

Diabetes a prediktivní medicína – paralaxa současnosti

J. Rybka

Diabetologické centrum Interní kliniky IPVZ Praha a Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, přednosta doc. MUDr. Čestmír Číhalík, CSc.

Souhrn: Prediktivní genetika používá genetické testy k odhadu rizika u asymptomatických osob. Protože u multifaktoriálních onemocnění pracuje prediktivní genetická analýza se zjištěními, která dovolují širší výklad, má u jednoznačně podmíněných chorob (monogenních) s vysokou penetrací větší výpovědní hodnotu než u multifaktoriálních (polygenních) onemocnění s vysokou účastí faktorů prostředí. Na patogenezi většiny „civilizačních“ (multifaktoriálních) onemocnění včetně diabetu se neúčastní odděleně dědičnost a faktory prostředí, ale zásadní roli hrají interakce mezi nimi. Nová klasifikace diabetu vychází z implementace nejen nových etiopatogenetických, ale i genetických výzkumů. Diabetes mellitus 1. typu (DM1T) je polygenní multifaktoriální choroba, genetická složka přináší asi polovinu rizika a negenetická složka druhou polovinu. Studium autoimunitního charakteru DM1T ve spojení s genetickou analýzou přinese v budoucnu i nové poznatky v predikci DM1T. Zmíněny jsou nové poznatky molekulární genetiky týkající se některých specifických typů diabetu. Problematika dědičnosti u diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je ještě komplikovanější. Onemocnění má polygenní charakter a na fenotypu nemocného s DM2T se kromě významné účasti faktorů zevního prostředí uplatňují nejméně tři, ale možná desítky různých genetických variací. V současnosti se za nejvíce slibné jeví výsledky analýz na úrovni celého genomu. V současné době je reálným východiskem predikce a prevence DM2T současné pojetí prediabetu. Multifaktoriální, multimarkerový přístup, který vychází z pochopení nových patofyziologických faktorů DM2T, se snaží vytvořit „mapu“ fyziologie prediabetu, a pokud se k těmto testům přiřadí sofistikované metody genetické předpovědi DM2T, postoupili bychom výrazně v metodice predikce diabetu. Zatím je však prediktivní genetika limitována interpretací genetické predispozice a individualizací míry rizika. Při interpretaci je nesporně nutná spolupráce s klinikem a výsledky genetických analýz nelze zatím nekriticky přeceňovat. Prediktivní medicína však nesporně naplňuje preventivní zaměření současné medicíny a genetická analýza je perspektivní diagnostickou metodou.

Klíčová slova: prediktivní medicína – prediktivní genetická analýza – diabetes mellitus 1. typu – diabetes mellitus 2. typu – predikce a prevence DM2T – prediabetes – predikce diabetu

Diabetes and predictive medicine – parallax of the present time

Summary: Predictive genetics uses genetic testing to estimate the risk in asymptomatic persons. Since in the case of multifactorial diseases predictive genetic analysis deals with findings which allow wider interpretation, it has a higher predictive value in expressly qualified diseases (monogenous) with high penetration compared to multifactorial (polygenous) diseases with high participation of environmental factors. In most “civilisation” (multifactorial) diseases including diabetes, heredity and environmental factors do not play two separate, independent roles. Instead, their interactions play a principal role. The new classification of diabetes is based on the implementation of not only ethiopathogenetic, but also genetic research. Diabetes mellitus type 1 (DM1T) is a polygenous multifactorial disease with the genetic component carrying about one half of the risk, the non-genetic one the other half. The study of the autoimmune nature of DM1T in connection with genetic analysis is going to bring about new insights in DM1T prediction. The author presents new pieces of knowledge on molecular genetics concerning certain specific types of diabetes. Issues relating to heredity in diabetes mellitus type 2 (DM2T) are even more complex. The disease has a polygenous nature, and the phenotype of a patient with DM2T, in addition to environmental factors, involves at least three, perhaps even tens of different genetic variations. At present, results at the genom-wide level appear to be most promising. The current concept of prediabetes is a realistic foundation for our prediction and prevention of DM2T. A multifactorial, multimarker approach based on our understanding of new pathophysiological factors of DM2T, tries to outline a “map” of prediabetes physiology, and if these tests are combined with sophisticated methods of genetic forecasting of DM2T, this may represent a significant step in our methodology of diabetes prediction. So far however, predictive genetics is limited by the interpretation of genetic predisposition and individualisation of the level of risk. There is no doubt that interpretation calls for co-operation with clinicians, while results of genetic analyses should presently be not uncritically overestimated. Predictive medicine, however, unquestionably fulfills the preventive focus of modern medicine, and genetic analysis is a perspective diagnostic method.

Key words: predictive medicine – predictive genetic analysis – diabetes mellitus type 1 – diabetes mellitus type 2 – DM2T prediction and prevention – prediabetes – diabetes prediction

Výskyt diabetu ve světě stoupá a další vzestup je predikován. Genetické vlohы zřejmě vytvářejí základní podmínku pro vznik diabetu 1. i 2. typu. Vlivy prostředí pak na tuto podmínku navazují a jsou velmi významné u obou typů diabetu a významně ovlivnitelné

zejména u diabetu 2. typu [1–8]. Míra genetické determinace fenotypu je variabilní, z kvantitativního hlediska se liší intenzitou, s jakou ovládá jednotlivé znaky, ať fyziologické, či patologické. Východiskem pro diagnostiku jsou stále častěji nálezy laboratorních

vyšetření, která by měla mít z klinického hlediska dostatečnou výpovědní (klinickou validitu) a určitou hodnotu (klinickou užitečnost) [8–10].

Genetické poradenství užívá genetických zákonitostí k řešení výskytu dědičných chorob. Maurice Wilkins, Francis

Crick a James Dewey Watson – nositelé Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu z roku 1962, kterým se podařilo proniknout do molekulárních mechanismů zákonitostí dědičnosti, položili tak základ ke genomice, která se zabývá studiem genomu – tedy genetické informace zakódované v DNA. Genomika má za úkol porozumět vlastnostem studovaného genomu vcelku. Zabývá se i studiem komplexních onemocnění, u nichž se předpokládá účast většího počtu genů a faktorů životního prostředí.

Znalost genomu může vést nejen k původu nemoci, ale umožní i screening této nemoci. K vysvětlení nemoci přispívá znalost molekulárních příčin společně s dalšími etiopatogenetickými faktory, mezi něž patří závěry epidemiologických studií, rizikových faktorů onemocnění [11,12].

Principy prediktivní medicíny definoval již v roce 1977 Jean Dausset, nositel Nobelovy ceny z roku 1980 za objev geneticky podmíněných struktur buněčného povrchu, které řídí imunologické reakce. Prediktivní genetika používá genetické testy k odhadu rizika u asymptomatických osob. Jean Dausset: „Dnes je hlavním cílem medicíny nemocem především předcházet. Abychom však mohli něčemu předcházet, je potřeba umět předvídat. Proto se zrodila prediktivní medicína.“

Protože u multifaktoriálních onemocnění pracuje prediktivní medicína, a tedy i prediktivní genetická analýza s méně určitými zjištěními, která dovolují širší výklad a jsou více ovlivněna zevními faktory proti geneticky jednoznačně podmíněným chorobám, nemůže být již z definice vlivu genetické dispozice dominantní, ale musí být vždy posuzován s dalšími etiopatogenetickými faktory [13–15]. Prediktivní medicína i prediktivní genetická analýza mají větší výpovědní hodnotu u geneticky jednoznačně podmíněných chorob (monogenních) s vysokou penetrací než u multifaktoriálních (polygenních) onemocnění s vysokou účastí faktorů prostředí [13,16,17]. Pro medicínu je znalost genetické determinace

zásadní a jsou hledány různé způsoby jejího hodnocení, tzn. kvantifikace míry determinace. Nejedná se jen o analytickou validaci, ale také o kvantifikaci míry použitelné pro klinickou praxi, abychom mohli s určitou pravděpodobností odhadnout riziko přenosu postižení do další generace [30].

