolu nemohou uspořádat do komplexu (Bottini et al., 2004).

Negativní vliv na T-lymfocyty má i produkt genu **IL2RA**. Molekula IL-2RA je α podjednotka interleukinového receptoru 2. Účastní se indukce buněčné smrti T-lymfocytů. SNP asociované s T1DM byly nalezeny v intronu 1 a v oblasti mezi geny IL2RA a RBM17 a zvyšují riziko diabetu až na dvojnásobek. U pacientů se také prokázala nižší koncentrace solubilního IL-2RA (Lowe et al., 2007).

Podobnou funkci plní i produkt genu **CTLA4**. Ten je opět exprimován v T-lymfocytech a podílí se na snižování jejich aktivace a na indukci buněčné smrti. Gen se nachází na chromozomovém regionu 2q33 a v jeho oblasti je přítomno několik SNPs, které ovlivňují riziko T1DM, i když každá z jednotlivých variant má jen mírný vliv (Nisticò et al., 1996; Ueda et al., 2003). Signalizaci od antigenního receptoru zprostředkovává

v T-lymfocytech protein exprimovaný z genu **UBASH3A**. V jeho šestém intronu byl nalezen SNP asociovaný s T1DM (Concannon et al., 2008).

4.1.2.2.3. Další geny

Díky GWAS došlo k hromadným objevům nových genů asociovaných s diabetem prvního typu v různých částech genomu. Mezi takové patří například gen **KIAA0350** lokalizovaný v oblasti 16p13 vedle genu pro supresor cytokininové signalizace 1, jehož minoritní alela působí protektivně (Hakonarson et al., 2007). K podobné korelaci s nemocí dochází i u genu **IFIH1**, jehož produkt hraje roli v indukci interferonové signalizace (Smyth et al., 2006).

Minoritní alela genu **ERBB3** nacházejícího se v regionu 12q13 se naopak vyskytuje častěji u pacientů než zdravých jedinců a způsobuje časnější nástup onemocnění (Hakonarson et al., 2008). O cca 30% zvyšují pravděpodobnost manifestace T1DM také SNPs v genech **C12orf30** a **PTPN2** lokalizovaných v regionech 12q24, resp. 18p11. Také tyto dva geny jsou neodmyslitelnou součástí regulace imunitního systému (Todd et al., 2007).

4.1.3. Výzkumy V ČR

Výzkumů genetického pozadí diabetu prvního typu v české populaci není sice mnoho, ale nějaké znalosti přeci jen máme. Byla potvrzena souvislost HLA genů s onemocněním. Konkrétně se podařilo nalézt korelaci s genotypem DQA1*03-DQB1*0302 a DQA1*05-DQB1*0201 (Cinek et al., 2003) a s alelami DRB1*03 a DRB1*04 (Čejková et al., 2008). Dále se našla spojitost s jedním z polymorfismů v genu **NEUROD**, jehož produkt ovlivňuje sekreci inzulínu (Cinek et al., 2003).

Naopak výzkum v české populaci nenalezl vliv SNP v genu **CTLA4**, který je exprimován v beta buňkách (Cinek et al., 2002), a kupodivu nebyla ani potvrzena souvislost diabetu prvního typu s VNTR v promotoru genu pro inzulín (Čejková et al., 2008).

4.2. Diabetes mellitus 2. typu

4.2.1. Environmentální rizika

Riziko manifestace diabetu 2. typu je závislé především na životním stylu jedince. Existuje však jeden velký, neovlivnitelný rizikový faktor, a tím je věk. Se stárnutím šance na onemocnění neúprosně narůstá (Bener et al., 2005). Avšak důvodem, proč nás diabetes v dnešní době tolik ohrožuje, je náš pohodlný způsob života se všemi jeho důsledky, které přináší.

Mezi ty patří především vysoká tělesná hmotnost. Sice i ji ovlivňuje spousta genů, nicméně celosvětový problém s nadváhou je zapříčiněn z velké části sedavým zaměstnáním, nedostatkem pohybu a vysokými energetickými příjmy v potravě. Obezita riziko cukrovky zvyšuje na více než dvojnásobek. (Bener et al., 2005). Podobně ho zvyšuje i nedostatek spánku, jeho nadbytek riziko dokonce až ztrojnásobuje (Yaggi et al., 2006). Pozitivně s diabetem korelují dále i deprese (Knol et al., 2006).

Nečekané nejsou výsledky výzkumů dokazujících pozitivní vliv pohybu a úpravy jídelníčku. Z jedné šest let trvající studie na čínské populaci například vyplývá, že u lidí s porušenou glukózou tolerancí neboli prediabetem snižuje pravidelné cvičení riziko manifestace nemoci o 46%, dieta o 31% (Pan et al., 1997). V podobné studii v evropském prostředí se snížila incidence nemoci u osob, které změnili svůj životní styl, dokonce o 58% (Tuomilehto et al., 2001).

Diabetes souvisí i se sociálním statutem. Lidé s nízkým nebo žádným vzděláním mají diabetes výrazně častěji než vzdělaní lidé. S počtem dětí a množstvím lidí, se kterými osoby obývají jeden pokoj, se riziko nemoci zvyšuje (Bener et al., 2005). Bylo také prokázáno, že hladovění během těhotenství, zvláště ve třetím trimestru, snižuje u dítěte glukózovou toleranci, potažmo zvyšuje riziko diabetu (Ravelli et al., 1998). Stejně tak je rizikovým faktorem nižší porodní váha dítěte (Nightingale et al., 2014). To by mohlo být způsobeno tím, že novorozenci s malou hmotností mají sníženou sekreci leptinu, hormonu zajišťujícího pocit hladu. Přijímají proto větší množství potravy, čímž doplní svůj deficit. V dlouhodobém měřítku jim však hrozí větší riziko obezity a T2DM (Schultz et al., 2014).

Nedostatek vitamínu D vede ke zhoršení funkčnosti beta buněk a zvýšenému riziku inzulinové rezistence (Chiu et al., 2004). Díky tomuto vitamínu patrně přináší protektivitu aktivní slunění, které snižuje u žen riziko diabetu o 30% (Lindqvist et al., 2010). Negativní

