

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
ZEMĚDĚLSKÁ FAKULTA

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Role genetiky v patogenezi *diabetes mellitus*

Autor bakalářské práce: Sára Součková

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Lenka Hanusová, Ph.D.

České Budějovice, 2017

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 21. 4. 2017

.....
Sára Součková

Poděkování

Chtěla bych poděkovat paní Ing. Lence Hanusové, Ph.D. za odborné vedení, trpělivost a ochotu, kterou mi v průběhu zpracování bakalářské práce věnovala.

Abstrakt

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění, které způsobují environmentální a genetické faktory. Toto onemocnění je charakteristické zvýšenou hladinou glukózy v krvi. Diabetes se rozděluje na dva hlavní typy. Diabetes I. typu je autoimunitní reakce organismu. Jeho genetická predispozice spočívá hlavně v HLA komplexu II. třídy. Diabetes II. typu představuje porucha sekrece nebo účinku inzulínu. Genetická predispozice pro rozvoj tohoto typu diabetu je velmi rozmanitá.

Klíčová slova: *Diabetes mellitus*, gen, genetické faktory, chromozom, SNP, predispozice, dědičnost

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease, which is caused by environmental and genetic factors. This disease is characterised by elevated glucose levels in the blood. Diabetes is divided into two main types. Diabetes type I. is the autoimmune reaction of the organism. It's genetic predisposition is mainly based on the HLA complex II. class. Diabetes type II. is represented by impaired insulin secretion or action. Genetic predisposition of this type is very various.

Keywords: *Diabetes mellitus*, gene, genetic factors, chromosome, SNP, predisposition, heritability

Obsah

1. Úvod.....	10
2. Cíl.....	11
3. <i>Diabetes mellitus</i>	12
3.1 Definice diabetu	12
3.2 Metabolismus sacharidů	12
3.3 Slivivka břišní.....	14
3.4 Inzulín.....	14
3.4.1 Vznik inzulínu.....	14
3.4.2 Funkce inzulínu.....	15
3.4.3 Inzulínová rezistence.....	16
3.5 Příčina diabetu	17
3.6 Dědičnost.....	18
3.7 Příznaky.....	18
3.8 Komplikace diabetu.....	19
3.9 Diagnostika.....	19
3.10 Léčba a prevence	20
3.11 Počet diabetiků	21
4. Rozdělení <i>diabetes mellitus</i>	22
4.1 <i>Diabetes mellitus</i> I. typu.....	22
4.1.1 Charakteristika <i>diabetes mellitus</i> I. typu.....	22
4.1.2 Protilátky	23
4.1.3 Genetické hledisko DM1T	24
4.1.4 HLA systém	25
4.2 <i>Diabetes mellitus</i> II. typu	26
4.2.1 Charakteristika DM2T	26

4.2.2	Genetické hledisko DM2T	27
4.3	Ostatní typy <i>diabetes mellitus</i>	29
4.3.1	Latentní autoimunitní diabetes dospělých.....	29
4.3.2	Diabetes dospělého typu objevující se u mladých lidí.....	29
4.3.3	Gestační <i>diabetes mellitus</i>	30
5.	Diagnostické molekulární metody	32
5.1	Polymerázová řetězová reakce	32
5.2	Sekvenování	33
5.3	DNA mikročipy	33
6.	Kandidátní geny.....	35
6.1	Gen <i>SLC19A2</i>	35
6.2	Gen <i>GRB14</i>	35
6.3	Gen <i>IRS1</i>	36
6.4	Gen <i>PPARG</i>	36
6.5	Gen <i>WFS1</i>	36
6.6	Gen <i>GCK</i>	38
6.7	Gen <i>MIR129-LEP</i>	39
6.8	Gen <i>SLC30A8</i>	39
6.9	Gen <i>TCF7L2</i>	39
6.10	Gen <i>KCNJ11</i>	40
6.11	Gen <i>ABCC8</i>	41
6.12	Gen <i>MTNR1B</i>	42
6.13	Gen <i>INS</i>	42
6.14	Gen <i>INSR</i>	43
6.15	Ostatní geny.....	44
7.	Závěr.....	47

8. Seznam použitých zkratek	49
9. Literární zdroje	62
10. Seznam příloh	74
11. Přílohy.....	76

1. Úvod

Diabetes patří k naléhavým případům ve světovém zdravotnictví 21. století, které je potřeba řešit. Výskyt diabetu je v dnešní době pandemický. Odhaduje se, že v roce 2015 bylo 415 milionů dospělých s tímto onemocněním. Mnoho zemí si stále neuvědomuje sociální a ekonomický dopad diabetu. Tento nedostatek je hlavní překážkou efektivní prevence, která by mohla zastavit růst tohoto onemocnění.

Samotné slovo diabetes pochází z řečtiny a překládá se jako odtékat, planout. Latinské *mellitus* znamená sladký. Toto pojmenování vychází z faktu, že moč neléčených diabetiků obsahovala glukózu, která přitahovala mouchy a včely. Písemné doklady o tomto onemocnění jsou staré 3500 let. O diabetu se mluvilo jako o vzácné chorobě a v této době jej ještě nebylo možné léčit. S rozvojem medicíny přišlo i mnoho objevů spojených s diabetem. Byly zejména popsány Langerhansovy ostrůvky a poté i jejich rozdělení. Následně se přišlo na to, že β -buňky tvoří inzulin. Tyto a další objevy pomáhaly pochopit nejen vznik a rozvoj diabetu, ale i jeho léčbu.

Jelikož se diabetes vyskytuje v mé rodinné anamnéze, rozhodla jsem se ve své práci zabývat touto problematikou. Popisovala jsem mechanismus vzniku diabetu a jeho typy. Z genetického hlediska jsem hledala kandidátní geny, které mohou přispět k rozvoji tohoto onemocnění. Soupis genů by mohl v budoucnosti upozornit predisponované jedince na vznik tohoto onemocnění. Ti by mohli přijmout preventivní opatření. Dozvěděli by se o možnosti vzniku diabetu ještě před propuknutím prvních příznaků.

2. Cíl

Cílem bakalářské práce je zpracovat literární přehled zabývající se problematikou *diabetes mellitus* ve světle aspektů genetiky. V práci se zaměřím na popis funkce kandidátních genů a mechanismu vzniku diabetu. Dále práce obsahuje soupis genů, které by mohly přispět k rozvoji tohoto onemocnění.

3. *Diabetes mellitus*

3.1 Definice diabetu

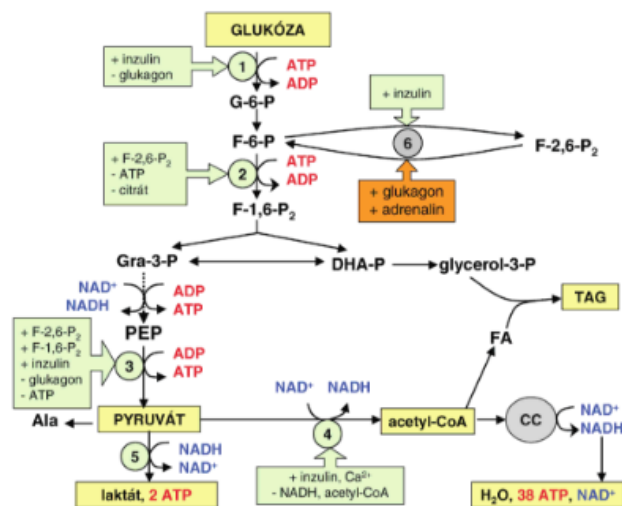
Diabetes mellitus (DM) je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných hyperglykemií v důsledku vad v sekreci nebo účinku inzulínu (American Diabetes Association, 2012).

Diabetes patří mezi choroby látkové přeměny (Rybka, 2007), jejímž projevem je hyperglykémie (Andersen *et al.*, 2014). Vysoká hladina cukru v krvi způsobuje patologickou glykosylaci proteinů. Tento jev lze považovat za symptom DM, který je možné potvrdit laboratorní analýzou (Průša, 2006). Proto metabolismus cukrů úzce souvisí s diabetem.

Hladina glukózy v krvi se nazývá glykémie a měří se v milimolech na litr ($\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) (Lebl *et al.*, 2008). Diabetes byl definován jako glykémie měřená nalačno v hodnotě $> 7,0 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ (de Miguel-Yanes *et al.*, 2011). Fyziologická hladina je $3 - 7 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$, hladina nalačno se pohybuje kolem $3,3 - 5,6 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ a jednu hodinu po jídle stoupá až na $6 - 7 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ (Bělobrádková *et Brázdová*, 2006).

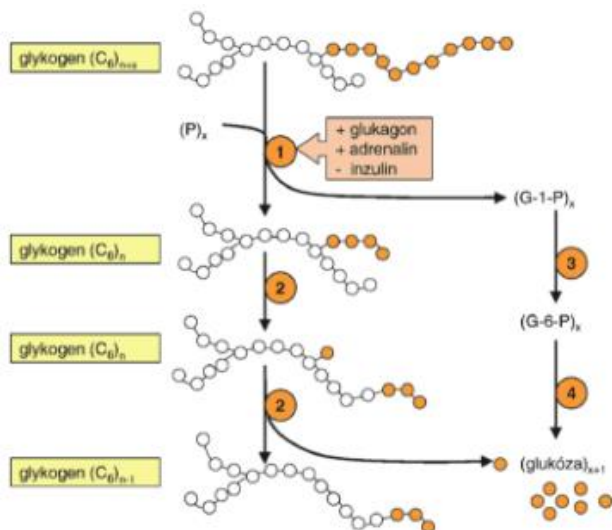
3.2 Metabolismus sacharidů

Jedním z nejdůležitějších úkolů procesu metabolismu je získávání energie z potravy. Tělo získává energii pouze nárazově, proto musí být energie uchována v zásobní podobě. Odtud je podle akutních potřeb organismu uvolňována (Bělobrádková *et Brázdová*, 2006). Energie se získává z glukózy, která patří mezi jednoduché cukry, vyskytující se v ovoci, hlavně v hroznech, proto se jí říká hroznový cukr. Je hlavním cukrem obsaženým v krvi člověka. Všechny buňky těla potřebují glukózu, protože jí umí rozkládat a získávat z ní energii. Do všech částí lidského těla ji přivádí krev. Glukóza-6-fosfát je výchozí látkou pro syntézu glykogenu, glykolýzy (obr. 1), pro vstup do reakcí pentózového cyklu a je posledním meziproduktem při reakcích glukoneogeneze a glykogenolýzy (Holeček, 2006).



Obr. 1 Glykolýza (Holeček, 2006)

Aby glukóza mohla prostupovat do buněk, je potřeba přítomnost inzulínu (Lebl *et al.*, 2008). Inzulín je produkován slinivkou břišní. Glukóza z potravy se vstřebává a vstupuje do svalů a jater, kde se uchovává v podobě glykogenu. Tento proces se nazývá glykogeneze. Zdrojem krevního cukru je nejen potrava, ale také játra a svaly. Odtud se může cukr uvolňovat při jeho nedostatku v potravě. Rozkladem zásobního jaterního glykogenu (glykogenolýzou; obr. 2) a novotvorbou glukózy (glukoneogenezí) syntézou z laktátu a pyruvátu, proteinů a glycerolů může být glukóza uvolňována zpět do krve (Bělobrádková *et Brázdová*, 2006).

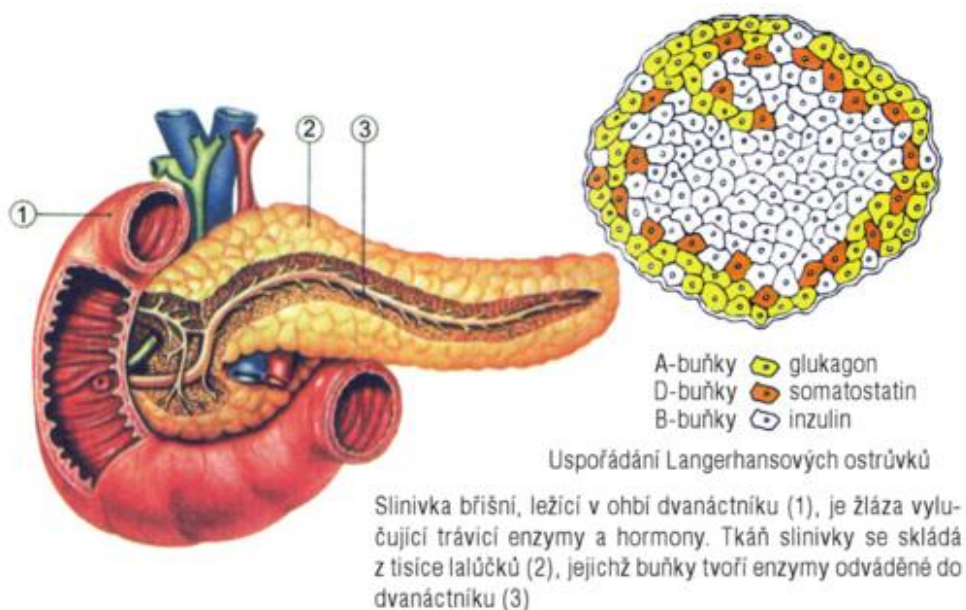


Obr. 2 Glykogenolýza (Holeček, 2006)

3.3 Slinivka břišní

Slinivka břišní neboli pankreas je protáhlá, šedorůžová žláza. Dělí se na tři části - hlavu, tělo a ocas. Délka dosahuje 14 – 16 cm (Lukáš, 2005). Je uložena v oblouku mezi žaludkem a zadní stěnou břišní (obr. 3). Slinivka je žláza s exokrinní i endokrinní sekrecí. Exokrinní činností je produkována pankreatická šťáva, která je silně zásaditá a bezbarvá. Vývodním systémem se dostává do dvanáctníku, kde se mísí s kašovitou tráveninou předzpracovanou v žaludku a dále se účastní procesu trávení. Před vstupem do tenkého střeva se šťáva mísí se žlučí (Vránová, 2013).

Ve slinivce se nachází Langerhansovy ostrůvky. Tyto ostrůvky zajišťující endokrinní funkci se skládají z několika typů sekrečních buněk - buňky α , β a δ . α buňky produkují glukagon, který tlumí produkci inzulínu. β -buňky produkují hormon inzulín. δ buňky produkují somatostatin, který snižuje produkci inzulínu i glukagonu (Merkunová, 2008).



Obr. 3 Anatomie, fyziologie a histologie slinivky břišní (Rybka, 2006)

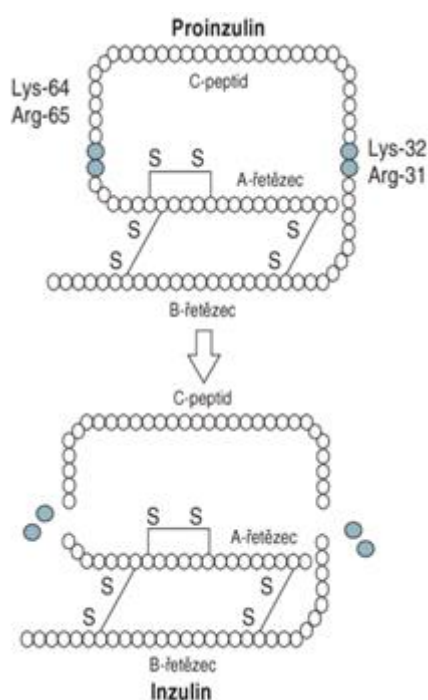
3.4 Inzulín

3.4.1 Vznik inzulínu

Název vzniklého inzulínu je odvozen od latinského slova insula neboli ostrov (Bělobrádková *et* Brázdová, 2006). β -buňky Langerhansových ostrůvků jsou

jedinými buňkami v těle, které produkují významné množství inzulínu (Rybka, 2006). Pankreas zdravého člověka obsahuje 1 – 2,5 milionů těchto ostrůvků (Jirkovská, 2003). Každý z nich pak tvoří asi 3000 endokrinních buněk (Rybka, 2006).

Proinzulín, ze kterého vzniká inzulín, je tvořen inzulínovým řetězcem A, který se skládá z 21 aminokyselin (AMK), a řetězcem B, obsahujícího 30 AMK. Oba řetězce jsou spojeny C-peptidem, obsahujícím 35 AMK (Rybka, 2006). Proinzulín vzniká v endoplazmatickém retikulu (ER) a poté je poslán do sekrečních granul, kde je v Golgiho aparátu rozštěpen (Ingelsson *et al.*, 2010). Po rozštěpení proteázami dochází u C-peptidu ke ztrátě 4 AMK a je uvolněn do oběhu jako jednoduchý řetězec s 31 AMK (Solař, 2011). Rozdíl mezi molekulou proinzulínu a inzulínu ukazuje obr. 4.

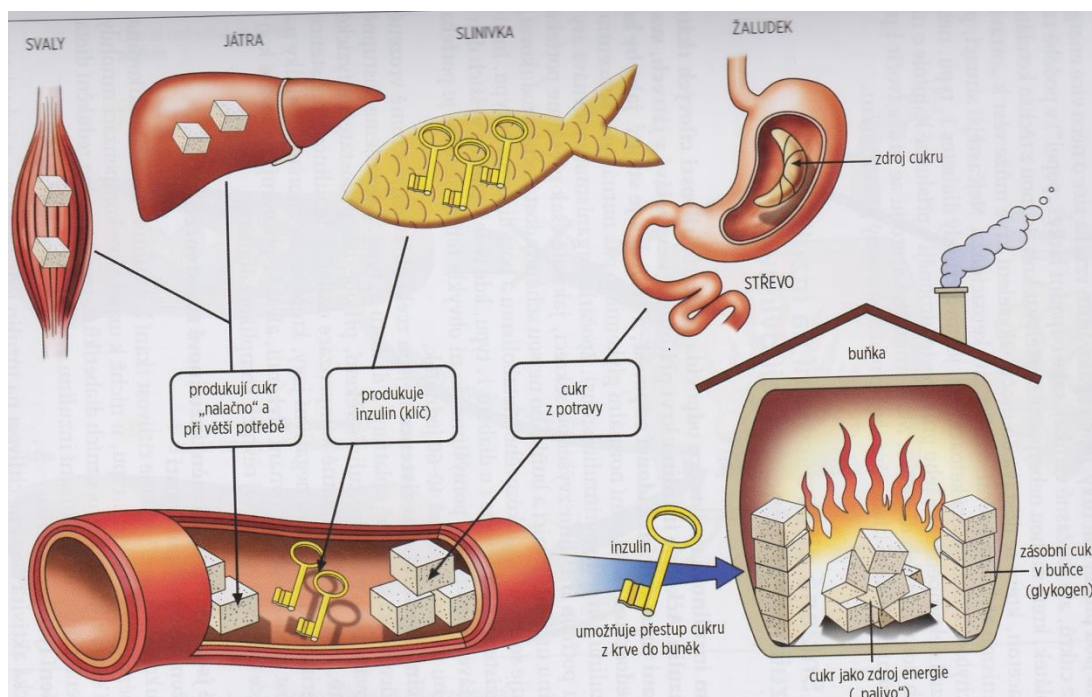


Obr. 4 Molekula proinzulínu a inzulínu (Rybka, 2006)

3.4.2 Funkce inzulínu

Účinek inzulínu je široký. Primárním účinkem je umožnění vstupu glukózy do buněk. Tento jev znázorňuje obr. 5. Je-li inzulínu dostatečné množství, přechází krevní cukr plynule z krve do buněk, kde se využívá jako palivo k tvorbě energie

nebo se ukládá do zásob. Není-li inzulínu dostatek, hromadí se cukr v krvi a vzniká škodlivá hyperglykémie (Jirkovská, 2003). Mezi další účinky lze zahrnout inhibici lipolýzy a glukoneogenezi v jaterních buňkách, vstup draslíku do buňky, transport některých aminokyselin přes buněčnou membránu, podporu proteosyntézy, zvýšení aktivity sympatiku a zvýšení reabsorpce sodíku v distálních tubulech ledvin. Je rovněž silným růstovým faktorem pro buňky.