I v případě vnějších vlivů se již přistoupilo k jejich hodnocení, jenže to je ještě mnohem obtížnější než hledání odpovědných genů. Je to dáno tím, že vnější vlivy působí nejen na náš fenotyp, ale i na náš genotyp – nejen zprostředkovaně, ale i přímo. Navíc může být jejich působení kladné i záporné – některé vlivy nás chrání, jiné podporují vznik nemoci či urychlují její průběh [8,10,18,19].

Kromě toho je třeba chápat vzájemné působení jednotlivých faktorů dynamicky, tj. v časové proměnlivosti a samozřejmě nezapomínat na tzv. „kulturní“ dědičnost – přenášení určitých typů chování z generace na generaci [19–21].

Od počátku moderní genetiky byly vyslovovány hypotézy, že na patogenезi většiny tzv. „civilizačních onemocnění“ (multifaktoriálních onemocnění) včetně diabetu se neúčastní odděleně dědičnost a faktory prostředí, ale že zásadní roli hrají interakce mezi nimi [22]. Vztah prostředí a genetického vlivu vedl E. A. Garroda již v roce 1902 k hypotéze, že dieta může „maskovat“ vrozené poruchy metabolismu. Zavádí pojem „chemické individuality“ a předbílá o více než 50 let vznik farmakogenetiky. Dnes farmakogenetika přispívá k porozumění interakcím a optimalizaci terapie a v budoucnosti pravděpodobně umožní rovněž přechod od globálně aplikovaných léků při určitých onemocněních k lékům „pro konkrétního pacienta“ v rámci individualizované medicíny.

Klinická manifestace diabetes mellitus je výsledkem vztahu genotypu a fenotypu. Genetické vlivy určují hranice, ve kterých k rozvoji onemocnění dochází. Zevní prostředí – rizikové faktory zevního prostředí ovlivňují konkrétní ri-

ziko každého jedince. Příčinou současného prudkého nárůstu diabetu (resp. MetS i AS) i dalších „civilizačních onemocnění“ evidentně není markantní změna genetického fondu lidstva, ale jedná se o důsledek změn zevního prostředí – životního stylu [23–28].

Diabetes mellitus představuje početnou genotypicky a fenotypicky velmi heterogenní skupinu onemocnění s různými etiopatogenetickými příčinami. Nová klasifikace vychází z implementace nejen nových etiopatogenetických, ale i genetických výzkumů [14,29,30]. Genetika v této klasifikaci hraje významnou úlohu a je zdůrazňována prakticky při všech typech diabetu. Lze předpokládat, že postupně, jak budou narůstat naše poznatky o genetice jednotlivých typů diabetu, bude možno vyčlenit další specifické jednotky [31,32].

Z genetického hlediska můžeme rozdělit diabetes mellitus do dvou skupin:

- kde je příčinou defekt jednoho definovaného genu – monogenní formy (jako např. MODY)
- nebo se na dědičné predispozici podílí více genů za účasti dalších environmentálních faktorů – polygenní formy, např. DM1T (typ 1A) a DM2T [33].

Diabetes mellitus 1. typu je polygenní multifaktoriální choroba. Genetická složka přináší asi polovinu rizika a negenetická složka druhou polovinu. Z genetické složky rizika je přibližně polovina determinována polymorfizmy v genech hlavního histokompatibilního systému (HLA – Human Leukocyte Antigens; MHC – Major Histocompatibility Complex), zatímco zbytek je rozložen mezi mnoho non MHC genů, které z velké části nejsou zatím identifikovány. DM1T je onemocnění polygenního charakteru, ale predispozice je spíše permissivní než kauzální [34–37].

Poměr genetické predispozice DM1T a environmentálních faktorů se liší mezi jednotlivými etniky a geografickými oblastmi. Např. ve Finsku, kde je incidence DM1T nejvyšší na světě, se podíl genetické predispozice odhaduje

na 70–75%, zatímco genetická predispozice u Japonců je nízká [38,39] (tab. 1).

Parametrem, který se používá pro popis výskytu DM1T v dětství, je především incidence. Přestože se dětská populace v ČR ztenčuje, je signifikantní nárůst incidence DM1T, která se vyšplhala v roce 2003 na 18,3/100 tisíc dětí. Nových případů bylo v témže roce 288. U nás bylo v roce 2003 evidováno 1 576 dětských pacientů s DM1T. U dospělých diabetiků se manifestuje asi polovina případů DM1T a v loňském roce bylo evidováno 52 tisíc pacientů s DM1T, tj. 7% diabetiků. Udává se, že v populaci se vyskytuje DM1T asi v 0,3–1% a riziko onemocnění u dětí a sourozenců diabetika je 10–15krát vyšší. Na druhé straně však až 90% pacientů s DM1T nemá příbuzného s tímto onemocněním [34].

Diabetes melitus 1. typu je komplexní onemocnění, kterému předchází autoimunitní děje k inzulin produkujícím B-buňkám. Autoprotilátky k dekarboxyláze kyseliny glutamové (GAD), tyrozinfosfatáze podobné bílkovině (IA2), inzulinu (IAA) nebo buňkám pankreatu (ICA) se nachází u většiny pacientů s DM1T, a tak se přirozeně obrátila pozornost i na studium autoprotilátek, které by umožnily predikci a prevenci DM1T [40] (tab. 2).

Studium autoimunitního charakteru DM1T přinese jistě v budoucnu další pokroky ve využití autoprotilátek, zvláště ve spojení s genetickou analýzou (analýzou genomu) v predikci a potenciální prevenci onemocnění DM1T [40–42].

Míra rizika DM1T je determinovaná polygenně, ale HLA genový komplex, tj. hlavní histokompatibilní systém člověka, hraje hlavní roli – s podílem přibližně 50% [93]. Svědčí pro to i studie rizika diabetu u HLA identických, HLA haploidických a neidentických sourozenců diabetického dítěte (12,9 : 4,7 : 1,8%) [23]. Oblast kódující HLA molekuly se nachází na krátkém raménku 6. chromozomu (6p21.3). První údaje o odhalení primárního etiologického faktoru – asociaci některých an-

Tab. 1. Riziko vzniku DM1T podle příbuzenského vztahu [33]

Příbuzenský vztah	Riziko probanda
Běžná populace	0,4–0,5%
Sourozenec	
HLA – monozygotní dvojče pacienta s DM1T (průměr)	20–50%
– Pokud se u jednoho z dvojčat rozvine onemocnění před 5. rokem života, je riziko i pro druhé dvojče.	50%
– Pokud se u jednoho z dvojčat rozvine onemocnění po 25. roce života, je riziko pro druhé dvojče.	< 10%
HLA – identický sourozenec pacienta s DM1T	12–24%
HLA – haploidický sourozenec pacienta s DM1T	4–7%
HLA – neidentický sourozenec	1–2%
Děti	
DM1T má otec	4–6%
– matka ve věku < 25 let	4%
– matka ve věku > 25 let	1%
DM2T mají oba rodiče	25–30%
pokud rodič trpí PAS	50%

Tab. 2. Použití autoprotilátek při stanovení pětiletého rizika vzniku DM1T u prvostupňových příbuzných ve věku 0,1–17,3 roků pacientů s DM1T podle University of Floridy Study [41], převzato z [40].

