

Současné možnosti léčby Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)

Ludmila Brunerová¹, Jana Urbanová¹, Jan Brož²

¹Dietetologické centrum II. interní kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

²Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

S objevením MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) a objasněním jeho hereditární povahy došlo k přesnější klinické charakteristice jednotlivých podtypů MODY a zjištění, že zatímco glukokinázový diabetes (GCK-MODY) nevede v dlouhodobém horizontu k vaskulárním diabetickým komplikacím, MODY transkripčních faktorů (např. *HNFI1A*-MODY) je při špatné kompenzaci spjat s rychlou akcelerací především mikrovaskulárních komplikací diabetu. Studie potvrdily, že v případě prognosticky příznivějšího GCK-MODY není žádná specifická antidiabetická léčba (s výjimkou v období těhotenství) zapotřebí. Léčbu, tradičně založenou na derivátech sulfonylurey a při jejich selhání na inzulinoterapii, naopak vyžadují MODY transkripčních faktorů včetně nejběžnějšího *HNFI1A*-MODY. S ohledem na rozšiřující se spektrum perorálních antidiabetik nabízející jednotlivým pacientům možnost antidiabetickou terapii individualizovat, vyvstává též otázka účinnosti i jiných perorálních antidiabetik u pacientů s MODY. Tento přehledový článek shrnuje současné dostupné informace o léčbě pacientů s MODY.

Klíčová slova: inzulin – léčba – MODY – perorální antidiabetika

Current treatment options in Maturity-Onset Diabetes of the Young

Summary

The discovery of MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) and the elucidation of its heritability enabled more precise clinical characteristics of different MODY subtypes and led to understanding that glucokinase MODY (GCK-MODY) is not associated with vascular complications in long term follow-up, whereas MODY of transcription factors (e.g. *HNFI1A*-MODY) is in case of bad metabolic control connected with the acceleration of particularly microvascular complications. There is a strong evidence of the needlessness of any specific antidiabetic treatment in prognostically favourable GCK-MODY (except for the pregnancy). On the contrary, in MODY of transcription factors, including the most common one – *HNFI1A*-MODY, the treatment, traditionally based on sulphonylurea derivatives (and after their failure on insulin) is required. Due to wider spectrum of available antidiabetic agents offering individualization of the treatment, the question of efficacy of other antidiabetic agents in MODY patients arises. This review article summarizes current knowledge of therapeutic options in patients with MODY.

Key words: insulin – MODY – oral hypoglycemic drugs – treatment

Úvod

MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) představuje specifickou, autosomálně dominantně dědičnou, klinicky však heterogenní skupinu diabetu. Na základě typu mutace, která způsobuje příslušný typ MODY a s ní do značné míry související klinický průběh a charakteristickou prognózu, lze MODY rozdělit do 2 skupin – skupinu tzv. **glukokinázového diabetu** s jedním zástupcem: GCK-MODY (MODY s mutací genu kódujícího enzym glukokinázu) a rozsáhlou skupinu tzv. **MODY transkripčních faktorů** – např. MODY způsobený mutací v genech kódující např. hepatocytární nukleární faktory (HNF) 1α, 4α, 1β, atd. V současné době je známo 14 typů

MODY, velmi pravděpodobně se však nejedná o počet konečný [1].

Do objevu monogenního diabetu typu MODY v roce 1974 Tattersallem [2] byli pacienti s tímto typem diabetu zařazeni na základě fenotypu a klinického průběhu onemocnění buď mezi diabetiky inzulin-dependentní (IDDM, nyní diabetici 1. typu) či non inzulin-dependentní (NIDDM, nyní diabetici 2. typu). Jejich léčba byla vedena odpovídajícím způsobem: inzulin u dětí a mladých dospělých zařazených mylně mezi diabetiky 1. typu a perorální antidiabetika u těch pacientů, jejichž diabetes byl diagnostikován v dospělosti a považován za diabetes 2. typu. K dispozici byly v té době z perorálních anti-

diabetik (PAD) pouze biguanidy a deriváty sulfonylurey. Třída antidiabetika u konkrétního pacienta byla povětšinou volena opět na základě fenotypu – diabetikům s výrazněji vyjádřenými znaky metabolického syndromu byly preferenčně podávány biguanidy, diabetikům bez těchto znaků byly indikovány spíše deriváty sulfonylurey [3].