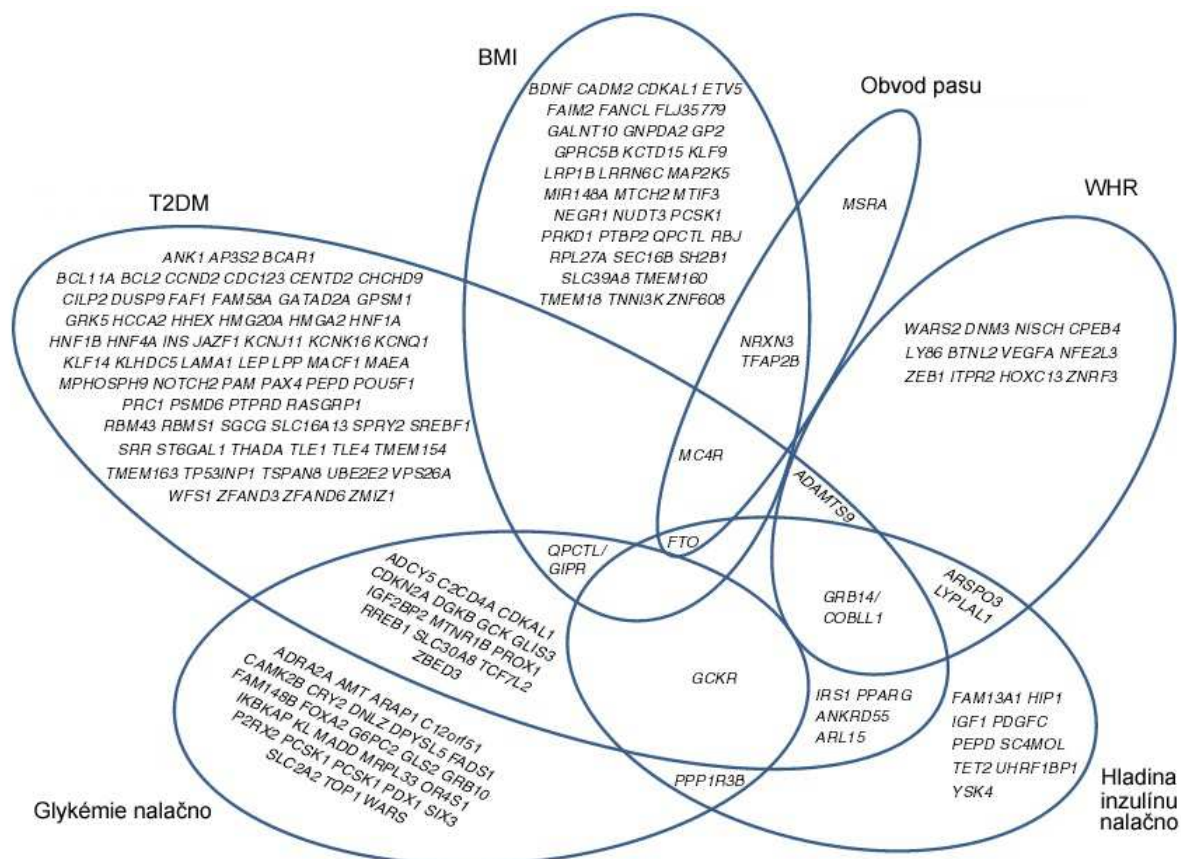
korelaci s nemocí má i konzumace kravského mléka v dospělosti (Morcillo et al., 2012) a délka kojení pro matku (Jäger et al., 2014). U postmenopausálních žen byla prokázána protektivita pití kávy, a to především té bez kofeinu. Šest a více šálků denně snižuje ženám riziko diabetu o 22%, resp. o 33% pro kávu bez kofeinu oproti ženám, které ji vůbec nepijí (Pereira et al., 2006). Naopak kouření 2 a více krabiček denně zvyšuje oproti nekuřákům riziko nemoci o 45% u mužů a o 74% u žen (Will et al., 2001).

4.2.2. Genetická rizika

V současnosti je nalezeno několik desítek genů, o kterých se domníváme, že mají vliv na manifestaci T2DM (přehled nejsilněji asociovaných genů naleznete v tabulce 4). Genetické faktory však nedokáží vysvětlit ani 20% dědičnosti. A vzhledem k tomu, že genetické mapování už je v současné době velmi efektivní, neexistuje pravděpodobně mnoho genů ovlivňujících riziko vzniku cukrovky, které by ještě unikaly naší pozornosti.

Každá riziková alela genu asociovaného s T2DM zvyšuje pravděpodobnost onemocnění jen mírně. Vztahy genů jsou velice komplexní, mezi jejich účinky neexistuje jednoduchá aditivita a spousta genů je také děděna ve vazbách. Komplexitu účinků genů spjatých s T2DM a genů ovlivňujících biochemické a antropometrické parametry související s onemocněním zobrazuje obrázek 1.

Ačkoli mluvíme o genech majících vliv na riziko projevu T2DM, klíčové variace se často nacházejí v intronech nebo v nekódujících oblastech poblíž genu. Není také výjimkou, že riziková alela je ta nejběžnější. To poukazuje na to, že tyto formy byly v dávných dobách pro člověka výhodné. Dnešní svět však přináší nový životní styl, ve kterém tyto alely znamenají pro jedince spíše handicap (Vaag et al., 2014).



Obrázek 1. Diagram průsečíků mezi lokusy asociovanými s T2DM a dalšími biochemickými a antropometrickými parametry, převzato a upraveno podle Grarup et al., 2014.

4.2.2.1. TCF7L2

TCF7L2 je gen v evropské populaci nejsilněji asociovaný s T2DM. Celkem má gen osmnáct exonů, z čehož šest je alternativních. Nejvyšší exprese probíhá ve slinivce následované tlustým střevem, mozkem, tenkým střevem, monocyty a plícemi. Naopak nejnižší exprese byla zaznamenána v lymfocytech (Prokunina-Olsson et al., 2009). Tento gen kóduje transkripční faktor 7 like 2, který ovlivňuje expresi několika genů. Na svém N-konci má protein vazebnou doménu pro beta-atenin. U toho genu není výjimkou alternativní sestřih. Pouze ve slinivce a tlustém střevě se například vyskytuje transkript s alternativním exonem 13b. Z něho translatovanému proteinu chybí doména pro beta-atenin (Prokunina-Olsson et al., 2009).

Polymorfismů v tomto genu spojených s T2DM bylo nalezeno více, dva z nich se majoritně podílejí na riziku manifestace onemocnění. Homozygoti pro rizikovou variantu T v SNP rs7903146 (IVS3C>T) mají zvýšené riziko projevu diabetu o 100% oproti CC homozygotům, heterozygoti pak o 40%. V Evropě je frekvence alely T 29%, ve východní

Asii jen 3,2%. Podobné hodnoty zvýšených rizik přináší i SNP rs12255372 (IVS4G>T). U heterozygotů je to 40%, u homozygotů 90% (Tong et al., 2009).

Tento gen byl popsán i ve spojitosti s hodnotou BMI. Riziková alela v prvním z výše zmiňovaných SNP se vyskytuje více u neobézních diabetiků než u obézních (Cauchi et al., 2008). Spojován bývá ale i s rakovinou tlustého střeva (Korinek et al., 1997).

4.2.2.2. FTO

FTO je gen, jehož přesná funkce není v současné době ještě zcela známa. Víme ale, že hraje roli v demethylaci nukleových kyselin, konkrétně katalyzuje demethylaci 3-methylthyminu. K expresi dochází především v mozkové tkáni a inhibována je meziprodukty Krebsova cyklu, především fumarátem (Gerken et al., 2007). Produkt tohoto genu také ovlivňuje transkripci jiných genů, čímž reguluje glukoneogenezi (Poritsanos et al., 2010).

Tento gen spojujeme primárně se zvýšeným množstvím tukové hmoty. Riziková alela zvyšuje riziko obezity, tedy BMI vyšší než 30 kg/m², o 30% u heterozygotů a o 70% u homozygotů (Frayling et al., 2007). Obezita je ale pro vznik inzulinové rezistence rizikovým faktorem číslo jedna, proto nacházíme spojitost i mezi FTO a T2DM. Riziková alela zvyšuje výskyt onemocnění o 25% (WTCCC, 2007). Nalezena byla ale i spojitost SNP v genu s diabetem nezávisle na hodnotě BMI (Legry et al., 2009). Opět se jedná spíše o evropskou záležitost, kde je frekvence rizikové alely 45%. Ve východní Asii dosahuje tato frekvence pouze 14% (Frayling et al., 2007).