Autoprotilátky	Pětileté riziko v (%)
ICA negativní (samotné)	3,2
ICA pozitivní (samotné)	5,3
IAA pozitivní (samotné)	9,1
autoprotilátky (ICA, IAA, GAD, IA2) libovolné dvě	28,2
ICA pozitivní + jedna další autoprotilátka (IAA, GAD, IA2)	50,3
IAA pozitivní + jedna další autoprotilátka (IAA, GAD, IA2)	55,7
autoprotilátky (ICA, IAA, GAD, IA2) libovolné tři nebo všechny čtyři	66,2

tigenů HLA s „juvenilním“ diabetem – byly zpochybněny. Dnes se má za to, že riziko diabetu je primárně určeno genotypem HLA-DQB1–DQA1 s přispěním subtypů DRB1*04, pokud je alela DRBQ1*04 přítomna [29,39]. Protektivita je pod dominantním vlivem DQB1*0602. U nás jsou s DM1T asociovány DQB1*0602, DQB1*0301, DQB1*0603, DQB1*0503, DQA1*01 a DQA1*02 [35].

HLA, neboli gen IDDM-1 (Insulin-Dependent-Diabetes-Mellitus-1), dokáže vysvětlit asi 50% nahromadění případů diabetu v rodinách [43]. Navzdory studiím velkého množství kandidátních genů se kromě inzulinového genu u žádného jiného neprokázala jasná souvislost konkrétního polymorfismu v etiologii DM1T. Obdobně je tomu i u ostatních multifaktoriálních

polygenních onemocnění. Nelze prokázat, že by existoval jeden gen, který by byl za onemocnění zodpovědný. Neexistuje jediný příslušný etiologický gen, který by byl pro vznik onemocnění nezbytný a postačující. Ani v přítomnosti nejrizikovějších alel nemusí vzniknout diabetes a ani neexistuje protektivní varianta, která by bezpečně pacienty ochránila před vznikem DM1T. Pokrok lze očekávat jen cestou skenování genomu – hledání vazby pomocí souborů párů diabetických sourozenců [44–47].

Je nutno se zmínit o inzulinovém genu, který je druhým genem, pro nějž byla identifikována asociace s DM1T, ale existuje i protektivní varianta, která snižuje významně riziko DM1T. Vycházíme-li ze známého rizika DM1T v české dětské populaci (asi 1/1 000

Tab. 3. MODY (v ČR asi 120 rodin – 330 pacientů).

MODY 1 – HNF-4 α (20q12-q13.1)
MODY 2 – glukokináza (7p13)
MODY 3 – HNF-1 α (12q24.1)
MODY 4 – IPF1 (13q12.1)
MODY 5 – HNF-1 β (17cen-q21.3) <i>Porucha struktury nebo funkce dalších orgánů</i>
MODY 6 – NeuroD-1 (2q32)
MODY 7 – KLF11 (2p25)
MODY 8 – CEL (9q34.3)
MODY 9 – PAX4 (7q32)
MODY X – autozomálně dominantní porucha dědičnosti – genová porucha neidentifikována
Novorozenecký diabetes – mutace genů kódující podjednotky draslíkového kanálu B-buňky

do 15 let věku) a počítáme-li prediktivní hodnotu z nejrizikovějšího definovaného genotypu pro DM1T u nás spolu s absencí protektivní alely inzulinového genu, nese tento genotyp 0,34% zdravé populace a 23% pacientů, kteří dostali DM1T v dětském věku. Vybereme-li pak z obecné populace ty děti, které nesou nejrizikovější možnou kombinaci genů, do 15 let se diabetes manifestuje jen asi u 6% z nich. Zbylých 94% dětí s tímto genotypem diabetem neonemocní. Zřejmě není možné použít takové genetické vyšetřování pro solidně míněnou predikci rizika DM1T u dětí v obecné populaci [34]. I v patogenezi DM1T hrají významnou roli negenetické faktory, pro což svědčí poměrně rychlý vzestup incidence choroby. Důvodem je změna proporce genetického a negenetického rizika v čase.

Moderní klasifikace diabetes mellitus [30] se opírá o současné poznatky patogeneze diabetu, zvláště o poznatky molekulární genetiky, a mezi ostatní specifické typy diabetes mellitus řadí:

- genetické poruchy B-buněk
- genetické poruchy účinku inzulinu
- jiné geneticky podmíněné syndromy občas spojené s diabetem

Monogenně podmíněné formy diabetes mellitus jsou způsobeny defektem jediného genu a tyto geny se nacházejí na autozomech somatických chromozomů [48].

Patří sem řada vzácných forem autoimunitního diabetu, uvádím jen dvě z těch častěji se vyskytujících:

- APECED (autoimunitní polyendokrinopatie, kandidóza, ektodermální dystrofie), dříve nazývaný také APS-1 (autoimunitní polyglandulární syndrom 1. typu) nebo Blizzardův či Whitakerův syndrom. Jde o vzácné autozomálně recesivní onemocnění (pro manifestaci poruchy je potřebná mutace obou alel). Jde o vzácný syndrom s incidencí přibližně 1/100 000 [13,49].
- IPEX syndrom (imunodysregulace, polyendokrinopatie, enteropatie). Typická je vazba na X chromozom, a proto postihuje pouze chlapce [50]. Klinicky se projevuje již u novorozenců a malých kojenců.

Těchto vzácných forem je více a jsou podrobně popsány [18].

V 70. letech 20. století Fajans, Tattersall a Lestrade zjistili několik rodin s autozomálně dominantním typem dědičnosti noninzulindependentního diabetu, pro kterou Tattersall a Fajans zvolili v roce 1975 název MODY. První „MODY gen“ byl odhalen v roce 1991 a pojem MODY byl postupně rozšířen na pojem monogenní diabetes. Postupně byla stanovena sekvence lidského genomu, který má asi 21 tisíc genů, a z toho asi 300 genů se podílí na riziku vzniku diabetu či jeho komplikací. Jen 19 genů z toho je schopno způsobit diabetes samo

o sobě. Podle kvalifikovaných odhadů postihuje monogenní diabetes až 3% všech diabetických pacientů (tj. v ČR asi 30 000 nemocných). V současnosti byl monogenní diabetes zatím prokázán u 313 osob [13,34,51,52]. Monogenní diabetes lze úspěšně léčit, pokud známe jeho typ. Je však třeba, aby jednotlivé typy monogenního diabetu byly diagnostikovány na molekulárně genetické úrovni.

Mezi nejvýznamnější a častější formy monogenního diabetu patří vrozené defekty funkce B-buněk (MODY diabetes – Maturity Onset Diabetes of the Young) a některé formy novorozeneckého diabetu. Monogenně podmíněné vrozené defekty funkce B-buněk zahrnují velmi častý defekt glukokinázy, vzácné defekty podjednotek kaliového kanálu Kir6.2 a SUR1 spojené s časem (permanentní novorozenecký diabetes PNDM – více než 50% případů) a poměrně časté defekty některé ze složek transkripční regulační sítě B-buněk („diabetes transkripčních faktorů“) [53–55] (tab. 3).

Pozornost kliniků si zaslouží zvláště glukokinázový diabetes – způsobený poruchou glukokinázy (GCK). GCK je primárním senzorem B-buňky pro glukózu, která vstupuje do B-buňky transportérem GLUT-2 v závislosti na koncentračním gradientu [13,52]. Neporušené B-buňky rozpoznávají jako normální glykémii mezi 3,5 a 5,5 mmol/l, při glukosidázovém diabetu však až při glykémii vyšší, mezi 5,0 a 8,0 mmol/l, čili dochází k pozdějšímu vyplavování inzulinu do krve při glykémii o 2,0–3,0 mmol/l vyšší než u zdravých osob. Porucha se během života nemění, obvykle je diagnostikována při prvním vyšetření glykémie v životě. U žen může být hyperglykémie zjištěna v těhotenství (MODY2 diabetes je zodpovědný přibližně za 3% gestačního diabetu) [56]. Jde o autozomálně dominantní poruchu glukózové homeostázy, která s největší pravděpodobností nezatěžuje svého nositele rizikem vzniku diabetických komplikací a podle současných znalostí není třeba

tuto chorobu až na vzácné výjimky léčit. Pokud mutace postihuje obě alely glukokinázového genu, je pak nutné trvale léčit inzulínem [13,55,57].

