

Jan Skupień, Tomasz Klupa, Maciej T. Małecki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Podłoże genetyczne cukrzycy typu 2

Genetic background of type 2 diabetes

STRESZCZENIE

Obraz kliniczny cukrzycy typu 2 jest uwarunkowany współistnieniem zaburzeń wydzielania insuliny i insulinooporności. Dzięki wysiłkom naukowców z całego świata wykazano związki między mutacjami i polimorfizmami niektórych genów a wieloczynnikowymi i monogenowymi formami cukrzycy typu 2. Formy monogenowe, mimo ich rzadkości, stanowią obszar, w którym dokonał się znaczący postęp w zrozumieniu molekularnego podłoża cukrzycy typu 2. Monogenowe formy cukrzycy typu 2 obejmują cukrzycę MODY (*maturity onset diabetes of the young*), cukrzycę mitochondrialną (MIDD, *maternally inherited diabetes with deafness*) oraz inne rzadkie zespoły związane głównie ze skrajnie nasiloną insulinoopornością. Prace nad identyfikacją genów odpowiedzialnych za częstszy, uwarunkowany wieloczynnikowo typ cukrzycy typu 2 były mało owocne. Złożona cukrzyca typu 2 wiąże się z interakcją wielu czynników środowiskowych i genetycznych, takich jak pewne częste polimorfizmy niektórych genów. Jak dotąd różnicom w sekwencji zaledwie kilku genów przypisano związek z patogenezą wielogenowej formy cukrzycy typu 2. Są to na przykład geny kalpajny 10, PPAR γ , KCNJ11 i insuliny. Należy mieć nadzieję, że w związku z coraz szerszym zakresem wiedzy o strukturze genomu ludzkiego i doskonaleniem metod biologii molekularnej kolejne lata przyniosą istotny postęp dotyczący poznania podłoża cukrzycy typu 2.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, genetyka, cukrzyca MODY, cukrzyca mitochondrialna, insulinooporność

Adres do korespondencji: dr hab. med. Maciej T. Małecki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum UJ
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
tel.: (0 12) 421 37 94
e-mail: mmalecki@cm-uj.krakow.pl; malecki_malecki@yahoo.com
Autorzy pracy otrzymują środki finansowe na badania naukowe w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Informatyzacji nr 2P05B 070 28.
Diabetologia Praktyczna 2006, tom 7, 2, 67-77
Copyright © 2006 Via Medica
Nadesłano: 17.02.2006 Przyjęto do druku: 20.03.2006

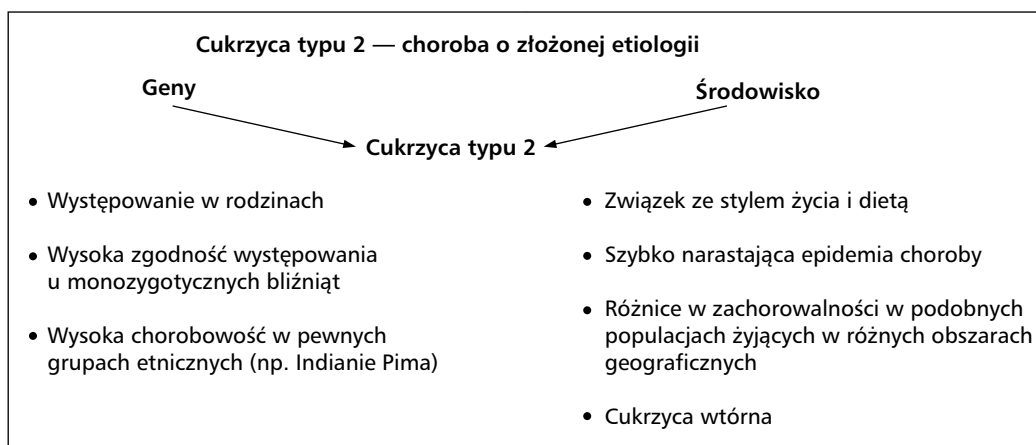
ABSTRACT

Clinical picture of the type 2 diabetes (T2DM) is influenced by two major, coexisting conditions: impaired insulin secretion and insulin resistance. As a result of efforts of the scientists around the world mutations and polymorphisms in a number of genes were linked with monogenic and polygenic forms of T2DM. Monogenic forms, despite their rarity, were the field where a substantial progress has been achieved in recognising the molecular background of T2DM. The monogenic forms comprise MODY (*maturity onset diabetes of the young*), mitochondrial diabetes (MIDD — *maternally inherited diabetes with deafness*) and certain rare forms resulting mainly from severe insulin resistance. Efforts aiming to identify genes responsible for more common, polygenic form of T2DM were not so fruitful. The complex, polygenic form of T2DM occurs as an effect of interaction of many environmental and genetic factors, such as certain common gene polymorphisms. So far, only several sequence differences have been verified to play role in the pathogenesis of polygenic T2DM. These are the polymorphisms in genes of calpain 10, PPAR γ , KCNJ11 and insulin. It is expected that in the nearest future more T2DM susceptibility genes will be identified.

Key words: type 2 diabetes mellitus, genetics, MODY, mitochondrial diabetes, insulin resistance

Wstęp

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych charakteryzujących się stałym podwyższeniem stężenia glukozy we krwi [1]. Niezdiagnozowana lub źle kontrolowana może prowadzić do przewlekłych powikłań, które wiążą się z uszkodzeniem wielu narządów i układów oraz skróceniem spodziewanej długości życia. Wyróżnia się dwie główne formy cukrzycy: typ 1 i typ 2. Typ 2, znany wcześniej pod



Rycina 1. Czynniki odpowiedzialne za rozwój cukrzycy

nazwą cukrzycy insulino niezależnej, obejmuje 90% przypadków tej choroby [1, 2]. W większości krajów przemysłowych dotyczy on kilku procent populacji [2]. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się współistnieniem dwóch głównych zaburzeń: upośledzenia wydzielania insuliny i zmniejszenia wrażliwości na insulinę [3]. Choroba obejmuje szerokie patofizjologiczne spektrum: od dominującej insulinooporności ze względnym niedoborem insuliny, aż po defekt wydzielniczy komórek β trzustki bez towarzyszącego lub jedynie z minimalnym zmniejszeniem wrażliwości na insulinę. Za rozwój obrazu klinicznego odpowiadają dwie grupy czynników: genetyczne i środowiskowe (ryc. 1). Badania bliźniąt przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i w Danii odegrały istotną rolę w udowodnieniu znaczenia genów w patogenezie cukrzycy typu 2. Wykazano w nich odpowiednio 41-procentową i 55-procentową zgodność między bliźniętami jednojajowymi i 10-procentową oraz 15-procentową zgodność między bliźniętami dwujajowymi [4, 5]. Istnieją populacje, na przykład Indianie Pima, które charakteryzują się szczególnie częstym występowaniem cukrzycy typu 2, czego nie tłumaczy jedynie wpływ czynników środowiskowych [6]. Udowodniono również dziedziczenie wrażliwości na insulinę u ludzi rasy kaukaskiej, a niski poziom wrażliwości jest czynnikiem prognostycznym rozwoju cukrzycy typu 2 [7–9]. Podobne zjawiska zaobserwowano w innych grupach etnicznych [10–12].

Fakty te niewątpliwie podkreślają znamienny udział czynników genetycznych w patogenezie cukrzycy typu 2, jednak wpływ takich czynników środowiska, jak styl życia i dieta, jest od dawna znany. Różnice w częstości cukrzycy w spokrewnionych populacjach zamieszkujących odrębne geograficznie i kulturowo rejony świata (np. między Japończykami

z USA i z Japonii) stanowią dowód udziału czynników środowiskowych [2, 13].