Správná diagnóza MODY nyní umožňuje individualizaci léčby spojenou často se zlepšením kompenzace a zvýšením kvality života. Reálně zůstává tato možnost pro velkou část pacientů nevyužita, neboť diabetem typu MODY trpí sice přibližně 5 % diabetiků diagnostikovaných před 45. rokem, čtyři pětiny z nich jsou však chybně klasifikovány jako diabetici 1. či 2. typu [4].

Léčba perorálními antidiabetiky

Léčba GCK-MODY

Vzhledem k asymptomatickému průběhu, charakterizovanému mírnou hyperglykemií, a velmi dobré přirozené prognóze bez zvýšeného rizika mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací není medikamentózní léčba pacientů s GCK-MODY (s případnou výjimkou gravidních žen k prevenci fetopatie) obvykle nutná a není doporučována [5]. Dokonce ani u pacientů, kteří byli často i z důvodu chybné diagnózy léčeni PAD nebo inzulinem, nedošlo po ukončení léčby ke zhoršení kompenzace [6].

Léčba MODY transkripčních faktorů

Pokusili jsme se shrnout dostupná data hodnotící léčbu některými typy PAD a inzulinem. Pro léčivé skupiny v přehledu neuvedené taková data nejsou k dispozici. Obdobně, vzhledem k jejich vzácnému výskytu, nejsou k dispozici systematictější data o léčbě těchto MODY transkripčních faktorů, které nejsou v dalším textu uvedené.

Deriváty sulfonylurey

Pro nejčastěji se vyskytující MODY transkripčních faktorů (*HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY) je typická snížená sekrece inzulinu (zpočátku pouze sekrece stimulovaná glukózou, později dochází i k poklesu sekrece bazální) vlivem narušení iniciální signální kaskády [7–9]. Inzulinová sekreční odpověď stimulovaná deriváty sulfonylurey (glibenklamid, gliburid, tolbutamid, gliklazid) je však v B-buňkách po dlouhou dobu dobře zachována [10–15]. Deriváty sulfonylurey totiž svou přirozenou vazbou na sulfonylureový receptor 1 (SUR1) – podjednotku ATP-dependentního kaliového kanálu [16] – obcházejí mutací podmíněný defekt v signální kaskádě inzulinové sekrece. Pacienti s těmito typy MODY jsou k derivátům sulfonylurey velmi citliví, proto je obvykle zapotřebí začínat léčbu nízkou dávkou a zvyšovat ji z důvodu rizika hypoglykemie obezřetně.

Na zvýšené účinnosti některých derivátů sulfonylurey se u nosičů mutantní alely pro *HNF1α* a *HNF4α* může podílet dobrá inzulinová senzitivita a hypoteticky také zvýšená hladina těchto léků [17,18]. Zvýšené sérové hladiny derivátů sulfonylurey, zapříčiněné sníženou hepa-

tální clearance, byly popsány v experimentálních pracích na myších modelech s knock-out genem pro *HNF1α* (*Hnf1α*^{-/-}) [18]. Malá farmakokinetická studie však tuto hypotézu změněné farmakokinetiky derivátů sulfonylurey u pacientů s *HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY nepotvrdila [19].

Bezpečnost a dlouhodobou účinnost úplného převedení pacientů s *HNF1A*-MODY z inzulinu na deriváty sulfonylurey (historicky nejčastěji používaný glibenklamid) s následným zvýšením kvality života a lepší kompliance s léčbou prokázalo více prací [12,15,18,20–22]. Obdobná účinnost derivátů sulfonylurey byla popsána i u *HNF4A*-MODY [15]. Deriváty sulfonylurey v nízké dávce (např. 20–50 mg gliklazidu denně nebo glibenklamidu 2,5–5 mg denně) se tak staly preferovanou medikací pro naprostou většinu pacientů s *HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY, také vzhledem k tomu, že léčba inzulinem je spojena s vyšší frekvencí hypoglykemií, jak prokázalo sledování skupiny 114 pacientů s ověřenou mutací genu pro *HNF1α*, z nichž bylo asi 40 % léčeno inzulinem [23].