Podstatně závažnější je situace u „diabetes transkripčních faktorů“, kterým je postiženo v ČR asi 5 000 pacientů [54]. Jde o MODY 1, 3, 4, 5, 6, z nichž nejčastější je MODY3 – HNF1A-diabetes [51]. Při tomto typu diabetu jde o poruchu transkripční regulační sítě, která je nezbytná pro expresi inzulínového genu a dalších, které jsou klíčové pro metabolismus a funkci B-buněk. Genová porucha transkripčních faktorů vede již v embryonálním životě k narušení funkce B-buněk, ale začíná selhávat až v pozdním dětství nebo v dospělosti. Projev se perzistentní hyperglykemií bez ketoacidózy. Vzhledem k vysokému riziku pozdních komplikací je nutno zahájit ihned optimální léčbu a u části pacientů lze dosáhnout metabolické kontroly i terapií sulfonylureovými preparáty [58].

Výšetřování monogenního diabetu se provádí v laboratoři molekulární genetiky Pediatrické kliniky UK – 2. LF a FN v Motole v Centru pro diagnostiku monogenního diabetu.

Problematika dědičnosti u diabetu 2. typu je však ještě komplikovanější. V etiopatogenezi se např. uplatňují defekty na nejrůznějších úrovních a na všech těchto úrovních se na vzniku DM2T může podílet genetická predispozice. Onemocnění má polygenní charakter a na fenotypu nemocného s DM2T se uplatňují nejméně tři, ale možná desítky různých genetických variací. Predispozice se obvykle projevuje za určitých okolností, při kterých hraje důležitou roli interakce s vnějším prostředím. Situace je navíc komplikovaná tím, že DM2T je součástí komplexního metabolického syndromu – společně s dyslipidemií, arteriální hypertenzí, centrální obezitou a dalšími rizikovými faktory. Familiární nahromadění je výraznější než v případě DM1T [2,4,59].

Prohledáváním celého genomu byly nalezeny silné vazby mezi určitými oblastmi chromozomů DM/MetS. Pozor-

Tab. 4. Riziko DM2T podle příbuzenského vztahu probanda [33].

Příbuzenský vztah	Riziko probanda
běžná populace	10–15 %
jednovaječné (monozygotní) dvojče pacienta s DM2T	70–80 %
heterozygotní dvojče pacienta s DM2T	40 %
sourozenci pacienta s DM2T	25–40 %
DM2T má jeden z rodičů	25–33 %
DM2T mají oba rodiče	50 %

nost je zaměřena převážně na chromozomy 1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 12, 14, 15, 19 a 24. Problémem zůstává identifikace genů a jejich etiologické varianty [60–64].

Podezřelé geny DM/MetS zahrnují několik skupin genů:

- geny ovlivňující inzulínovou senzitivitu [65,66]
- geny ovlivňující metabolismus lipidů [67]
- geny regulující metabolismus volných mastných kyselin [68]
- geny vedoucí k monogenní obezitě [69]
- geny související se zánětem [70]
- nukleární receptory, které reagují na mnoho podnětů
- PPAR γ řídí mnoho různých genů účastnících se na metabolismu lipidů a glukózy [69]

Mezníkem ve výzkumu predispozičních genů byla hypotéza vyslovená Neelem v roce 1962 – teorie spořivého, „thrifty“ genu. V současnosti se výzkum predispozičních genů zaměřuje jednak na variace konkrétních genů účastnících se na metabolických dějích v organismu: patří mezi ně např. geny pro peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) lokalizovaný na chromozomu 3p25, β -3 adrenergní receptor (ADRB3) lokalizovaný na 8p12–11.2, protein 2, který se váže na mastné kyseliny (FABP2), lokalizovaný na 4q28–31, plazmatický glykoprotein (PC-1) lokalizovaný na 6q22–23, substrát 1 inzulínového receptoru (IRS1) na chromozomu 2q36, regulační jednotku protein fosfatázy 1 (PPP1R3A) na chromozomu 7q31.1–q31.2, ATP dependentní K⁺-kanál B-buněk (KCNJ11)

na chromozomu 11p15.1, PPAR γ -koaktivátor-1 (PGC-1) na chromozomu 4p15.1, adiponektin (APM1) na chromozomu 3q27, tumor necrosis factor α , rezistin, hormon senzitivní lipáza, glykogensyntáza aj. [33,71,72] (tab. 4).

Genomové skenování – „genome-wide scanning“ – se jeví i v budoucnu ve výzkumu genomu jako nejslibnější. Genomové skenování ukázalo, že susceptibilní lokusy se mohou nacházet na více chromozomech. Byl tak např. objeven lokus, který svědčí pro asociaci DM2T s jednoduchým nukleotidovým polymorfismem v oblasti genu pro kalpain 10 (CAPN-10), a to u dvojčat Američanů mexického původu. Pomocí GWA (genome-wide association) analýzy na úrovni celého genomu byly v poslední době objeveny genové variace, např. pro transport zinku v B-buňce (SLC30A8), pro regulaci růstu a regeneraci B-buňky (CDKN2A/B a CDKAL1) a jiné, např. FTO genové variace, která ovlivňuje u postiženého jedince riziko obezity a diabetu 2. typu [45].

V současnosti je za jednu z nejdůležitějších genových determinant rizika DM2T považován polymorfismus TCL7L2 (transcription factor-7-like 2), který zvyšuje riziko DM2T o 30–50 %, tj. více než dvojnásobek proti doposud známým predispozičním genům [73,74]. Variace genu pro inzulín se obvykle sdužují s DM1T a údaje o asociaci s DM2T jsou méně přesvědčivé [33]. Není však jasné, jakým způsobem tyto geny ovlivňují změnu fenotypu daného jedince a jejich podíl rizika na vzniku diabetu 2. typu. Zatím ani nelze použít všech těchto poznatků

Tab. 5. Prediabetes a diabetes – hraniční kritéria glykemií.

	2 hod po 75 g glukózy	glykemie nalačno (mmol/l)
NGT	< 7,8	< 5,6
prediabetes	7,8–11,0 (PGT)	5,6–6,9 (HGL)
diabetes	≥ 11,1	≥ 7,0

NGT – normální glukózová tolerance, PGT – porušená glukózová tolerance, HGL – hraniční glykemie nalačno

v praxi a nakonec se odhaduje, že jenom asi ne ve více než 10 % tyto genové variace způsobí DM2T.

Avšak ani jedna z genových variant nevysvětluje dědičnost DM2T samostatně, ale jednotlivé genové varianty působí v interakci s dalšími a na fenotypovém projevu se účastní několik genových variant.