Obr. 5 Funkce inzulínu (Jirkovská, 2003)

Inzulín se u zdravého člověka uvolňuje v intervalech 5 – 10 minut (Piřhová, 2006). Denní potřebu tvoří přibližně 30 – 40 jednotek (Bělobrádková *et* Brázdová, 2006).

3.4.3 Inzulínová rezistence

Inzulínová rezistence (IR) je stav, kdy běžné množství inzulínu nezajistí metabolické pochody. Ačkoli je inzulín v krvi přítomen, nevyvolává v játrech, svalech ani tukové tkáni žádoucí odpověď a výsledek odpovídá stavu, jako kdyby ho byl nedostatek (Jirkovská, 2003).

Inzulínové receptory, na které se váže inzulín, jsou umístěny v plazmatické membráně cílových buněk (Rybka, 2006). Při vazbě na inzulínové receptory na povrchu tkáňových buněk ve svalích, játrech a tukové tkáni se zahajuje transport glukózy pomocí bílkovinných nosičů do buňky, kde dochází k přeměně glukózy na látky, které je schopen organismus využít.

Vysokou hladinou inzulínu se organismus snaží bariéru IR překonat. V momentě, kdy β -buňky nárokům na vysokou sekreci inzulínu nestačí, vzniká stav relativního nedostatku inzulínu. Tehdy se projeví porucha metabolismu glukózy. Inzulínová rezistence se neprojevuje pouze v metabolismu glukózy, ale postihuje i ostatní metabolické dráhy (Bělobrádková *et* Brázdová, 2006).

Inzulínová rezistence může být primární nebo sekundární. Příčinou primární IR jsou genetické dispozice (genové mutace). Za sekundární IR jsou zodpovědné hormonální změny (např. zvýšení kontraregulačních hormonů), metabolické příčiny (např. zvýšení volných mastných kyselin, acidóza, zvýšená osmolalita, nebo také samostatná hyperglykémie z různých příčin) a např. i protilátky proti inzulínu nebo protizánětlivé cytokiny. Na vznik a vývoj inzulínové rezistence nepříznivě působí a prohlubují ji následující faktory: dekompenzace cukrovky, přejídání a obezita, inaktivita, kouření či některé léky (Rybka, 2007).

3.5 Příčina diabetu

Příčinnou vzniku DM jsou genetické a environmentální faktory (Guewo-Fokeng *et al.*, 2015). Diabetes způsobuje porucha sekrece nebo účinku inzulínu, nebo také jejich kombinace anebo se jedná o autoimunitní formu onemocnění, doprovázenou destrukcí β -buněk (Andersen *et al.*, 2014). Porucha glukostatického mechanismu je buď vrozená (geneticky podmíněná), nebo získaná dlouhodobým přetěžováním glukostatického metabolismu, který vzniká často na podkladě geneticky podmíněných predispozic (Průša, 2006).

3.6 Dědičnost

Dědičné vlohdy DM mohou po působení různých faktorů vést ke vzniku choroby. U většiny forem diabetu není dosud známa vlastní genetická příčina. Lze určit pouze pravděpodobnost onemocnění u přímých příbuzných diabetiků (Jirkovská, 2003).

Jedním ze základních cílů genetického výzkumu je lépe porozumět roli dědičnosti v rozvoji DM (Basile *et al.*, 2014). Lidé s rodinnou historií *diabetes mellitus* I. typu (DM1T) nebo *diabetes mellitus* II. typu (DM2T) mají 3 – 6x vyšší pravděpodobnost rozvoje tohoto onemocnění (Haghvirdizadeh *et al.*, 2015).

Výzkum jednonukleotidového polymorfismu (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), se stal hlavní cestou, jak studovat spojitost genů s tímto onemocněním (Billings *et al.*, 2010). V poslední době je možné získat informace o genetické výbavě jedince v podobě DNA genotypizace, genové exprese a epigenetického profilu (Brunetti *et al.*, 2014).

3.7 Příznaky

Klinické projevy a průběh nemoci se liší u daných typů diabetu. Typický klinický obraz zahrnuje žízeň, polyurii, polydipsii a s nimi spojenou vystupňovanou únavu. Nechutenství či tělesný úbytek nemusejí být vždy přítomny. Může se vyskytovat rozmazané vidění. U DM1T jsou projevy výrazné v důsledku vysoké hladiny glykémie a pacient si jich povšimne. U DM2T je vzestup glykémie pomalý (Haluzík, 2011). Rozdíly v klinickém obraze DM1T a DM2T jsou zobrazeny v tabulce 1.

Kritéria	DM1T	DM2T
diabetes v rodině	méně častý	častý
vazba na HLA antigeny	prokazatelná	nezjištěna
věk vzniku	< 30 – 40 let	> 30 – 40 let
tělesný habitus	štíhlý	obézní
nástup choroby	náhlý	pozdvolný
endogenní sekrece inzulínu	nízká až nulová	normální až
glykémie	zvýšená	zvýšená
glukóza v moči (glykosurie)	ano	ano
sklon ke vzniku ketoacidózy	ano	ne
závislost na zevním podávání inzulínu	ano	ne
frekvence nově diagnostikovaných	– 15 %	– 85 %
komplikace	časté	časté

Tab. 1 Rozdíly v klinickém obraze DM1T a DM2T (Rybka, 2006)

3.8 Komplikace diabetu

DM obvykle vede ke specifickým orgánovým komplikacím, jako je postižení očí, nervů, ledvin, dolních končetin či zrychlenému vzniku aterosklerózy (Jirkovská, 2003), nemoci srdce a cév (American Diabetes Association, 2012).

Při diabetické nefropatii dochází k poškození cév v ledvinách a postupnému snižování schopnosti zbavit tělo toxických látek. U neuropatie dochází k postižení různých částí nervového systému a projevuje se bolestí, poruchami citlivosti, brněním apod. Retinopatie postihuje sítnici oka, může dojít až k slepotě. Diabetická noha je následkem zhoršení prokrvení může dojít ke vzniku vředů nebo odumření tkáně (Diastyl, 2017).

3.9 Diagnostika

Diagnóza diabetu je založena na hladině glukózy v krvi. Provádí se laboratorní testy, které se opakují, aby nedošlo k chybné diagnóze (American Diabetes Association, 2014). Glykémie se vyšetřuje nalačno z plazmy žilní krve. Rozhodující meze stanovující DM jsou zobrazeny v tabulce 2.

Čas odběru	hodnocení
0 (před zátěží)	< 5,6 mmol/l
1 hodinu po zátěži	5,6 – 6,9 mmol/l
2 hodiny po zátěži	≥ 7,0 mmol/l

Tab. 2 Rozhodující meze stanovení DM (ČDS¹, 2017)

Koncentrace HbA1c v krvi je považována za rutinní a nejefektivnější parametr sledování průběhu DM. Hodnotu glykovaného hemoglobinu je možné použít v rámci screeningu poruch glukózové homeostázy, zejména ve vztahu k prediabetu (Poskerová *et al.*, 2014). Hladina HbA1c 5,7 – 6,4 % naznačuje zvýšené riziko diabetu (Ta, 2017).

Gestační *diabetes mellitus* (GDM) je určen mezi 24 – 28 týdnem těhotenství (American Diabetes Association, 2014). Provádí se orálním glukózovým tolerančním testem (oGTT) (Solař, 2011). Tento test je tříbodový. Hladina cukru se měří nalačno, 1 a 2 hodiny po zátěži 75g glukózy. Pokud je překročena aspoň jedna hodnota jedná se o GDM. Hodnoty jsou popsány v tabulce 3.

Čas odběru	hodnocení
0 (před zátěží)	< 5,1 mmol/l
1 hodinu po zátěži	< 10 mmol/l
2 hodiny po zátěži	< 8,5 mmol/l

Tab. 3 Rozhodující meze stanovení GDM (ČDS², 2017)

3.10 Léčba a prevence

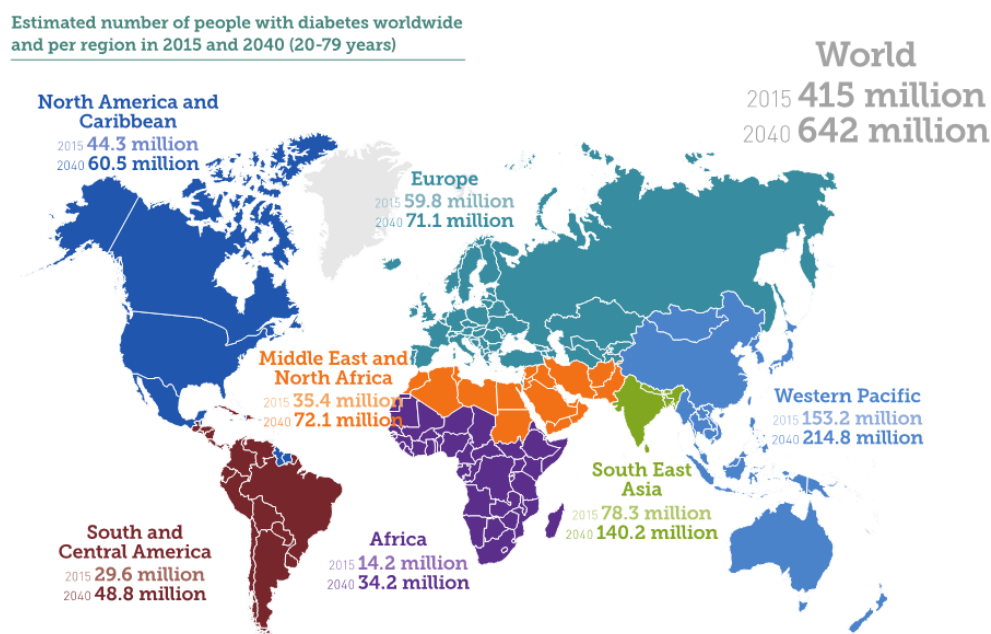
Léčba diabetu může probíhat několika způsoby. U DM1T je léčba podáváním inzulínu (Haluzík, 2011). DM2T se léčí dietou a pohybem nebo antidiabetiky nebo podáváním inzulínu (American Diabetes Association, 2014). Součástí léčby u pacienta s DM2T je zahrnuta terapie hypertenze, dyslipidémie, obezity a dalších přidružených onemocnění (Haluzík, 2011).

Pro prevenci akutních komplikací je důležité průběžné vzdělávání pacientů. Nemocní tímto snižují riziko dlouhodobých komplikací a zlepšují výsledky diabetu (American Diabetes Association, 2014).

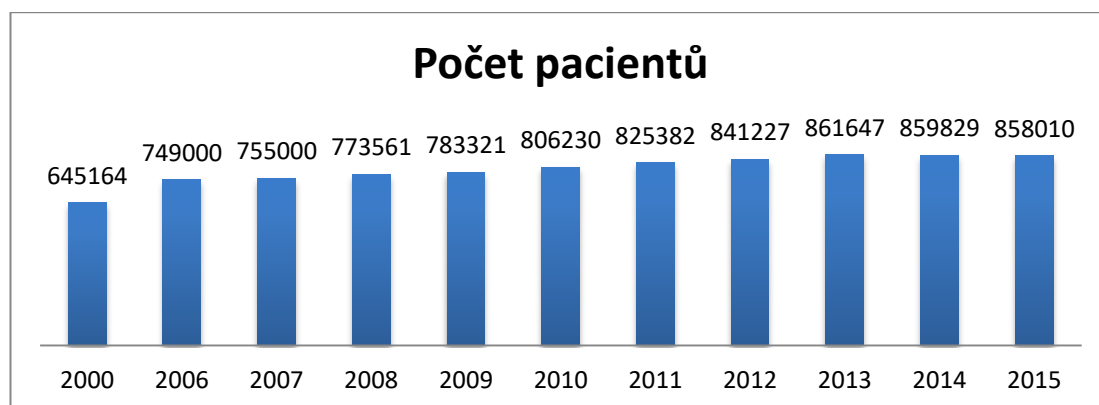
3.11 Počet diabetiků

V roce 2013 se v České republice s diabetem léčilo téměř 862 tisíc pacientů, což představuje nárůst prevalence o 20 tisíc diabetiků oproti předchozímu roku (ÚZIS, 2016).

Mezinárodní diabetická federace zaznamenala po celém světě v roce 2014 422 milionu dospělých s DM (WHO, 2016). Tento počet by se měl v roce 2035 navýšit až na 591,9 milionu (Guewo-Fokeng *et al.*, 2015). Odhadovaný počet nemocných je velmi alarmující (obr. 6). Počet diabetiků v ČR je znázorněn v grafu 1.



Obr. 6 Odhadovaný počet lidí s DM v roce 2015 a 2040 (Diabetes atlas, 2016)



Graf 1 Vývoj DM v České Republice v letech 2000–2015 (ÚZIS,2016)

4. Rozdělení *diabetes mellitus*

Diabetes lze rozdělit na dva hlavní podtypy: *diabetes mellitus* I. typu a *diabetes mellitus* II. typu. Další typy jsou latentní autoimunitní diabetes dospělých (Latent Autoimmune Diabetes in Adults; LADA), diabetes dospělého typu objevující se u mladých lidí (Maturity Onset Diabetes of the Young; MODY) a gestační *diabetes mellitus* (Andersen *et al.*, 2014).

4.1 *Diabetes mellitus* I. typu

4.1.1 Charakteristika *diabetes mellitus* I. typu

Diabetes mellitus I. typu je polygenní multifaktoriální onemocnění charakterizované destrukcí pankreatických β -buněk produkujících inzulin (Fløyel *et al.*, 2014), což vede k jeho absolutnímu nedostatku.

DM1T vzniká z nekontrolovaných zánětlivých procesů a představuje 5 – 10 % z celkového množství případů DM (Qiu *et al.*, 2014). K tomuto onemocnění mohou být vrozené predispozice (Jirkovská, 2003). Na vzniku DM1T se podílejí genetické faktory v kombinaci s vnějšími vlivy (Bělobrádková *et Brázdová*, 2006). Rodinná anamnéza DM1T zvyšuje riziko diabetu dle přítomnosti specifických HLA (hlavní histokompatibilní komplex; human leukocyte antigens) genotypů (Martinescu *et al.*, 2012).

Příčinou vzniku je vrozená odchylka obranyschopnosti organismu, která se může projevit až po stimulaci spouštěcím faktorem. Vnější faktory mohou být např. toxiny nebo viry (rubeola, cytomegalovirus, coxsackie B, myxo- a paramyxoviry) (Průša, 2006), střevní mikroflóra, léčba antibiotiky, změněné bakteroidy, enterovirus a dietní faktory (Stankov *et al.*, 2013). Tento destruktivní proces probíhá několik týdnů, ale i let a označuje se jako autoimunitní destrukce β -buněk slinivky břišní. V důsledku tohoto procesu se buňky pankreatu mohou chovat jako antigeny a jsou schopné vyvolávat cytotoxickou reakci a tvorbu protilátek proti sobě samým (Bělobrádková *et Brázdová*, 2006). V krvi diabetiků byly zjištěny cirkulující protilátky, které rozeznávají antigeny β -buněk (Rybka, 2007).

DM1T se většinou vyvíjí v dětství a v dospívání, ale může se projevit i později (Jirkovská, 2003). Počátek onemocnění může probíhat skrytě až do doby, kdy zanikne 80 % β -buněk. V této době dochází ke klinickým projevům onemocnění. Přestoupí-li glykémie určitou hodnotu - tzv. ledvinný práh pro glukózu, nejsou již ledviny schopny cukr v krvi udržet a začnou jej vylučovat do moči. Hodnota ledvinného prahu je individuální pro každého člověka, průměrně se pohybuje kolem $10 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$.

Při nedostatku inzulínu nejsou strávené cukry využity. Organismus není schopen je využít jako energetický zdroj, a to ani glukózu vyrobenou v játrech, a proto se pacient cítí unavený. Organismus musí energii získávat z náhradních zdrojů - tuků a bílkovin (Bělobrádková *et* Brázdová, 2006).

4.1.2 Protilátky

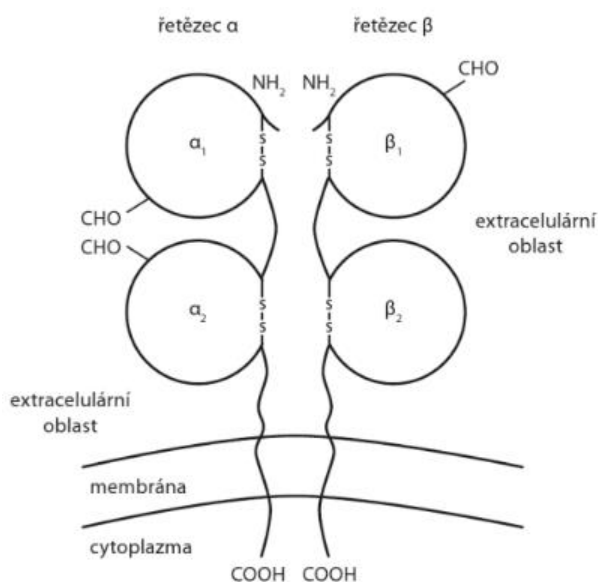
Diabetes se vyvíjí především u subjektů s genetickou predispozicí. U diabetiků byly objeveny protilátky vyskytující se v krvi. Mezi nejdůležitější patří ostrůvkové cytoplazmatické protilátky (Islet Cell Antibody; ICA), protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (Anti Glutamic Acid Decarboxylase; GAD), protilátky proti inzulínu (Insulin Autoantibodies; IAA) a protilátky proti tyrosin fosfatáze (Insulinoma Associated Antigens; IA-2).

ICA se vyskytují u 60 – 90 % nově diagnostikovaných diabetiků, především u dětí. GAD se objevují v časných fázích diabetu. Vyskytují se spíše u dospívajících a dospělých diabetiků, byly zjištěny u 46 % diabetiků I. typu. IAA se nacházejí u 30 – 40 % nově diagnostikovaných diabetiků a také u jejich příbuzných. Častěji se objevují u mladších diabetiků.

Okolní prostředí může mít vliv na některé stavy spojené s diabetem. Také virové infekce mohou indukovat autoimunitní stav či urychlit rozvoj diabetu u subjektů s autoimunitní poruchou. ICA nebo inzulínové protilátky byly detekovány po příušnicích, zarděnkách, coxackie virózách, nebo planých neštovicích (Rybka, 2007).

4.1.3 Genetické hledisko DM1T

Na vývoji I. typu cukrovky se podílí HLA molekuly II. třídy, které determinují 40 – 60 % genetické citlivosti (Zhang *et al.*, 2011). Mezi HLA genotypy spojené s DM1T lze zahrnout: haplotypy HLA-DR3/DR4, HLA-DQ2/DQ8, HLA-DRB1 a HLA-DR2 (Martinescu *et al.*, 2012) a v 50 % případů byl nalezen diplotyp DR3-DQ2/DR4-DQ8 (Gillespie *et al.*, 2014). Vysoké riziko onemocnění vykazují pacienti heterozygotní pro HLA DR3/4 a DQ2/8, střední riziko zahrnují genotypy DR4/4 a DR1/4 (Rybka, 2006). HLA komplex II. třídy (obr. 7) je důležitý pro regulaci imunitní odpovědi (Chang *et al.*, 2015).