Z uwagi na rolę czynników genetycznych w patogenezie cukrzycy typu 2 wyróżnia się w jej obrębie dwie grupy: cukrzycę monogenową i cukrzycę uwarunkowaną wielogenowo [14, 15]. Formy monogenowe są spowodowane rzadkimi mutacjami w pojedynczym genie [15]. Mutacje te zmieniają poziom ekspresji lub strukturę, a w konsekwencji funkcję białka będącego produktem zmienionego genu. Rzadziej produktem tym jest tRNA. Formy monogenowe charakteryzują się wysoką penetracją fenotypową, wczesnym początkiem i zazwyczaj, choć nie zawsze, ciężkim przebiegiem klinicznym, niekiedy ze współistniejącymi objawami pozatrzustkowymi. Czynniki środowiskowe tylko nieznacznie modyfikują obraz kliniczny tych postaci cukrzycy.

Formy monogenowe obejmują bardzo niewielki odsetek przypadków cukrzycy, jednak poszukiwania genów odpowiedzialnych za tę postać choroby były w ciągu ostatnich lat szczególnie skuteczne [14, 15]. Opisane formy cukrzycy monogenowej charakteryzują się albo głębokim upośledzeniem wydzielania insuliny albo wysokim stopniem insulinooporności.

Obraz kliniczny złożonej formy cukrzycy typu 2, zwanej także uwarunkowaną wielogenowo lub wieloczynnikowo, powstaje jako efekt współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych. Za rozwój tej choroby odpowiada prawdopodobnie wiele różnych genów. Podatność na wystąpienie złożonej formy cukrzycy typu 2 wiąże się z niektórymi polimorfizmami genetycznymi odpowiadającymi za zmienioną ekspresję lub sekwencję aminokwasową białek [14, 15]. Allele tych polimorfizmów występują u chorych na cukrzycę i u osób zdrowych, jednak nie z taką samą częstością. Te różnice w sekwencji

odpowiadają za ograniczony wzrost ryzyka zachorowania na cukrzycę, zatem nie powinny być uznawane za czynniki sprawcze w patogenezie cukrzycy typu 2, lecz za powód zwiększonej podatności na zachorowanie. Złożoną cukrzycę typu 2 rozpoznaje się zazwyczaj u osób w średnim lub późnym wieku, a objawy choroby narastają stopniowo przez wiele lat [14, 15].

Metodyka poszukiwania genów odpowiedzialnych za cukrzycę typu 2

W czasie ostatnich kilkudziesięciu lat identyfikacja chorób uwarunkowanych genetycznie, dziedziczonych zgodnie z prawami Mendla, stała się niemal rutynową procedurą. U ludzi odkryto dotychczas podłoże molekularne kilkuset takich cech fenotypowych. Pozwoliło to poznać naturę wielu procesów biologicznych. Choroby genetyczne uwarunkowane monogenowo są z zasady rzadkie, nie mają zatem istotnego wpływu na chorobowość całej populacji. Charakteryzują się zwykle wysokim stopniem penetracji, a więc stosunek częstości fenotypu i genotypu jest bliski jedności. Natomiast choroby uwarunkowane wieloczynnikowo niejednokrotnie stanowią poważny problem epidemiologiczny, zagrażając znacznemu odsetkowi ludzi. Mimo często silnych pośrednich dowodów dziedzicznego podłoża, ich genetyczne czynniki ryzyka są trudno uchwytnie [14–16].

W identyfikowaniu genów odpowiedzialnych za cukrzycę stosuje się dwie główne metody: przeszukiwanie genomu (*genome scanning*) i badanie genów kandydatów (*candidate gene approach*) [14, 15, 17, 18]. Pierwsza z metod polega na poszukiwaniu sprzężenia pomiędzy cechami fenotypowymi choroby genetycznej a genomem ludzkim. Statystyczna analiza dziedziczenia markerów o znanej lokalizacji w genomie pozwala na wykrycie zwiększonego prawdopodobieństwa segregacji choroby z pewnymi markerami [15, 19, 20]. Takie sprzężenia cech mendlowskich bada się w dużych, wielopokoleniowych rodzinach, najczęściej stosując metody analizy parametrycznej, wymagające wstępnego określenia typu dziedziczenia, stopnia penetracji i częstości mutacji odpowiedzialnej za wystąpienie badanej cechy [18–21]. Zdefiniowanie rejonu chromosomu, z którym sprzężona jest dana choroba genetyczna, pozwala na zawężenie obszaru poszukiwań.

Kolejnym etapem jest klonowanie pozycyjne, polegające na pracochłonnym poszukiwaniu mutacji w badanym obszarze chromosomu [22, 23]. Zakończenie projektu sekwencjonowania genomu człowieka znacznie przyspieszyło ten proces. Zidentyfikowane mutacje bada się pod kątem ich roli w pato-

genezie schorzenia genetycznego. Na początku sprawdza się, czy segregują z chorobą [24, 25]. Następnie ocenia się ich występowanie w grupie kontrolnej składającej się z niespokrewnionych, zdrowych osób. Ostatnim etapem jest określenie biologicznej roli mutacji i mechanizmu patofizjologicznego prowadzącego do rozwoju choroby w badaniach funkcjonalnych *in vivo* i *in vitro* [26]. Argumentami przemawiającymi za rolą zidentyfikowanej tą metodą mutacji w patogenezie badanej choroby genetycznej są: jej segregowanie z chorobą, niewystępowanie w grupie kontrolnej i zaburzenia funkcji produktu genu [25, 26].

Druga metoda, badanie genów kandydatów, jest prostsza i mniej czasochłonna, wymaga jednak znajomości genów, które z uwagi na ich funkcję biologiczną mogą odgrywać rolę w analizowanej chorobie. W przypadku cukrzycy typu 2 kandydatami stają się wszystkie geny, które mogą odpowiadać za proces wydzielania insuliny i stopień reakcji komórek docelowych (insulinowrażliwość). Kolejnym etapem jest poszukiwanie mutacji, zazwyczaj metodą automatycznego sekwencjonowania genu. Wykryte mutacje przechodzą podobny proces weryfikacji jak w metodzie opisanej poprzednio. Przykładem badania genów kandydatów było odkrycie mutacji genu NEUROD1 odpowiedzialnych za cukrzycę MODY 6 [27].

Obie opisane metody znalazły zastosowanie w poszukiwaniu genów odpowiedzialnych za ryzyko zachorowania na złożoną formę cukrzycy typu 2, jednak bez równie spektakularnych i licznych sukcesów. Geny wpływające na formę poligenową mają jedynie niewielki wpływ na ryzyko zachorowania u nosiciela, jednak ich efekt jest istotny w całej populacji [14–16]. W badaniach nad chorobami uwarunkowanymi wieloczynnikowo uwzględnia się powszechne, alleliczne formy genów, występujące z różną częstością w populacji chorych i w grupie kontrolnej, które mają niewielki wpływ na indywidualne ryzyko zachorowania.

Cechy te sprawiają, że badania podłoża genetycznego tych schorzeń wykazują pewne odrębności metodologiczne. W celu przeszukiwania genomu potrzebna jest duża liczba raczej niewielkich rodzin [14–16, 18, 19, 21, 28]. Obliczenia statystyczne opierają się na nieparametrycznych metodach analizy sprzężeń [17, 19]. Nie można, tak jak w badaniach chorób dziedziczonych monogenowo, ściśle zdefiniować rejonu na chromosomie zawierającego poszukiwany gen. Można jedynie w przybliżeniu określić obszar, w obrębie którego jest znamienne statystycznie prawdopodobieństwo znalezienia