K sekundárnímu selhání léčby deriváty sulfonylurey s rozvojem absolutní inzulinopenie dochází v širokém rozmezí 3–25 let v závislosti na délce trvání diabetu a jeho kompenzaci (roční pokles inzulinové sekrece z důvodů glukotoxicity působící na B-buňky je v řádu jednotek procent) [20]. Primární selhání derivátů sulfonylurey se u těchto pacientů vyskytuje extrémně vzácně; v roce 2014 však byla popsána nová terminační mutace c.618G>A, p.W206X spojená s *HNF1A*-MODY, u jejichž nositelů k primárnímu selhání derivátů sulfonylurey dochází [24].

Účinnost derivátů sulfonylurey chybí u pacientů s *HNF1B*-MODY. V experimentu odpovídají tito pacienti na intravenózně podanou glukózu v rámci intravenózního glukózového tolerančního testu (IVGTT) a na intravenózně podaný tolbutamid obdobně jako diabetici 2. typu a výrazně hůře než pacienti s *HNF1A*-MODY. Toto pozorování vysvětluje klinickou zkušenost, že léčba deriváty sulfonylurey u pacientů s *HNF1B*-MODY poměrně rychle po stanovení diagnózy selhává a více než dvě třetiny pacientů jsou léčeny inzulinem [25–28].

Zásady postupu při převodu na léčbu deriváty sulfonylurey

U jedinců s molekulárně geneticky potvrzeným *HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY, jež byli doposud léčeni inzulinem pod chybnou diagnózou jiného typu diabetes mellitus, by měl být učiněn pokus o převedení na deriváty sulfonylurey, a to i v případě starších pacientů léčených inzulinem mnoho let [12,13,17]. Vynechání inzulinu v těchto případech nevede ke vzniku diabetické ketoacidózy [13]. Před převodem na perorální léčbu je vhodné přeměřit hladinu C-peptidu k objektivizaci aktuální výše endogenní sekrece inzulinu. Postupovat lze takto:

- vynechání večerní dávky bazálního inzulinu a následujícího ráno preprandiálního inzulinu
- ráno před snídaní podání derivátu sulfonylurey v menší dávce (dle věku a hmotnosti; obvyklá iniciální dávka gli-

benklamidu u dospělých pacientů je 2,5 mg, u gliklazidu se pohybuje okolo 30 mg)

- selfmonitoring – po převodu alespoň 4bodový nebo lépe 7bodový glykemický profil, další dny dle naměřených glykemií frekvenci měření redukovat, zajistit možnost kontroly ketoláték v moči pacientem k detekci případné ketoacidózy
- zajistit kontakt s příslušným diabetologickým pracovištěm
- kontrola glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) za 3 měsíce
- při symptomech hyperglykemie, neuspokojivém glykemickém profilu nebo zvýšení $HbA_{1c} > 10$ mmol/mol oproti poslední hodnotě na inzulínoterapii, zvážit převod zpět na inzulín (event. kombinaci derivátů sulfonylurey s bazálním inzulínem)

Glinidy

Vzhledem k inzulín-sekrečnímu účinku, obdobně jako u derivátů sulfonylurey nezávislejícím na stavu energetického metabolismu B-buňky, byly u pacientů s nejčastějším typem MODY transkripčních faktorů *HNFI*A-MODY zkoušeny také glinidy. Tuomi et al [29] na 15 pacientech s *HNFI*A-MODY prokázal, že nesulfonylureové sekretagogum nateglinid ve velmi nízké dávce (30 mg) zabraňuje akutnímu postprandiálnímu vzestupu glykemie účinněji než referenční glibenklamid, navíc s nižším výskytem hypoglykemií, při nižším vrcholu hladiny stimulovaného inzulínu. Nateglinid proto představuje ideální PAD u mladých pacientů se vzestupem především postprandiální glykemie, zejména v době manifestace diabetu. Nevýhodou v porovnání s deriváty sulfonylurey je jeho užívání 3krát denně před hlavními jídly. V malé studii na 3 adolescentech s *HNFI*A-MODY byla navíc pozorována srovnatelná účinnost glinidů s referenční léčbou deriváty sulfonylurey a inzulínem, dobrá tolerance a lepší bezpečnostní profil glinidů, spočívající ve výrazně nižším riziku hypoglykemií [30].