4.2.2.3. CDK

V intronu genu CDKAL1, který je exprimovaný v langerhansových ostrůvcích a v kosterní svalovině, byl nalezen SNP rs10946398 zvyšující riziko T2DM o 12%. Dva polymorfismy, které se nacházejí v nekódující oblasti mezi tumor supresorovými geny CDKN2A a CDKN2B, rs564398 a rs10811661 zvyšují riziko o 12%, resp. 20% (Zeggini et al., 2007; Saxena et al., 2007). Dalším z ovlivňujících genů je CDKN1C, který kóduje inhibitor cyklin dependentní kinázy ovlivňující vývoj beta buněk (Voight et al., 2010).

Geny, jejichž produkty ovlivňují cyklin dependentní kinázy, spojujeme především s rakovinnými onemocněními, což souvisí s tím, že tyto kinázy mají přímý vliv na buněčný cyklus. SNPs v nekódujících oblastech ale ovlivňují i pravděpodobnost rozvoje diabetu.

4.2.2.4. Další geny

4.2.2.4.1. Před GWAS

Během prvních genetických studií byly zkoumány předem známé geny, u kterých vědci předpokládali souvislost s diabetem. Mezi kandidátní geny patřily primárně ty, které kódují produkty ovlivňující metabolismus inzulínu a to především jeho sekreci.

První genetické studie byly založeny na velmi malých počtech vzorků, nicméně i tak byla potvrzena hypotéza vlivu genu **INS** kódujícího inzulín na diabetes už před více než třiceti lety (Owerbach and Nerup, 1982). Pozdějšími výzkumy se podařilo ověřit s vyšší mírou jistoty asociaci nejen tohoto SNP s T2DM (Barroso et al., 2003), ale také genu **IGF 1**, který kóduje inzulín-like růstový faktor. Tento protein reguluje metabolismus a diferenciaci buněk. Absence běžné alely je spojována se snížením hladiny faktoru, což vede ke zvýšenému riziku vzniku diabetu (Vaessen et al., 2001).

Dále byla objevena souvislost T2DM s genem kódujícím inzulínový receptor. Ačkoli je s inzulínovou rezistencí spojena celá řada variant, jen některé, nacházející se v části genu kódujícím kinázovou doménu receptoru, vyúsťují v manifestaci diabetu (Imamura et al., 1994; 't Hart et al., 1996).

U diabetiků byly také nalezeny mutace v genu kódujícím membránový kanál beta buněk, který přenáší draselné ionty. Riziková varianta se nachází v genu **KCNJ11** kódujícím jeho hlavní podjednotku Kir6.2 tvořící právě samotný pór. U heterozygotů je riziko manifestace onemocnění zvýšeno o 20%, u homozygotů o 60% (Gloyn et al., 2003).

Dalším z důležitých genů, jejichž asociace s diabetem byla objevena díky asociačním studiím, je gen **SLC2A2**, který kóduje glukózový přenašeč GLUT2. Tento transportér se nachází na membráně beta buněk a přenáší glukózu z extracelulárního prostoru do cytoplasmy. Jejím vstupem do buňky se spouští kaskáda vedoucí k sekreci inzulínu (Barroso et al., 2003)

4.2.2.4.2. Po GWAS

Mezi první geny, které byly odhaleny v souvislosti s T2DM na základě GWAS, patří gen **HHEX**, jehož produkt je zodpovědný za rozvoj jater a slinivky. Reguluje proliferaci buněk a jejich specializaci do tkání. V jeho blízkosti se nacházejí dva SNPs, rs1111875 a rs7923837, jejichž rizikové varianty zvyšují riziko T2DM o 20% u heterozygotů a o 40% u homozygotů (Sladek et al., 2007). Dále gen **SLC30A8**, jehož produkt je zodpovědný za transport zinku v beta buňkách. Riziková varianta SNP rs13266634 zvyšuje riziko o 20% pro heterozygoty a o 50% homozygotům (Sladek et al., 2007). Rizikové alely se nacházejí

i v genech pro transportéry na beta buňkách transportujících glukózu (Dupuis et al., 2010) a látek s jednou karboxylovou skupinou (The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium, 2014). Stejně tak i v genu **KCNQ1**, který kóduje α podjednotku vytvářející pór napětově řízeného K^+ kanálu. Byly nalezeny tři SNPs zvyšující riziko diabetu každý o 30 – 40% (Yasuda et al., 2008).

Gen pro jaderný faktor **HNF1A** exprimovaný v hepatocytech je zajímavý tím, že jeho mutace způsobuje monogenní formu diabetu, a jiná varianta zvyšuje predispozice k T2DM (Voight et al., 2010). Pouze polygenní formu ovlivňují geny pro jaderné faktory **HNF4A** a **HNF1B**. Produktem genu HNF4A je jaderný transkripční faktor 4α regulující expresi mnoha různých genů. Jeho rizikovou alelu spojujeme se sníženou funkcí beta buněk a následným rozvojem diabetu (Silander et al., 2004; Kooner et al., 2011). HNF1B (nebo též TCF2) kóduje jaderný transkripční faktor 1β . Jeho alela působící protektivně proti T2DM, ale na druhou stranu zvyšuje riziko nádorových onemocnění (Gudmundsson et al., 2007).

Očekávané bylo u pacientů nalezení mutací v genu **GRB14**, který kóduje adaptorový protein vážící receptor pro inzulín a inzulín-like růstový faktor, (Kooner et al., 2011), genu **IRS1**, jenž kóduje substrát 1 inzulínového receptoru (Rung et al., 2009) a **ENPP1** kódujícím transmembránový protein, který přímo inhibuje inzulínem indukovanou konformační změnu inzulínového receptoru (Meyre et al., 2005). Vzhledem k silnému vlivu obezity na projev inzulínové rezistence není překvapivý ani nález spojitosti mutací v genu **ADIPOQ** kódujícímu adiponektin, hormon sekretovaný adipocyty (Kooner et al., 2011) a genu **CD36/FATT**, jehož produktem je transportér mastných kyselin (Corpeleijn et al., 2006).

Z genů, jejichž spojitost s diabetem není intuitivní (a často zatím ani vysvětlená), může být příkladem gen **MNTR1B**, který kóduje melatoninový receptor 1B a je exprimovaný v beta buňkách. Zajímavostí je, že ke zvýšení hladiny exprese tohoto genu dochází u osob, kteří mají rizikovou alelu, nezávisle na tom, zda k manifestaci onemocnění dochází. A stejně tak byla pozorována zvýšená hladina exprese u pacientů, kteří rizikovou alelu nemají. Zvýšená exprese genu pro melatoninový receptor pravděpodobně vyvolá poruchy v inzulínové sekreci. Riziková alela přináší větší riziko onemocnění o 10%, ale negativní roli v rozvoji choroby hraje i sám melatonin (Lyssenko et al., 2009).