genów odpowiedzialnych za chorobę [28]. Kolejnym krokiem jest poszukiwanie związku między markerami zlokalizowanymi w tym obszarze a chorobą. W badaniu tych związków stosuje się dwie metody: badania rodzin (*family based study design*) i analizę grup osób niespokrewnionych (*case-control study*) [17, 29–33]. Te ostatnie, prowadzone w grupach chorych i w grupach kontrolnych stały się ostatnio złotym standardem, głównie dzięki dużej sile badania [31, 32]. Marker związany z chorobą powinien występować znamiennej częściej w grupie chorych niż w grupie kontrolnej [29]. Badania *case-control* mają jednak pewne ograniczenia, do których należą: częsta graniczna znamienność wyników, trudności w uzyskaniu potwierdzenia w innych populacjach i grupach etnicznych oraz tak zwana stratyfikacja populacji (*population stratification*), która występuje, gdy grupa chorych i grupa kontrolna zostały wybrane ze zróżnicowanych genetycznie populacji w różnych proporcjach. Uwzględniając wyniki analizy ten ostatni czynnik wydaje się jednak przeceniany [31, 33, 34]. W razie potwierdzenia związku pewnego polimorfizmu z chorobą pozostaje otwarta kwestia, czy jest on wprost odpowiedzialny za większe prawdopodobieństwo zachorowania, czy też jedynie występuje w nierównowadze sprzężeń (*linkage disequilibrium*) z innym polimorfizmem odpowiedzialnym za rozwój choroby. Nierównowaga sprzężeń to zjawisko występowania w haplocybie pewnych polimorficznych alleli z częstościami różnymi od wynikających z częstości poszczególnych alleli [14, 15]. Ostateczna identyfikacja właściwego polimorfizmu opiera się na badaniu siły związku z chorobą, jego potwierdzeniu w innych populacjach, analizie cech ilościowych, badaniu na modelach zwierzęcych i w innych eksperymentach, które ostatecznie potwierdzą związek między wariantem sekwencji a patogenezą choroby [28, 35, 36]. Proces ten nie należy do łatwych. W badaniach podłoża genetycznego chorób wieloczynnikowych stosuje się również strategię genów kandydatów, których dobór odbywa się na podstawie ich funkcji biologicznej. Poszukiwanie markerów związanych z chorobą, a następnie próby określenia ich roli w patogenezie odbywają się na podobnych zasadach, jak w wypadku przeszukiwania genomu [34, 37, 38].

Monogenowa cukrzyca typu 2

Do tej grupy należą rzadkie formy choroby stanowiące kilka procent przypadków cukrzycy typu 2. Charakteryzują się nasiloną insulinoopornością bądź głębokim upośledzeniem wydzielania insuliny. Pomimo faktu, że insulinooporność odgrywa kluczową

rolę w rozwoju cukrzycy typu 2, jej podłoże na poziomie molekularnym jest słabo poznane [3, 39]. Przykładem mogą być bardzo rzadkie mutacje w genie receptora insuliny odpowiedzialne za monogenowe formy cukrzycy typu 2. Nasiloną insulinooporność w tych przypadkach jest spowodowana mutacją w jednym lub w dwóch allelach. Mechanizm działania mutacji na poziomie funkcjonalnym można podzielić na kilka grup obejmujących zaburzenia aktywności proreceptora, upośledzenie translokacji receptora dla insuliny na powierzchnię komórki, zmniejszoną zdolność do przyłączania insuliny, niską aktywność fosfatazy tyrozynowej [40–43]. Fenotyp związany z tymi mutacjami jest zróżnicowany zarówno w odniesieniu do czasu ujawnienia choroby, jak i poszczególnych elementów obrazu klinicznego. Może on przybierać postać krasnoludkowatości (*leprechaunism*) [44], syndromu Rabsona-Mendehalla [45] oraz zespołu insulinooporności typu A [46]. Krasnoludkowatość jest zespołem o charakterze wrodzonym, który, oprócz skrajnie nasilonej insulinooporności i wynikającej stąd cukrzycy, cechuje się niską masą urodzeniową chorego i powolnym wzrostem w okresie pozamacicznym oraz twarzą elfa [44, 47]. Zespół ten rokuje źle, większość dzieci umiera we wczesnym okresie życia, chociaż w ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o skutecznym leczeniu tych pacjentów za pomocą insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF1, *insulin-like growth factor 1*) [48].

Zespół Rabsona-Mendehalla ujawnia się klinicznie w okresie dzieciństwa, cechują go przyspieszony wzrost, hipertrofia paznokci i zębów, przedwczesne dojrzewanie płciowe oraz rozrost szyszynki [45, 47].

Zespół insulinooporności typu A dotyczy młodych kobiet, w jego skład wchodzi także hiperandrogenizm, zespół policystycznych jajników i zmiany skórne o typie *acanthosis nigricans* [47, 49, 50].

Zjawisko insulinooporności związanej z mutacjami w receptorze insulinowym, choć rzadkie, znane było od kilkunastu lat. Teoria, że postreceptorowy defekt w łańcuchu przekazywania sygnału przez insulinę może prowadzić do zmniejszenia wrażliwości na ten hormon, była od dawna brana pod uwagę. Jednak dopiero w ostatnim czasie przypadki monogenowej cukrzycy z nasiloną insulinoopornością powiązane z mutacjami w kilku genach na szlaku działania insuliny. Okazało się na przykład, że fenotyp taki może być związany z mutacjami w genie *AKT2* (zwanym także *PKB β* , *protein kinase β*) [51]. Gen *AKT2* koduje kinazę serynowo/treoninową ulegającą w wysokim stopniu ekspresji w tkankach docelowych dla insuliny. Jednym z elementów obrazu klinicznego nosicieli mutacji w *AKT2* jest lipodystro-

fia [51] cechująca się zmniejszeniem ilości oraz zaburzeniami rozkładu tkanki tłuszczowej.

Innym z genów związanych z monogenową cukrzycą z dominującą insulinoopornością jest peroksosomalny aktywowany proliferacyjnie receptor γ (PPAR γ , *peroxisome proliferator-activated receptor γ*) kodujący czynnik transkrypcyjny należący do rodziny receptorów jądrowych [52–55]. Białko to łączy się ze swoistymi sekwencjami DNA w promotorach innych genów (*binding sites*), wpływając w ten sposób na ich ekspresję [52]. Przykładem procesów związanych z aktywacją PPAR γ jest różnicowanie fibroblastów w adipocyty i regulacja ich funkcji [53]. Peroksosomalny aktywowany proliferacyjnie receptor γ wpływa także istotnie na regulację obwodowego działania insuliny i homeostazę glukozy. Rzadkie mutacje w tym genie skutkują zespołami nasilonej insulinooporności i w konsekwencji cukrzycą, lipodystrofią (brak podskórnej tkanki tłuszczowej w okolicy udowej i pośladkowej), zaburzeniami lipidowymi (wysokie stężenie triglicerydów, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL), nadciśnieniem tętniczym krwi oraz stłuszczeniem wątroby [54, 55].

Genem związanym z monogenową insulinoopornością jest też lamina, która ulegając szerokiej ekspresji w wielu tkankach, koduje element białkowej wyściółki wewnętrznej powierzchni otoczki jądrowej [56, 57]. Fizjologiczna rola laminy nie jest do końca poznana. Prawdopodobnie wpływa ona na replikację DNA jądrowego, organizację chromatyny i funkcję porów błony jądrowej [58]. Mutacje we wspomnianym genie są zlokalizowane głównie w egzonie 8, a szczególnie często dotyczą aminokwasu 482. Do obrazu klinicznego, oprócz cukrzycy i częściowej lipodystrofii, należą także zaburzenia lipidowe [56, 57].

Na przeciwnym biegunie znajdują się znacznie częstsze, monogenowe choroby spowodowane defektem wydzielania insuliny, którym nie towarzyszy insulinooporność lub występuje w tylko niewielkim nasileniu. Najczęstszą z nich jest cukrzyca MODY, obejmująca grupę zaburzeń uwarunkowanych mutacjami sześciu znanych genów [59]. W około 20% przypadków nie stwierdza się mutacji w żadnym z nich. Pojęcie MODY, aczkolwiek nie zostało umieszczone w nowym podziale cukrzycy, jest powszechnie używane w publikacjach naukowych pojawiających się na całym świecie. Według aktualnie obowiązującego podziału etiologicznego zdefiniowane podtypy MODY zaliczane są do grupy III [1], tak zwanych innych swoistych typów cukrzycy (*other specific types*). Opisany rodzaj cukrzycy charakteryzuje się występowaniem w kilku kolejnych generacjach,

jednakową częstością zachorowań u obu płci i przekazywaniem zarówno przez kobiety, jak i przez mężczyzn. Świadczy to o autosomalnym dominującym sposobie dziedziczenia [60, 61]. Ponadto chorobę cechują wczesny początek (najczęściej 2. lub 3. dekada życia), brak otyłości, kliniczne i biochemiczne cechy hipoinsulinemii oraz wysoki wskaźnik penetracji wśród nosicieli mutacji [62, 63]. W odniesieniu do cukrzycy typu MODY nastąpił bardzo znaczący postęp w poznaniu podłoża molekularnego.