Metformin

Metformin byl samozřejmě u těchto pacientů též testován, jeho účinnost však byla významně nižší ve srovnání s deriváty sulfonylurey [12] a standardně doporučován není. Kazuisticky byla popsána účinnost metforminu v monoterapii u adolescentky s kombinací *HNFI*A-MODY a syndromem polycystických ovarií na obě onemocnění [31]. Metformin lze s výhodou využít též u obězích MODY pacientů se známkami inzulínorezistence.

Inkretiny (perorální inhibitory dipeptidylpeptidázy 4/ gliptiny a subkutánní analoga receptoru pro glukagon-like peptid 1)

U pacientů s *HNFI*A-MODY byla pozorována normální sekrece inkretinových hormonů, ale snížený inkretinový efekt, což ukazuje na možné zhoršení senzitivity vůči inkretinům, snad způsobené dysfunkčním metabolismem a nedostatečnou produkcí ATP v pankreatických B-buňkách těchto pacientů. Současně jsou pacienti s *HNFI*A-MODY charakterizováni zvýšenou ak-

tivitou dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4) a významnou postprandiální hyperglukagonemií [32–34].

Několik prací ověřovalo také možnosti inkretinové léčby u *HNFI*A-MODY. V malé randomizované studii s crossover designem na 16 pacientech byl srovnáván liraglutid s glimepiridem. K numericky většímu poklesu glykemie nalačno došlo u pacientů po glimepiridu (–2,8 mmol/l vs –1,6 mmol/l), rozdíl však nebyl statisticky významný. Významně poklesla v obou skupinách také postprandiální glykemie, nicméně meziskupinový rozdíl opět statisticky významnosti nedosáhl. Obdobně nedošlo k statisticky významnému poklesu HbA_{1c} . Léčba liraglutidem však byla spojena s významně nižším výskytem hypoglykemií (1 epizoda vs 18 epizod při léčbě glimepiridem) [35].

Na 2 kazuistikách pacientů s *HNFI*A-MODY léčených inzulínem, resp. gliklazidem a metforminem popsali Kutra et al [36] úspěšné přidání gliptinu (vildagliptinu, resp. sitagliptinu), jež bylo spojeno nejen se zlepšením kompenzace, ale také se zlepšením funkce B-buněk (významným vzestupem koncentrace inzulínu během IVGTT o 9,8 mIU/l, resp. 134 mIU/l).

Kazuisticky bylo popsáno také významné zlepšení kompenzace po převedení mladého pacienta s *IPF*-MODY (insulin-promoting factor), z derivátů sulfonylurey na inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 sitagliptin. *IPF*-MODY je způsoben mutací *PDX1* (pancreatic and duodenal homeobox 1) genu kódujícího stejnojmenný transkripční faktor, klíčový pro sekreci inzulínu, který nepřímo ovlivňuje také funkci inkretinů [37].

Glifloziny

Glifloziny (inhibitory společného transportéru sodíku a glukózy – SGLT2) by vzhledem k mechanismu účinku, nezávislém na inzulínu, mohly být (spíše v kombinaci léčbě) použity u pacientů s MODY transkripčních faktorů. V experimentu byla po podání dapagliflozinu u pacientů s mutací v *GCK* a *HNFI*A prokázána vyšší glykosurie než u pacientů s diabetem 2. typu [38]. Na případu mladého pacienta s *ABCC8*-MODY s rozvinutými mikrovaskulárními komplikacemi (diabetickou retinopatií) nedostatečně kompenzovaného při léčbě gliklazidem, bylo po přidání dapagliflozinu popsáno zlepšení kompenzace bez současného výskytu hypoglykemií [39].