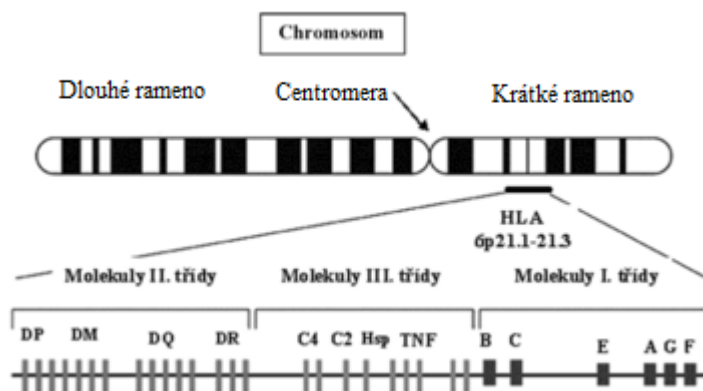
Obr. 7 Struktura molekuly HLA II. třídy (Penka *et Tesařová*, 2012)

Pozitivní rodinnou anamnézu DM1T mělo 10–15 % nově diagnostikovaných pacientů. Zvýšená náchylnost k DM1T může být dědičná. Průměrné riziko prevalence pro děti s negativní rodinnou anamnézou je 0,4 %. Pokud jeden z rodičů má tuto nemoc zvyšuje se prevalence na 6 %, a pokud jsou oba rodiče nemocní, dochází ke zvýšení prevalence na 30 % (Prasad *et Groop*, 2015).

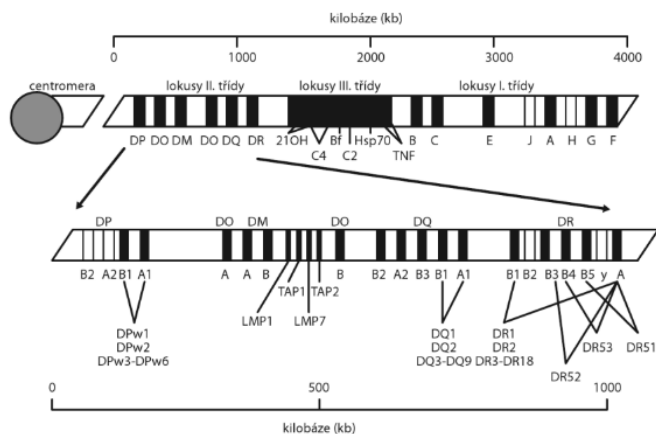
4.1.4 HLA systém

Na povrchu buněk imunitního systému se nacházejí membránové glykoproteiny, které podmiňují tkáňovou neslučitelnost mezi nepříbuznými jedinci. Tyto molekuly byly obecně označeny jako histokompatibilní antigeny. HLA komplex je genetický systém, který určuje charakter histokompatibilních antigenů. V HLA systému je lokalizováno více jak 200 genů, které jsou rozděleny do tří tříd.

HLA systém je z pohledu populační genetiky vysoce polymorfní. Každý člověk má unikátní sestavu molekul HLA I. a II. třídy. Celý lidský HLA komplex je na obr. 8 a 9, kde je zobrazeno i rozdělení do tříd. HLA systém je rozhodujícím prvkem, který určuje individuální imunologickou reaktivitu. HLA molekuly mají ve své struktuře vazebná místa, kde se vážou antigenní peptidy vzniklé z endogenních a exogenních cizorodých částic. Antigenní fragmenty navázané na vlastní molekuly HLA jsou rozpoznány T lymfocyty (Penka *et* Tesařová, 2012).



Obr. 8 HLA komplex člověka (Otová *et* Mihalová, 2013)



Obr. 9 Organizace genů HLA systému (Penka *et* Tesařová, 2012)

Genotypování HLA systému se nejčastěji provádí polymerázovou řetězovou reakcí (polymerase chain reaction, PCR) se specifickými primery (PCR-SSP), PCR se specifickými oligosondami (PCR-SSO) nebo metodou přímého sekvenování (Sequence-Based Typing, STB) (Řeháček, 2013).

4.2 *Diabetes mellitus II. typu*

4.2.1 Charakteristika DM2T

Diabetes mellitus II. typu je nejčastější metabolickou poruchou vyznačující se nedostatkem inzulínu, který vede v organismu k nedostatečnému využití glukózy. Na rozdíl od DM1T se nejedná o ztrátu schopnosti β -buněk slinivky břišní syntetizovat inzulín. DM2T je charakterizován nerovnováhou mezi sekrecí a účinkem inzulínu v metabolismu glukózy. Jde o kombinaci dvou poruch: porušené sekrece inzulínu a působení inzulínu v cílových tkáních, přičemž kvantitativní podíl obou poruch může být rozdílný. DM2T je endokrinní onemocnění, které je často spojováno s nadváhou (Vassy et al., 2012). Na vzniku nemoci se podílejí vlivy genetické i exogenní faktory, jako např. nadměrný příjem kalorií, nevhodné složení potravy, nedostatečná fyzická aktivita, narůstající procento obezity, stres, kouření (Rybka, 2007), deprese, nedostatek spánku a jiné civilizační návyky (Grarup et al., 2013). Epidemii DM2T lze do jisté míry připsat celosvětovému nárůstu obezity (Prasad et Groop, 2015).

Incidence diabetu II. typu představuje kolem 90 % všech případů (Kretowski et al., 2015). V Číně se zvýšil výskyt diabetu z 2,6 % v roce 2000 na 9,7 % v roce 2010. V Jižní Asii, kterou tvoří více než čtvrtina světové populace, je nejvyšší výskyt pacientů trpících DM2T. Jejich počet dosahuje 62,4 milionů. Současně se počet prediabetických jedinců pohybuje okolo 77,2 milionů. V porovnání s evropskou populací mají 4x vyšší riziko rozvoje diabetu (Sun et al., 2014).

Krevní obraz DM2T se vyznačuje postupným úbytkem sekrece inzulínu. U většiny pacientů s DM2T dochází během průběhu onemocnění ke zvyšování stupně diabetické poruchy. Důsledkem této progresse onemocnění je nutnost pouhou dietu či antidiabetika nahradit léčbou inzulínem (Rybka, 2007). Včasná identifikace

osob s rizikem DM2T umožňuje účelnou prevenci. Projev DM2T může být pozastaven nebo mu může být zabráněno udržováním zdravého životního stylu.

Rodinná anamnéza diabetu či dokonce osobní anamnéza gestačního diabetu mohou předpovídat vznik DM2T. Pomocí měření dyslipidémie (zvýšený cholesterol v krvi), zejména zvýšení triglyceridů, HDL (high-density lipoprotein, vysokodenzitní lipoprotein) a zvýšené hodnoty HbA1c lze odhalit prognózu DM2T. Výrazný rys většiny pacientů je inzulínová rezistence ve svalech, játrech a tukové tkáni, která vede ke snížení odezvy těchto tkání na inzulín (Vassy *et al.*, 2012).

4.2.2 Genetické hledisko DM2T

DM2T se stal jedním z nejrychleji rostoucích problémů lidského zdraví na celém světě. Přestože faktory životního prostředí jasně přispěly k současnému nárůstu výskytu onemocnění, je stále více důkazů, že genetické faktory mají také významný vliv na rozvoj tohoto onemocnění, ačkoliv velká část dědičnosti DM2T zatím zůstává nevysvětlená (Qi *et al.*, 2010).

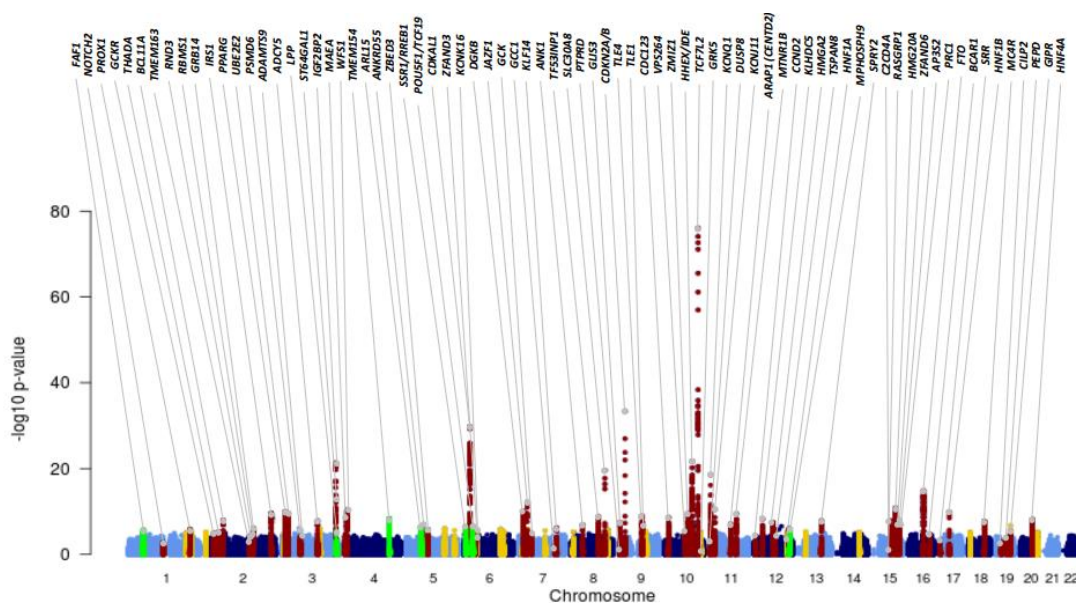
DM2T má familiární výskyt (Kretowski *et al.*, 2015). Dědičnost diabetu s vyšším věkem stoupá (Bělobrádková *et Brázdová*, 2006). U jedince majícího jednoho rodiče nemocného je 40% riziko rozvoje diabetu. Pokud jsou nemocní oba rodiče, riziko vzniku vzrůstá až na 70 %.

Identifikace genů souvisejících s onemocněním DM2T by mohla poskytovat užitečné informace pro lepší porozumění jejich role v metabolismu glukózy, při rozvoji choroby a její budoucí léčbu (Brunetti *et al.*, 2014).

Je známo, že existují rozdíly v alelických frekvencích a velikosti účinku v různých etnických skupinách (Hara *et al.*, 2014). Basile *et al.* (2014) ve své studii hodnotil predikční efekt 18 SNP v genech souvisejících s DM2T. Konkrétně se jednalo o polymorfismy v genech *NOTCH2*, *BCL11A*, *THADA*, *IGF2BP2*, *PPARG*, *ADAMTS9*, *CDKAL1*, *VEGFA*, *JAZF1*, *SLC30A8*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *HHEX*, *CDC123*, *TCF7L2*, *KCNJ11*, *INS*, *DCD* a *TSPAN8*. Tato studie u vyjmenovaných genů našla relativní riziko pro zvýšení diabetu o 12 % pro rizikovou alelu. U obyvatel východní Asie byla zjištěna asociace mezi následujícími geny *PPARG*,

KCNJ11, *HNFB1B*, *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/2B*, *HHEX*, *IGF2BP2*, *MTNR1B*, *SLC30A8*, *KCNQ1*, *CDC123*, *GLIS3*, *HNFB1B*, *DUSP9* a *DM2T*. U pákistánského obyvatelstva byla zjištěna spojitost s DM u těchto genů: *PPARG*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKN2A/2B*, *IGF2BP2*, *CDKAL1*, *FTO*, *KCNQ1*, *JAZF1*, *IRS1*, *KLF14*, *CHCHD9* a *DUSP9*. U Pima Indiánů byly nalezeny tyto geny, jejichž změny zvyšují riziko DM2T: *ARHGEF11*, *PCLO*, *ACAD10* a *MAP3K5* (Sun *et al.*, 2014). Meta-analýzy hladiny glukózy ve sružení s glukózou a vlastnostmi spojenými s inzulínem odhalily spojitost s geny *ADCY5*, *PROX1*, *GCK*, *GCKR*, *DGKB*, *AGMO* a *FTO* s DM2T (Basile *et al.*, 2014). U Japonců bylo zjištěno, že nejvýznamnější spojitost s DM2T má gen *DUSP9*, který je zapojen do rozvoje IR. Dalšími významnými geny byly *GRB14*, *ST6GAL1*, *VPS26A*, *HMG20A*, *AP3S2* a *HNFB4A* (Fakuda *et al.*, 2012).

Celogenomová asociační studie (Genome-wide Association Study; GWAS) identifikovala více jak stovky lokusů, které souvisejí s DM2T, ale molekulární mechanismy a funkce specifických alel byly zatím popsány nedostatečně (Pasquali *et al.*, 2014). Také bylo zjištěno, že vývoj onemocnění kolísá mezi jednotlivci, kde se odráží jak genetické, tak environmentální faktory (Qian *et al.*, 2015). Některé geny spojené s DM2T jsou uvedeny v grafu 4.



Graf 2 Přehled genů spojených s DM2T (Mahajan *et al.*, 2014)

I přes všechnu snahu GWAS se odhaduje, že identifikované genetické změny vysvětlují pouze 10 % dědičnosti DM2T (Brunetti *et al.*, 2014).

Sekvenování lidského genomu umožnilo vývoj platform skládajících se z několika set tisíc SNP, které by mohly zachytit většinu genetických změn v lidském genomu. Toto testování by mohlo mít v budoucnu klinický význam. Zjištění predispozice by mohla motivovat pacienty k dodržování zdravého životního stylu, angažovat se v péči o zdraví a eliminaci rizikových faktorů (Vassy *et al.*, 2012).

4.3 Ostatní typy *diabetes mellitus*

4.3.1 Latentní autoimunitní diabetes dospělých

Latentní autoimunitní diabetes dospělých vzniká po 30. roku života (Rybka, 2007). Jde o starší neobézní pacienty s pomalým průběhem zánětu ostrůvků (Rušavý *et Frantová*, 2007). U tohoto typu se však vyvíjí závislost na inzulínu brzy (Jirkovská, 2003).

Pacientů s tímto typem diabetu je v Evropě okolo 7 % (Prasad *et Groop*, 2015). Nejprve je u těchto pacientů diagnostikována cukrovka II. typu, která je chybná, protože jsou přítomny autoprotilátky související s DM1T. Nejvíce převládají autoprotilátky GADA, které v současné době tvoří 90 %. Další jsou protein tyrosin fosfatáza IA-2 nebo zinc transporter 8. Hladina autoprotilátek, zejména GADA, má zřetelný vliv na LADA fenotyp.

Byla prokázána souvislost HLA-DQB1, *PTPN22* a *ZMIZ1* s tímto typem diabetu (Andersen *et al.*, 2014).

4.3.2 Diabetes dospělého typu objevující se u mladých lidí

MODY je specifickou monogenní formou, u níž na základě genetického pozadí dochází k defektům funkce β -buněk (Rybka, 2007). Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění (Prasad *et Groop*, 2015). Projevuje se kolem 20. roku života (Rybka, 2007). U tohoto typu diabetu je možné genetickým vyšetřením určit jeho příčinu.

Pokrok v oblasti molekulární genetiky vedl k identifikaci mutací genů zapojeným do funkce β -buněk. Správná genetická diagnostika vede ke zlepšení léčby postižených lidí a umožňuje prediktivní genetické testování u bezpříznakových příbuzných. Časná diagnostika spolu s vhodnou léčbou má zásadní význam pro snížení rizika diabetických komplikací v pozdějším životě (McDonald *et* Ellard, 2013).

MODY má extrémní alelickou různorodost, což znamená, že většina mutací je jedinečná. V dnešní době je popsáno více než 200 mutací jen v genech *GCK* a *HNF1A* (Prasad *et* Groop, 2015). Tyto dva geny spolu s *HNF4A* tvoří až 80 % všech případů MODY. Přehled typů MODY a genů zodpovědných za jeho rozvoj je v tabulce 4.

Typ MODY	Zkratka genu	Název genu
MODY1	<i>HNF4A</i>	HNF1 homeobox B
MODY2	<i>GCK</i>	glucokinase
MODY3	<i>HNF1A</i>	HNF1 homeobox A
MODY4	<i>PDX1</i>	pancreatic and duodenal homeobox 1
MODY5	<i>HNF1B</i>	HNF1 homeobox B
MODY6	<i>NEUROD1</i>	neuronal differentiation 1
MODY7	<i>KLF11</i>	Kruppel-like factor 11
MODY8	<i>CEL</i>	carboxyl ester lipase
MODY9	<i>PAX4</i>	paired box 4
MODY10	<i>INS</i>	insulin
MODY11	<i>BLK</i>	BLK proto-oncogene, Src family tyrosine kinase
MODY12	<i>ABCC8</i>	ATP binding cassette subfamily C member 8
MODY13	<i>KCNJ11</i>	potassium voltage-gated channel subfamily J
MODY14	<i>APPL1</i>	adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1

Tab. 4 Přehled typů MODY a genů zodpovědných za jeho rozvoj (OMIM, 2016)

4.3.3 Gestační *diabetes mellitus*

Gestační *diabetes mellitus* je přechodná forma diabetu (Nielsen *et* al., 2014). Je definován jako glukózová intolerance, která je diagnostikována v těhotenství

(Gunderson *et al.*, 2014). Má krátkodobé i dlouhodobé zdravotní následky jak pro matku, tak i pro její potomky. V populaci roste riziko GDM, protože reprodukční věk se stále zvyšuje (Nielsen *et al.*, 2014). Mezi rizikové faktory tohoto typu patří výskyt diabetu v rodině, nadváha, předchozí porod dítěte nad 4000g, věk nad 30 let, hypertenze, diabetes v předchozím těhotenství, pre-eklampsie, opakované spontánní potraty nebo porod mrtvého plodu (Solař, 2011).

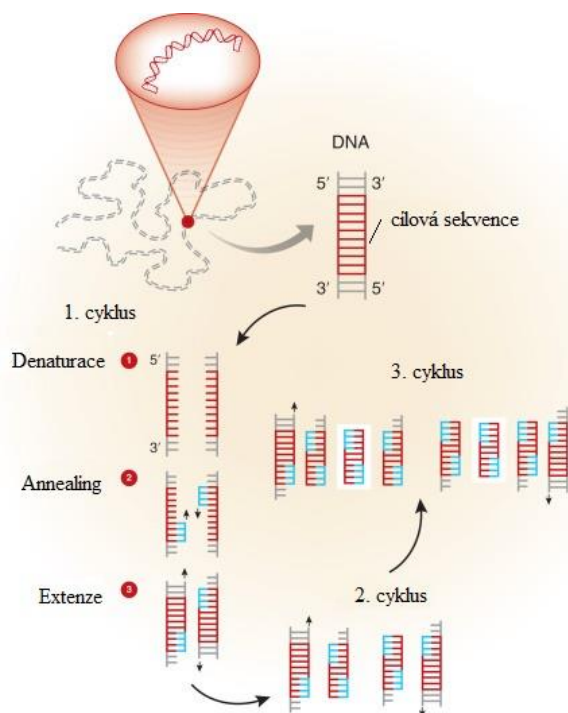
Výskyt GDM zvyšuje nejen riziko budoucího metabolického onemocnění, ale i onemocnění srdce, např. ischemické choroby srdeční, infarktu myokardu, nebo mrtvice (Gunderson *et al.*, 2014).