V tomto smyslu odezněla řada studií prezentovaných na kongresech EASD, ADA i IDF, které byly věnovány vybraným aspektům genetiky diabetu 2. typu. Jednou z nejpodnětnějších sdělení byla přednáška Paula Frankse [75,76], který hovořil o genetických aspektech predikce rizika diabetu a zvláště se věnoval „kontextově dependentním genetickým účinkům“. Vymezil rozdíl mezi genetickým a familiárním rizikem, přičemž to první představuje riziko choroby připisovatelné tomu, že daný jedinec je nositelem jedné nebo dvou kopií specifické rizikové alely. K těm patří polymorfizmy KCNJ11 (ovládající b-buněčný ATP-senzitivní K⁺ kanál) [77], PPAR γ [75] a TFC7L2 [76]. Poznámel dále, že metody kandidátních genů jsou méně účinné při zjišťování genových asociací než metody

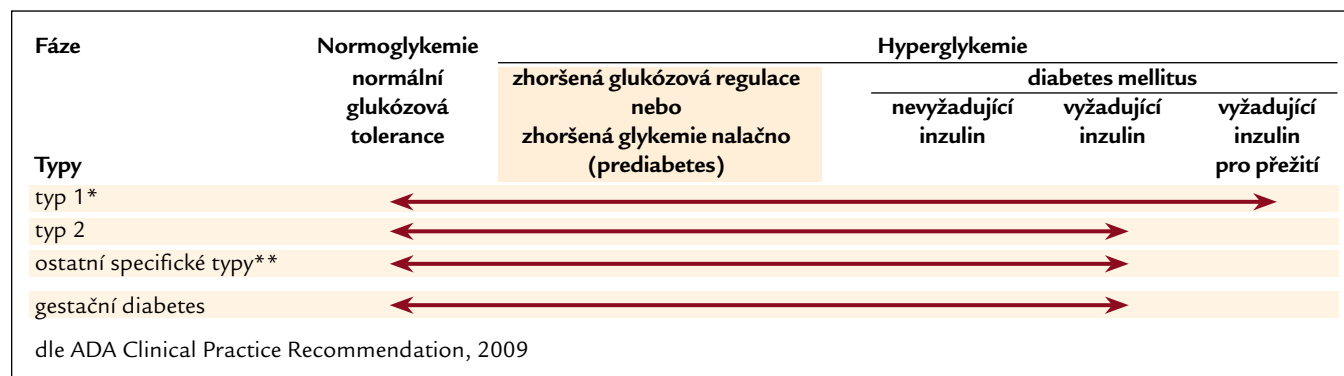
genomového skenování. Upozornil na alternativní použití kontextově dependentních genetických markerů rizika na úrovni environmentální expozice: použití genetických informací v kontextu specifických environmentálních faktorů. V DPP bylo genotypováno 3 548 účastníků. Metformin a intenzivní životní styl snížily riziko o 32, resp. 58 %, přičemž 90 % snížení diabetu bylo u těch, kteří doporučení ohledně životního stylu nejvíce respektovali. Gen transcription factor 7-like 2 gene (TCF7L2) je nejsilnější samostatný genetický rizikový faktor diabetu 2. typu [74]. V DPP TCF7L2 genotyp predikoval progresi k diabetu v kontrolní skupině, přičemž u osob s TT genotypem na rs7903146 bylo riziko poklesu sekrece inzulínu nejvyšší, kdežto ve skupině intervence do životního stylu nebylo u variantního genotypu žádné zvýšené riziko, což lze považovat za příklad kontextově specifického rizika.

Při posuzování genomové analýzy je nutno zvažovat analytickou a klinickou validitu, schopnost takového testování detekovat a predikovat choroby a klinický užitek ve srovnání se stávajícími metodami screeningu [78]. Ta-

kové informace mají jak potenciál prospěšnosti, tak nepříznivých důsledků, avšak Franks předpověděl, že nakonec umožní genetický screening naše pochopení rizika nejen diabetu, ale i řady dalších klinických stavů.

V přítomné době lze říci, že již reálným a stěžejním východiskem prevence a predikce diabetu 2. typu je současné pojetí prediabetu, který byl přijat Americkou diabetologickou asociací. Koncepte prediabetu byla diskutována již od 50. let minulého století. Staronový pojem prediabetes mellitus (PDM) začal být opět užíván pro vymezení diabetu a prediabetu (tab. 5).

Podle těchto kritérií se udává v Evropě asi 11–12 % dospělé populace s prediabetem a v Asii až asi 15 %. Závěry velkých studií, např. studie UKPDS i desetileté postintervenční studie UKPDS [79,80] nasvědčují tomu, že patofyziologické procesy vedoucí k hyperglykémii probíhají dlouho před stanovením diagnózy diabetu 2. typu. Tomuto dlouhému období zvýšené (i přechodné) hyperglykemie, jež předchází klinicky manifestnímu diabetu, byl přisouzen termín prediabetes. Formulaci oficiálních směrnic ADA, IDF i dalších organizací, ve kterých jsou publikovány metody predikce, screeningu, diagnózy, monitoringu, resp. terapie prediabetu, si vynutila stoupající prevalence diabetu a jeho komplikací i doklady ve prospěch prevence diabetu. Prediabetes je nově definován v rámci onemocnění diabetu a jak prediabetes, tak diabetes jsou ve stejném spektru onemocnění. Stadia diabetu uvádí obr. 1.



Obr. 1. Stadia diabetu.

Rozdílná pojetí definice prediabetu vyplývají ze skutečnosti, že riziko diabetu je stav lineární bez ambiciózního prahu. Prediabetes a diabetes představují arbitrární vydělení těchto jednotlivých stadií v rámci onemocnění diabetem a slouží mimo jiné k identifikaci těch jedinců, kteří jsou ohroženi jak rizikem vzniku diabetu, tak i kardiovaskulárních onemocnění. Oba stavy, jak prediabetes, tak i diabetes, splňují stanovená kritéria pro stavy, při nichž je včasná detekce na místě [81].

Již před lety byl navržen fázovitý postup detekce diabetu. Jedna z možností byla začít dotazníkem [82–84] doplněným měřením obvodu pasu a pak následně určení glykemie nalačno a potom oGTT. Další potenciální screeningové testy byly vyšetření dvouhodinové postprandiální glukózy nebo HbA_{1c} . Americká diabetologická asociace na základě zprávy komise expertů zaujala následující stanovisko, které jasně vymezuje diagnózu prediabetu: hyperglykemie nikoli dostatečná pro splnění kritérií pro diabetes je kategorizována buďto jako zhoršení glykemie nalačno (IFG), nebo zhoršená glukózová tolerance (IGT), a to v závislosti na tom, zda je identifikována prostřednictvím FPG nebo oGTT:

- IFG = FPG 100 mg/dl (5,6 mmol/l) – 125 mg/dl (6,9 mmol/l)
- IGT = 2hodinová plazmatická glukóza 140 mg/dl (7,8 mmol/l) – 199 mg/dl (11,0 mmol/l)

IFG a IGT byly oficiálně označeny jako „prediabetes“. Obě kategorie prediabetu jsou rizikovými faktory budoucího diabetu a kardiovaskulárního onemocnění (CVD) [85].

Průměrné roční riziko vzniku diabetu v běžné populaci je přibližně 0,7% [86], zatímco riziko u osob s hraniční glykemií nalačno nebo s porušenou glukózovou tolerancí je asi 5–10% ročně, a samozřejmě vyšší, pokud jde o obě poruchy, tzn. prediabetes [87]. Dá se předpokládat, že pokud nedojde k intenzivní změně životního stylu, resp. dalším preventivním opatřením, do-

chází k manifestaci diabetu v dalších letech až ve více než 70% [88,89]. Z těchto důvodů byly vypracovány metody, jak oddálit progresi od prediabetu k diabetu. Panel expertů ADA navrhuje, že osoby s prediabetem by měly být zařazeny do programu intenzivní intervence do životního stylu, u vymezené skupiny rizikových osob přichází v úvahu terapie metforminem. Další metody prevence budou uváděny do praxe podle výsledků nových studií.