Poměrně překvapivý byl objev, že má na činnost inzulínu vliv glykosylace (navázání zbytků kyseliny sialové na protein). Konkrétně byla u pacientů s diabetem zjištěna mutace

v genu **ST6GAL1**, který kóduje enzym účastnící se glykosylace proteinů vystavovaných na povrchu buněk (Kooner et al., 2011). Zajímavostí je i to, že lidé s krevní skupinou 0 mají nižší riziko vzniku onemocnění než s ostatními skupinami. Oproti tomu Rh faktor nemá na T2DM vliv (Fagherazzi et al., 2014).

Chr.	Název genu	Lokalizace asociovaného SNP	OR hodnota	P hodnota
1	NOTCH2	nekódující část genu - intron 5	1,13	10 ⁻⁸
2	BCL11A	mimo gen - ≈100 kb od 3'-konce genu	1,08	10 ⁻¹⁵
2	IRS1	mimo gen - 500 kb od 5'-konce genu	1,11	10 ⁻²⁰
2	THADA	kódující část genu - exon 24	1,15	10 ⁻⁹
3	ADAMTS9	mimo gen - 38 kb od 5'-konce genu	1,09	10 ⁻⁸
3	PPARG	kódující část genu - exon 4 - P12A	1,14	10 ⁻⁶
3	IGF2BP2	nekódující část genu - intron 2	1,14	10 ⁻¹⁶
5	ZBED3	mimo gen - ≈40 kb od 5'-konce genu	1,08	10 ⁻¹²
6	CDKAL1	nekódující část genu - intron 5	1,12	10 ⁻¹¹
7	JAZF1	nekódující část genu - intron 1	1,10	10 ⁻¹⁴
7	KLF14	mimo gen - ≈40 kb od 5'-konce genu	1,07	10 ⁻¹⁰
8	SLC30A8	kódující část genu - exon 13 - R325W	1,12	10 ⁻⁸
8	TP53INP1	nekódující část genu - intron 1	1,06	10 ⁻¹⁰
9	CDKN2A/B	mimo gen - 125 kb od 5'-konce genu	1,20	10 ⁻¹⁵
9	CHCHD8	mimo gen - ≈50 kb od 5'-konce genu	1,11	10 ⁻⁸
10	CDC123-CAMK1D	intergenová oblast - 90 kb od CDC123 a 63,5 kb od CAMK1D	1,11	10 ⁻¹⁰
10	HHEX	mimo gen - 7,7 kb od 3'-konce genu	1,13	10 ⁻¹⁰
10	TCF7L2	nekódující část genu - intron 4	1,37	10 ⁻⁴⁸
11	KCNQ1	nekódující část genu - intron 11	1,08	10 ⁻¹³
11	CENTD2	kódující část genu - exon 4 - [UTR-5]+	1,14	10 ⁻²²
11	MNTR1B	mimo gen - ≈45 kb od 5'-konce genu	1,09	10 ⁻¹⁵
11	KCNJ11	kódující část genu - exon 2 - E23K	1,14	10 ⁻¹¹
11	9300039	intergenová oblast	1,25	10 ⁻⁷
12	HMGA2	mimo gen - ≈50 kb od 5'-konce genu	1,10	10 ⁻⁹
12	HNF1A	kódující část genu - exon 1 - I27L	1,07	10 ⁻⁸
12	TSPAN8	mimo gen - ≈100 kb od 5'-konce genu	1,09	10 ⁻⁹
15	ZFAND3	mimo gen - ≈1 kb od 5'-konce genu	1,06	10 ⁻⁹
15	PRC1	nekódující část genu - intron 8	1,07	10 ⁻¹⁰
16	FTO	nekódující část genu - intron 1	1,17	10 ⁻¹²
X	DUSP9	mimo gen - ≈20 kb od 5'-konce genu	1,27	10 ⁻¹⁰

Tabulka 4. Přehled genů nacházejících se v blízkosti SNPs, které byly detekovány při GWAS ve statisticky významné asociaci s T2DM (seřazeny podle umístění na chromozomech), převzato z Černá et al., 2013. (Hodnoty OR a P jsou převzaty ze základních původních studií.)

4.2.2.5. Výzkumy v ČR

V české populaci probíhají výzkumy zabývající se genetikou diabetu druhého typu zřídka. A pokud, tak se zaměřují spíše na rizika komplikací spojených s onemocněním. Mezi střípky našich znalostí přispělo zjištění, že u českého, slovanského etnika nehraje v riziku vzniku onemocnění roli SNP rs10811661, které se nachází v intergenové oblasti mezi geny CDKN2A a CDKN2B (Hubáček et al, 2013), přestože v celosvětovém měřítku patří mezi geny s největším vlivem. Rozdíl ve frekvenci různých alel mezi pacienty a kontrolními osobami nebyl nalezen ani v genu HNF1A, jehož produktem HNF1 α je transkripční faktor v hepatocytech, v genu MRAS, který kóduje protein z rodiny Ras proteinů účastnících se signalizačních drah (Horová et al., 2012), ani v genu HFE, jehož produkt ovlivňuje transport železa (Kaňková et al., 2002). Naopak souvislost SNPs v genu TCF7L2, které jsou v Evropě obecně nejvíce s onemocněním asociovány, byla potvrzena i u české populace (Včelák et al., 2012).

4.2.2.6. Genetické skóre

U polygenně podmíněného onemocnění přispívají jednotlivé geny, resp. jejich varianty k riziku projevu choroby vždy jen poměrně malým dílem. Celkové riziko nebývá prostým součtem jednotlivých rizik. Mezi některými geny dochází k takovým interakcím, že rizikovost alely jednoho genu se v kontextu určitých variant jiných genů může radikálně změnit, a to oběma směry. Podle genotypizace pacientů i zdravých jedinců lze sestavit seznam možných kombinací alel genů asociovaných s nemocí a určit rizikovost celé jednotlivé kombinace.

V loňském roce byla provedena analýza obsahující 65 variant rizikových pro diabetes druhého typu, které mají mezi pacienty největší rozšíření. Pro nejrizikovější pětinu oproti té nejméně rizikové vycházela hodnota OR 2,7. U tohoto onemocnění má ovšem výrazně větší výpovědní hodnotu skóre založené na negenetických parametrech, jako je především věk, hodnota BMI nebo pohlaví. Pro toto skóre byla hodnota OR 21,07, při kombinaci obou skóre dohromady se dostala na 22,6 (Talmud et al., 2014).

5. Závěr

Diabetes mellitus patří mezi choroby, které začínají pro naši společnost představovat poměrně závažný problém. Obecně je to onemocnění s multifaktoriální, polygenní dědičností. Existují dva nejznámější typy, diabetes mellitus 1. typu a 2. typu. T1DM je onemocnění autoimunitní, nejčastěji se manifestující v dětství, ovlivněné především genetickým pozadím. T2DM je naopak získaná nemoc, na jehož manifestaci se podílí ve velké míře životní styl jedince.

Hranice mezi těmito typy se zdá být tedy jasně vymezená, nicméně bylo pojmenováno ještě několik dalších, vzácnějších typů cukrovky, které všechny nemají tak jasné odlišení. Například projevů autoimunitního diabetu s projevem až v dospělosti neustále narůstá. Není však úplně jasné, zda je to způsobeno skutečně přímo jeho větším rozšířením, nebo přesnější diagnostikou. Mezi méně časté typy cukrovky patří dále MODY, diabetes s monogenní dědičností, nebo gestační diabetes, který se projevuje u žen pouze v době těhotenství.