5. Diagnostické molekulární metody

5.1 Polymerázová řetězová reakce

Polymerázová řetězová reakce je základní technikou molekulární diagnostiky a manipulace s geny (Hulínská, 2013). PCR je enzymatický test, který umožňuje amplifikaci vybraného fragmentu DNA. PCR může být provedena z periferní krve, vlasů a slin (Garibyan *et Avashia*, 2013).

Vlastní PCR reakce (obr. 10) se skládá ze tří částí. První se nazývá denaturace, kde dochází k rozvolnění řetězců dsDNA při teplotách od 92°C do 96°C. Ve druhém kroku se k jednořetězcovým DNA matricím připojují primery, procesem zvaným annealing. Dochází k němu při teplotách od 45°C do 65°C v závislosti na sekvenci primeru. Třetí krok se nazývá extenze a probíhá při 72°C (Janečková *et Vašíčková*, 2015).



Obr. 10 PCR reakce (Garibyan *et Avashia*, 2013)

Tento proces může vytvářet až miliardu kopií dané cílové nukleové kyseliny, tím napomáhá identifikovat a detekovat genetická a infekční onemocnění (Metzker *et Caskey*, 2009).

5.2 Sekvenování

Sekvenování DNA je stanovení sekvence nukleotidů (Janečková *et* Vašíčková, 2015). Používá se k určení pořadí bází i k detekci odchylek, tedy mutací či polymorfizmů, od již známé sekvence (Šedivcová *et al.*, 2013).

K základním metodám patří Maxam-Gilbertova a Sangerova metoda (Janečková *et* Vašíčková, 2015). Obě metody využívají elektroforetické separace různě dlouhých fragmentů DNA se známou koncovou bází (Šedivcová *et al.*, 2013).

Maxam-Gilbertova metoda je založena na specifickém rozštěpení molekuly DNA chemickými činidly v místech, kde je lokalizována báze určitého typu. Výchozím materiálem je soubor identických fragmentů jednořetězcové DNA označených na jednom konci radioaktivní značkou. Každý ze čtyř typů bází v molekule DNA lze modifikovat různým způsobem, aby došlo k přerušení řetězce DNA.

Sangerova metoda využívá specifickou inhibici enzymové syntézy řetězců DNA. Je označována jako enzymová metoda. (Janečková *et* Vašíčková, 2015). Klíčovým znakem pro tuto metodu jsou dideoxynukleotid trifostáty (ddNTP). Tyto nukleotidy nemají na 3' uhlíku ribózy OH skupinu, na tento konec již nemůže být žádný další nukleotid navázán a reakce se zastaví. Výsledkem je mnoho fragmentů DNA různé délky. Tyto fragmenty jsou pak separovány podle velikosti za použití elektroforézy. Čtyři různé ddNTP se používají proto, aby řetězec vždy nekončil na stejném nukleotidu. Pomocí čtyř sloupců na gelu je viditelné, která základna je na konci každého fragmentu. Díky tomu lze DNA sekvenci přečíst (Adams *et al.*, 2008).

Díky sekvenování je možné porovnat velké úseky DNA - až 1 milion bází a více od různých jedinců, a to levně a rychle. Takové srovnání může přinést obrovské množství informací o roli dědičnosti v náchylnosti k onemocnění a v odezvě na vlivy okolního prostředí. Schopnost sekvence genomu vytváří obrovský potenciál pro diagnostiku a terapii (Genome¹, 2017).

5.3 DNA mikročipy

DNA mikročipy mohou současně měřit hladinu exprese tisíců genů v rámci jednoho vzorku. Takové profilování může být použito pro porovnání hladiny genové

transkripce v klinických podmínkách, aby pomohlo klasifikovat onemocnění, monitorování odpovědi na léčbu nebo pochopení mechanismů, které se podílejí na vzniku chorobných procesů (Tarca *et al.*, 2008).

Prvním krokem je denaturace DNA, zmenší se řetězce a ke každému fragmentu se připojí fluorescenční barvivo (Genome², 2017). Metoda spočívá v hybridizaci vzorku NK na oligonukleotidy, které jsou vázány na pevný nosič ke stanovení sekvence nebo pro detekci změn v genové sekvenci nebo expresi nebo pro mapování genů (NCBI¹, 2017). Fragmenty DNA jsou uspořádány v řadách a sloupcích tak, že identita každého fragmentu je známa prostřednictvím jeho umístění v poli (Govindarajan *et al.*, 2012).

Tuto analýzu používá při identifikaci genů i celogenomová asociační studie. GWAS slouží k identifikaci genů zapojených do lidského onemocnění. Tento způsob vyhledává SNP, které se vyskytují častěji u lidí s konkrétním onemocněním. Data z tohoto typu studie se využívají k určení genů, které mohou přispět k riziku vzniku určitého onemocnění (GHR¹, 2017).

6. Kandidátní geny

6.1 Gen *SLC19A2*

Gen *SLC19A2* (solute carrier family 19 member 2) se exprimuje v mnoha tkáních včetně slinivky, kostní dřeně, jater a dalších (Tahir *et al.*, 2015).

Vysoká hladina thiaminu ve slinivce je základní pro její normální endokrinní a exokrinní funkci. Jeho nedostatek snižuje syntézu a sekreci inzulínu, což bylo potvrzeno i studií prováděnou na krysách (Mee *et al.*, 2009).

Homozygotní mutace v tomto genu, který kóduje protein THTR-1 (high-affinity thiamine transporter 1 protein) způsobuje thiamin-responzivní megaloblastickou anémii (Thiamine-responsive Megaloblastic Anemia Syndrome; TRMA) (NCBI², 2016). Jedná se o velmi vzácnou autozomálně recesivní chorobu charakterizovanou časným propuknutím diabetu, megaloblastické anémie a sensorineurální hluchoty.

Bylo zjištěno, že nejméně 43 mutací v genu *SLC19A2* může být příčinou TRMA. Jedná se o missense (mutace měnící smysl polypeptidového vlákna) a nonsense mutace (nesmyslné mutace, které zapříčiňují vznik předčasného terminačního kodonu v sekvenci DNA), inserce (zařazení jednoho nebo více nukleotidových párů) a delece (ztráta nukleotidů původní sekvence). Většina těchto mutací vede k produkci abnormálně krátkého a dysfunkčního THTR-1 (Tahir *et al.*, 2015).

6.2 Gen *GRB14*

Gen *GRB14* (growth factor receptor bound protein 14) kóduje adaptérový protein, který interaguje s receptory tyrosin kináz a signálních molekul. Protein se také váže na receptor růstového faktoru, který interaguje s receptory inzulínu a inzulínu podobného růstového faktoru (NCBI³, 2016).

U proteinu bylo prokázáno, že tlumí účinek inzulínu tak, že inhibuje katalytickou aktivitu inzulínového receptoru v cílových tkáních (Brunetti *et al.*, 2014).

6.3 Gen *IRS1*

Gen *IRS1* (insulin receptor substrate 1) kóduje protein, který je fosforylován inzulínovým receptorem tyrosin kinázy. Pomocí inzulínu může zprostředkovávat regulaci různých buněčných procesů. Po fosforylaci inzulínovým receptorem se protein váže na různé buněčné proteiny, které obsahují SH2 domény (Src-homology 2 domain), např. fosfatidylinositol-3-kináza podjednotka p85 nebo adaptérový protein kódovaný genem *GRB2* (growth factor receptor bound protein 2) (Genecards¹, 2015).

Polymorfismus Gly972Arg v tomto genu má za následek vadu navázání na p85 podjednotku fosfatidylinositol-3-kinázy, která způsobuje výrazný pokles sekrece inzulínu v reakci na glukózu a sulfonylureu (Brunetti *et al.*, 2014).

6.4 Gen *PPARG*

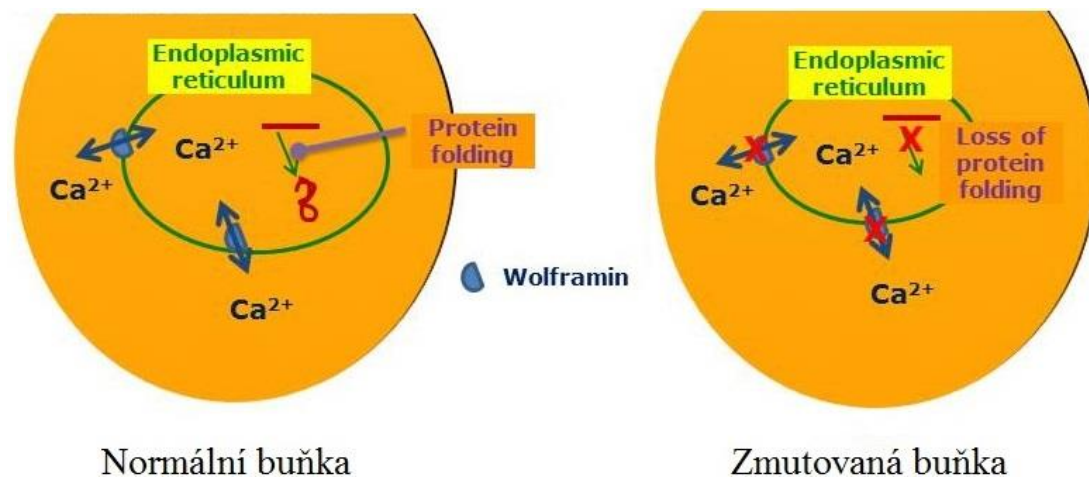
Gen *PPARG* (peroxisome proliferator activated receptor gamma) patří do skupiny transkripčních faktorů a je exprimován převážně v tukové tkáni. Podílí se na regulaci glukózy, homeostázy lipidů, diferenciaci adipocytů a IR. Kóduje thiazolidindiony, které snižují koncentraci glukózy v krvi, glykosylovaný podíl hemoglobinu a hladinu inzulínu v séru (Strakova *et al.*, 2005).

Missense mutace způsobuje změnu alanin na prolin v kodonu 12 (Pei *et al.*, 2013). Uvedená mutace se objevuje u 15 % evropské populace. Prasad *et Groop* (2015) ve své studii prokázali spojitost mezi polymorfismem rs1801282 a zvýšenou transkripční aktivitou a citlivostí na inzulín. Výsledkem je zvýšené riziko diabetu o 20 % (Ali *et al.*, 2013).

6.5 Gen *WFS1*

Gen *WFS1* (wolframin ER transmembrane glycoprotein) kóduje transmembránový wolframin protein (NCBI⁴, 2016), který v organismu reguluje hladinu vápníku (Genecards², 2015). Wolframin je spojen s membránou ER. ER ukládá vápník, který je v případě potřeby uvolňován. Wolframin pomáhá upravovat nově vytvořené proteiny tak, že mají správný třírozměrný tvar, aby správně

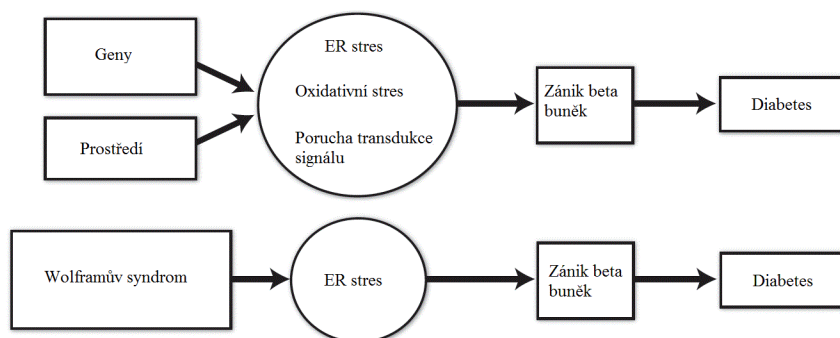
fungovaly. Ve slinivce pomáhá skládat proteinový prekurzor inzulinu - proinzulín do zralého hormonu (GHR², 2016). Mutace *WFS1* genu mění hladinu vápníku v buňkách. Následkem je změna skládání proinzulínu (Disorders eyes, 2016). Změna funkce, která nastane po mutaci *WFS1* genu je zobrazena na obr. 10.



Obr. 11 Rozdíl funkce normální a zmutované buňky (Disorders eyes, 2016)

Správná hladina vápníku je důležitá pro mnoho různých buněčných funkcí, např. buněčná komunikace a hraje významnou roli u kontrakcí svalů a zpracování proteinů. Protein wolframín se nachází v mnoha tkáních, například ve slinivce, mozku, srdci, kostech, svalech, plicích, játrech a ledvinách (Genecards², 2015), a udržuje zde homeostázu vápníku.

Mutace v genu *WFS1* mohou způsobit wolframový syndrom (WS), který se vyznačuje významnou ztrátou β -buněk v důsledku zvýšeného stresu ER (obr. 11) (Sun *et al.*, 2014). WS je vzácné dědičné multisystémové onemocnění charakterizované hlavně časným počátkem DM1T, atrofií zrakového aparátu a souvisí s neuropsychiatrickými poruchami, s poruchami sluchu a anomáliemi močových cest. Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění, jehož charakteristickým znakem je vysoká hladina glukózy v krvi. Dalším znakem je ztráta barevného a periferního vidění, postupem času se zrak dále zhoršuje a nastane slepota - zhruba 8 let po projevení prvním příznaků poruchy vidění (GHR², 2016).



Obr. 12 Vliv WS na rozvoj diabetu (Look for diagnosis, 2016)

Missence mutace p.V871M a p.T361I, frameshifting mutace p.V509_Y513del, p.F882fsX69 a delece p.V509_Y513del mohou způsobit rozvoj WS (Blanco-Aquirre *et al.*, 2015).

6.6 Gen *GCK*

Gen *GCK* (glucokinase) hraje důležitou roli při rozpoznávání hladiny glukózy v krvi. Působí jako glukózový senzor pro slinivku břišní. Změny v tomto genu mohou vést ke zvýšení hladiny glukózy v krvi (Diabetes Genes, 2017). Řídí také skladování glukózy a spotřebu v játrech. Alternativní sestřih vede ke třem specifickým formám glukokinázy. Dvě jsou v játrech a jedna se nachází v β -buňkách (Genecards³, 2015). Jaterní *GCK* aktivita je modulována regulačním proteinem kódovaným genem *GCKR* (glucokinase (hexokinase 4) regulator) (Rees *et al.*, 2012). Tento protein omezuje rychlost rozkladu glukózy v β -buňkách. Exprese *GCKR* genu je nejvyšší v játrech (Ingelsson *et al.*, 2010) a jeho genetické změny mohou vést k rozvoji inzulínové rezistence (Brunetti *et al.*, 2014).

Snížená aktivita *GCK* byla spojena se sníženou utilizací glukózy v játrech (Ling *et al.*, 2011) a byla nalezena spojitost se sekrecí nebo insekrecí inzulínu (Wang *et al.*, 2013). Mutace v tomto genu způsobují defekt v enzymu, limitujícího rychlost reakce, který řídí metabolismus glukózy v β -buňkách a vede k MODY2 (Billings *et al.*, 2010).

GCK gen má souvislost s glykovaným hemoglobinem (HbA1c) (Hertel *et al.*, 2013).

6.7 Gen *MIR129-LEP*

MIR129-LEP se nachází mezi geny *MIR129* (microRNA mir-129) a *LEP* (leptin). Kódovaný produkt leptin hraje rozhodující úlohu v regulaci tělesné hmotnosti inhibicí příjmu potravy, stimulací výdeje energie (Hara *et al.*, 2014), v regulaci energetické bilance, homeostázy glukózy a lipidů, reprodukce a endokrinní funkce (Paz-Filho *et al.*, 2014).

Leptin je hormon, produkováný a sekretováný v bílé tukové tkáni (Hara *et al.*, 2014). Působí především v mozku, zejména v hypotalamu. Vazba na specifické receptory v mozku vede k aktivaci různých signálních drah (Park *et Ahima*, 2014). Slouží tedy jako dlouhodobí ukazatel energického stavu organismu (Allison *et Myers*, 2014). Jeho nedostatek u lidí způsobuje morbidní obezitu a diabetes (Hara *et al.*, 2014). Morbidní obezitu mohou způsobit mutace receptoru leptinu (Park *et Ahima*, 2014).

6.8 Gen *SLC30A8*

Gen *SLC30A8* (solute carrier family 30 member 8) kóduje zinkový transportér ZnT8, který je exprimován v β -buňkách. Je důležitý pro sekreci, syntézu (Shan *et al.*, 2014), skladování a dozrávání inzulínu (Ingelsson *et al.*, 2010). Pankreatické β -buňky obsahují vysoké procento zinku. Nejvíce zinku se nachází v inzulín sekrečních granulích (Davidson *et al.*, 2014). Ionty zinku jsou přenášeny z cytoplazmy zinkovým transportérem ZnT8 do sekrečních granul (Sun *et al.*, 2014).

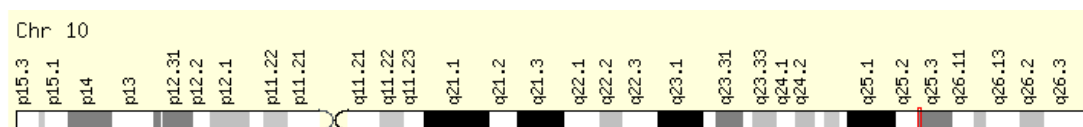
Nízká exprese tohoto genu vede ke snížené sekreci inzulínu (Seman *et al.*, 2015).

6.9 Gen *TCF7L2*

Gen *TCF7L2* (transcription factor 7-like 2) kóduje transkripční faktor, který je členem Wnt signální dráhy a je aktivní v β -buňkách. Lyssenko *et al.* (2008) v jedné studii odhalila, že zvýšená hladina proteinu tohoto genu zvyšuje riziko alel a je spojen s porušenou inzulínovou sekrecí, inkretinovým účinkem a zvýšenou rychlostí produkce glukózy v játrech. Další studie ukazují na alternativní sestřih tohoto genu,

který může vést k produkci izoform v různých tkáních. Jejich přítomnost v tukových tkáních může mít vztah k inzulínové senzitivitě (Ali *et al.*, 2013).

Tento gen je uznávaný jako nejsilnější genetický klíčový faktor, který byl doposud popsán ve spojitosti s DM (Basile *et al.*, 2014). Riziko je především v porušené sekreci inzulínu, rozrušení inkretinového efektu, sníženém přežití β -buněk (Zhou *et al.*, 2012) a může se změnit morfologie pankreatických ostrůvků (Genecards⁴, 2015). Pozice genu *TCF7L2* je zobrazena na obrázku 13.



Obr. 13 Pozice genu *TCF7L2* na chromozomu 10 (Genecards, 2015)

Pomocí meta-analýzy bylo zjištěno, že *TCF7L2* je významným markerem poukazujícím na DM2T. Nicméně je zatím stále nejasné, jak změny v lokusu *TCF7L2* ovlivňují funkci genového produktu.

V čínské a japonské populaci nebyly změny genu *TCF7L2* tak časté jako v evropské populaci (Basile *et al.*, 2014).