Pierwszym chronologicznie odkrytym czynnikiem etiologicznym cukrzycy typu MODY była mutacja genu kodującego enzym glukokinazę [64]. Forma cukrzycy związana z tym genem (MODY 2) stanowi 20–30% przypadków MODY. Mutacje zidentyfikowane w genie glukokinazy, znajdującym się na chromosomie 7p, są odpowiedzialne za stosunkowo łagodną klinicznie postać cukrzycy [65–69]. Glukokinaza jest enzymem ulegającym ekspresji w wątrobie i w trzustce [70]. Odgrywa ona kluczową rolę w integracji metabolizmu glukozy w tych narządach. Działając jako glukosensor, odpowiada za poziom sekrecji insuliny. W wątrobie odpowiada za poposiłkowy wychwyty glukozy z krwi. Zaburzenia metabolizmu glukozy występują zaraz po urodzeniu, jednak w późniejszych dekadach życia osobniczego z reguły nie ulegają one znaczącemu pogłębieniu i przebiegają w postaci umiarkowanej hiperglikemii, głównie na czczo. Odpowiedź na bodziec hiperglikemiczny jest zazwyczaj zadowalająca, najczęściej nie dochodzi do przewlekłych powikłań. Cukrzyca typu MODY 2 towarzyszy zmniejszeniu wątrobowej syntezy glikogenu i zwiększenie glukoneogenezy.

Pozostałe podtypy MODY są uwarunkowane mutacjami czynników transkrypcyjnych, do których należą: hepatocytowy czynnik jądrowy (HNF4 α , *hepatocyte nuclear factor*) związany z MODY 1, HNF1 α (MODY 3) czynnik promotora insuliny (IPF1, *insulin promoter factor*) związany z MODY 4, HNF1 β związany z MODY 5 i NEUROD1, zwany także BETA 2, którego mutacje warunkują rozwój cukrzycy typu MODY 6. HNF1 α , HNF1 β , IPF1, NEUROD1/BETA2 regulują bezpośrednio ekspresję genu insuliny. HNF4 α wpływa na syntezę insuliny pośrednio, poprzez regulację ekspresji innych czynników transkrypcyjnych [24, 25, 27, 65, 71, 72]. Wymienione podtypy MODY mają cięższy przebieg niż MODY 2, z umiarkowaną lub znaczną hiperglikemią, głównie poposiłkową. Cechują się szybszą progresją, częściej też dochodzi do powikłań narządowych. Cukrzyca niekiedy towarzyszą objawy pozatrzustkowe, gdyż wymienione czynniki transkrypcyjne mają wielokierunkowe działanie i wpływają na różne procesy metaboliczne, same

również ulegają ekspresji poza komórkami wysp. Ponieważ mutacje mogą w różnym stopniu upośledzać funkcję genów, cukrzyca typu MODY charakteryzuje się heterogennością molekularnego patomechanizmu, prezentacji klinicznej, penetracji i częstości powikłań.

Cukrzyca typu MODY 1 jest rzadkim podtypem uwarunkowanym mutacjami genu *HNF4 α* , leżącym na chromosomie 20q. Cechuje się współwystępowaniem charakterystycznych zaburzeń lipidowych w postaci obniżenia stężenia triglicerydów w osoczu o około 50% i apolipoprotein apoAII, apoCIII oraz lipoproteiny(a) o 25% [73].

Najczęstszą (60% przypadków MODY) i bardzo dobrze poznaną formą cukrzycy autosomalnie dominującej jest MODY 3, która powstaje w wyniku mutacji w genie *HNF1 α* znajdującym się na chromosomie 12q. Gen *HNF1 α* jest homeoproteina, która odgrywa istotną rolę w rozwoju endodermy. Ulega ona ekspresji w trzustce, wątrobie, w nerkach i w jelitach. Białko to łączy się z fragmentami regulatorowymi innych genów jako homodimer lub heterodimer z *HNF1 β* . Gen *HNF1 α* posiada trzy podstawowe domeny funkcjonalne: odpowiedzialną za wiązanie z DNA, tworzenie dimerów oraz transaktywację. Mutacje każdej z tych domen mogą powodować powstanie fenotypu cukrzycy [59, 63]. Do charakterystycznych objawów towarzyszących należy obniżenie prognozy nerkowego dla glikozurii do średnio 6,5 mmol/l w porównaniu z pacjentami z cukrzycą typu 1 (średnio 10,7 mmol/l) [74]. Defekty w *HNF1 α* mogą więc prowadzić do upośledzonej cewkowej reabsorpcji glukozy, a być może w efekcie do zmniejszonej ekspresji transporterów glukozy w cewkach nerkowych. Szczególnie ciekawą obserwacją z praktycznego, lekarskiego punktu widzenia jest fakt, że pacjenci z cukrzycą MODY 3 odznaczają się dużą wrażliwością na pochodne sulfonilomocznika [75, 76]. Bardzo dobra kliniczna efektywność tej grupy leków może się utrzymywać nawet kilkanaście lat po rozpoznaniu choroby. Opisano przypadki bardzo znacznej poprawy wyrównania metabolicznego po wprowadzeniu pochodnych sulfonilomocznika u chorych znajdujących się uprzednio na diecie lub leczonych metforminą. Z drugiej strony obserwowano także znaczne pogorszenie wyrównania metabolicznego u pacjentów, u których odstawiono pochodne sulfonilomocznika. Sugeruje się jednak daleko posuniętą ostrożność przy wprowadzaniu leków z tej grupy u pacjentów z cukrzycą MODY, bowiem u nosicieli mutacji w genie *HNF1 α* występowały trudne do opanowania hipoglikemie już przy dawce 2,5 mg glibenklamidu. W ostatnim okresie pojawiło się

doniesienie o jeszcze jednej cesze fenotypowej związanej ze zmienioną funkcją wątroby u nosicieli mutacji w genie *HNF1 α* . W wielu eksperymentach *in vivo* i *in vitro*, zarówno na zwierzętach, jak i w badaniach klinicznych u ludzi wykazano, że *HNF1 α* jest niezbędny do ekspresji opisanej w 1999 roku apolipoproteiny M. Okazało się, że heterozygotyczni nosiciele mutacji w genie *HNF1 α* charakteryzują się znacząco obniżonym stężeniem tego białka, średnio o ponad 1/3. Opublikowane dane sugerują, że stężenie apolipoproteiny M mogłoby być użytecznym markerem identyfikującym pacjentów z MODY 3 [77]. Ostatnio pojawiła się sugestia, że zmiany skórne o typie *necrobiosis lipoidica* mogą być w niektórych przypadkach częścią obrazu klinicznego formy MODY 3 [78].

Stosunkowo rzadka cukrzyca MODY 5, spowodowana mutacjami genu *HNF1 β* (17q), nie różni się klinicznie od podtypów 1 i 3. Towarzyszą jej jednak unikatowe objawy pozatrzustkowe. Są to zaburzenia o typie hipoplazji nerek z towarzyszącymi torbielami zlokalizowanymi głównie w warstwie korowej. Histopatologicznie torbiele te mogą się wywodzić z kłębków nerkowych, cewek proksymalnych i zbiorczych. Klinicznie zmiany te mogą być wykrywalne już w okresie płodowym, ale mogą się także pojawiać u ludzi dorosłych. Czasami poprzedzają one wiele lat ujawnienie się cukrzycy, ale udokumentowano też przypadki, kiedy pojawiły się one już po wystąpieniu zaburzeń metabolizmu glukozy. Razem ze zmianami strukturalnymi mogą w niektórych przypadkach pojawiać się także zaburzenia czynnościowe: białkomocz i spadek filtracji kłębuszkowej. W obraz zaburzeń towarzyszących cukrzycy MODY 5 mogą się wpisywać także zaburzenia rozwojowe układu rozrodczego. Opisano niedorozwój pochwy i macicy oraz macicę dwurożną [79, 80].