Léčba inzulínem

Pro progresivní dysfunkci B-buněk vyžaduje většina pacientů s *HNFI*A-MODY a *HNFI*4A-MODY postupem času, i přes mnoho let účinné terapie deriváty sulfonylurey nebo glinidy, léčbu inzulínem [40]. Při selhání derivátů sulfonylurey nicméně neexistuje v léčbě *HNFI*A-MODY a *HNFI*4A-MODY žádný doporučený postup ani studie, jež by upřednostňovala jeden typ léčby před druhým, a tak lze teoreticky vyzkoušet kromě inzulínu též jiná PAD (viz výše). Většina pacientů je však postupně převáděna na inzulín. Z počátku je možné aktuální perorální léčbu kombinovat s inzulínem, např. přidáním bazálního inzulínu, a pokud i tato léčba selhává (zvyšují se postprandiální glykemie), je na místě přidat preprandi-

ální inzulín a pacienta tak postupně převést na intenzifikovaný inzulínový režim.

U *HNF1B*-MODY je inzulín lékem volby [40]. Zapotřebí jsou obvykle jen malé dávky inzulínu (v závislosti na aktuálním stupni zbývajících endogenní inzulínové sekrece).

Léčba inzulínem v době těhotenství

Léčba *HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY v těhotenství

Inzulínoterapie má také svůj význam u pacientek s *HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY plánujících těhotenství, pokud nedosahují na dosavadní perorální terapii požadované glykemické kompenzace nebo je taková léčba v těhotenství kontraindikována. V těchto případech je na místě intenzifikovaný inzulínový režim. V době těhotenství byla doposud při stabilní a úspěšné glykemické kontrole preferována léčba glibenklamidem [41]. Nedávno získaná data však ukázala, že glibenklamid prochází placentární bariérou a může zvýšit riziko makrosomie plodu a neonatální hypoglykemie [42]. Proto recentně publikované doporučení obsahuje vybídnutí vyhnout se užití glibenklamidu v těhotenství a pacientky s *HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY (i s dobrou glykemickou kontrolou při léčbě deriváty sulfonylurey) převést na inzulín

- ještě před koncepcí (i za cenu přechodného zhoršení kompenzace) nebo
- v průběhu 2. trimestru, s cílem minimalizovat zvýšenou fetální produkci inzulínu [42]

Prospektivní studie, která by hodnotila optimální léčbu těchto pacientek v těhotenství, však zatím k dispozici není.

Léčba *GCK*-MODY v těhotenství

Specifické je postavení inzulínové léčby u některých pacientek s *GCK*-MODY. Inzulínoterapii zahajujeme v době těhotenství (k zabránění makrosomie plodu) u těch matek, jejichž plod nezdědil identickou mutaci v *GCK*, a to pouze v případě, že abdominální ultrasonografická vyšetření svědčí o jeho nadměrném růstu (obvod břicha plodu > 75. percentil) [43]. Inzulínoterapie však není indikovaná prekoncepčně, neboť agresivní léčba inzulínem matky s *GCK*-MODY s cílem dosáhnout normoglykemie a zabránit nežádoucí makrosomii, by naopak u plodu nesooucího identickou mutaci v *GCK* mohla vést ke snížení jeho růstu [44].

Závěr

Zatímco nejčastěji se vyskytující typ MODY v České republice – *GCK*-MODY – nevyžaduje žádnou specifickou anti-diabetickou léčbu, u *HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY představují perorální anti-diabetika – deriváty sulfonylurey – doposud základní, standardně doporučovanou, dlouhodobě účinnou a pacienty preferovanou léčbu. Alternativně (zejména při výrazných vzestupech postprandiálních hyperglykemií) lze u pacientů s *HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY použít nesulfonylureová sekretagoga s lepším bezpečnostním profilem (nižším výskytem hypo-