Ve snaze předpovědět rozvoj diabetu 2. typu byla vyhodnocena řada studií, které vycházejí z nálezů svědčících pro poruchu glukózové homeostázy – z biomarkerů majících vztah k diabetu, jež předcházejí vlastní onemocnění. Na kongresu ADA autoři Tabák et al [90] analyzovali data prospektivní kohortové studie Whitehall II – populační vzorek 6 538 britských úředníků, u nichž byla v pravidelných intervalech sledována lačná glykemie, koncentrace glukózy 2 hod po jejím podání a dále inzulinová senzitivita a funkce B-buněk pomocí tzv. homeostatického modelu – HOMA (Homeostasis Model Assessment). Autoři prokázali lineární zvyšování lačné glykemie z 5,47 mmol/l 13 let před stanovením diagnózy na 5,79 mmol/l tři roky před diagnózou onemocnění. Stejně tak zaznamenali zvyšování koncentrace glukózy 2 hod po zátěži tři roky před stanovením diagnózy diabetu. Již pět let před stanovením diagnózy DM2T zaznamenali prudký pokles inzulinové senzitivity. Dále prokázali po předchozím zvýšení pokles funkce B-buněk podle HOMA až na 62,4%. Podle vývoje změn těchto biomarkerů – modelu predikce rizika by šlo vhodnými režimovými opatřeními oddálit rozvoj diabetu.

Rozšiřující se pochopení patofyziologických faktorů diabetu 2. typu přispělo i k řešení složité fyziologie rizika diabetu a k vypracování moderních screeningových metod a nabídlo potenciální cíle pro alternativní nebo zkonkretizovanou predikci DM2T [91]. K metodice vypracování predikce diabetu pomocí komplexních biomarkerů při-

spívají mimo jiné v poslední době nové poznatky o abnormální adipocytární signalizaci, subklinickém zánětu, endoteliální dysfunkci, abnormalitách inkretinového systému a variacích cirkadiálního rytmu [92].

Tak Kolberg et al [93] vypracovali model posouzení 5letého rizika výskytu diabetu 2. typu na základě panelu 64 cirkulujících kandidátních biomarkerů. Použili systém ultracitlivé technologie imunovysvětlení pro výpočet molekulárních mikrovzorků. Jejich volba biomarkerů a modelů byla důkladná a vyčerpávající a modelování vedlo nakonec k 6 biomarkerům, jež vytvořily Diabetes Risk Score (DRS). Do predikčního modelu zařadili adiponektin, C-reaktivní protein (CRP), ferritin, interleukin-2 receptor A (IL2RA), hladinu glykemie a inzulinu a jejich výsledky naznačují, že by tento model vybral osoby s vyšším rizikem v 76–78%. Podle autorů má tento model lepší rozlišovací schopnost než modely zahrnující jednotlivé proměnné veličiny – HbA_{1c} , glykemií nalačno, sérový inzulin nalačno, BMI, resp. dle pohlaví upravený obvod pasu. Osoby v nejvyšších 10% distribuce DRS měly 5leté riziko diabetu asi 3,5krát vyšší než průměrné riziko populace. Literatura biomarkerů a multimarkerových analýz je již poměrně bohatá [94–96]. Avšak Kolbergova práce je první snahou vytvořit „mapu“ biomarkerů fyziologie prediabetu. Kritici namítají, že není jasné, jaká je marginální rozlišovací schopnost DRS poté, co se zváží glykemie nalačno, triglyceridy, HDL-cholesterol, TK a rodinná historie diabetu. Většina z nich doporučuje doplnit spektrum o lipidy a antropometrii. DRS asi není nejlepším modelem, ale je to dobrý model pro predikci diabetu. Vhodné by bylo doplnit jej o markery signalizující endotelovou dysfunkci [97,98], a vycházíme-li z dosud známých prací predikce metabolického syndromu (MetS), zdá se vhodné přiřadit k vyšetření lipidové spektrum.

Pokud by se k PDR testům přiřadily sofistikované metody genetické předpovědi DM2T, které jsou ve výzkumu

a jsou nanejvýš postupně zaváděny, postoupili bychom výrazně v metodice predikce diabetu.

Přestože nové vědomosti o genetickém (molekulárně-biologickém) riziku diabetu významně pokročily, a navíc narůstá i nadšení pro použití nových genetických znalostí při screeningu nemocí a diagnostickém testování [99], nelze je nekriticky přeceňovat. Zvláště zdrženliví bychom měli být při predikci vzniku DM1T, i když zde jsou již počáteční snahy o nejruznější modely predikce. Na rozdíl od nejistot okolo predikce a prevence diabetu i interpretace výsledků u daného jedince – personalizace začíná být dosti jasná hodnota současných genetických vědomostí pro predikci rizika diabetu [100–103], což platí především pro predikci DM2T, kde výsledky posledních studií genetické predikce DM2T jsou vcelku konzistentní.

Data svědčí pro to, že kombinace rizikových alel lze použít pro identifikaci gradientu genetického rizika diabetu. Zatím je to však u komplexních poruch počátek řešení problému. I když účinky na alelu jsou pro každý ze známých rizikových lokusů malé, u osob s více rizikovými alelami je větší riziko než u osob s méně rizikovými alelami, přičemž zvýšené relativní riziko diabetu je asi 12–15% na rizikovou alelu [100]. Např. Lin et al. potvrzují, že lze různé diabetické rizikové lokusy spojit do genotypového skóre, jež je silně spojeno s rizikem diabetu 2. typu [91].

Závěr

Diabetes mellitus 1. typu představuje fenotypově i genotypově velmi heterogenní skupinu onemocnění s různými etiopatogenetickými příčinami, navíc multifaktoriální a polygenní, protože genetické riziko je určeno variantami mnoha různých genů. Predispozice k diabetu 1. typu jsou nejčastěji způsobovány variantami genů, nikoliv vzácnými mutacemi. Proto se pokrok v predikci diabetu 1. typu v budoucnosti očekává od nových poznatků autoimunitního charakteru DM1T ve spo-

jení s genetickou analýzou, ale hlavně mohou v budoucnosti změnit tuto situaci v genetice multifaktoriálních onemocnění celogenové asociační studie. Stejně tak je zatím komplikovaná i situace v predikci diabetu 2. typu. Onemocnění má polygenní charakter a na fenotypu se podílí nejruznější genetické variace a vzájemné reakce gen-gen, gen-rizikové faktory. A právě interakce s vnějším prostředím hraje důležitou roli. Takže i pro diabetes 2. typu platí, že pokud se nepodaří stanovit nějakou hierarchii jednotlivých součástí genetické determinace, bude klinická užitečnost genetického testování zatím problematická. Není také jasné, jakým způsobem mohou geny ovlivnit změnu fenotypu daného jedince a jejich podíl na vzniku diabetu 2. typu. Zatím ani nelze použít všech těchto poznatků v praxi a nakonec se odhaduje, že jenom asi ne více než 10% těchto genových variací způsobí DM2T. Zdá se také jisté, že z genetických variant ani jedna nevysvětluje dědičnost DM2T samostatně, ale jednotlivé genové varianty působí v interakci s dalšími a na fenotypovém projevu se účastní několik genových variant. V přítomnosti je reálným východiskem predikce a prevence DM2T současné pojetí prediabetu. Za nejvíce slibné se jeví výsledky analýz na úrovni celého genomu. Multifaktoriální, multimarkerový přístup, který vychází z pochopení nových patofyziologických faktorů DM2T, se snaží vytvořit „mapu“ fyziologie prediabetu. Pokud by se k těmto testům podařilo přiřadit sofistikované metody genetické předpovědi DM2T, postoupili bychom výrazně v metodice predikce diabetu. Výsledky studií genetické predikce DM2T jsou v tomto smyslu povzbudivé. Zatím je však nutno riziko genotypového skóre brát s rezervou. Je možné ho vysvětlit i zjednodušeně kategorií nízkého, průměrného a vysokého rizika. Není ale možné, aby se bez přihlídnutí k ostatním rizikovým faktorům jen na základě genetického testu vyžadovala zásadní změna životosprávy po dobu mnoha

následujících let. Pacientovi má být však vysvětleno, že jedinci s relativně méně zdravou životosprávou jsou více náchylní ke genetickému riziku než jedinci dodržující zdravý životní styl. Je zřejmé, že zatím mají lékaři v případech predikce i určité etické problémy, protože stále platí obecné pravidlo, že čím je podíl genotypu na vytvářeném znaku menší, tím významnější jsou vnější vlivy. Přesto prediktivní medicína nesporně naplňuje preventivní zaměření současné medicíny a genetická analýza je perspektivní diagnostickou metodou. V dohledné budoucnosti se predikce diabetu 2. typu na základě nepříznivých fenotypových charakteristik může stát úhelným kamenem predikce, screeningu a prevence DM2T.