Opisany w 1997 roku podtyp MODY 4 jest spowodowany mutacjami genu *IPF1*. Cukrzyca ma zbliżony przebieg kliniczny do podtypów 1, 3 i 5 [71]. Niekiedy jednak jej początek może mieć miejsce w 4.–6. dekadzie życia i dotyczyć osób otyłych, a stężenia insuliny często nie odbiegają istotnie od spotykanych w ogólnej populacji. Hipoinsulinemia ma więc wtedy charakter względny, a zaburzenia tolerancji glukozy ujawniają się przy pewnym stopniu insulinooporności. Nie opisano charakterystycznych dla tego podtypu objawów pozatrzustkowych. Znanne są jednak dwa przypadki agenezji trzustki w wyniku mutacji w *IPF1*.

W 1999 roku opisano cukrzycę MODY 6, uwarunkowaną mutacjami genu *NEUROD1/BETA2* (chromosom 2q) [27, 81]. Produkt tego genu wspólnie z *IPF1* przyłącza się do promotora genu insuliny

w obrębie minienhancera. Sprawia to, że MODY 4 i 6 mają bardzo zbliżony obraz kliniczny [82–85].

Kolejnym rodzajem uwarunkowanej genetycznie cukrzycy z dominującym defektem wydzielania insuliny jest cukrzyca mitochondrialna (MIDD, *maternally inherited diabetes with deafness*) — dziedziczona w sposób matczyzny cukrzyca z głuchotą. Najczęściej jest ona wynikiem mutacji punktowej mitochondrialnego genu dla tRNA leucyny w pozycji 3243 [86–88]. Ponadto opisano wiele innych mutacji genomu mitochondrialnego, związanych z fenotypem cukrzycy, jednak są one rzadkie. Występowanie mutacji w genomie tych organelli sprawia, że choroba występuje u całego potomstwa chorych kobiet, natomiast potomstwo chorych mężczyzn jest zdrowe. Taki typ dziedziczenia nazywamy matczynym. Początek cukrzycy występuje w 3.–5. dekadzie życia. Ta sama mutacja mitochondrialna, A3243G, odpowiada za rozwój zespołu MELAS (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes*), na który składają się encefalopatia, kwasica mleczanowa i ataki przypominające udary [89–96]. Dla nosicieli mutacji mitochondrialnych typowe jest zjawisko heteroplazmii. Mitochondria zawierają wiele kopii kolistego genomu i tylko część tych cząsteczek zawiera mutację. Ponadto proporcja kopii z mutacją i bez niej jest inna w każdej tkance organizmu. Dlatego też obraz kliniczny u poszczególnych nosicieli jest bardzo zróżnicowany, zarówno w odniesieniu do fenotypu cukrzycy, jak i stopnia zajęcia innych narządów i układów.

Mutacje genu insuliny są niezwykle rzadkie. Mogą prowadzić do rozwoju cukrzycy poprzez kilka różnych mechanizmów. Mutacje promotora powodują bezwzględny spadek produkcji proinsuliny i insuliny poprzez obniżenie transkrypcji mRNA. Inne mutacje wywołują zaburzenie przekształcania proinsuliny w insulinę. Pacjenci tacy mają cukrzycę z hipoinsulinemią i hiperproinsulinemią. Inne mutacje kodującej części genu insuliny prowadzą do powstania dojrzałego produktu, pozbawionego jednak aktywności biologicznej. Taka cukrzyca charakteryzuje się hiperinsulinemią, jednak większość krążących cząsteczek to zmutowane, nieaktywne polipeptydy [97–100].

Genetyka złożonej cukrzycy typu 2

W ostatnim czasie przebadano setki genów, które potencjalnie mogą mieć związek z powstawaniem cukrzycy typu 2. Jednak znaczenie w rozwoju choroby udowodniono zaledwie dla kilku genów. Przykładem może być tu gen dla kalpainsy 10. Badania, w których udowodniono, że ten właśnie gen jest

odpowiedzialny za sprzężenie cukrzycy typu 2 z regionem chromosomalnym 2q w populacji Meksykano-Amerykanów, trwały kilka lat [28, 101]. Ostatecznie ustalono istnienie związku pomiędzy kilkoma polimorfizmami pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphisms*), kalpainsy 10, genu kodującego białko należące do rodziny proteaz cytoplazmatycznych, a cukrzycą typu 2 w badanej populacji [28]. Ryzyko zachorowania wiązało się z heterozygotyczną kombinacją haplotypów utworzoną przez trzy SNP: –19, –43, –63, nie zaś z wariantem w obrębie pojedynczego polimorfizmu. Wszystkie te SNP są zlokalizowane w obrębie intronów, nie mają więc wpływu na sekwencję aminokwasową białka. Najprawdopodobniej podstawowe znaczenie patofizjologiczne ma ich wpływ na ekspresję genu kalpainsy 10 [28]. Znaczenie kalpainsy 10 w patogenezie cukrzycy typu 2 różni się w zależności od populacji. Na przykład u Meksykano-Amerykanów ze stanu Teksas gen ten wydaje się odpowiedzialny za około 40% rodzinnego występowania cukrzycy, natomiast w populacji brytyjskiej wartość ta jest kilkakrotnie niższa [28, 102]. Mechanizm wpływu kalpainsy 10 na ryzyko powstawania cukrzycy typu 2 pozostaje niejasny, ciągle bowiem nie znamy molekularnych mechanizmów, które prowadzą do zaburzeń metabolizmu glukozy. Białko to uczestniczy w rozkładzie innych protein i poprzez swą funkcję proteolityczną może regulować aktywność wielu enzymów. Prawdopodobny jest też wpływ na proces apoptozy [103]. Istnieją fizjologiczne przesłanki sugerujące, że kalpaina 10 modyfikuje wrażliwość na insulinę, ale też wpływa na sekrecję tego hormonu przez komórki β trzustki [36]. Ciekawym pośrednim potwierdzeniem roli kalpainsy 10 w patogenezie cukrzycy typu 2 może być pojawianie się nietolerancji glukozy u chorych na AIDS leczonych inhibitorami proteaz [104]. Należy zaznaczyć, że część uczonych zwraca uwagę na konieczność dalszych badań nad kalpainą 10. Wskazują oni na duże rozbieżności w wynikach badań uzyskiwanych w różnych populacjach. Podkreślają także istniejące wątpliwości, czy SNP-y –19, –43 i –63 są polimorfizmami predysponującymi do cukrzycy typu 2, czy jedynie pozostającymi w nierównowadze sprzężeń. Postuluje się dodatkowo stworzenie modelu zwierzęcego, który potwierdziłby wyniki badań u ludzi [105, 106].