6.10 Gen *KCNJ11*

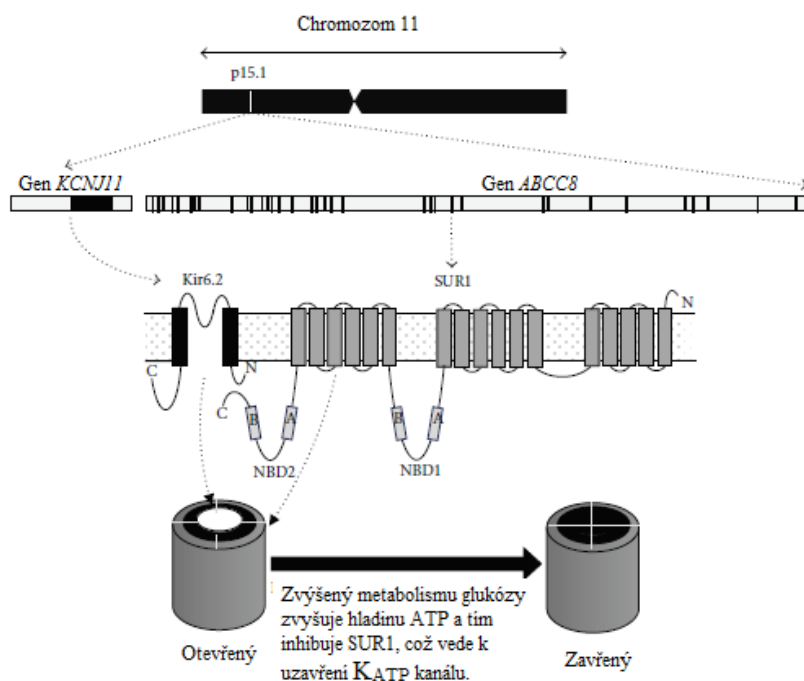
Citlivé K_{ATP} kanály mají vliv na sekreci glukózo-dependentního inzulínu (Sun *et al.*, 2014). K_{ATP} kanály se nacházejí v buněčných membránách β -buněk, kde se otevírají a zavírají v závislosti na množství glukózy v krvi. Uzavření K_{ATP} kanálů v reakci na zvýšenou hladinu glukózy spouští uvolňování inzulínu do krevního oběhu a pomáhá tak kontrolovat hladinu cukru v krvi (NCBI⁵, 2016).

Kir6.2 (potassium inwardly rectifier 6.2 subunit) kódovaný tímto genem spolupracuje se SUR1 v K_{ATP} kanálu a zprostředkovávají sekreci inzulínu. Mutace v tomto genu mohou zapříčinit DM, protože snižují schopnost ATP inhibovat aktivitu K_{ATP} kanálu a zlepšují schopnost Mg_{ATP} stimulovat funkci tohoto kanálu. Tento proces je spojen se sekrecí defektního inzulínu (Haghvirdizadeh *et al.*, 2015).

Mutace v tomto genu jsou příčinou onemocnění zvané perzistující hyperinzulinemická hypoglykémie (PHHI), což je autozomálně recesivní onemocnění charakterizované neregulovanou sekrecí inzulínu (NCBI⁵, 2016). E23K polymorfismus tohoto genu zvyšuje riziko DM2T (Prasad *et Groop*, 2015).

6.11 Gen *ABCC8*

Gen *ABCC8* obsahuje instrukce pro výrobu SUR1. SUR1 je jednou z částí v K_{ATP} citlivém kanálu. Produkty tohoto genu zaujímají místo ve formování K_{ATP} citlivého kanálu, nebo receptorů sulfonylurey β -buněk (Brunetti *et al.*, 2014). Na obrázku č. 14 jsou zobrazeny funkce proteinů genů *ABCC8* a *KNJ11*.



Obr. 14 Funkce proteinů genů *ABCC8* a *KCNJ11* (Haghvirdizadeh *et al.*, 2015)

Mutace v tomto mohou způsobit hyperinzulinismus. Některé mutace brání SUR1 k dosažení buněčné membrány a zasahují do správné tvorby K_{ATP} kanálu. Jiné mutace narušují funkci K_{ATP} kanálu nebo jeho odpověď na vnější molekuly. Poškozené K_{ATP} kanály trvale uvolňují inzulín. Výsledkem je hypoglykémie. Mutace způsobující permanentní novorozenecký diabetes mění jednotlivé AMK v sekvenci proteinu. To má za následek, že se K_{ATP} kanály nezavírají a je snížena sekrece inzulínu (GHR, 2017). Polymorfismus Ser1369Ala je asociován s DM (Haghvirdizadeh *et al.*, 2015).

6.12 Gen *MTNR1B*

Melatonin působí jako chronobiotický faktor. Jeho receptory jsou přítomny ve slinivce. Melatonin přispívá ke snížení nočního inzulínu (Prasad *et Groop*, 2015).

Ovlivňuje kapacitu inzulínových sektorů bez účinku na zpracování inzulínu nebo vyvolává významný stres pro β -buňky, který by mohl mít za následek zvýšení cirkulace proinzulínu (Ingelsson *et al.*, 2010).

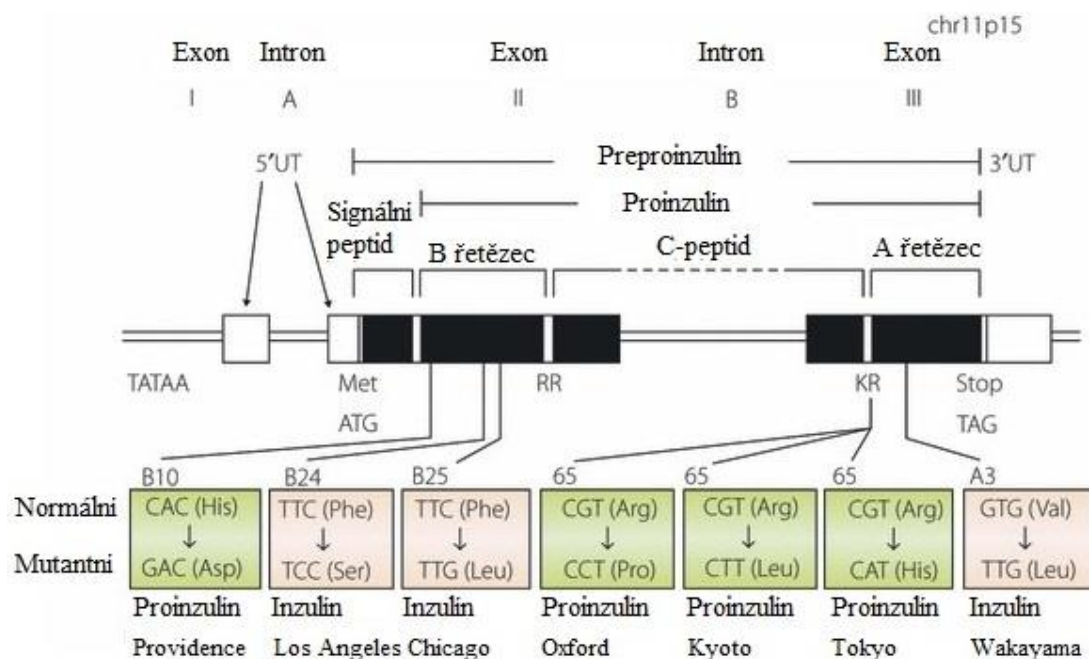
Gen *MTNR1B* (melatonin receptor 1B) je jeden ze dvou známých receptorů pro melatonin, který hraje roli v regulaci cirkadiánního rytmu. Sekrece inzulínu následuje inverzní cirkadiánní vzor, který cirkuluje melatonin. V důsledku toho se zvyšuje riziko obezity a DM2T, nicméně spojení mezi melatoninem a sekrecí inzulínu nebylo zatím objasněno (Ren *et al.*, 2015).

6.13 Gen *INS*

Gen *INS* obsahuje pokyny pro výrobu inzulínu (GHR⁴, 2017). Lidé mají jen jediný gen inzulínu.

První translační produkt tohoto genu je preproinzulín. Je to polypeptid skládající se ze 110 AMK. Z 24 těchto AMK se skládá signální peptid. Signální peptid je vázán na signální rozpoznávací částice (SRP). Prostřednictvím interakcí SRP a receptoru ER dojde k proniknutí preproinzulínu do lumenu ER. Zde dojde k proteolytickému štěpení signálního peptidu a vzniká proinzulín.

INS gen se skládá ze tří exonů a dvou intronů. Exon 1 je pouze na 5' - nepřekládané oblasti. Exon 2 kóduje signální peptid, B řetězec a část C-peptidu. Exon 3 kóduje zbytek C-peptidu a A řetězec. Doposud byly identifikovány tři mutantní typy inzulínu a čtyři mutantní typy proinzulínu. Struktura lidského genu inzulínu a mutace jsou zobrazeny na obrázku č. 15.



Obr. 15 Struktura lidského genu inzulínu a mutací (Nishi *et* Nanjo, 2011)

Missense mutace mohou vést k produkci strukturně abnormálního inzulínu se sníženou biologickou aktivitou. Ve vazbě na receptory může vyvolat diabetes. Mutace Kyoto narušuje přeměnu proinzulínu na inzulín a C-peptid (Nishi *et* Nanjo, 2011). Mutace, které způsobují permanentní neonatální diabetes, mění jednotlivé AMK v proteinové sekvenci. Předpokládá se, že narušují štěpení proinzulínu nebo vazbu řetězců A a B. Tato narušení vedou ke zhoršené kontrole hladiny cukru v krvi (GHR⁴, 2017).

6.14 Gen *INSR*

Gen *INSR* (insulin receptor) kóduje inzulínový receptor, který se nachází v mnoho typech buněk. Inzulínové receptory se nachází ve vnější membráně. Zde se vážou k inzulínu. Receptor inzulínu je nejprve produkován jako jeden dlouhý protein. Poté se musí rozštěpit na čtyři části, dvě podjednotky α a dvě podjednotky β . Tyto podjednotky pracují jako funkční receptor (GHR⁵, 2017).

Defekty v *INSR* genu jsou hlášeny u mnoha pacientů s DM2T, mutace byla zjištěna u 3 – 4 % pacientů, u nichž genetické defekty vedly k abnormalitám receptorového proteinu (Brunetti *et al.*, 2014).

6.15 Ostatní geny

Existují i další geny spojené s DM. Tyto geny např. ovlivňují funkci a vylučování inzulínu, funkci β -buněk a hladinu glukózy v krvi. Jejich výčet je popsán v této kapitole.

Geny spojené s hladinou inzulínu nalačno: *KLF14*, *FTO*, *PPARG* (Brunetti *et al.*, 2014), *GCKR* (Hertel *et al.*, 2013), *C2CD4B* (Ingelsson *et al.*, 2010), *TCF7L2*, *ARAP1*, *CDKAL1* (Voight *et al.*, 2010), *C2CD4A*, *C2CD4B*, *IRS1*, *LARP6*, *LYPLAL1*, *MADD*, *MSMO1*, *PC5K1*, *PDGFC*, *SGSM2*, *SNX7*, *TAF11*, *TCERG1L*, *VPS13C* (Prasad *et Groop*, 2015), *PPP1R3B*, *GRB14*, *COBLL1*, *ARSP03*, *ANKRD55*, *ARL15*, *FAM13A*, *HIP1*, *IGF1*, *PDGFC*, *PEPD*, *SC4MOL*, *TET2*, *UHRF1BP1* a *YSK4* (Grarup *et al.*, 2014).

Geny spojené s funkcí inzulínu: *CDKAL1*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *HMGA2*, *IFG2BP2*, *JAZF1*, *KNCQ1*, *TSPAN8*, *WFS1* (Hertel *et al.*, 2013), *PROX1* (Kretowski *et al.*, 2015), *ADAMTS9*, *DUSP9*, *FTO*, *GCK5*, *IRS1*, *KLF14*, *PTPRD*, *RBMS1* (Sun *et al.*, 2014) a *MTNR1B* (Wang *et al.*, 2013). Tyto geny narušují působení inzulínu ve svalové tkáni, tukových tkáních a játrech (Brunetti *et al.*, 2014).

Geny mající vliv na sekreci inzulínu: *GCK*, *GCKR*, *G6PC2*, *MTNR1B*, *KCNQ1* (Wang *et al.*, 2014), *PROX1* (Lecompte *et al.*, 2013), *SLC30A8* (Villegas *et al.*, 2014), *TCF7L2*, *KCNJ11*, *SRR* a *HNF4A* (Hertel *et al.*, 2013).

Geny mající vliv na vylučování inzulínu: *GCK*, *GCKR*, *G6PC2*, *MTNR1B* a *KCNQ1* (Wang *et al.*, 2014).

Geny mající vztah k citlivosti na inzulín: *PPARG* (Sun *et al.*, 2014), *GRB14* (Hertel *et al.*, 2013), *FTO* (Voight *et al.*, 2010) a *KLF14* (Brunetti *et al.*, 2014).

Geny spojené s hladinou glukózy nalačno: *PTPRD* (Hertel *et al.*, 2013), *GCKR* (Hu *et al.*, 2010), *SLC2A2*, *GLIS3*, *GIPR* (Ingelsson *et al.*, 2010), *ABO* (Mahajan *et al.*, 2014), *IGF2BP2*, *CDKAL1* (Morris *et al.*, 2012), *ABCB11*, *ADCY5*, *ADRA2A*, *ARAP1*, *CRY2*, *DGKB*, *DPYSL5*, *FADS1*, *FAM148B*, *FOXA2*, *G9PC2*, *GCK*, *HECTD4*, *IRS1*, *MADD*, *OR4S1*, *PCSK1*, *PDX1*, *PPP1R3B*, *PROX1*, *SLC30A8*, *TCF7L2*, *AGMO*, *VPS13C* (Prasad *et Groop*, 2015), *MTNR1B* (Ren *et al.*, 2014), *GLP1R* (Wessel *et al.*, 2015), *C2CD4A*, *CDKN2A*, *RREB1*, *ZBED3*, *AMT*, *C12orf51*,

CAMK2B, DNLZ, G6PC2, GLS2, GRB10, IKBKAP, KL, MRPL33, P2RX2, SIX3, TOP1 a *WARS* (Grarup *et al.*, 2014).

Geny spojené s IR: *ADAMTS9, ADCY5, ANKRD55, CAPN10, DGKB, FTO, GCKR, GRB14, HMGA1, HMGA2, IGF1, KLF14, PPARG, PROX1, RBMS1* (Brunetti *et al.*, 2014), *DUSP9* (Hertel *et al.*, 2013), *INSR* (NCBI⁶, 2017), *FTO, IGF1, IRS1, KLF14, MC4R, MSMO1, TCERG1L, TMEM163* (Prasad *et Groop*, 2015), *ARHGEF11* a *PTPRD* (Sun *et al.*, 2014). IR ve svalové a tukové tkáni snižuje vstřebávání glukózy. Vznik IR v játrech má za následek potlačení produkce glukózy a glukoneogeneze (Brunetti *et al.*, 2014).

Geny spojené s BMI: *AIM2, BCDIN3D, FTO, HMG20A, LAMA1, MC4R, SFRS10* (Prasad *et Groop*, 2015), *BDNF, CADM2, CDKAL1, ETV5, FAIM2, FANCL, FLJ35779, GALNT10, GNPDA2, GP2, GPRC5B, KCTD15, KLF9, LRP1B, LRRN6C, MAP2K5, MIR148A, MTCH2, MTIF3, NEGR1, NUDT3, PCSK1, PRKD1, PTBP2, QPCTL, RBJ, RPL27A, SEC16B, SH2B1, SLC39A8, TMEM160, TMEM18, TNNT3, ZNF608, NRXN3* a *TFAP2B* (Grarup *et al.*, 2014).

Geny spojené s proinzulínem: *PPARG, KLF14, IGF1, FTO* (Brunetti *et al.*, 2014), *C2CD4A, ARAP1* (Hertel *et al.*, 2013), *SLC30A8, C2CD4B, VPS13C, GIPR, G6PC2* (Ingelsson *et al.*, 2010), *PROX1* (Lecompte *et al.*, 2013), *PCLO* (Sun *et al.*, 2014), *FADS1* a *ARAP1* (Prasad *et Groop*, 2015).

Geny spojené s funkcí β -buněk: *HNF4A* (Hertel *et al.*, 2013), *ABCB11, ADCY5, ADRA2A, ANK1, C2CD4A, C2CD4B, CRY2, DGKB, FADS1, FAM148B, G6PC2, GCK, GCKR, GLIS3, HNF1B, IRS1, KCNQ1, MADD, MTNR1B, PROX1, SLC2A2, SLC30A8, TCF7L2, AGMO* (Prasad *et Groop*, 2015), *ARAP1, BCAR1, CDC123, CDKAL1, FITM2, GRB14, HHEX, HMGA2, HNF1A, IGF2BP2, JAZF1, KCNJ11, KCNK16, R3HDML, RASGRP1, SRR, THADA, WFS1* (Sun *et al.*, 2014), *CAMK1D* (Voight *et al.*, 2010), *CDKN2A, CDKN2B* (Ali *et al.*, 2013), *IRS1* a *GLIS3* (Prasad *et Groop*, 2015).

Geny spojené s hladinou triglyceridů: *GCKR* (Hu *et al.*, 2010), *CILP2, GIPR, GRB14* a *MC4R* (Morris *et al.*, 2012).

Geny *GRB14* a *MC4R* byly spojeny s nižší hladinou HDL (Morris *et al.*, 2012).

Geny *BLC11A* (Tang *et al.*, 2014) a *SRR* byly spojeny se sekrecí inzulínu (Hertel *et al.*, 2013).

Gen *GLIS3* byl spojen s neonatálním DM (NCBI⁷, 2016).

Geny spojené s reakcí inzulínu na glukózu: *BLC11A* (Tang *et al.*, 2014), *CDC123*, *HHEX* (Hertel *et al.*, 2013) a *AGMO* (NCBI⁸, 2016).

Geny spojení s WHR: *WARS2*, *DNM3*, *NISCH*, *CPEB4*, *LY86*, *BTNL2*, *VEGFA*, *NFE2L3*, *ZEB1*, *ITPR2*, *HOXC13*, *ZNRF3*, *ADAMTS9*, *GRB14*, *COBLL1*, *ARSPO3*, *LYPLAL1*.

Geny související s obvodem pasu: *MSRA*, *NRXN3*, *TFAP2B*, *MC4R* a *FTO* (Grarup *et al.*, 2014).

7. Závěr

Diabetes stále zůstává onemocněním, které je spíše na vzestupu než sestupu. Příčinou vzestupu je často nesprávný životní styl. Mnoho pacientů o svém onemocnění neví, protože prvních projevů onemocnění si nevšimnou. Než si pacient příznaků všimne, může být produkce inzulínu již velmi poškozena. Pokud se na zvýšený cukr v krvi přijde brzo, léčba a prevence mohou diabetes pozdržet v dalším rozvoji.

Provedla jsem analýzu studií zabývajících se genetickým pozadím diabetu. Genů spojených s diabetem je objeveno mnoho. Objevené geny mají spojitost s vývojem slinivky, zasahují do metabolismu glukózy, proinzulínu, inzulínu a obezity. Nejvýznamnější diagnostikované geny jsou *TCF7L2*, *WFS1*, *INS*, *INSR*, *GCK*, *KCCJ11*, *ABCC8*, *PPRAG*, *MNTR1B*, *SLC19A2*, *SLC30A8* a *IRS1*. Tyto geny se ve studiích objevovaly nejčastěji.