Literatura

1. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha: Triton 2008.
2. Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: Vydavateľstvo P+M 2008.
3. Škrha J et al. Diabetologie. Praha: Galén 2009.
4. Bartoš V, Pelikánová T et al. Praktická diabetologie. 3. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf 2003.
5. Pelikánová T. Klasifikace a patogeneze diabetu. In: Bartoš V, Pelikánová T et al (eds). Praktická diabetologie. 3. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf 2003: 47–86.
6. Rybka J. Prediktivní medicína: komu hrozí diabetes a komu komplikace diabetu. Dia symposia – Léčba diabetika v praxi 2009; 5 (Abstract 6–9).
7. Rybka J. Prediabetes – 2009. Vnitř Lék 2009; 55: 819–826.
8. Brdička R. Klinická validita a užitečnost molekulárně genetických laboratorních zkoušek. Čas Lék Čes 2009; 148: 10–15.
9. Brdička R, Vrána M, Otáhalová E et al. Analytic validation of molecular genetic methods used in the analysis of the human genome (in Czech). Clin Biochem Metabol 2007; 1: 58–62.
10. Brdička R, Otáhalová E, Čamajová J et al. Clinical Validation of Genetic testing. Clin Biochem Metabol 2007; 1: 63–64.
11. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 2208–2219.
12. Offit K. Genomic profiles for disease risk: predictive or premature? JAMA 2008; 299: 1353–1355.

13. Lebl J, Průhová Š. Monogenně podmíněné formy diabetes mellitus. In: Perušičová J (ed). *Diabetes mellitus 1. typu*. Praha: Geum 2007; 117–124.
14. Cinek O. Diabetes mellitus 1. typu. In: Škrha J et al (eds). *Diabetologie*. Praha: Galén 2009; 77–86.
15. Wilson PF, Meigs JB, Sullivan L et al. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1068–1074.
16. Gallivan J, Brown C, Greenberg R et al. Predictors of Perceived Risk of the Development of Diabetes. *Diabetes Spectr* 2009; 22: 163–169.
17. Todd JA, Walker NM, Cooper JD et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39: 857–864.
18. Olden K. Toxicogenomics – a new systems toxicology approach to understanding of gene-environment interactions. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1076: 703–706.
19. Fontaine-Bisson B, Wolever TM, Chiasson JL et al. Genetic polymorphisms of tumor necrosis factor- α modify the association between dietary polyunsaturated fatty acids and fasting HDL-cholesterol and apo A-I concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 768–774.
20. Ingelsson E, Pencina MJ, Tofler GH et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2007; 116: 984–992.
21. Zethelius B, Berglund L, Sundström J et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2107–2116.
22. Herceg Z. Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors. *Mutagenesis* 2007; 22: 91–103.
23. Thomson G, Robinson WP, Kuhner MK et al. Genetic heterogeneity, modes of inheritance, and risk estimates for a joint study of Caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 799–816.
24. Wang TJ, Gona P, Larson MG et al. Multiple biomarkers and the risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 432–438.
25. Olden K, White SL. Health-related disparities influence of environmental factors. *Med Clin North Am* 2005; 89: 721–738.
26. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14 000 cases of seven common diseases and 3 000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661–678.
27. Chávez A, Muñoz de Chávez M. Nutrigenomics in public health nutrition: short-term perspectives. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (Suppl 1): S97–S100.
28. Nathan DM. Symposium Living with Diabetes. Primary prevention of type 2 diabetes: drugs vs lifestyle. IDF Congress, Montreal 2009.
29. Caillat-Zuckman S, Djilali-Saiah I, Timsit J et al. Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM): 12th International Histocompatibility Workshop study. 12th International HLA workshop, EDK, Sevres, Paris 1997.
30. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1): S61–S67.
31. Dobříková M, Stančáková A, Javorský M et al. Genetické pozadie diabetes mellitus 2. typu. *Interná Med* 2007; 3: 147–152.
32. Minárik P, Michalková D, Luliak M. Diabetes mellitus 1. typu – od teórie k praxi – časť 2: genetika a predikcia ochorenia. *Diabetes a obezita* 2008; 8: 16–30.
33. Martinka E. Genetika a diabetes mellitus. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al (eds). *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. Martin: Vydavateľstvo P + M 2008; 406–423.
34. Cinek O. Etiologie dětského diabetes mellitus 1. typu. In: Perušičová J (ed). *Diabetes mellitus 1. typu*. Praha: Geum 2007; 47–72.
35. Cinek O, Koloušková S, Šnajderová M et al. HLA class II genetic association of type 1 diabetes mellitus in Czech children. *Pediatr Diabetes* 2001; 2: 98–102.
36. Risch N. Genetics of IDDM: evidence for complex inheritance with HLA. *Genet Epidemiol* 1989; 6: 143–148.
37. Martinka E. Patogenéza diabetes mellitus 1. typu. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al (eds). *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. Martin: Vydavateľstvo P + M 2008; 406–423.
38. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992; 35: 1060–1067.
39. Ronningen K, Spurkland A, Tait B et al. HLA class II associations in insulin-dependent diabetes mellitus among black, Caucasoids and Japanese. In: Tsuji K, Aizawa H, Sasazuki T (eds). *Proceedings of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference*. Oxford: Oxford University Press 1993; 713–722.
40. Minárik P, Michalková D, Luliak M. Diabetes mellitus 1. typu – od teórie k praxi – časť 1: autoprotilátky a predikcia diabetes mellitus 1. typu. *Diabetes a obezita* 2008; 8: 9–15.
41. Maclaren N, Lan M, Coutant R et al. Only multiple autoantibodies to islet cells (ICA), insulin, GAD65, IA-2 and IA-2beta predict immune-mediated (Type 1) diabetes relatives. *J Autoimmun* 1999; 12: 279–287.
42. Xavier RJ, Rioux JD. Genome-wide association studies: a new Windows into immune-mediated diseases. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 631–643.
43. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371: 130–136.
44. Barroso I. Genetics of type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 517–535.
45. McCarthy MI. Type 2 diabetes: whole genome analysis and beyond. Symposium Foundation Science. Where now for diabetes genetics? IDF Congress, Montreal 18.–22. October 2009.
46. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 2220–2232.
47. Paterson AD, Waggott D, Borchert AP et al. A Genome-Wide Association Study Identifies Variation Nera SORCS1 as a Major Locus for Glycemic Control in Type 1 Diabetes, as Measured by Both HbA_{1c} and Glucose. 69th Scientific Sessions, New Orleans 2009.
48. Lebl J, Průhová Š. Monogenně podmíněné formy diabetes mellitus. In: Škrha J et al (eds). *Diabetologie*. Praha: Galén 2009; 117–124.
49. Lebl J, Čiháková D, Šedivá A. Autoimunitní polyglandulární syndrom 1. typu: Klinický průběh u 22 dětí a mladých dospělých ze střední a východní Evropy. *Čes Slov Pediatr* 2002; 57: 679–684.
50. Ramsdell F, Ziegler SF. Transcription factors and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 718–724.
51. Průhová Š, Ek J, Lebl J et al. Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4alpha, GCK and HNF-1alpha. *Diabetologia* 2003; 46: 291–295.
52. Klimeš I, Staník J, Gašperíková D. Odporúčania ISPAD pre diagnostiku a manažment monogénovej cukrovky. *Diabetes a obezita* 2007; 7: 107–122.
53. Lebl J, Průhová Š. Trvalá mírná hyperglykémia u niekoľika členů jedné rodiny: objav nové mutace Glu268Stop v genu pro glucokinázu (MODY2). *DMEV* 2002; 5: 6–10.
54. Hansen SK, Párrizas M, Jensen ML et al. Genetic evidence that HNF-1alpha-dependent transcriptional control of HNF-4 alpha is essential for human pancreatic beta cell function. *J Clin Invest* 2002; 110: 827–833.