Kalpaina 10 została wskazana jako gen potencjalnie odpowiedzialny za złożoną formę cukrzycy typu 2 w wyniku badań o charakterze przeszukiwania genomu, natomiast PPAR γ został zidentyfikowany w wyniku zastosowania strategii genu kandydata [34]. Geny, w których pojawienie się rzadkiej, po-

ważnej mutacji powoduje monogenową postać choroby, są znakomitymi kandydatami do poszukiwania w ich obrębie częstych polimorfizmów, które mogą predysponować do rozwoju wielogenowych form schorzenia. O rodzinie czynników transkrypcyjnych wspomniano już powyżej przy okazji charakterystyki cukrzycy monogenowej. W wyniku prac nad tą grupą genów udowodniono, że wariant aminokwasowy Pro12Ala, częsty polimorfizm w obrębie genu PPAR γ , wiąże się z rozwojem cukrzycy typu 2 [34]. Obecność proliny, częstszego z alleli, wiązała się z umiarkowaniem zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, co udowodniono w dużym badaniu o charakterze metaanalizy, a następnie potwierdzono w niezależnych badaniach o charakterze replikacyjnym. Istotnym potwierdzeniem wyników analiz genetycznych były badania kliniczne, w których pokazano, że obecność proliny w kodonie 12 genu wiązała się ze zmniejszoną wrażliwością na insulinę [107, 108]. Gen PPAR γ nie jest jedynym czynnikiem transkrypcyjnym analizowanym w kontekście predyspozycji do złożonej cukrzycy typu 2. Na przykład w kilku badaniach dotyczących genu innego czynnika transkrypcyjnego, HNF4 α , wykazano związek między polimorfizmem alternatywnego promotora P2 tego genu a złożonymi formami cukrzycy typu 2 [109–111]. Należy jednak podkreślić, że w kilku kolejnych badaniach nie udało się jednoznacznie potwierdzić tych interesujących wyników [112, 113]. Szeroki konsensus wydaje się natomiast panować w odniesieniu do częstego polimorfizmu Glu23Lys w genie KCNJ11 kodującym podjednostkę Kir6.2 ATP-zależnego kanału potasowego. Wariant ten powiązано ze wzrostem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 w kilku populacjach [114–117]. Warto podkreślić, że aktywujące mutacje w obrębie tego samego genu opisano u chorych na cukrzycę o bardzo wczesnym początku (< 6. miesiąca życia) [118].

Przez wiele lat w środowisku genetycznym postulowano, że zaburzenia sekrecji insuliny w złożonych formach cukrzycy typu 2 mogą być do pewnego stopnia związane ze zmiennością w obrębie genu dla insuliny. Najbardziej intensywne badania dotyczyły polimorfizmu o zmiennej liczbie powtórzeń tandemowych (VNTR, *variable number tandem repeats*) zlokalizowanego 0,5 kb proksymalnie od miejsca startu transkrypcji [119]. Wyniki pierwszych doniesień związanych z tym polimorfizmem były sprzeczne, z czasem jednak pojawiły się istotne dowody wskazujące na rolę liczby powtórzeń w allelu klasy 3 na rozwój cukrzycy typu 2. Co ciekawe, opisano efekt allelu ojcowskiego tego polimorfizmu [120]. Tak więc warianty genu dla insuliny są zwią-

zane zarówno z monogenowymi, jak i złożonymi formami cukrzycy typu 2. Należy wspomnieć wreszcie o wielu doniesieniach mówiących, że geny z innych grup i rodzin genów, związanych z innymi szlakami metabolicznymi, mogą wpływać na powstawanie cukrzycy typu 2. Wymienia się tu gen dla adiponektyny [121], hemochromatozy wrodzonej [122], gen dla receptora insuliny [123] i kilka innych [124], jednak rola tych genów w rozwoju cukrzycy typu 2 musi być przedmiotem dalszych badań.

Podsumowując, należy podkreślić wagę znajomości podłoża genetycznego zarówno monogenowych, jak i złożonej postaci cukrzycy typu 2. Pozwoli ona na lepsze poznanie patogenezy tej choroby, przewidywanie ryzyka i zwiększenie możliwości prewencji oraz leczenia. Wydajniejsza diagnostyka cukrzycy typu 2 w niedalekiej przyszłości pozwoli na wcześniejsze wdrożenie swoistego leczenia i lepsze wyrównanie metaboliczne oraz uniknięcie przewlekłych powikłań choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Report of a WHO Consultation, Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Geneva 1999.
2. Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J.: Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–787.
3. Kahn C.R.: Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1066–1082.
4. Newman B., Selby J.V., King M.C., Slemenda C., Fabsitz R., Friedman G.D.: Concordance for type 2 (*non-insulin-dependent*) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 1987; 30: 763–768.
5. Harvald B., Hauge M.: Selection in diabetes in modern society. *Acta Med. Scand.* 1963; 173: 459–465.
6. Weir G.C., Leahy J.L.: Pathogenesis of non-insulin-dependant (type II) diabetes mellitus. W: Kahn C.R., Weir G.C. (red.): *Joslin's diabetes mellitus*. Lea & Febiger, Malvern, PE, USA 1994, 14.
7. Martin B.C., Warram J.H., Rosner B., Rich S.S., Soeldner J.S., Krolewski A.S.: Familial clustering of insulin sensitivity. *Diabetes* 1992; 41: 850–854.
8. Warram J.H., Martin B.C., Krolewski A.S., Soeldner J.S., Kahn C.R.: Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann. Intern. Med.* 1990; 113: 909–915.
9. Martin B.C., Warram J.H., Krolewski A.S., Bergman R.N., Soeldner J.S., Kahn C.R.: Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340: 925–929.
10. Lillioja S., Mott D.M., Howard B.V. i wsp.: Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1217–1225.
11. Bogardus C., Lillioja S., Nyomba B.L. i wsp.: Distribution of *in vivo* insulin action in Pima Indians as mixture of three normal distributions. *Diabetes* 1989; 38: 1423–1432.
12. Gulli G., Ferrannini E., Stern M., Haffner S., DeFronzo R.A.: The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992; 41: 1575–1586.
13. Fujimoto W.Y., Bergstrom R.W., Boyko E.J. i wsp.: Diabetes and diabetes risk factors in second- and third-generation Ja-