Gen *TCF7L2* je nejvýznamnější v evropské populaci. Vyskytuje se zde nejčastěji. Mutace má vliv na sekreci inzulínu. Geny *SLC19A2*, *IRS1*, *GCK* a *KCNJ11* mají také vliv na sekreci inzulínu. Mutace genů *WFS1* a *KCNJ11* způsobují onemocnění jejichž příznakem je diabetes. Role genetiky je nejvýznamnější u určování MODY typu diabetu. Je známo, že tento typ je způsoben určitým genem. Podle genu je určen typ a léčba, která se liší. U DM1T je převážně dědičnou složkou HLA komplex II. třídy.

V této době probíhají celogenomové asociační studie, které pomáhají pochopit roli genetiky v rozvoji této nemoci a odhalují spojení genů s rozvojem DM. Díky studiím, které zkoumají vliv genů na toto onemocnění, chápeme lépe roli genetiky. Vliv genetických a negenetických faktorů je různý v závislosti na populaci, věku a dalších faktorech, proto se nedá jednoznačně určit podíl míry zapříčinění genetiky a vnějších faktorů.

Prevence diabetu spočívá v genetickém screeningu, ve správné životosprávě, v dostatečném pohybu, omezení stresu a kouření, dostatečně dlouhém a kvalitním spánku, dobrém psychickém stavu a pitném režimu: tyto návyky pomohou prodloužit a oddálit nástup nemoci. DNA diagnostika může upozornit jedince na rozvoj tohoto

onemocnění. Pokud budou pacienti informováni před prvními příznaky, mohl by se v budoucnu snížit počet nemocných.

8. Seznam použitých zkratek

A	adenin
<i>ABCB11</i>	gene ATP binding cassette subfamily B member 11
<i>ABCC8</i>	gene ATP binding cassette subfamily C member 8
<i>ABO</i>	gene ABO blood group (transferase A, alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase; transferase B, alpha 1-3-galactosyltransferase)
<i>ACAD10</i>	gene acyl-CoA dehydrogenase family member 10
<i>ACAD11</i>	gene acyl-CoA dehydrogenase family member 11
<i>ACE</i>	gene angiotensin I converting enzyme
<i>ADAMTS9</i>	gene ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif, 9
<i>ADCY5</i>	gene adenylylcyklase 5
<i>ADRA2A</i>	gene adrenoceptro alpha 2A
<i>AGMO</i>	gene alkylglycerol monooxygenase
<i>AIM2</i>	gene absent in melanoma 2
<i>AMK</i>	aminokyselina
<i>AMT</i>	gene aminomethyltransferase
<i>ANK1</i>	gene ankyrin 1, erythrocytic
<i>ANKRD55</i>	gene ankyrin repeat domain 55
<i>AP3S2</i>	gene adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit
<i>APPL1</i>	gene adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1
<i>ARAP1</i>	gene ArfGAP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 1
<i>ARHGEF11</i>	gene Rho guanine nucleotide exchange factor 11
<i>ARL15</i>	gene ADP ribosylation factor like GTPase 15

ATP	adenintrifosfát
BCAR1	gene breast cancer anti-estrogen resistance 1
BCDIN3D	gene BCDIN3 domain containing RNA methyltransferase
BCL11A	gene B-cell CLL/lymphoma 11A (zinc finger protein)
BDNF	gene brain-derived neurotrophic factor
BLK	gene BLK proto-oncogene, Src family tyrosine kinase
BMI	body mass index
BTNL2	gene butyrophilin like 2
C	cytosin
C2CD4A	gene C2 calcium-dependent domain containing 4A
C2CD4B	gene C2 calcium-dependent domain containing 4B
CAMK2B	gene calcium/calmodulin dependent protein kinase II beta
CAPN10	gene calpain 10
CBX1	gene chromobox 1
CCBE1	gene collagen and calcium binding EGF domains 1
CCND2	gene cyclin D2
CCNLI	gene cyclin L1
CDC123	gene cell division cycle 123
CDKALI	gene CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like
CDKN2A	gene cyclin dependent kinase inhibitor 2A
CDKN2B	gene cyclin dependent kinase inhibitor 2B
CEL	gene carboxyl ester lipase
CENPW	gene centromere protein W
CEP85L	gene centrosomal protein 85 like
CILP2	gene cartilage intermediate layer protein 2
CMIP	gene c-Maf inducing protein

<i>COBL1</i>	gene cordon-bleu WH2 repeat protein like 1
<i>CPEB4</i>	gene cytoplasmic polyadenylation element binding protein 4
<i>CPNE8</i>	gene copine 8
<i>CRY2</i>	gene cryptochrome circadian clock 2
<i>CTSH</i>	gene cathepsin H
<i>DCD</i>	gene dermcidin
<i>DGKB</i>	gene diacylglycerol kinase, beta
<i>DLL4</i>	gene delta like canonical Notch ligand 4
<i>DM</i>	<i>diabetes mellitus</i>
<i>DM1T</i>	<i>diabetes mellitus</i> I. typu
<i>DM2T</i>	<i>diabetes mellitus</i> II. typu
<i>DNA</i>	deoxyribonucleic acid; deoxyribonukleová kyselina
<i>DNAJC27</i>	gene DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C27
<i>DNLZ</i>	gene DNL-type zinc finger
<i>DNM3</i>	gene dynamin 3
<i>DPYSL5</i>	gene dihydropyrimidinase like 5
<i>DTWD2</i>	gene DTW domain containing 2
<i>DUSP8</i>	gene dual specificity phosphatase 8
<i>DUSP9</i>	gene dual specificity phosphatase 9
<i>EIF2AK3</i>	gene eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 3
<i>EIF2S2</i>	gene eukaryotic translation initiation factor 2 subunit beta
<i>ELAVL2</i>	gene ELAV like RNA binding protein 2
<i>EPHA4</i>	gene EPH receptor A4
<i>ER</i>	endoplazmatické retikulum
<i>ERBB4</i>	gene erb-b2 receptor tyrosine kinase 4
<i>ETS1</i>	gene ETS proto-oncogene 1, transcription factor

<i>ETV5</i>	gene ETS variant 5
<i>FADS1</i>	gene fatty acid desaturase 1
<i>FAF1</i>	gene Fas associated factor 1
<i>FAIM2</i>	gene Fas apoptotic inhibitory molecule 2
<i>FAM13A1</i>	gene family with sequence similarity 13 member A
<i>FAM185A</i>	gene family with sequence similarity 185 member A
<i>FAM58A</i>	gene family with sequence similarity 58 member A
<i>FANCL</i>	gene Fanconi anemia complementation group L
FG	fasting glucose
<i>FITM2</i>	gene fat storage-inducing transmembrane protein 2
<i>FOXA2</i>	gene forkhead box A2
<i>FTO</i>	gene fat mass and obesity associated
G	guanin
<i>G6PC2</i>	gene glukose-6-phosphatase, catalytic, 2
GAD	protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové
GADA	GAD autoprotilátky
<i>GALNT10</i>	gene polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 10
<i>GATA6</i>	gene GATA binding protein 6
<i>GCC1</i>	gene GRIP and coiled-coil domain containing 1
<i>GCK</i>	gene glucokinase (hexokinase 4)
<i>GCKR</i>	gene glukokinase (hexokinase 4) regulator
GDM	gestační <i>diabetes mellitus</i>
<i>GIPR</i>	gene gastric inhibitory polypeptide receptor
<i>GLIS3</i>	gene <i>GLIS</i> family zinc finger 3
<i>GLP1R</i>	gene glucagon like peptide 1 receptor
<i>GLS2</i>	gene glutaminase 2

<i>GPSM1</i>	gene G-protein signaling modulator 1
<i>GRB10</i>	gene growth factor receptor bound protein 10
<i>GRB14</i>	gene growth factor receptor-bound protein 14
<i>GRIN2A</i>	gene glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A
<i>GRK5</i>	gene G- protein-coupled receptor kinase 5
<i>GWAS</i>	genome-wide association studies
<i>HDL</i>	vysokodenzitní lipoproteiny
<i>HECTD4</i>	gene HECT domain E3 ubiquitin protein ligase 4
<i>HHEX</i>	gene hematopoietically expressed homeobox
<i>HLA</i>	hlavní histokompatibilní systém
<i>HLA-B</i>	gene major histocompatibility complex, class I, B
<i>HMG20A</i>	gene high mobility group 20A
<i>HMGA1</i>	gene high mobility group AT-hook 1
<i>HMGA2</i>	gene high mobility group AT-hook 2
<i>HNF1A</i>	gene HNF1 homeobox A
<i>HNF1B</i>	gene HNF1 homeobox B
<i>HNF4A</i>	gene hepatocyte nuclear factor 4, alpha
<i>HOMA-IR</i>	homeostatický posouzení model inzulínové rezistence
<i>HOXC13</i>	gene homeobox C13
<i>HYMAI</i>	gene hydatidiform mole associated and imprinted (non-protein coding)
<i>CHCHCD9</i>	gene coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 9
<i>IA-2</i>	protilátky proti tyrosin fosfatáze
<i>IAA</i>	protilátky proti inzulínu
<i>ICA</i>	ostrůvkové cytoplazmatické protilátky
<i>IGF1</i>	gene insulin-like growth factor 1 (somatomedin C)

<i>IGF2BP2</i>	gene insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein
<i>IKBKAP</i>	gene inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase complex-associated protein
<i>IL10</i>	gene interleukin 10
<i>IL2RA</i>	gene interleukin 2 receptor subunit alpha
<i>IL7</i>	gene interleukin 7
<i>INHBB</i>	gene inhibin beta B subunit
<i>INS</i>	gene insulin
<i>INS-IGF2</i>	gene INS-IGF2 readthrough
<i>INSR</i>	gene insulin receptor
<i>IR</i>	inzulinová rezistence
<i>IRS1</i>	gene insulin receptor substrate 1
<i>IRX3</i>	gene iroquois homeobox 3
<i>IRX6</i>	gene iroquois homeobox 6
<i>ITPR2</i>	gene inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 2
<i>JADE2</i>	gene jade family PHD finger 2
<i>JAZF1</i>	gene zinc finger 1
<i>K</i>	draslík
<i>KCNJ11</i>	gene potassium channel, inwardly rectifying channel subfamily J, member 11
<i>KCNK16</i>	gene potassium channel, two pore domain subfamily K, member 16
<i>KCNQ1</i>	gene potassium channel, voltage gates KQT-like subfamily WQ, member 1
<i>KL</i>	gene klotho
<i>KLF11</i>	gene kruppel-like factor 11
<i>KLF14</i>	gene kruppel-like factor 14

<i>KLHL21</i>	gene kelch like family member 21
<i>KLHL42</i>	gene kelch like family member 42
<i>L3MBTL3</i>	gene l(3)mbt-like 3
<i>LADA</i>	Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood
<i>LAMA1</i>	gene laminin subunit alpha 1
<i>LARP6</i>	gene La ribonucleoprotein domain family member 6
<i>LEP</i>	gene leptin
<i>LEPR</i>	gene leptin receptor
<i>LINGO1</i>	gene leucine rich repeat and Ig domain containing 1
<i>LMNB2</i>	gene lamin B2
<i>LPP</i>	gene LIM domain containing preferred translocation partner in lipoma
<i>LRRC52</i>	gene leucine rich repeat containing 52
<i>LY86</i>	gene lymphocyte antigen 86
<i>LYPLAL1</i>	gene lysophospholipase like 1
<i>MACF1</i>	gene microtubule-actin crosslinking factor 1
<i>MADD</i>	gene MAP-kinase activating death domain
<i>MAEA</i>	gene macrophage erythroblast
<i>MAP3K1</i>	gene mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1
<i>MAP3K11</i>	gene mitogen-activated protein kinase kinase kinase 11
<i>MAP3K5</i>	gene mitogen-activated protein kinase 5
<i>MC4R</i>	gene melanocortin 4 receptor
<i>MCC</i>	gene mutated in colorectal cancers
<i>MECOM</i>	gene MDS1 and EVI1 complex locus
<i>METTL22</i>	gene methyltransferase like 22
<i>MIR129</i>	gene microRNA 129-1

<i>MIR148A</i>	gene microRNA 148a
mmol	milimol
MODY	maturity onset diabetes of the young
<i>MPHOSPH9</i>	gene M-phase phosphoprotein 9
<i>MRPL33</i>	gene mitochondrial ribosomal protein L33
<i>MSMO1</i>	gene methylsterol monooxygenase 1
<i>MSRA</i>	gene methionine sulfoxide reductase A
<i>MTCH2</i>	gene mitochondrial carrier 2
<i>MTIF3</i>	gene mitochondrial translational initiation factor 3
<i>MTNR1B</i>	gene melatonin receptor 1B
<i>MYC</i>	gene MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor
<i>MYLIP</i>	gene myosin regulatory light chain interacting protein
<i>NDST3</i>	gene N-deacetylase and N-sulfotransferase 3
<i>NEUROD1</i>	gene neuronal differentiation 1
<i>NFE2L3</i>	gene nuclear factor, erythroid 2 like 3
<i>NISCH</i>	gene nischari
<i>NOTCH2</i>	gene Notch homolog 2 (Drosophila)
<i>NRXN3</i>	gene neurexin 3
<i>NUDT3</i>	gene nudix hydrolase 3
<i>OGDH</i>	gene oxoglutarate dehydrogenase
oGTT	orální glukózový toleranční test
<i>OLFM4</i>	gene olfactomedin 4
<i>OLFM4</i>	gene olfactomedin 4
<i>OR4S1</i>	gene olfactory receptor family 4 subfamily S member 1
p	krátké rameno chromozomu
<i>P2RX2</i>	gene purinergic receptor P2X 2

PAD	perorální antidiabetika
PARD3B	gene par-3 family cell polarity regulator beta
PAX4	gene paired box 4
PCLO	gene piccolo presynaptic cytomatrix protein
PCSK1	gene proprotein convertase subtilisin/kexin type 1
PDE4D	gene phosphodiesterase 4D
PDGFC	gene platelet derived growth factor C
PDX1	gene pancreatic and duodenal homeobox 1
PEPD	gene peptidase D
PHACTR1	gene phosphatase and actin regulator 1
PHHI	perzistující hyperinzulinemické hypoglykémie
PINX1	gene PIN2/TERF1 interacting, telomerase inhibitor 1
PLAGL1	gene PLAG1 like zinc finger 1
PLEKHA1	gene pleckstrin homology domain containing A1
POC5	gene POC5 centriolar protein
PPARG	gene peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PPP1R3B	gene protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B
PPP2R2C	gene protein phosphatase 2, regulatory subunit B
PRC1	gene protein regulator of cytokinesis 1
PRKD1	gene protein kinase D1
PROCR	gene protein C receptor
PROX1	gene prospero homeobox 1
PSMD6	gene proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, non-ATPase, 6
PTBP2	gene polypyrimidine tract binding protein 2
PTF1A	gene pankreas specific transcription factor, 1a

<i>PTPDC1</i>	gene protein tyrosine phosphatase domain containing 1
<i>PTPN22</i>	gene protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22
<i>PTPRD</i>	gene protein tyrosine phosphatase, receptor type, D
<i>PURG</i>	gene purine rich element binding protein G
q	dlouhé rameno chromozomu
<i>QPCTL</i>	gene glutaminyl-peptide cyclotransferase-like
<i>R3HDML</i>	gene R3H domain containing-like
<i>RAD51B</i>	gene RAD51 paralog B
<i>RAI1</i>	gene retinoic acid induced 1
<i>RASGRP1</i>	gene RAS guanyl releasing protein 1
<i>RBMS1</i>	gene RNA binding motif, single stranded interacting protein 1
<i>RIOX2</i>	gene ribosomal oxygenase 2
RNA	ribonucleic acid; ribonukleová kyselina
<i>RND3</i>	gene Rho family GTPase 3
<i>RNF6</i>	gene ring finger protein 6
<i>RPL13</i>	gene ribosomal protein L13
<i>RPL27A</i>	gene ribosomal protein L27a
<i>RPS24</i>	gene ribosomal protein S24
<i>RREB1</i>	gene ras responsive element binding protein 1
<i>SBNO1</i>	gene strawberry notch homolog 1
<i>SDHAF4</i>	gene succinate dehydrogenase complex assembly factor 4
<i>SGCG</i>	gene sarcoglycan, gamma (35 kDa dystrophin-associated glycoprotein)
<i>SGSM2</i>	gene small G protein signaling modulator 2
<i>SH2B1</i>	gene SH2B adaptor protein 1
<i>SIX3</i>	gene SIX homeobox 3

<i>SLC16A11</i>	gene solute carrier family 16 member 11
<i>SLC16A13</i>	gene solute carrier family 16, member 13
<i>SLC19A2</i>	gene solute carrier family 19 member 2
<i>SLC2A2</i>	gene solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 2
<i>SLC30A8</i>	gene solute carrier family 30 member 8
<i>SLC38A11</i>	gene solute carrier family 38 member 11
<i>SLC38A4</i>	gene solute carrier family 38 member 4
<i>SLC9B2</i>	gene solute carrier family 9 member B2
SNP	single nucleotide polymorphism
<i>SNX13</i>	gene sorting nexin 13
<i>SNX7</i>	gene sorting nexin 7
<i>SPRY2</i>	gene sprouty homolog 2
SRP	signální rozpoznávací částice
<i>SRR</i>	gene serine racemase
<i>ST6GAL1</i>	gene ST6 beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase 1
SUR1	sulfonylmočovinový receptor 1
T	tymin
<i>TAF11</i>	gene TATA-box binding protein associated factor 11
<i>TANCI</i>	gene tetratricopeptide repeat, ankyrin repeat and coiled-coil containing 1
<i>TBC1D4</i>	gene TCB1 domain family member 4
<i>TCERG1L</i>	gene transcription elongation regulator 1 like
<i>TCF19</i>	gene transcription factor 19
<i>TCF7L2</i>	gene transcription factor 7-like 2 (T-cell specific, HMG-box)
<i>TET2</i>	gene tet methylcytosine dioxygenase 2
<i>TFAP2B</i>	gene transcription factor AP-2 beta

<i>THADA</i>	gene thyroid adenoma associated
<i>THTR-1</i>	thiamine transporter 1 protein
<i>TLE1</i>	gene transducin-like enhancer of split 1
<i>TLE4</i>	gene transducin-like enhancer of split 4
<i>TMEM154</i>	gene transmembrane protein 154
<i>TMEM155</i>	gene transmembrane protein 155
<i>TMEM160</i>	gene transmembrane protein 160
<i>TMEM163</i>	gene transmembrane protein 163
<i>TMEM18</i>	gene transmembrane protein 18
<i>TNNI3K</i>	gene TNNI3 interacting kinase
<i>TOP1</i>	gene topoisomerase (DNA) I
<i>TP53INP1</i>	gene tumor protein p53 inducible nuclear protein 1
<i>TRA2B</i>	gene transformer 2 beta homolog (Drosophila)
<i>TRMA</i>	tiamin-responzivní megaloblastická anémie
<i>TSPAN8</i>	gene tetraspanin 8
<i>UBE2E2</i>	gene ubiquitin-conjugating enzyme E2E 2
<i>UHRF1BP1</i>	gene UHRF1 binding protein 1
<i>UNC5C</i>	gene inc-5 netrin receptor C
<i>URB1</i>	gene URB1 ribosome biogenesis 1 homolog
<i>USP6</i>	gene ubiquitin specific peptidase 6
<i>VEGFA</i>	gene vascular endothelial growth factor A
<i>VPS13C</i>	gene vacuolar protein sorting 13 homolog C (S. cerevisiae)
<i>VPS26A</i>	gene vacuolar protein sorting 26 homolog A
<i>WARS</i>	gene tryptophanyl-tRNA synthetase
<i>WARS2</i>	gene tryptophanyl tRNA synthetase 2, mitochondrial
<i>WFS1</i>	gene wolfram syndrome 1

WS	wolframový syndrom
WWOX	gene WW domain containing oxidoreductase
YYIAP1	gene YY1 associated protein 1
ZBED3	gene zinc finger, BED-type containing
ZEB1	gene zinc finger E-box binding homeobox 1
ZFAND3	gene zinc finger, AN1- type domain
ZFAND6	gene zinc finger, AN1-type domain 6
ZHX3	gene zinc fingers and homeoboxes 3
ZMIZ1	gene zinc finger, MIZ-type containing 1
ZNF34	gene zinc finger protein 34
ZNF536	gene zinc finger protein 536
ZNF608	gene zinc finger protein 608
ZNF664	gene zinc finger protein 664
ZNRF3	gene zinc and ring finger 3
ZZEF1	gene zinc finger ZZ-type and EF-hand domain containing 1

9. Literární zdroje

Adams, M. D., Goglin, K., Molyneaux, N., Hujer, K. M., Lavender, H., Jamison, J. J., MacDonald, I. J., *et al.* Comparative genome sequence analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of bacteriology* 190.24 (2008): 8053-8064.