Riziko diabetu 1. typu určuje především soubor alel HLA genů. Non-HLA geny jsou asociovány méně. Patří sem geny ovlivňující inzulin nebo T-lymfocyty. Nezanedbatelně souvisí s rizikem manifestace i délka kojení dítěte a věk prvního setkání s různými složkami výživy.

„Pandemie“ T2DM je úzce spjata s rozšířeností obezity, sedavým zaměstnáním, nezdravým stravováním a životním stylem obecně. Ani genetické faktory však nehrají zanedbatelnou roli, ačkoli genetické pozadí této choroby je velmi komplikované a rozsáhlé. Mezi nejsilněji asociované geny patří TCF7L2, FTO a geny pro cyklin dependentní kinázy. Celkem bylo nalezeno několik desítek genů spojených s T2DM. Pokračování v genetickém testování různých etnik může vést k tomu, že budeme schopni vytvářet jedincům relevantní odhady jejich rizik manifestace onemocnění na základě jejich genotypu. Na každém z nich pak bude, jestli svůj způsob života přizpůsobí riziku.

Jako problém se ovšem ukazuje, že lidé často nezmění své návyky ani po diagnostice nemoci. Výzkumy prokázaly, že starší lidé s T2DM si v naprosté většině případů sice hlídají svůj jídelníček a pravidelně si měří svou hladinu glukózy v krvi, ale jen necelá čtvrtina z nich

pravidelně cvičí (Kirk et al., 2014). Avšak problém komplikací spojených s cukrovkou je mnohem závažnější, než se zdá. Neměla by se tedy podceňovat edukace pacientů, a pokud se nám jednou podaří zavést plošné genetické testování rizik různých chorob, mělo by dojít ke zvýšení informovanosti veřejnosti o podstatě těchto nemocí, jejich komplikacích a možnostech, jak snížit riziko manifestace.

6. Seznam použitých zkratek

BMI	Body mass index	Index tělesné hmotnosti
CDK	Cyclin-dependent kinase	Cyklin dependentní kináza
Csk	C-terminal Src kinase	C-terminální Src kináza
DM	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
GDM	Gestational diabetes mellitus	Gestační diabetes mellitus
GLUT	Glucose transporter	Glukózový transportér
GWAS	Genome-wide association study	Celogenomová asociační studie
HLA	Human leucocyte antigen	Lidský leukocytární antigen
LADA	Latent autoimmune diabetes in the adult	Latentní autoimunitní diabetes dospělých
LYP	Lymphoid protein tyrosine phosphatase	Tyrosin fosfatáza lymfatických proteinů
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young	Monogenní diabetes, Diabetes s počátkem projevu v dětství
OR	Odds ratio	Podíl nadějí a šancí
RR	Relative risk	Relativní riziko
SNP	Single nucleotide polymorphism	Jednonukleotidový polymorfismus
T1DM	Type 1 diabetes mellitus	Diabetes mellitus 1. typu
T2DM	Type 2 diabetes mellitus	Diabetes mellitus 2. typu
VNTR	Variable number tandem repeats	Tandemové repetice variabilního množství

7. Seznam použitých lékařských pojmů

Diabetická nefropatie	Chronické onemocnění ledvin projevující se proteinurií
Diabetická neuropatie	Poškození nervů projevující se jejich sníženou citlivostí i problémy s motorikou
Diabetická retinopatie	Poškození cév oční sítnice
Islet Autoimmunity	Ostrůvková autoimunita, stav, kdy dochází k autoimunitní reakci proti beta buňkám
Syndrom diabetické nohy	Poškození tkáně nohy končící v extrémním případě až amputací

8. Seznam použité literatury

- Ahadi, M., Tabatabaeiyan, M., Moazzami, K. (2011). Association between environmental factors and risk of type 1 diabetes — a case-control study. *Polish Journal of Endocrinology* 62, 134–137.
- Alberti, K.G.M.M., Zimmet, P.Z. (1998). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabetic medicine* 15, 539–553.
- Alkanani, A.K., Hara, N., Gianani, R., Zipris, D. (2014). Kilham ratvirus-induced type 1 diabetes involves beta cell infection and intra-islet JAK–STAT activation prior to insulinitis. *Virology* 468-470, 19–27.
- American diabetes association (2013). Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 36, 1033–1046.
- Barrat, B.J., Payne, F., Lowe, C.E., Hermann, R., Healy, B.C., Harold, D., Concannon, P., Gharani, N., McCarthy, M.I., Olavesen, M.G., et al. (2004). Remapping the Insulin Gene/IDT2DM Locus in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 53, 1884–1889.
- Barroso, I., Luan, J., Middelberg, R.P.S., Harding, A.H., Franks, P.W., Jakes, R.W., Clayton, D., Schafer, A.J., O’Rahilly, S., Wareham, N.J. (2003). Candidate Gene Association Study in Type 2 Diabetes Indicates a Role for Genes Involved in b-Cell Function as Well as Insulin Action. *PLoS Biology* 1, 41–55.
- Bell, G., Horita, S., Karam, J.H. (1984). A Polymorphic Locus Near the Human Insulin Gene Is Associated with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes* 33, 176–183.
- Bener, A., Ziric, M., Al-Rikabi, A. (2005). Genetics, Obesity, and Environmental Risk Factors Associated with Type 2 Diabetes. *Croatian Medical Journal* 46, 302–307.
- Bitó, T., Földesi, I., Nyári, T., Pál, A. (2005). Prediction of gestational diabetes mellitus in a high-risk group by insulin measurement in early pregnancy. *Diabetic medicine* 22, 1434–1439.
- Bottini, N., Musumeci, L., Alonso, A., Rahmouni, S., Nika, K., Rostamkhani, M., MacMurray, J., Meloni, G.F., Lucarelli, P., Pellecchia, M., et al., (2004). A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nature genetics* 36, 337–338.
- Bouwens, L., Rooman, I. (2005). Regulation of Pancreatic Beta-Cell Mass. *Physiological Reviews* 85, 1255–1270.