- panese Americans in Seattle, Washington. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 1994; 24 (supl.): S43–S52.
14. McCarthy M.I., Froguel P.: Genetic approaches to the molecular understanding of type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; 283: E217–E225.
 15. McCarthy M.I.: Susceptibility gene discovery for common metabolic and endocrine traits. *J. Mol. Endocrinol.* 2002; 28: 1–17.
 16. Mitchell S., Frayling T.: The role of transcription factors in maturity-onset diabetes of the young. *Mol. Genet. Metab.* 2002; 77: 35–43.
 17. Doria A.: Methods for the study of the genetic determinants of diabetes and its complications. *Przegl. Lek.* 2000; 57 (supl.) 3: 7–12.
 18. Whittemore A.S.: Genome scanning for linkage: an overview. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 59: 704–716.
 19. Menzel S.: Genetic and molecular analyses of complex metabolic disorders: genetic linkage. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 967: 249–257.
 20. Ott J., Schrott H.G., Goldstein J.L. i wsp.: Linkage studies in a large kindred with familial hypercholesterolemia. *Am. J. Hum. Genet.* 1974; 26: 598–603.
 21. Vaxillaire M., Boccio V., Philippi A. i wsp.: A gene for maturity onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q. *Nat. Genet.* 1995; 9: 418–423.
 22. Bell G.I., Xiang K.S., Newman M.V. i wsp.: Gene for non-insulin-dependent diabetes mellitus (maturity-onset diabetes of the young subtype) is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20q. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991; 88: 1484–1488.
 23. Menzel S., Yamagata K., Trabb J.B. i wsp.: Localization of MODY3 to a 5-cM region of human chromosome 12. *Diabetes* 1995; 44: 1408–1413.
 24. Yamagata K., Furuta H., Oda N. i wsp.: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 α gene in the maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996; 384: 458–460.
 25. Yamagata K., Oda N., Kaisaki P.J. i wsp.: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996; 384: 455–458.
 26. Yang Q., Yamagata K., Yamamoto K. i wsp.: Structure/function studies of hepatocyte nuclear factor-1 α , a diabetes-associated transcription factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 266: 196–202.
 27. Malecki M.T., Jhala U.S., Antonellis A. i wsp.: Mutations in NEUROD1 gene are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genet.* 1999; 23: 323–328.
 28. Horikawa Y., Oda N., Cox N.J. i wsp.: Genetic variation in the gene encoding calpain 10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genet.* 2000; 26: 163–175.
 29. Lander E.S., Schork N.J.: Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994; 265: 2037–2048.
 30. Spielman R.S., McGinnis R.E., Ewens W.J.: Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am. J. Hum. Genet.* 1993; 52: 506–516.
 31. Ardlie K.G., Lunetta K.L., Seielstad M.: Testing for population subdivision and association in four case-control studies. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 304–311.
 32. Morton N.E., Collins A.: Tests and estimates of allelic association in complex inheritance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 11389–11393.
 33. Altshuler D., Lunetta K.L., Lander E.: Genetic polymorphisms and disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1626.
 34. Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M. i wsp.: The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2000; 26: 76–80.
 35. Baier L.J., Permana P.A., Yang X. i wsp.: A calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2000; 106: R69–R73.
 36. Sreenan S.K., Zhou Y.P., Otani K. i wsp.: Calpains play a role in insulin secretion and action. *Diabetes* 2001; 50: 2013–2020.
 37. Hara K., Okada T., Tobe K. i wsp.: The Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 271: 212–216.
 38. Stumvoll M., Haring H.: The peroxisome proliferators-activated receptor- γ 2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes* 2002; 51: 2341–2347.
 39. Hawkins M., Rossietti L.: Insulin resistance and its role in the pathogenesis of type 2 diabetes. W: Kahn C.R., Weir G.C. (red.): Joslin's diabetes mellitus. Lea & Febiger, Malvern, PE, USA 2005, 24.
 40. Taylor S.I.: Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes* 1992, 41:1473–90.
 41. Kishimoto M., Hashiramoto M., Yonezawa K., Shii K., Kazumi T., Kasuga M.: Substitution of glutamine for arginine 1131. A newly identified mutation in the catalytic loop of the tyrosine kinase domain of the human insulin receptor. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 11 349–11 355.
 42. Kadowaki H., Takahashi Y., Ando A. i wsp.: Four mutant alleles of the insulin receptor gene associated with genetic syndromes of extreme insulin resistance. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 237: 516–520.
 43. Rau H., Kocova M., O'Rahilly S., Whitehead J.P.: Naturally occurring amino acid substitutions at Arg1174 in the human insulin receptor result in differential effects on receptor biosynthesis and hybrid formation, leading to discordant clinical phenotypes. *Diabetes* 2000; 49: 1264–1268.
 44. Donohue W.L., Uchida I.: Leprechaunism: an euphemism for a rare familial disorder. *J. Pediatr.* 1954; 45: 505–519.
 45. Rabson S.M., Mendenhall E.N.: Familial hypertrophy of pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes mellitus; report of 3 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1956; 26: 283–290.
 46. Kahn C.R., Flier J.S., Bar R.S. i wsp.: The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 739–745.
 47. Krook A., O'Rahilly S.: Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 10: 97–122.
 48. Nakae J., Kato M., Murashita M., Shinohara N., Tajima T., Fujieda K.: Long-Term Effect of Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor I on Metabolic and Growth Control in a Patient with Leprechaunism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 542–549.
 49. Musso C., Cochran E., Moran S.A. i wsp.: Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine* (Baltimore) 2004, 83: 209–222.
 50. White M.F., Kahn C.R.: Molecular aspects of insulin action. W: Kahn C.R., Weir C.G. (red.): Joslin's diabetes mellitus. Lea & Febiger, Malvern, PE, USA 1994, 8.
 51. George S., Rochford J.J., Wolfrum C. i wsp.: A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2. *Science* 2004; 304: 1325–1328.
 52. Auwerx J.: PPAR γ , the ultimately thrifty gene. *Diabetologia* 1999; 42: 1033–1049.
 53. Tontonoz P., Hu E., Spiegelman B.M.: Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid activated transcription factor. *Cell* 1994; 79: 1147–1156.
 54. Barroso I., Gurnell M., Crowley V.E. i wsp.: Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999; 402: 880–883.
 55. Savage D.B., Tan G.D., Acerini C.L. i wsp.: Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferators-activated receptor- γ . *Diabetes* 2003; 52: 910–917.
 56. Shackleton S., Lloyd D.J., Jackson S.N. i wsp.: LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat. Genet.* 2000; 24: 153–156.
 57. Cao H., Hegele R.A.: Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum. Molec. Genet.* 2000; 9: 109–112.

58. Stuurman N., Heins S., Aebi U.: Nuclear lamins: their structure, assembly, and interactions. *J. Struct. Biol.* 1998; 22: 42–66.
59. Fajans S.S., Bell G.I., Polonsky K.S.: Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 971–980.
60. Mange E.J., Mange A.P.: Human Pedigrees. W: Basic Human Genetics. Wyd. 2. Sinauer Associates Inc., Sunderland, MA, USA 1999.
61. Tattersall R.: Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet. Med.* 1998; 15: 11–14.
62. Tattersall R.B., Fajans S.S.: A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type of diabetes in young people. *Diabetes* 1975; 24: 44–53.
63. Hattersley A.T.: Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet. Med.* 1998; 15: 15–24.
64. Froguel P., Vaxillaire M., Sun F. i wsp.: Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992; 356: 162–164.
65. Vionnet N., Stoffel M., Takeda J. i wsp.: Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992; 356: 721–722.
66. Velho G., Froguel P., Clement K. i wsp.: Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in glucokinase gene in kindreds of maturity onset diabetes of the young. *Lancet* 1992; 340: 444–448.
67. Byrne M.M., Sturis J., Clement K. i wsp.: Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 1120–1130.
68. Bell G.I., Pilkis S.J., Weber I.T., Polonsky K.S.: Glucokinase mutations, insulin secretion, and diabetes mellitus. *Annu. Rev. Physiol.* 1996; 58: 171–186.
69. Frayling T.M., Evans J.C., Bulman M.P. i wsp.: Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes* 2001; 50 (supl. 1): S94–S100.
70. Iynedjian P.B., Mobius G., Seitz H.J., Wollheim C.B., Renold A.E.: Tissue-specific expression of glucokinase: identification of the gene product in liver and pancreatic islets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986; 83: 1998–2001.
71. Stoffers D.A., Ferrer J., Clarke W.L., Habener J.F.: Early-onset type II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat. Genet.* 1997; 17: 138–139.
72. Horikawa Y., Iwasaki N., Hara M. i wsp.: Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat. Genet.* 1997; 17: 384–385.
73. Shih D.Q., Dansky H.M., Fleisher M., Assmann G., Fajans S.S., Stoffel M.: Genotype/phenotype relationships in HNF-4alpha/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. *Diabetes* 2000; 49: 832–837.
74. Menzel R., Kaisaki P.J., Rjasanowski I., Heinke P., Kerner W., Menzel S.: A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet. Med.* 1998; 15: 816–820.
75. Sovik O., Njolstad P., Folling I., Sagen J., Cockburn B.N., Bell G.I.: Hyperexcitability to sulphonylurea in MODY3. *Diabetologia* 1998; 41: 607–608.
76. Boileau P., Wolfrum C., Shih D.Q., Yang T.A., Wolkoff A.W., Stoffel M.: Decreased glibenclamide uptake in hepatocytes of hepatocyte nuclear factor-1alpha-deficient mice: a mechanism for hypersensitivity to sulphonylurea therapy in patients with maturity-onset diabetes of the young, type 3 (MODY3). *Diabetes* 2002; 51 (supl. 3): S343–S348.
77. Richter S., Shih D.Q., Pearson E.R. i wsp.: Regulation of apolipoprotein M gene expression by MODY3 gene hepatocyte nuclear factor-1alpha: haploinsufficiency is associated with reduced serum apolipoprotein M levels. *Diabetes* 2003; 52: 2989–2995.
78. Stride A., Lambert P., Burden A.C., Mansell P., Page S., Hattersley A.T.: Necrobiosis lipodica is a clinical feature of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 2002; 25: 1249–1250.
79. Nishigori H., Yamada S., Kohama T. i wsp.: Frameshift mutation, A263fsinsGG, in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes* 1998; 47: 1354–1355.
80. Lindner T.H., Njolstad P.R., Horikawa Y., Bostad L., Bell G.I., Sovik O.: A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum. Mol. Genet.* 1999; 8: 2001–2008.
81. Malecki M.T., Lebrun P., Pezzolesi M. i wsp.: Mutations in IPF-1 binding site of the insulin promoter and IPF-1 coding region predispose to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2003; 52 (supl. 1): streszczenie 112.
82. Habener J.F., Stoffers D.A.: A newly discovered role of transcription factors involved in pancreas development and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 1998; 110: 12–21.
83. Kristinsson S.Y., Thorolfsson E.T., Talseth B. i wsp.: MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1alpha and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia* 2001; 44: 2098–2103.
84. Macfarlane W.M., Frayling T.M., Ellard S. i wsp.: Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: R33–R39.
85. Hani E.H., Stoffers D.A., Chevre J.C. i wsp.: Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: R41–R48.
86. Ballinger S.W., Shoffner J.M., Hedaya E.V. i wsp.: Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. *Nat. Genet.* 1992; 1: 11–15.
87. van den Ouweland J.M., Lemkes H.H., Ruitenbeek W. i wsp.: Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat. Genet.* 1992; 1: 368–371.
88. Maassen J.A., Kadowaki T.: Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia* 1996; 39: 375–382.
89. Goto Y., Nonaka I., Horai S.: A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651–653.
90. 't Hart L.M., Lemkes H.H., Heine R.J. i wsp.: Prevalence of maternally inherited diabetes and deafness in diabetic populations in The Netherlands. *Diabetologia* 1994; 37: 1169–1170.
91. Newkirk J.E., Taylor R.W., Howell N. i wsp.: Maternally inherited diabetes and deafness: prevalence in a hospital diabetic population. *Diabet. Med.* 1997; 14: 457–460.
92. Saker P.J., Hattersley A.T., Barrow B. i wsp.: UKPDS 21: low prevalence of the mitochondrial transfer RNA gene (tRNA(Leu)(UUR)) mutation at position 3243bp in UK Caucasian type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.* 1997; 14: 42–45.
93. Otabe S., Sakura H., Shimokawa K. i wsp.: The high prevalence of the diabetic patients with a mutation in the mitochondrial gene in Japan. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79: 768–771.
94. Odawara M., Sasaki K., Yamashita K.: Prevalence and clinical characterization of Japanese diabetes mellitus with an A-to-G mutation at nucleotide 3243 of the mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 1290–1294.
95. Holmes-Walker D.J., Boyages S.C.: Prevalence of maternally inherited diabetes and deafness in Australian diabetic subjects. *Diabetologia* 1999; 42: 1028–1032.
96. Lehto M., Wipemo C., Ivarsson S.A. i wsp.: High frequency of mutations in MODY and mitochondrial genes in Scandinavian patients with familial early-onset diabetes. *Diabetologia* 1999; 42: 1131–1137.
97. Shoelson S., Haneda M., Blix P. i wsp.: Three mutant insulins in man. *Nature* 1983; 302: 540–543