55. Njølstad PR, Søvik O, Cuesta-Muñoz A et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001; 344: 1588–1592.
56. 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: 250–253.
57. Cinek O. Diabetes mellitus 1. typu. In: Škrha J et al (eds). *Diabetologie*. Praha: Galén 2009: 77–86.
58. Slaník J, Gašperíková D, Klimeš I. Iné specifické typy diabetes mellitus. Monogénové formy diabetes mellitus. In: Mokán M, Martinka E, Galajda P et al (eds). *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. Martin: Vydavateľstvo P + M 2008: 349–405.
59. Bendlová B, Svačina Š. Diabetes mellitus 2. typu. In: Škrha J et al (eds). *Diabetologie*. Praha: Galén 2009: 95–117.
60. Uličiansky V, Schroner Z. Prevencia diabetes mellitus 2. typu. *Interná Med* 2009; 9: 181–187.
61. Meigs JB. Prediction of type 2 diabetes: the dawn of polygenic testing for complex disease. *Diabetologia* 2009; 52: 568–570.
62. McCarthy MI, Hattersley AT. Learning from molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 2889–2898.
63. Weedon MN, McCarthy MI, Hitman G et al. Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphisms improves disease prediction. *PLoS Med* 2006; 3: e374.
64. Lango H, Palmer CN, Morris AD et al. Assessing the combined impact of 18 common genetic variants of modest effect sizes on type 2 diabetes risk. *Diabetes* 2008; 57: 3129–3135.
65. Kahn SE. Beta cell. Symposium Clinical research. Prediabetes: which organ is the culprit? IDF Congress, Montreal 18.–22. October 2009.
66. Bloomgarden ZT. Topics in type 2 diabetes and insulin resistance. *Diabetes Care* 2009; 32: e13–e19.
67. Tsigos C. Chronic stress, visceral obesity and type 2 diabetes. Symposium Living with Diabetes. Stress: the critical factor in type 2 diabetes? IDF Congress, Montreal 18.–22. October 2009.
68. Roden M. Liver. Symposium Clinical Research. Prediabetes: which organ is the culprit? IDF Congress, Montreal 18.–22. October 2009.
69. Kadowaki T, Yamauchi T. Adipocyte. Symposium Clinical Research. Prediabetes: which organ is the culprit? IDF Congress, Montreal 18.–22. October 2009.
70. Pickup J. Inflammatory stress. Symposium Living with Diabetes. Stress: the critical factor in type 2 diabetes? IDF Congress, 18.–22. October Montreal 2009.
71. Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC et al. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat Genet* 2009; 41: 77–81.
72. Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proença C et al. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2009; 41: 89–94.
73. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N et al. Diabetes Prevention Program Research Group. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med* 2006; 355: 241–250.
74. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006; 38: 320–323.
75. Franks PW, Jablonski KA, Delahanty L et al. Diabetes Prevention Program Research Group. The Pro12Ala variant at the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene and change in obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia* 2007; 50: 2451–2460.
76. Loos RJ, Franks PW, Francis RW et al. TCF7L2 polymorphisms modulate proinsulin levels and β -cell function in a British European population. *Diabetes* 2007; 56: 1743–1747.
77. Florez JC, Jablonski KA, Kahn SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Type 2 diabetes-associated missense polymorphisms KCNJ11 E23K and ABCC8 A1369S influence progression to diabetes and response to interventions in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2007; 56: 531–536.
78. Hunter DJ, Khoury MJ, Drazen JM. Letting the genome out of the bottle: will we get our wish? *N Engl J Med* 2008; 358: 105–107.
79. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.
80. Holman RR, Watkins PJ. UKPDS the first 30 years. Australia: Wiley-Blackwell 2008.
81. USPSTF. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2003; 138: 212–214.
82. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673–1679.
83. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350.
84. Tuomilehto J. Non-invasive: FIND-RISC and others. Symposium Healthcare and Epidemiology. Screening for diabetes: moving to reality? IDF Congress, Montreal 18.–22. October 2009.
85. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA et al. American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753–759.
86. National Diabetes Surveillance System. Incidence of diabetes: crude and age-adjusted incidence of diagnosed diabetes per 1,000 population aged 18–79 years, United States, 1980–2006. Available from <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/fig2.htm>, 2008. Accessed 18 August 2008.
87. Gerstein HC. Point: If it is important to prevent type 2 diabetes, it is important to consider all proven therapies within a comprehensive approach. *Diabetes Care* 2007; 30: 432–434.
88. Nijpels G, Boersma W, Dekker JM et al. A study of the effects of acarbose on glucose metabolism in patients predisposed to developing diabetes: the Dutch Acarbose Intervention Study in Persons with Impaired Glucose Tolerance (DAISI). *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 611–616.
89. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB et al. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2447–2453.
90. Tabák AG, Kivimäki M, Brunner EJ et al. Trajectories of Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein (CRP) Preceding Fatal Cardiovascular Disease (CVD) and Incident Diabetes Mellitus (DM): The Whitehall Study. 69th Scientific Sessions, New Orleans 2009.
91. Meigs JB. Multiple biomarker prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1346–1348.
92. Rybka J. Diabetes mellitus 2. typu, co víme a v co věříme. Stručný nástin etiopatogenetických poznatků. *Diabetes a obezita* 2008; 8: 31–39.
93. Kolberg JA, Jørgensen T, Gerwien RW et al. Development of a type 2 diabetes risk model from a panel of serum biomarkers from the Inter99 cohort. *Diabetes Care* 2009; 32: 1207–1212.
94. Meigs JB, Hu FB, Rifai N et al. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004; 291: 1978–1986.
95. Hu FB, Meigs JB, Li TY et al. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004; 53: 693–700.
96. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS et al. Associations of adiponectin, resistin, and

tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3165–3172.

97. Meigs JB, O'Donnell CJ, Tofler GH et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. Diabetes 2006; 55: 530–537.

98. Ding EL, Song Y, Malik VS et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2006; 295: 1288–1299.

99. Janssens AC, Gwinn M, Bradley LA et al. A critical appraisal of the scientific basis

of commercial genomic profiles used to assess health risks and commercial genomic profiles used to assess health risks and personalize health interventions. Am J Hum Genet 2008; 82: 593–599.

100. Lin X, Song K, Lim N et al. Risk prediction of prevalent diabetes in a Swiss population using a weighted genetic score – the CoLaus Study. Diabetologia 2009; 52: 600–602.

101. Vaxilliere M, Veslot J, Dina C et al. Impact of common type 2 diabetes risk polymorphism in the DESIR prospective study. Diabetes 2008; 57: 244–254.

102. van Hoek M, Dehghan A, Witteman JC et al. Predicting type 2 diabetes based

on polymorphisms from genome-wide association studies: a population-based study. Diabetes 2008; 57: 3122–3128.

103. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 2208–2219.

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

www.bnzlin.cz

e-mail: rybka@bnzlin.cz

Doručeno do redakce: 3. 11. 2009

www.vnitrnilekarstvi.cz