- Bush, W.S., Moore, J.H. (2012). Chapter 11: Genome-Wide Association Studies. *PLoS Biology* 8, 12.
- Caillat-Zucman, S., Garchon, H.J., Timsit, J., Assan, R., Boitard, C., Djilali-Saiah, I., Bougneres, P., Bach, J.F. (1992). Age-dependent HLA Genetic Heterogeneity of Type 1 Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Investigation* 90, 2242–2250.
- Cauchi, S., Choquet, H., Gutiérrez-Aguilar, R., Capel, F., Grau, K., Proença, C., Dina, C., Duval, A., Balkau, B., Marre, M., et al. (2008). Effects of TCF7L2 Polymorphisms on Obesity in European Populations. *Obesity* 16, 476–482.
- Cinek, O., Dřevínek, P., Šumník, Z., Bendlová, B., Koloušková, S., Šnajderová, M, Vavřinec, J. (2002). The CTLA4 +49 A/G dimorphism is not associated with type 1 diabetes in Czech children. *European Journal of Immunogenetics* 29, 219–222.
- Cinek, O., Dřevínek, P., Šumník, Z., Bendlová, B., Sedláková, P., Koloušková, S., Šnajderová, M, Vavřinec, J. (2003). NEUROD polymorphism Ala45Thr is associated with Type 1 diabetes mellitus in Czech children. *Diabetes Research and Clinical Practice* 60, 49–56.
- Clayton, D., Woo, V., Yale, J.F. (2013). Hypoglycemia. *Canadian Journal of Diabetes* 37, S69–S71.
- Concannon, P., Onengut-Gumuscu, S., Todd, J.A., Smyth, D.J., Pociot, F., Bergholdt, R., Akolkar, B., Erlich, H.A., Hilner, J.E., Julier, C., et al. (2008). A human type 1 diabetes susceptibility locus maps to chromosome 21q22.3. *Diabetes* 57, 2858–2861.
- Corpeleijn, E., van der Kallen, C.J.H., Kruijshoop, M., Magagnin, M.G.P., de Bruin, T.W.A., Feskens, E.J.M., Saris, W.H.M., Blaa, E.E. (2006). Direct association of a promoter polymorphism in the CD36/FAT fatty acid transporter gene with Type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *Journal compilation* 23, 907–911.
- Čejková, P., Novota, P., Černá, M., Kološtová, Z., Nováková, D., Kučera, P., Anděl, M., Weber, P., Žďárský, E. (2008). HLA DRB1, DQB1 and insulin promoter VNTR polymorphisms: interactions and the association with adult-onset diabetes mellitus in Czech patients. *International Journal of Immunogenetics* 35, 133–140.
- Danaei, G., Finucane, M.M., Lu, Y., Singh, G.M., Cowan, M.J., Paciorek, C.J., Lin, J.K., Farzadfar, F., Khang, Y.H., Stevens, G.A., et al. (2011). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet* 378, 31–40.

- De Fronzo, R.A. (2010). Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 53, 1270-1287.
- Dede, A.D., Tournis, S., Dontas, I., Trovas, G. (2014). Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. *Metabolism clinical and experimental* 63, 1480–1490.
- Dupuis, J., Langenberg, C., Prokopenko, I., Saxena, R., Soranzo, N., Jackson, A.U., Wheeler, E., Glazer, N.L., Bouatia-Naji, N., Gloyn, A.L., et al., (2010). New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nature* 42, 105–116.
- Fagherazzi, G., Gusto, G., Chapelon, F.C., Balkau, B., Bonnet, F. (2014). ABO and Rhesus blood groups and risk of type 2 diabetes: evidence from the large E3N cohort study. *Diabetologia* 58, 519–22.
- Frayling, T.M., Timpson, N.J., Weedon, M.N., Zeggini, E., Freathy, R.M., Lindgren, C.M., Perry, J.R.B., Elliott, K.S., Lango, H., Rayner, N.V., et al. (2007). A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science* 316, 889–894.
- Gerken, T., Girard, C.A., Tung, Y.L., Webby, C.J., Saudek, V., Hewitson, K.S., Yeo, G.S.H., McDonough, M.A., Cunliffe, S., McNeill, L.A., et al. (2007). The Obesity-Associated FTO Gene Encodes a 2-Oxoglutarate–Dependent Nucleic Acid Demethylase. *Science* 381, 1469–1472.
- Gloyn, A.L., Weedon, M.N., Owen, K.R., Turner, M.J., Knight, B.A., Hitman, G., Walker, M., Jonathan, C.L., Sampson, M., Halford, S., et al. (2003). Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 52, 568–572.
- Grarup, N., Sandholt, C.H., Hansen, T., Pedersen, O. (2014). Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia* 57, 1528–1541.
- Gudmundsson, J., Sulem, P., Steinhorsdottir, V., Bergthorsson, J.T., Thorleifsson, G., Manolescu, A., Rafnar, T., Gudbjartsson, D., Agnarsson, B.A., Baker, A. et al. (2007). Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nature Genetics* 39, 977–983.
- Hakonarson, H., Grant, S.F.A., Bradfield, J.P., Marchand, L., Kim, C.E., Glessner, J.T., Grabs, R., Casalunovo, T., Taback, S.P., Frackelton, E.C., et al. (2007). A genome-

- wide association study identifies KIAA0350 as a type 1 diabetes gene. *Nature* 448, 591–594.
- Hakonarson, H., Qu, H.Q., Bradfield, J.P., Marchand, L., Kim, C.E., Glessner, J.T., Grabs, R., Casalunovo, T., Taback, S.P., Frackelton, E.C., et al. (2008). A novel susceptibility locus for type 1 diabetes on Chr12q13 identified by a genome-wide association study. *Diabetes* 57, 1143–1146.
- Horová, E., Prázdny, M., Kaňková, K., Brismar, K., Gu, H.F. (2012). Genetic and Functional Analyses of MRAS and HNF1A Genes in Diabetes and Diabetic Nephropathy. *Folia Biologica* 58, 121–127.
- Hubáček, J.A., Neškudla, T., Klementová, M., Adámková, V., Pelikánová, T. (2013). Tagging rs10811661 Variant at CDKN2A/2B Locus Is Not Associated with Type 2 Diabetes Mellitus in Czech Population. *Folia Biologica* 59, 168–171.
- Chiu, K.C., Chu, A., Go, V.L.W., Saad, M.F. (2004). Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *American Journal of Clinical Nutrition* 79, 820–825.
- Iles, M.M. (2008). What Can Genome-Wide Association Studies Tell Us about the Genetics of Common Disease? *PLoS Genetics* 4, e33.
- Imamura, T., Takata, Y., Sasaoka, T., Takada, Y., Morioka, H., Haruta, T., Sawa, T., Iwanishi, M., Hu, Y.G., Suzu, Y., et al. (1994). Two Naturally Occurring Mutations in the Kinase Domain of Insulin Receptor Accelerate Degradation of the Insulin Receptor and Impair the Kinase Activity. *The Journal of Biological Chemistry* 269, 31019–31027.
- Ilonen, J., Reijonen, H., Herva, E., Sjöroos, M., Lövgren, T., Veijola, R., Knip, M., Åkerblom, H.K., The Childhood diabetes in Finland (DiMe) study group (1996). Rapid HLA-DQB1 Genotyping for Four Alleles in the Assessment of Risk for IDDM in the Finnish Population. *Diabetes care* 19, 795–800.
- Jäger, S., Jacobs, S., Kröger, J., Fritsche, A., Schienkiewitz, A., Rubin, D., Boeing, H., Schulze, M.B. (2014). Breast-feeding and maternal risk of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Diabetologia* 57, 1355–1365.
- Julier, C., Hyer, R.N., Davies, J., Merlin, F., Soularue, P., Briant, L., Cathelineau, G., Deschamps, I., Rotter, J.I., Froguel, P., et al., (1991). Insulin-IGF2 region on chromosome 11p encodes a gene implicated in HLA-DR4-dependent diabetes susceptibility. *Nature* 354, 155–159.