98. Kwok S.C., Steiner D.F., Rubenstein A.H., Tager H.S.: Identification of a point mutation in the human insulin gene giving rise to a structurally abnormal insulin (insulin Chicago). *Diabetes* 1983; 32: 872–875.
99. Gabbay K.H., Bergenstal R.M., Wolff J., Mako M.E., Rubenstein A.H.: Familial hyperproinsulinemia: partial characterization of circulating proinsulin-like material. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1979; 76: 2881–2885.
100. Robbins D.C., Blix P.M., Rubenstein A.H., Kanazawa Y., Kosaka K., Tager H.S.: A human proinsulin variant at arginine 65. *Nature* 1981; 291: 679–681.
101. Hanis C.L., Boerwinkle E., Chakraborty R. i wsp.: A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nat. Genet.* 1996; 13: 161–166.
102. Evans J.C., Frayling T.M., Cassell P.G. i wsp.: Studies of association between the gene for calpain-10 and type 2 diabetes mellitus in the United Kingdom. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 544–552.
103. Sorimachi H., Ishiura S., Suzuki K.: Structure and physiological function of calpains. *Biochem. J.* 1997; 328: 721–732.
104. Martinez E., Conget I., Lozano L., Casamitjana R., Gatell J.M.: Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999; 13: 805–810.
105. Cox N.J., Hayes M.G., Roe C.A., Tsuchiya T., Bell G.I.: Linkage of calpain 10 to type 2 diabetes: the biological rationale. *Diabetes* 2004; 53 (supl. 1): S19–S25.
106. Doria A.: Genetics of type 2 diabetes. W: C.R. Kahn, G.C. Weir (red.): *Joslin's diabetes mellitus*. Lea & Febiger, Malvern, PE, USA 2005, 22.
107. Deeb S.S., Fajas L., Nemoto M. i wsp.: A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat. Genet.* 1998; 20: 284–287.
108. Ek J., Andersen G., Urhammer S.A. i wsp.: Studies of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferators-activated receptor- γ 2 (PPAR- γ 2) gene in relation to insulin sensitivity among glucose tolerant Caucasians. *Diabetologia* 2001; 44: 1170–1176.
109. Love-Gregory L.D., Wasson J., Ma J. i wsp.: A common polymorphism in the upstream promoter region of the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene on chromosome 20q is associated with type 2 diabetes and appears to contribute to the evidence for linkage in an ashkenazi jewish population. *Diabetes* 2004; 53: 1134–1140.
110. Silander K., Mohlke K.L., Scott L.J. i wsp.: Genetic variation near the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene predicts susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1141–1149.
111. Weedon M.N., Owen K.R., Shields B. i wsp.: Common Variants of the Hepatocyte Nuclear Factor-4{alpha} P2 Promoter Are Associated With Type 2 Diabetes in the U.K. Population. *Diabetes* 2004; 53: 3002–3006.
112. Winckler W., Graham R.R., de Bakker P.I. i wsp.: Association testing of variants in the hepatocyte nuclear factor 4alpha gene with risk of type 2 diabetes in 7,883 people. *Diabetes* 2005; 54: 886–892.
113. Vaxillaire M., Dina C., Lobbens S. i wsp.: Effect of common polymorphisms in the HNF4alpha promoter on susceptibility to type 2 diabetes in the French Caucasian population. *Diabetologia* 2005; 48: 440–444.
114. Hani E.H., Boutin P., Durand E. i wsp.: Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K⁺ channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia* 1998; 41: 1511–1515.
115. Gloyn A.L., Hashim Y., Ashcroft S.J., Ashfield R., Wiltshire S., Turner R.C.; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 53): Association studies of variants in promoter and coding regions of beta-cell ATP-sensitive K-channel genes SUR1 and Kir6.2 with Type 2 diabetes mellitus (UKPDS 53). *Diabet. Med.* 2001; 18: 206–212.
116. Gloyn A.L., Weedon M.N., Owen K.R. i wsp.: 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* 2003; 52: 568–572.
117. Nielsen E.M., Hansen L., Carstensen B. i wsp.: The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 573–577.
118. Gloyn A.L., Pearson E.R., Antcliff J.F. i wsp.: Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1838–1849.
119. Pugliese A., Miceli D.: The insulin gene in diabetes. *Diabet. Metab. Res. Rev.* 2002; 18: 13–25.
120. Huxtable S.J., Saker P.J., Haddad L. i wsp.: Analysis of parent-offspring trios provides evidence for linkage and association between the insulin gene and type 2 diabetes mediated exclusively through paternally transmitted class III variable number tandem repeat alleles. *Diabetes* 2000; 49: 126–130.
121. Kondo H., Shimomura I., Matsukawa Y. i wsp.: Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002; 51: 2325–2328.
122. Moczulski D.K., Grzeszczak W., Gawlik B.: Role of hemochromatosis C282Y and H63D mutations in HFE gene in development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1187–1191.
123. Jellema A., Zeegers M.P., Feskens E.J., Dagnelie P.C., Mensink R.P.: Gly972Arg variant in the insulin receptor substrate-1 gene and association with Type 2 diabetes: a meta-analysis of 27 studies. *Diabetologia* 2003; 46: 990–995.
124. Froguel P., Velho G.: Genetic determinants of type 2 diabetes. *Recent Prog. Horm. Res.* 2001; 56: 91–105.