glykemií). Data popisující jejich dlouhodobý efekt však zatím k dispozici nejsou. Stále více se do klinické praxe dostává léčba inkretiny, zejména DPP4 inhibitory, ačkoli neexistují rozsáhlejší dlouhodobé účinnosti studie. Vzhledem k mechanismu účinku nezávislému na inzulínu by (zřejmě spíše do kombinací léčby) měly být účinné gli-floziny, jejich efekt však zatím nebyl dostatečně ověřen. Molekulárně genetické testování verifikující diagnózu MODY umožňuje legitimní převedení pacientů léčených inzulínem na perorální anti-diabetika s významným zlepšením kvality života. Naopak při selhání léčby perorálními anti-diabetiky je na řadě léčba inzulínem, ať již zpočátku v podobě kombinované léčby bazálním inzulínem se stávajícím perorálním anti-diabetikem či posléze intenzifikovaným inzulínovým režimem. Léčba inzulínem se též významně uplatňuje v některých případech u těhotných pacientek s MODY.

Literatura

1. Anik A, Çatlı G, Abacı A et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28(3–4): 251–263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2014-0384>>.
2. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *QJ Med* 1974; 43(170): 339–357.
3. Lebovitz HE. Oral hypoglycemic agents. *Prim Care* 1988; 15(2): 353–369.
4. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP et al. Systematic assessment of etiology in adults with clinical diagnosis of young-onset Type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1206–1212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1243>>.
5. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C et al. Update on mutations in glucokinase (*GCK*), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* 2009; 30(11): 1512–1526. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/humu.21110>>.
6. Stride A, Shields B, Gill-Carey O et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia* 2014; 57(1): 54–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-013-3075-x>>.
7. Gupta RK, Vatamaniuk MZ, Lee CS et al. The MODY1 gene *HNF-4a* regulates selected genes involved in insulin secretion. *J Clin Invest* 2005; 115(4): 1006–1015.
8. Vaxillaire M, Pueyo ME, Clément K et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic and non-diabetic subjects with *HNF-1alfa* mutations. *Eur J Endocrinol* 1999; 141(6): 609–618.
9. Brunerová L, Brož J, Průhová Š et al. Maturity Diabetes of the Young 3. *DMEV* 2006; 9(2): 57–61.
10. Yamagata K, Oda N, Kausami PJ et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 3). *Nature* 1996; 384(6608): 455–458. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/384455a0>>.
11. Shepherd M, Hattersley A. "I don't feel like a diabetic any more": the impact of stopping insulin in patients with maturity-onset diabetes of the young following genetic testing. *Clin Med* 2004; 4(2): 144–147.
12. Pearson E, Starkey B, Powell R et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in patients with maturity-onset diabetes. *Lancet* 2003; 362(9392): 1275–1281. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14571-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14571-0)>.
13. Shepherd M, Pearson E, Houghton J et al. No deterioration in glycaemic control in *HNF-1a* Maturity-Onset Diabetes of the Young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3191–3192.