- Kaňková, K., Jansen, E.H.J.M., Márová, I., Stejskalová, A., Pácal, L., Mužík, J., Vácha, J. (2002). Relations among serum ferritin, C282Y and H63D mutations in the HFE gene and type 2 diabetes mellitus in the Czech population. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 110, 223–229.
- Kirk, J.K., Arcury, T.A., Ip, E., Bell, R.A., Saldana, S., Nguyen, H.T., Quandt, S.A. (2014). Diabetes symptoms and self-management behaviors in rural older adults. *Diabetes Research and Clinical Practice* 107, 54–60.
- Knol, M.J., Twisk, J.W.R., Beekman, A.T.F., Heine, R.J., Snoek, F.J., Pouwer, F. (2006). Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 49, 837–845.
- Kooner, J.S., Saleheen, D., Sim, X., Sehmi, J., Zhang, W., Frossard, P., Been, L.F., Chia, K.S., Dimas, A.S., Hassanali, N., et al. (2011). Genome-wide association study in individuals of South Asian ancestry identifies six new type 2 diabetes susceptibility loci. *Nature Genetics* 43, 984–989.
- Korinek, V., Barker, N., Morin, P.J., van Wichten, D., de Weger, R., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., Clevers, H. (1997). Constitutive Transcriptional Activation by a β -Catenin-Tcf Complex in APC^{-/-} Colon Carcinoma. *Science* 275, 1784–1787.
- Lamb, M.M., Miller, M., Seifert, J.A., Frederiksen, B., Kroehl, M., Rewers, M., Norris, J.M. (2015). The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatric Diabetes* 16, 31–38.
- Legry, V., Cotel, D., Ferrières, J., Arveiler, D., Andrieux, N., Bingham, A., Wagner, A., Ruidavets, J.B., Ducimetière, P., Amouyel, P., et al. (2009). *Metabolism Clinical and Experimental* 58, 971–975.
- Lindqvist, P.G., Olsson, H., Landin-Olsson, M. (2010). Are active sun exposure habits related to lowering risk of type 2 diabetes mellitus in women, a prospective cohort study? *Diabetes Research and Clinical Practice* 90, 109–114.
- Lowe, C.E., Cooper, J.D., Brusko, T., Walker, N.M., Smyth, D.J., Bailey, R., Bourget, K., Plagnol, V., Field, S., Atkinson, M., et al. (2007). Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nature genetics* 39, 1074–1082.
- Lund-Blix, N.A., Stene, L.C., Rasmussen, T., Torjesen, P.A., Andersen, L.F., Rønningen, K.S. (2015). Infant Feeding in Relation to Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in Genetically Susceptible Children: The MIDIA Study. *Diabetes Care* 38, 257–263.

- Lyssenko, V., Nagorny, C.L., Erdos, M.R., Wierup, N., Jonsson, A., Spegel, P., Bugliani, M., Saxena, R., Malin Fex, M., Pulizzi, N., et al. (2009). Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nature Genetics* 41, 82–88.
- Mathis, D., Vence, L., Benoist, Ch. (2001). β -Cell death during progression to diabetes. *Nature* 414, 792–798.
- Mbunwe, E., Van der Auwera, B.J., Weets, I., Van Crombrugge, P., Crenier, L., Coeckelberghs, M., Seret, N., Decochez, K., Vandemeulebroucke, E., Gillard, P., et al. (2013). In antibody-positive first-degree relatives of patients with type 1 diabetes, HLA-A*24 and HLA-B*18, but not HLA-B*39, are predictors of impending diabetes with distinct HLA-DQ interactions. *Diabetologia* 56, 1964–1970.
- Meissner, T., Marquard, J., Schober, E. (2010). Maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Der Diabetologe* 6, 219–230.
- Meyre, D., Bouatia-Naji, N., Tounian, A., Samson, C., Lecoeur, C., Vatin, V., Ghossaini, M., Wachter, C., Hercberg, S., Charpentier, G., et al. (2005). Variants of ENPP1 are associated with childhood and adult obesity and increase the risk of glucose intolerance and type 2 diabetes. *Nature Genetics* 37, 863–867.
- Mikk, M.L., Kiviniemi, M., Laine, A.P., Härkönen, T., Veijola, R., Simell, O., Knip, M., Ilonen, J., the Finnish Paediatric Diabetes Register (2014). The HLA-B*39 allele increases type 1 diabetes risk conferred by HLA-DRB1*04:04-DQB1*03:02 and HLA-DRB1*08-DQB1*04 class II haplotypes. *Human Immunology* 75, 65–70.
- Morcillo, S., Atencia, J.A., Martín, F., Ortega, A., Bilbao, J.R., Rubio-Martín, E., Rojo-Martínez, G., Esteva, I., Valdés, S., Oliveira, G., et al. (2012). Consumption of cows' milk is associated with lower risk of type 2 diabetes mellitus. A cross-sectional study. *International Dairy Journal* 26, 162–165.
- Nightingale, C.M., Rudnicka, A.R., Owen, Ch.G., Newton, S.L., Bales, J.L., Donin, A.S., McKay, C.M., Steer, P.J., Lawlor, D.A., Sattar, N., et al. (2014). Birthweight and risk markers for type 2 diabetes and cardiovascular disease in childhood: the Child Heart and Health Study in England (CHASE). *Diabetologia* doi:10.1007/s00125-014-3474-7.
- Nisticò, L., Buzzetti, R., Pritchard, L.E., Van der Auwera, B., Giovannini, C., Bosi, E., Larrad, M.T.M., Rios, M.S., Chow, C.C., Cockram, C.S., et al. (1996). The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. *Human Molecular Genetics* 5, 1075–1080.

- Norris, J.M., Barriga, K., Klingensmith, G., Hoffman, M., Eisenbarth, G.S., Erlich, H.A., Rewers, M. (2003). Timing of Initial Cereal Exposure in Infancy and Risk of Islet Autoimmunity. *JAMA* 290, 1713–1720.
- Oikarinen, S., Tauriainen, S., Hober, D., Lucas, B., Vazeou, A., Sioofy-Khojine, A., Bozas, E., Muir, P., Honkanen, H., Ilonen, J., et al. (2014). Virus Antibody Survey in Different European Populations Indicates Risk Association Between Coxsackievirus B1 and Type 1 Diabetes. *Diabetes* 63, 655–662.
- Owerbach, D., Nerup, J. (1982). Restriction Fragment Length Polymorphism of the Insulin Gene in Diabetes Mellitus. *Diabetes* 31, 275–277.
- Pan, X.R., Li, G.W., Hu, Y.H., Wang, J.X., Yang, W.Y., An, Z.X., Hu, Z.X., Lin, J., Xiao, J.Z., Cao, H.B., et al. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 20, 537–544.
- Pereira, M.A., Parker, E.D., Folsom, A.R. (2006). Coffee Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Internal Medicine* 166, 1311–1316.
- Pes, D.M., Delitala, A.P., Delitala, G., Errigo, A., Costantino, S., Fanciulli, G. (2014). *Diabetology & Metabolic Syndrome* 6, 128.
- Poritsanos, N.J., Lew, P.S., Mizuno, T.M. (2010). Relationship between blood glucose levels and hepatic Fto mRNA expression in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 400, 713–717.
- Prokunina-Olsson, L., Welch, C., Hansson, O., Adhikari, N., Scott, L.J., Usher, N., Tong, M., Sprau, A., Swift, A., Bonnycastle, L.L., et al. (2009). Tissue-specific alternative splicing of TCF7L2. *Human Molecular Genetics* 18, 3795–3804.
- Ravelli, A.C.J., van der Meulen, J.H.P., Michels, R.P.J., Osmond, C., Barker, D.J.P., Hales, C.N., Bleker, O.P. (1998). Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *The Lancet* 351, 173–177.
- Rung, J., Cauchi, S., Albrechtsen, A., Shen, L., Rocheleau, G., Cavalcanti-Proença, C., Bacot, F., Balkau, B., Belisle, A., Borch-Johnsen, K., et al. (2009). Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nature Genetics* 41, 1110–1115.
- Saltiel, A.R., Kahn, C.R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414, 799–806.
- Santos, J.L., Perez-Bravo, F., Carrasco, E., Calvillan, M., Albala, C. (2001). Association between HLA-DQB1 Alleles and Type 1 Diabetes in a Case-Parents Study Conducted in Santiago, Chile. *American Journal of Epidemiology* 153, 794–798.