Ali, O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*, 2013, 4.4: 114-23.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of *diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2012, 35. Supplement 1: S64-S71.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes care* 37 (2014): S14.

Andersen, M. K., Sterner, M., Forsén, T., Käräjämäki, A., Rolandsson, O., Forsblom, C., Forsblom, C., Groop, P-H., Lahti, K., Nilsson, P. M., Groop, L., Tuomi, T. Type 2 diabetes susceptibility gene variants predispose to adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia*, 2014, 57.9: 1859-1868.

Basile, K. J., Johnson, M. E., Xia, Q., Grant, S. F. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: follow-up of findings from genome-wide association studies. *International Journal of Endocrinology*, 2014 (2014).

Bělobrádková, J., *et Brázdová, L.* *Diabetes mellitus*. Vyd. 1. V Brně: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně, 2006, 161 s. ISBN 80-7013-446-1.

Billings, L. K., Florez, J. C. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, 1212.1: 59-77.

Blanco-Aguirre, M. E., Rivera-De la Parra, D., Tapia-Garcia, H., Gonzalez-Rodriguez, J., Welskin, D., Arroyo-Yllanes, M. E., Escudero, I., Nunez-Hernandez, J. E., Medina-Bravo, P., Zenteno, J. C. Identification of unsuspected Wolfram syndrome cases through clinical assessment and *WFS1* gene screening in type 1 *diabetes mellitus* patients. *Gene*, 2015, 566.1: 63-67.

Brunetti, A., Chiefari, E., Foti, D. Recent advances in the molecular genetics of type 2 *diabetes mellitus*. *World J Diabetes*, 2014, 5.2: 128-40.

ČDS¹. [online]. [cit. 2017-04-05]. Dostupné z: www.cskb.cz/res/file/doporuceni/DM/DM_dop_201601.pdf

ČDS². [online]. [cit. 2017-04-05]. Dostupné z: www.diab.cz/dokumenty/DP_DM_tehotenstvi_CDS_2014.pdf

Davidson, H. W., Wenzlau, J. M., O'Brien, R. M.. Zinc transporter 8 (ZnT8) and β cell function. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 25.8 (2014): 415-424.

de Miguel-Yanes, J. M., Shrader, P., Pencina, M. J., Fox, C. S., Manning, A. K., Grant, R. W., Dupius, J., Florez, J. C., D'Agostino, R. B., Cupples, L. A., Meigs, J. Genetic risk reclassification for type 2 diabetes by age below or above 50 years using 40 type 2 diabetes risk single nucleotide polymorphisms. *Diabetes Care*, 2011, 34.1: 121-125.

Diabetes atlas. [online]. [cit. 2016-03-29]. Dostupné z: <http://www.diabetesatlas.org/>

Diabetes genes. [online]. [cit. 2016-06-19]. Dostupné z: <http://www.diabetesgenes.org/content/glucokinase>

Diastyl. [online]. [cit. 2017-03-26]. Dostupné z: <https://www.diastyl.cz/komplikace-diabetu/>

Disorders eyes [online]. [cit. 2016-04-11]. Dostupné z: <http://disorders.eyes.arizona.edu/disorders/wolfram-syndrome-1>

Fakuda, H., Imamura, M., Tanaka, Y., Iwata, M., Hirose, H., Kaku, K., Maegawa, H., Watada, H., Tobe, K., Kashiwagi, A., Kawamori, R., Maeda, S. A single nucleotide polymorphism within *DUSP9* is associated with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *PloS One*, 2012, 7.9: e46263.

Fløyel, T., Brorsson, C., Nielsen, L. B., Miani, M., Bang-Berthelsen, C. H., Friedrichsen, M. *et al.* *CTSH* regulates β -cell function and disease progression in newly diagnosed type 1 diabetes patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111.28: 10305-10310.

Garibyan, L., Avashia, N. Polymerase chain reaction. *Journal of Investigative Dermatology* 133.3 (2013): 1-4.

Genecards¹. [online]. [cit. 2015-03-11]. Dostupné z: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IRS1>

Genecards². [online]. [cit. 2015-02-27]. Dostupné z: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=WFS1&keywords=WFS1>

Genecards³. [online]. [cit. 2015-02-27]. Dostupné z: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GCK&keywords=gck>

Genecards⁴. [online]. [cit. 2015-02-27]. Dostupné z: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TCF7L2&keywords=tcf7l2>

Genome¹. [online]. [cit. 2017-01-04]. Dostupné z: <https://www.genome.gov/10001177/dna-sequencing-fact-sheet/>

Genome². [online]. [cit. 2017-01-04]. Dostupné z: <https://www.genome.gov/10000533/dna-microarray-technology/>

GHR¹. [online]. [cit. 2017-02-08]. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/gwastudies>

GHR². [online]. [cit. 2016-01-19]. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/WFS1>

GHR³. [online]. [cit. 2017-02-06]. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ABCC8>

GHR⁴. [online]. [cit. 2017-02-12]. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/INS>

GHR⁵. [online]. [cit. 2017-02-15]. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/INSR>

Gillespie, K. M., Aitken, R. J., Wilson, I., Williams, A. J., Bingley, P. J. Early onset of diabetes in the proband is the major determinant of risk in HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 siblings. *Diabetes*, 2014, 63.3: 1041-1047.

Govindarajan, R., Duraiyan, J., Kaliyappan, K. Palanisamy, M. Microarray and its applications. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. 4.6 (2012): 310.

Grarup, N., Sandholt, C. H., Hansen, T., Pedersen, O. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia*, 2014, 57.8: 1528-1541.

Guewo-Fokeng, M., Sobngwi, E., Atogho-Tiedeu, B., Donfack, O. S., Noubiap, J. J. N., Ngwa, E. N., Mato-Mofo, E. P., Fosso, P. P., Djahmeni, E., Djokam-Dadjeu, R.,

- Evehe, M-S., Aminkeng, F., Mbacham, W. F., Mbanya, J. C. Contribution of the *TCF7L2* rs7903146 (C/T) gene polymorphism to the susceptibility to type 2 *diabetes mellitus* in Cameroon. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 2015, 14.1: 1.
- Gunderson, E. P., Chiang, V., Pletcher, M. J., Jacobs, D. R., Quesenberry, C. P., Sidney, S., and Lewis, C. E. (2014). History of gestational *diabetes mellitus* and future risk of atherosclerosis in mid-life: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Journal of the American Heart Association*, 3(2), e000490.
- Haghvirdizadeh, P., Mohamed, Z., Abdullah, N. A., Haghvirdizadeh, P., Haerian, M. S., Haerian, B. S. *KCNJ11*: Genetic polymorphisms and risk of *diabetes mellitus*. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 2015.
- Haluzík, M. Co je nového v diagnostice a léčbě diabetu. *Practicus* (2011): 16-21.
- Hara, K., Fujita, H., Johnson, T. A., Yamauchi, T., Yasuda, K., Horikoshi, M., Peng, C., Hu, C. *et al.* Genome-wide association study identifies three novel loci for type 2 diabetes. *Human Molecular Genetics*, 2014, 23.1: 239-246.
- Hertel, J. K., Johansson, S., Midthjell, K., Nygård, O., Njølstad, P. R., Molven, A. Type 2 diabetes genes—Present status and data from Norwegian studies. *Norsk Epidemiologi*, 2013, 23.1.
- Holeček, M. Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin. 1. vyd. Praha: Grada, 2006, 286 s. ISBN 80-247-1562-7.
- Hu, C., Zhang, R., Wnag, C., Wang, J., Ma, X., Hou, X., Lu, J., Yu, W., Jinag, F., Bao, Y., Xiang, K., Jia, W. Variants from *GIPR*, *TCF7L2*, *DGKB*, *MADD*, *CRY2*, *GLIS3*, *PROX1*, *SLC30A8* and *IGF1* are associated with glucose metabolism in the Chinese. *PloS One*, 2010, 5.11: e15542.
- Hulínská, D. 5 Laboratorní diagnostika. Lymfická borelióza: 4., přepracované a doplněné vydání (2013): 57.
- Chang, D. C., Piaggi, P., Hanson, R. L., Knowler, W. C., Bucci, J., Thio, G., Krakoff, J. Use of a High-Density Protein microarray to identify autoantibodies in subjects with type 2 *diabetes mellitus* and an HLA background associated with reduced insulin secretion. *PloS one*, 2015, 10.11: e0143551.
- Cho, Y. S., Chen, C-H., Hu, C., Long, J., Ong. R. T. H., Sim, X., Takeuchi, F., Wu, Y., Go, M. J., Yamauchi, T., Chang, Y-C., Kwak, S. H. *et al.* Meta-analysis

of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nature Genetics*, 2012, 44.1: 67-72.

Ingelsson, E., Langenborg, C., Hiver, M-F., Prokopenko, I., Lyssenko, V., Dupius, J., Mägi, R., Sharp, S., Jackson, A. U. *et al.* Detailed physiologic characterization reveals diverse mechanisms for novel genetic Loci regulating glucose and insulin metabolism in humans. *Diabetes*, 2010, 59.5: 1266-1275.

Janečková, E., Vašíčková, M. *Genová exprese, aneb, co kódují geny.* 1. vyd. Brno: Tribun EU, 2015, 63 s. ISBN 978-80-263-0905-5.

Jirkovská, A. *Jak (si) léčit a kontrolovat diabetes: manuál pro edukaci diabetiků.* Praha: Svaz diabetiků ČR, 2003, 242 s. ISBN 80-7345-022-4

Kretowski, A., Adamska, E., Maliszewska, K., Wawrusiewict-Kurylonek, N., Citko, A., Goscik, J., Bauer, W., Wilk, J., Golonko, A., Waszczeniuk, M., Lipinska, D., Hryniewicka, J., Niemira, M., Paczkowska, M., Ciborowski, M., Gorska, M. The rs340874 *PROX1* type 2 *diabetes mellitus* risk variant is associated with visceral fat accumulation and alterations in postprandial glucose and lipid metabolism. *Genes and Nutrition*, 2015, 10.2: 1-7.

Lebl, J., Průhová, Š., Šumník Z. *Abeceda diabetu: příručka pro děti a mladé dospělé, kteří chtějí o diabetu vědět víc.* 3. přeprac. a rozš. vyd. Praha: Maxdorf, c2008, 184 s. ISBN 978-80-7345-141-7.

Lecompte, S., Pasquetti, G., Harmant, X., Grenier-Boley, B., Gonzales-Gross, M., De Henauw, S., Molnar, D., Stehle, P., Béghin, L., MOreno, L. A., Amouyel, P., Dallongeville, J., Meirhaeghe, A. Genetic and molecular insights into the role of *PROX1* in glucose metabolism. *Diabetes*, 2013, 62.5: 1738-1745.

Ling, A., Li, X., Gu, Q., Chen, H., Lu, D., Goa, X. Associations of common polymorphisms in *GCKR* with type 2 diabetes and related traits in a Han Chinese population: a case-control study. *BMC Medical Genetics*, 2011, 12.1: 1.

Liu, C. T., Ng, M. C. Y., Rybin, D., Adeyemo, A., Bielinski, S. J., Boerwinkle, E., Fornage, M. *et al.* Transferability and fine-mapping of glucose and insulin quantitative trait loci across populations: CARE, the Candidate Gene Association Resource. *Diabetologia* 55.11 (2012): 2970-2984.

Lukáš, K. Gastroenterologie a hepatologie pro zdravotní sestry. Praha:Grada Publishing as, 2005. 288s. ISBN 80-247-1283-0

Luptáková, L., Benšová, D., Siváková, D., Cvičelová, M., Association of *CILP2* and *ACE* gene polymorphisms with cardiovascular risk factors in Slovak midlife women. *BioMed Research International*, 2013, 2013.

Lyssenko, V., Jonsson, A., Almgren, P., Pulizzi, N., Isomaa, B., *et al.* Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 359.21 (2008): 2220-2232.

Maggie Ng. C. Y., *et al.* Transferability and fine mapping of type 2 diabetes loci in african americans: the candidate gene association resource plus study. *Diabetes*. 2012, vol. 62, issue 3, s. 965-976.

Mahajan, A., Go, M. J., Zhang, W., Below, J. E., Gaulton, K. J., Ferreira, T., Saleheen, D. *et al.* Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nature Genetics*, 2014, 46.3: 234-244.

Martinescu, A., Franciuc, I., Aftenie, L-M. HLA typing in autoimmune diseases. *ARS Medica Tomitana*, 2012, 18.3: 130-134.

McDonald, T. J., Ellard, S. (2013). Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry and laboratory medicine*, 0004563213483458.

Mee, Lisa, Nabokina, M., Sekar, V. T., Subramanian, V. S., Maedler, K., Said, H. M. Pancreatic beta cells and islets take up thiamin by a regulated carrier-mediated process: studies using mice and human pancreatic preparations. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 297.1 (2009): G197-G206.

Meigs, J. B., Shrader, P., Sullivan, L. M., McAteer, J. B., Fox, C. S., Dupius, J., Manning, A. K., Florez, J. C., Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., Cupples, L. A. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359.21: 2208-2219.

Merkunová, A. *Anatomie a fyziologie člověka*. Praha: Grada Publishing as, 2008. 302s. ISBN 978-80-247-1521-6

Metzker, M. L., Caskey, C. T. Polymerase chain reaction (PCR). *eLS* (2009).

Morris, A. P., Voight, B. F. Teslovich, T. M., Ferreira, T., Segré, A. V., Steinthorsdottir, V., Strawbridge, R., Khan, H. *et al.* Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nature Genetics*, 2012, 44.9: 981.

Mühlenbruch K., *et al.* The Value of Genetic Information for Diabetes Risk Prediction – Differences According to Sex, Age, Family History and Obesity. *PLoS One*. 2013, vol. 8, issue 5, s. 981-990.

NCBI¹. [online]. [cit. 2017-01-06]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/probe/docs/techmicroarray/>

NCBI². [online]. [cit. 2016-03-11]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10560>

NCBI³. [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2888>

NCBI⁴. [online]. [cit. 2016-03-17]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7466>

NCBI⁵. [online]. [cit. 2016-03-13]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3767>

NCBI⁶. [online]. [cit. 2016-02-14]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3643>

NCBI⁷. [online]. [cit. 2016-02-28]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/169792>

NCBI⁸. [online]. [cit. 2016-02-07]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/392636>

NCBI⁹. [online]. [cit. 2016-03-10]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/26060>

NCBI¹⁰. [online]. [cit. 2017-01-11]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/640>

Nielsen, K. K., Kapur, A., Damm, P., de Courten, M., Bygbjerg, I. C. From screening to postpartum follow-up—the determinants and barriers for gestational

diabetes mellitus (GDM) services, a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth* 14.1 (2014): 1.

Nishi, M., Nanjo, K. Insulin gene mutations and diabetes. *Journal of diabetes investigation* 2.2 (2011): 92-100.

OMIM. [online]. [cit. 2016-03-01]. Dostupné z: <http://http://www.omim.org/entry/606391>

Otová, B., Mihalová, R. *Základy biologie a genetiky člověka*. Praha: Karolinum Press, 2013. 226 s. ISBN 978-80-246-2109-8.

Park, H. K., et Ahima, R. S. (2015). Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*, 64(1), 24-34.

Pasquali, L., Gaulton, K. J., Rodríguez-Seguí, S. A. Mularoni, L., Miguel-Escalada, I., Akerman, I., Tena, J. J., Morán, I. et al. Pancreatic islet enhancer clusters enriched in type 2 diabetes risk-associated variants. *Nature Genetics*, 2014, 46.2: 136-143.

Paz-Filho, Gilberto, Claudio A. Mastronardi, and Julio Licinio. Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism* 64.1 (2015): 146-156.

Pei, Q., Huang, Q., Yang, G., Zhao, Y, Yin, J., Song, M., Zheng, Y., Mo, Z., Zhou, H., Liu, Z. *PPAR- γ 2* and *PTPRD* gene polymorphisms influence type 2 diabetes patients' response to pioglitazone in China. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2013, 34.2: 255-261.

Penka, M., Tešarová, E. *Hematologie a transfuzní lékařství II*. Praha: Grada Publishing as, 2012. 208 s. ISBN 978-80-247-3460-6

Pitřhová, P. Inzulín a novinky v léčbě inzulínem. *Interní medicína*, 2006, 9-13.

Poskerová, H., Bořilová, P. L., Vokurka, J., Fassmann, A., and Izakovičová, L. H. *Diabetes mellitus a orální zdraví. Czech Stomatology and Practical Dentistry/Ceska Stomatologie a Prakticke Zubni Lekarstvi*, 2014, 114.5.

Prasad, R. B., Groop, L. Genetics of Type 2 Diabetes-Pitfalls and Possibilities. *Genes*, 2015, 6.1: 87-123.

Průša, R. *Diabetes mellitus a jeho molekulárně genetická podstata. Klin. Biochem. Metab*, 2006, 1: 5-7.

Qi, L., Cornelis, M C., Kraft, P., Stanya, K. J., Kao, W. H. L., Pankow, J. S., Dupius, J., Florez, J. C., Fox, C. S. *et al.* Genetic variants at 2q24 are associated with susceptibility to type 2 diabetes. *Human Molecular Genetics*, 2010, 19.13: 2706-2715.

Qian, Y., Dong, M., Lu, F., Li, H., Jin, G., Hu, Z., Shen, C., Shen, H. Joint effect of *CENTD2* and *KCNQ1* polymorphisms on the risk of type 2 *diabetes mellitus* among Chinese Han population. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2015, 407: 46-51.

Qiu, Y-H., Dneg, F-Y., Li, M-J., Lei, S-F. Identification of novel risk genes associated with type 1 *diabetes mellitus* using a genome-wide gene-based association analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, 2014, 5.6: 649-656.

Rees, M. G., Wincovitch, S., Schultz, J., Waterstradt, R., Beer, N. L., Baltrusch, S., Collins, F. S., Gloyn, A. L. Cellular characterisation of the *GCKR* P446L variant associated with type 2 diabetes risk. *Diabetologia*, 2012, 55.1: 114-122.