14. Sagen JV, Pearson ER, Johansen A et al. Preserved insulin response to tolbutamide in HNF-1 α mutation carriers. *Diabet Med* 2005; 22(4): 406–409. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01439.x>>.
15. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4 α mutations in a large European collection. *Diabetologia* 2005; 48(5): 878–885. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-1738-y>>.
16. Dunne M, Cosgrove K, Shepherd M et al. Potassium channels, sulphonylurea receptors and control of insulin release. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10(4): 146–152.
17. Pearson E, Liddell W, Shepherd M et al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with HNF-1 α gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17(7): 543–545.
18. Boileau P, Wolfrum Ch, Shih D et al. Decreased glibenclamide uptake in hepatocytes of hepatocyte nuclear factor-1 α -deficient mice: a mechanism for hypersensitivity to sulphonylurea therapy in patients with maturity-onset diabetes of the young, type 3 (MODY3). *Diabetes* 2002; 51(Suppl 3): S343–S348. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.S343>>.
19. Urbanova J, Andel M, Potockova J et al. Half-Life of Sulphonylureas in HNF1-A and HNF4-A Human MODY Patients is not Prolonged as Suggested by the Mouse HNF1- α (-/-) Model. *Curr Pharm Des* 2015; 21(39): 5736–5748.
20. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulphonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 1993; 16(9): 1254–1261.
21. Brunerová L, Treslová L, Průhová S et al. Glibenklamid místo inzulinová: nová šance pro pacienty s MODY3 – kazuistika. *Vnitř Lék* 2006; 52(3): 275–279.
22. Shepherd M, Shields B, Ellard S et al. A genetic diagnosis of HNF1-A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med* 2009; 26(4): 437–441. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02690.x>>.
23. Raile K, Schober E, Konrad K et al. Treatment of young patients with HNF1-A mutations (HNF1-A-MODY). *Diabet Med* 2015; 32(4): 526–530. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12662>>.
24. Demol S, Lebeenthal Y, Bar-Meisels M et al. A family with a novel termination mutation in hepatic nuclear factor 1 α in maturity-onset diabetes of the young type 3 which is unresponsive to sulphonylurea therapy. *Horm Res Paediatr* 2014; 81(4): 280–284. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000356925>>.
25. Yoshiuchi I, Yamagata K, Yang Q et al. Three new mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in Japanese subjects with diabetes mellitus: clinical features and functional characterization. *Diabetologia* 1999; 42(5): 621–626.
26. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17(4): 384–385. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ng1297-384>>.
27. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1 α and -1 β mutations. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1102–1107.
28. Hattersley AT, Pearson ER. Minireview: pharmacogenetics and beyond: the interaction of therapeutic response, beta-cell physiology, and genetics in diabetes. *Endocrinology* 2006; 147(6): 2657–2663. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/en.2006-0152>>.
29. Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B et al. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 189–194.
30. Becker M, Galler A, Raile K. Meglitinide analogues in adolescent patients with HNF1-A-MODY (MODY 3). *Pediatrics* 2014; 133(3): e775–e779. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-2537>>.
31. Wędrychowicz A, Ciechanowska M, Stelmach M et al. Effectiveness of Metformin Treatment in the Teenager with Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 3 and Oligomenorrhoea: A Case Presentation. *J Diabetes Metab* 2014; 5: 327. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.1000327>>.
32. Østoft SH. Incretin hormones and maturity onset diabetes of the young – pathophysiological implications and anti-diabetic treatment potential. *Dan Med J* 2015; 62(9): pii: B4860.
33. Østoft SH, Bagger JI, Hansen T et al. Postprandial incretin and islet hormone responses and dipeptidyl-peptidase 4 enzymatic activity in patients with maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(2): 205–215. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0070>>.
34. Østoft SH, Bagger JI, Hansen T et al. Incretin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity-onset diabetes of the young – type 2 and type 3. *Diabetes* 2014; 63(8): 2838–2844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db13-1878>>.
35. Østoft SH, Bagger JI, Hansen T et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care* 2014; 37(7): 1797–1805. <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-3007>>.
36. Kutra B, Klupa T, Skupien J et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1-A maturity-onset diabetes of the young patients – report of two cases. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(4): 313–316. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2009.0159>>.
37. Mangrum Ch, Rush E, Shivaswamy V. Genetically Targeted Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use in a Patient with a Novel Mutation of MODY type 4. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2015; 8: 83–86. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4137/CMED.S31926>>.
38. Hohendorf J, Szopa M, Skupien J et al. A single dose of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, induces higher glycosuria in GCK- and HNF1-A-MODY than in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine* 2017; 57(2): 272–279. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-017-1341-2>>.
39. Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhtshneider EV et al. ABCC8-Related Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY12): Clinical Features and Treatment Perspective. *Diabetes Ther* 2016; 7(3): 591–600. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-016-0192-9>>.
40. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011; 343: d6044. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d6044>>.
41. Murphy R. Monogenic diabetes and pregnancy. *Obstet Med* 2015; 8(3): 114–120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1753495X15590713>>.
42. Shepherd M, Brook AJ, Chakera AJ et al. Management of sulphonylurea-treated monogenic diabetes in pregnancy: implications of placental glibenclamide transfer. *Diabet Med* 2017; 34(10): 1332–1339. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.13388>>.
43. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care* 2015; 38(7): 1383–1392. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2769>>.
44. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1 α and -1 β mutations. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1102–1107.

MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.

✉ brunerova@seznam.cz

Diabetologické centrum II. interní kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

www.lf3.cuni.cz

Doručeno do redakce 12. 2. 2017

Přijato po recenzi 4. 1. 2018