- Saxena, R., Voight, B.F., Lyssenko, V., Burtt, N.P., de Bakker, P.I.W., Chen, H., Roix, J.J., Kathiresan, S., Hirschhorn, J.N., Daly, M.J., et al. (2007). Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 316, 1331–1336.
- Schultz, N.S., Broholm, C., Gillberg, L., Mortensen, B., Jørgensen, S.W., Schultz, H.S., Scheele, C., Wojtaszewski, J.F.P., Pedersen, B.K., Vaag, A. (2014). Impaired Leptin Gene Expression and Release in Cultured Preadipocytes Isolated From Individuals Born With Low Birth Weight. *Diabetes* 63, 111–121.
- Silander, K., Mohlke, K.L., Scott, L.J., Peck, E.C., Hollstein, P., Skol, A.D., Jackson, A.U., Deloukas, P.D., Hunt, S., Stavrides, G., et al. (2004). Genetic Variation Near the Hepatocyte Nuclear Factor-4 α Gene Predicts Susceptibility to Type 2 Diabetes. *Diabetes* 53, 1141–1149.
- Sladek, R., Rocheleau, G., Rung, J., Dina, C., Shen, L., Serre, D., Boutin, P., Vincent, D., Belisle, A., Hadjadj, S., Balkau, B., et al. (2007). A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 445, 881–885.
- Smyth, D.J., Cooper, J.D., Bailey, R., Field, S., Burren, O., Smink, L.J., Guja, C., Ionescu-Tirgoviste, C., Widmer, B., Dunfer, D.B., et al. (2006). A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nature Genetics* 38, 617–619.
- 't Hart, L.M., Stolk, R.P., Heine, R.J., Grobbee, D.E., van der Does, F.E.E., Maassen, J.A. (1996). Association of the Insulin-Receptor Variant Met-985 with Hyperglycemia and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in the Netherlands: A Population-Based Study. *American Journal of Human Genetics* 59, 1119–1125.
- Talmud, P.J., Cooper, J.A., Morris, R.W., Dudbridge, F., Shah, T., Engmann, J., Dale, C., White, J., McLachlan, S., Zabaneh, D., et al. (2014). Sixty-five common genetic variants and prediction of type 2 diabetes. *Diabetes* 63, doi: 10.2337/db14-1504.
- The MHC sequencing consortium (1999). Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *Nature* 401, 921–923.
- The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium (2014). Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature* 506, 97–101.
- Todd, J.A., Walker, N.M., Cooper, J.D., Smyth, D.J., Downes, K., Plagnol, V., Bailey, R., Nejentsev, S., Field, S.F., Payne, F., et al. (2007). Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nature Genetics* 39, 857–864.

- Tong, Y., Lin, Y., Zhang, Y., Yang, J., Zhang, Y., Liu, H., Zhang, B. (2009). Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: a large Human Genom Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BioMed Central Medical Genetics* 10, 15.
- Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J.G., Valle, T.T., Hämäläinen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., et al. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine* 344,1343–1350.
- Trachtenbarg, D.E. (2005). Diabetic Ketoacidosis. *American Family Physician* 71,1705–1714, 1721–172.
- Ueda, H., Howson, J.M.M., Esposito, L., Heward, J., Snook, H, Chamberlain, G., Rainbow, D.B., Hunter, K.M.D., Smith, A.N., Di Genova, G., et al. (2003). Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 423, 506–511.
- Vaag, A., Brøns, C., Gillberg, L., Hansen, N.S., Hjort, L., Arora, G.P., Thomas, N., Broholm, C., Ribel-Mansen, R., Grunnet, L.G. (2014). Genetic, nongenetic and epigenetic risk determinants in developmental programming of type 2 diabetes. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 93, 1099–1108.
- Vaessen, N., Heutink, P., Janssen, J.A., Witteman, J.C.M., Testers, L., Hofman, A., Lamberts, S.W.J., Oostra, B.A., Pols, H.A.P., van Duijn, C.M. (2001). A Polymorphism in the Gene for IGF-I. *Diabetes* 50, 637–642.
- Včelák, J., Vejražková, D., Vaňková, M., Lukášová, P., Bradnová, O., Hálková, T., Bešťák, J., Andělová, K., Kvasničková, H., Hoskocová, P., et al. (2012). T2D Risk Haplotypes of the TCF7L2 Gene in the Czech Population Sample: the Association With Free Fatty Acids Composition. *Physiological research* 61, 229–240.
- Virtanen, S.M., Takkinen, H.M., Nevalainen, J., Kronberg-Kippila, C., Salmenhaara, M., Uusitalo, L., Kenward, M.G., Erkkola, M., Veijola, R., Simell, O., Ilonen, J., Knip, M. (2011). Early introduction of root vegetables in infancy associated with advanced β -cell autoimmunity in young children with human leukocyte antigen-conferred susceptibility to Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 28, 965–971.
- Voight, B.F., Scott, L.J., Steinthorsdottir, V., Morris, A.P., Dina, C., Welch, R.P., Zeggini, E., Huth, C., Aulchenko, Y.S., Thorleifsson, G., et al. (2010). Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nature Genetics* 42, 579–589.

- Wellcome Trust Case Control Consortium (2007). Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447, 661–678.
- Whiting, D.R., Guariguata, L., Weil, C., Shaw, J. (2011). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 94, 311–321.
- Will, J.C., Galuska, D.A., Ford, E.S., Mokdad, A., Calle, E.E. (2001). Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *International Journal of Epidemiology* 30, 540–546.
- Yaggi, H.K., Araujo, A.B., McKinlay, J.B. (2006). Sleep Duration as a Risk Factor for the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 29, 657–661.
- Yasuda, K., Miyake, K., Horikawa, Y., Hara, K., Osawa, H., Furuta, H., Hirota, Y., Mori, H., Jonsson, A., Sato, Y., et al. (2008). Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics* 40, 1092–1097.
- Zeggini, E., Weedon, M.N., Lindgren, C.M., Frayling, T.M., Elliott, K.S., Lango, H., Timpson, N.J., Perry, J.R.B., Rayner, N.W., Freathy, R.M., et al. (2007). Replication of genomewide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 316, 1336–1341.

8.1. Internetové zdroje

ÚZIS ČR, <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/pece-nemocne-cukrovkou>, citováno 22.12.2014.

8.2. Monografie

Perušičová, J. (2012). *Diabetes mellitus v kostce*. Praha, Maxdorf.

Černá, M., Průhová, Š., Dušátková, P. (2013). *Genetika diabetes mellitus a jeho komplikací*. Praha, Tigis.