Ren, J., Xiang, A. H., Trigo, E., Takayanagi, M., Beale, E., Lawrence, J. M., Hateiala, J., Richey, J. M., Allayee, H., Buchanan, T. A., Watanabe, R. M. Genetic variation in *MTNR1B* is associated with gestational *diabetes mellitus* and contributes only to the absolute level of beta cell compensation in Mexican Americans. *Diabetologia*, 2014, 57.7: 1391-1399.

Rušavý, Z., Frantová, V. *Diabetes mellitus, čili, Cukrovka: dieta diabetická*. 1. vyd. Praha: Forsapi, 2007, 94 s. ISBN 978-80-903820-2-2.

Rybka, J. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007, 317 s. ISBN 978-80-247-1671-8.

Rybka, J. *Diabetologie pro sestry*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2006, 283 s. ISBN 80-247-1612-7.

Řeháček, V. *Transfuzní lékařství*. Grada Publishing as, 2013.

Seman, N. A., Mohamud, W. N. W., Östenson, C., Brismar, K., Gu, H. F. Increased DNA methylation of the *SLC30A8* gene promoter is associated with type 2 diabetes in a Malay population. *Clinical epigenetics* 7.1 (2015): 30

Shan, Z., Bao, W., Zhang, Y., Rong, Y., Wang, X., Jin, Y., Song, Y., Yao, P., Sun, C., Hu, F. B., Liu, L. Interactions between zinc transporter-8 gene (*SLC30A8*)

and plasma zinc concentrations for impaired glucose regulation and type 2 diabetes. *Diabetes* 63.5 (2014): 1796-1803.

Solař, Svatopluk. C-peptid – od diagnózy ke klinice. *Interní medicína pro praxi*. 2011;13(12):481-486.

Stankov, K., Benc, D., Draskovic, D. Genetic and epigenetic factors in etiology of *diabetes mellitus* type 1. *Pediatrics*, 2013, 132.6: 1112-1122.

Straková, N., Ehrmann, J., Bartos, J., Malikova, J., Dolezal, J., Kolar, Z. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) agonists affect cell viability, apoptosis and expression of cell cycle related proteins in cell lines of glial brain tumors. *Neoplasma* 52.2 (2005): 126-136.

Sun, X., Weihui, Y., Cheng, H. Genetics of type 2 diabetes: insights into the pathogenesis and its clinical application. *BioMed Research International*, 2014, 2014.

Šedivcová, M., Martínek, P., Stehlík, J., Grossmann, P., Kašpírková, J., Vaněček, T. Sekvenování - klasická metodika. *Cesk Patol* 2013; 49(3): 122-128.

Ta, S. Diagnosis and classification of *diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2014, 37: S81.

Tahir, S., Leijssen, L. GJ, Sherif, M., Pereira, C., Morais, A., Hussain, K. A novel homozygous *SLC19A2* mutation in a Portuguese patient with *diabetes mellitus* and thiamine-responsive megaloblastic anaemia. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2015, 2015.1: 1.

Tang, L., Wang, L., Ye, H., Xu, X., Hong, Q., Wnag, H., Xu, L., Bu, S., Zhang, L., Cheng, J., Liu, P., Ye, M., Duan, S. *BCL11A* gene DNA methylation contributes to the risk of type 2 diabetes in males. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2014, 8.2: 459-463.

Tarca, A. L., Romero, R., Draghici, S. Analysis of microarray experiments of gene expression profiling. *American journal of obstetrics and gynecology* 195.2 (2006): 373–388.

ÚZIS. [online]. [cit. 2016-03-15]. Dostupné z: http://www.uzis.cz/system/files/ai_2015_02.pdf

Vassy, J. L., Meigs, J. B. Is genetic testing useful to predict type 2 diabetes? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 26.2: 189-201.

Villegas, R., Goodloe, R. J., McClellan Jr, B. E., Boston, J., Crawford, D. C. Gene-carbohydrate and gene-fiber interactions and type 2 diabetes in diverse populations from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) as part of the Epidemiologic Architecture for Genes Linked to Environment (EAGLE) study. *BMC Genetics*, 2014, 15.1: 1.

Voight, B. F., Scott, L. H., Steinthorsdottir, V., Morris, A. P., Dina, C., Welch, T. P., Zeggini, E., Huth, C., Aulchenko, Y. *et al.* Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nature Genetics*, 2010, 42.7: 579-589.

Vránová, D. *Chronická onemocnění a doporučená výživová opatření*. Olomouc: ANAG, 2013. 184s. ISBN 978-80-7263-788-1.

Wang, H., Liu, L., Zhao, J., Cui, G., Chan, C., Ding, H., Wang, D. W. Large scale meta-analyses of fasting plasma glucose raising variants in *GCK*, *GCKR*, *MTNR1B* and *G6PC2* and their impacts on type 2 diabetes mellitus risk. *PloS One*, 2013, 8.6: e67665.

Wang, J., Zhang, J., Shen, J., Hu, D., Yan, G., Liu, X., Xu, X., Pei, L., Li, Y., Sun, C. Association of *KCNQ1* and *KLF14* polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus: a global meta-analysis. *Human Immunology*, 2014, 75.4: 342-347.

Wessel, J., Chu, A. Y., Willems, S. M., Wang, S., Yaghoothar, H., Brody, J. A., Dauriz, M., Hivert, M-F., Raghavan, S., Lipovitch, L., *et al.* Low-frequency and rare exome chip variants associate with fasting glucose and type 2 diabetes susceptibility. *Nature Communications*, 2015, 6.

WHO. [online]. [cit. 2016-06-19]. Dostupné z: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>

Zhang, L., & Eisenbarth, G. S. George S. Prediction and prevention of Type 1 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes*, 2011, 3.1: 48-57.

Zhou, Y., Zhang, E., Berggreen, Ch., Jing, X., Osmark, P., Lang, S., Cilio, C. M., Göransson, O., Groop, L., Erik Renström and Hansson, O. Survival of pancreatic

beta cells is partly controlled by a *TCF7L2*-p53-p53INP1-dependent pathway.
Human Molecular Genetics, 2012, 21.1: 196-207.

10. Seznam příloh

Příloha 1: Přehled genů na chromozomu 1 spojených s DM

Příloha 2: Přehled genů na chromozomu 2 spojených s DM

Příloha 3: Přehled genů na chromozomu 3 spojených s DM

Příloha 4: Přehled genů na chromozomu 4 spojených s DM

Příloha 5: Přehled genů na chromozomu 5 spojených s DM

Příloha 6: Přehled genů na chromozomu 6 spojených s DM

Příloha 7: Přehled genů na chromozomu 7 spojených s DM

Příloha 8: Přehled genů na chromozomu 8 spojených s DM

Příloha 9: Přehled genů na chromozomu 9 spojených s DM

Příloha 10: Přehled genů na chromozomu 10 spojených s DM

Příloha 11: Přehled genů na chromozomu 11 spojených s DM

Příloha 12: Přehled genů na chromozomu 12 spojených s DM

Příloha 13: Přehled genů na chromozomu 13 spojených s DM

Příloha 14: Přehled genů na chromozomu 14 spojených s DM

Příloha 15: Přehled genů na chromozomu 15 spojených s DM

Příloha 16: Přehled genů na chromozomu 16 spojených s DM

Příloha 17: Přehled genů na chromozomu 17 spojených s DM

Příloha 18: Přehled genů na chromozomu 18 spojených s DM

Příloha 19: Přehled genů na chromozomu 19 spojených s DM

Příloha 20: Přehled genů na chromozomu 20 spojených s DM

Příloha 21: Přehled genů na chromozomu 21 spojených s DM

Příloha 22: Přehled genů na chromozomu 22 spojených s DM

Příloha 23: Přehled genů na chromozomu X spojených s DM

11. Přílohy

Příloha 1 Přehled genů na chromozomu 1 spojených s DM

Gen	Pozice	na	Polymorfizmu	Alel	Autor
<i>NOTCH2</i>	1p13-p11		rs10923931	<i>T, G</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>PROX1</i>	1q41		rs2075423	<i>G, T</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
			rs340874	<i>C, T</i>	Liu <i>et al.</i> , 2012
<i>SLC19A2</i>	1q23.3		-	-	Tahir <i>et al.</i> , 2015
<i>ARHGEF1</i>	1q21		-	-	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>LYPLAL1</i>	1q41		rs2785980	<i>T, C</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
			rs765751	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>SNX7</i>	1p21.3		rs9727115	<i>G, A</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>PTPN22</i>	1p13.2		rs2476601	<i>A, G</i>	Mahajan <i>et al.</i> , 2014
<i>FAF1</i>	1p33		rs17106184	<i>G, A</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>MACF1</i>	1p32-p31		rs2296172	<i>G, A</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>YYIAP1</i>	1q22		-	-	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>LEPR</i>	1p31		rs11208660	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>ABCB10</i>	1q42.13		rs927204	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>LRRC52</i>	1q24.1		rs169557	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>IL10</i>	1q31-q32		-	-	Stankov <i>et al.</i> , 2013
<i>TNNI3K</i>	1p31.1		-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>WARS2</i>	1p12		-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>PTBP2</i>	1p21.3		-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>DNM3</i>	1q24.3		-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>AIM2</i>	1q22		-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>KLHL21</i>	1p36.31		rs1556036	-	Morris <i>et al.</i> , 2012

Příloha 2 Přehled genů na chromozomu 2 spojených s DM

Gen	Pozice na	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>GCKR</i>	2p23	rs780094	<i>C, T</i>	Liu <i>et al.</i> , 2012
<i>THADA</i>	2p21	rs10203174	<i>C, T</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs11899863	<i>C, T</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs7578597	<i>T, C</i>	Maggie <i>et al.</i> , 2012
		rs10200833	<i>G, C</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>NEUROD1</i>	2q32	-	-	Basile <i>et al.</i> , 2014
<i>BCL11A</i>	2p16.1	rs243088	<i>T, A</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs243021	<i>A, G</i>	Vassy <i>et al.</i> , 2012
		rs243019	<i>C, T</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs10490072	<i>C, T</i>	Meings <i>et al.</i> , 2009
<i>RND3</i>	2q23.3	rs7560163	<i>G, C</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>RBMS1</i>	2q24.2	rs7569522	<i>A, G</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs7593730	<i>C, T</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
		rs4410242	<i>G, A</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>GRB14</i>	2q22-q24	rs13389219	<i>C, T</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
		rs323133	<i>A, C</i>	Grarup <i>et al.</i> , 2014
		rs323133	<i>A, C</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>IRS1</i>	2q36	rs2943640	<i>C, A</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs7578326	<i>A, G</i>	Maggie <i>et al.</i> , 2012
		rs2943641	<i>C, T</i>	Sun <i>et al.</i> , 204
		rs4675095	<i>A, T</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
		rs2943634	<i>C, A</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>G6PC2</i>	2q24.3	rs2946640	<i>C, A</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
		rs7578326	<i>A, G</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
		rs2943641	<i>C, T</i>	Vassy <i>et al.</i> , 2012
		rs560887	<i>T, C</i>	Ingelsson <i>et al.</i> , 2010
<i>TMEM163</i>	2q21.3	rs998451	<i>G, A</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
		rs6723108	<i>T, G</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>KLF11</i>	2p25	-	-	Brunetti <i>et al.</i> , 2014
<i>COBLL1</i>	2q24.3	rs7607980	<i>T, C</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>CAPN10</i>	2q37.3	rs2975760	<i>C, T</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
		rs3792267	<i>G, A</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,

Příloha 2 Přehled genů na chromozomu 2 spojených s DM - pokračování

<i>DPYSL5</i>	2p23.3	rs1371614	<i>T, C</i>	Prasad <i>et Groop,</i>
<i>INHBB</i>	2cen-q13	rs12617659	-	Morris <i>et al., 2012</i>
<i>ERBB4</i>	2q33.3-q34	rs16825005	-	Morris <i>et al., 2012</i>
<i>PAR3B</i>	2q33.3	rs9288354	-	Morris <i>et al., 2012</i>
<i>EPHA4</i>	2q36.1	rs616355	-	Morris <i>et al., 2012</i>
<i>TMEM18</i>	2p25.3	-	-	Grarup <i>et al., 2014</i>
<i>FANCL</i>	2p16.1	-	-	Grarup <i>et al., 2014</i>
<i>DNAJC27</i>	2p23.3	-	-	Grarup <i>et al., 2014</i>
<i>SIX3</i>	2p21	-	-	Grarup <i>et al., 2014</i>
<i>MRPL33</i>	2p21	-	-	Grarup <i>et al., 2014</i>
<i>ABCB11</i>	2q24	-	-	Prasad <i>et Groop,</i>
<i>SLC38A11</i>	2q24.3	rs1869543	-	Morris <i>et al., 2012</i>
<i>TANCI</i>	2q24.2	rs17206971	-	Morris <i>et al., 2012</i>
<i>BCL2L11</i>	2q13	rs11123406	-	Morris <i>et al., 2012</i>
<i>EIF2AK3</i>	2p12	-	-	Morris <i>et al., 2012</i>

Příloha 3 Přehled genů na chromozomu 3 spojených s DM

Gen	Pozice na chromozomu	Polymorfizmu	Alely	Autor
<i>PPARG</i>	3p25	rs1801282	C, G	Maggie <i>et al.</i> , 2012
		rs13081389	A, G	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs17036160	C, T	Prasad <i>et Groop</i> ,
		rs1797912	A, C	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>UBE2E2</i>	3p24.2	rs1496653	A, G	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs7612463	C, A	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs6780569	G, A	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>PSMD6</i>	3p14.1	rs12497268	G, C	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs831571	C, T	Sun <i>et al.</i> , 2014
		rs13059603	A, G	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>ADAMTS9</i>	3p14.1	rs6795735	C, T	Ingelsson <i>et al.</i> ,
		rs4607103	C, T	Vassy <i>et al.</i> , 2012
<i>ST6GAL1</i>	3q27.3	rs17301514	A, G	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs16861329	G, A	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>ADCY5</i>	3q21.1	rs11717195	T, C	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs11708067	A, G,	Liu <i>et al.</i> , 2012
		rs2877716	C, T	Billings <i>et al.</i> , 2010
<i>IGF2BP2</i>	3q27.2	rs4402960	T, G	Vassy <i>et al.</i> , 2012
		rs1470579	C, A	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs6769511	C, T	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>SLC2A2</i>	3q26.2	rs11920090	T, A	Liu <i>et al.</i> , 2012
<i>MECOM</i>	3q26.2	rs7635320	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>RIOX2</i>	3q11.2	rs17302349	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>NISCH</i>	3p21.1	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>ETV5</i>	3q28	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>AMT</i>	3p21.31	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>APPL1</i>	3p14.3	-	-	NCBI ⁹ , 2016
<i>LPP</i>	3q28	rs6808574	C, A	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>TRA2B</i>	3q26.2-q27	rs7647305	C, T	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>ACAD11</i>	3q22.1	-	-	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>CCNL1</i>	3q25.31	-	-	Basil <i>et al.</i> , 2014

Příloha 4 Přehled genů na chromozomu 4 spojených s DM

Gen	Pozice na	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>MAEA</i>	4p16.3	rs6819243	<i>T, A</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs6815464	<i>C, G</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs7656416	<i>C, T</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>WFS1</i>	4p16.1	rs4458523	<i>G, T</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs10010131	<i>G, T</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
		rs4689388	<i>T, C</i>	Maggie <i>et al.</i> , 2012
		rs6446482	<i>G, C</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
		rs1801214	<i>T, C</i>	Vassy <i>et al.</i> , 2012
<i>PPP2R2C</i>	4p16.1	rs4689388	<i>A, G</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs1464454	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>MSMO1</i>	4q32-q34	rs17046216	<i>A, T</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>PDGFC</i>	4q32	rs4691380	<i>C, T</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>TMEM154</i>	4q31.3	rs6813195	-	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>FAM13A</i>	4q22.1	rs13147493	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>UNC5C</i>	4q21-q23	rs2241743	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>SLC9B2</i>	4q24	rs7674212	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>TMEM155</i>	4q27	rs2706785	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>ACSL1</i>	4q35.1	rs1996546	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>PDGFC</i>	4q32	-	-	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>TET2</i>	4q24	-	-	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>NDST3</i>	4q26	rs2389527	-	Morris <i>et al.</i> , 2012

Příloha 5 Přehled genů na chromozomu 5 spojených s DM

Gen	Pozice na chromozomu	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>ANKRD55</i>	5q11.2	rs459193	G, A	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>ZBED3</i>	5q13.3	rs6878122	G, A	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs4457053	G, A	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>PCSK1</i>	5q15-q21	rs6235	G, C	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
		rs13179048	C, A	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>ARL15</i>	5p15.2	rs702634	A, G	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>DTWD2</i>	5q23.1	rs6896169	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>JADE2</i>	5q31.1	rs329122	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>MAP3K1</i>	5q11.2	rs3843467	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>MCC</i>	5q21	rs367943	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>POC5</i>	5q13.3	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>GALNT10</i>	5q33.2	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>ZNF608</i>	5q23.2	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>CPEB4</i>	5q21	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>PDE4D</i>	5q12	rs986067	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>CPEB4</i>	5q21	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014

Příloha 6 Přehled genů na chromozomu 6 spojených s DM

Gen	Pozice na	Polymorfizmus	Alel	Autor
<i>GLP1R</i>	6q21	rs10305492	A, G	Wessel <i>et al.</i> , 2014
<i>SDHAF4</i>	6q13	rs1048886	G, A	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>CDKAL1</i>	6p22.3	rs7756992	G, A	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs10440833	T, A	Maggie <i>et al.</i> , 2012
		rs9368222	A, C	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs7754840	C, G	Liu <i>et al.</i> , 2012
		rs10946398	C, A	Sun <i>et al.</i> , 2014
		rs2206734	T, C	Prasad <i>et Groop</i> ,
		rs4712523	G, A	Prasad <i>et Groop</i> ,
		rs7766070	A, C	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>ZFAND3</i>	6p21.2	rs4299828	A, G	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs9470794	C, T	Morris <i>et al.</i> , 2012

Příloha 6 Přehled genů na chromozomu 6 spojených s DM - pokračování

<i>KCNK16</i>	6p21.2-p21.1	rs3734621	<i>C, A</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs1535500	<i>T, G</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>VEGFA</i>	6p12	rs9472138	<i>T</i>	Mühlenbruch <i>et al.</i> , 2013
<i>HLA-B</i>	6p21.3	rs2244020	<i>G, A</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>TCF19</i>	6p21.3	rs3130501	<i>G, A</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>RREB1</i>	6p25	rs9505118	<i>A, G</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>TAF11</i>	6p21.31	rs4646949	<i>T, G</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>MAP3K5</i>	6q22.33	-	-	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>PLAGL1</i>	6q24-q25	-	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>L3MBTL3</i>	6q23	rs6569648	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>CENPW</i>	6q22.32	rs4897182	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>CEP85L</i>	6q22	rs12199837	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>MYLIP</i>	6p22.3	rs4716034	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>HYMAI</i>	6q24.2	-	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>PHACTR1</i>	6p24.1	rs9349459	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>HMGAI</i>	6p21	-	-	Brunetti <i>et al.</i> , 2014
<i>NUDT3</i>	6p21.2	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>UHRF1BP</i>	6p21	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>LY86</i>	6p25.1	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>TFAP2B</i>	6p12	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>BTNL2</i>	6p21.3	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014

Příloha 7 Přehled genů na chromozomu 7 spojených s DM

Gen	Pozice na	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>DGKB</i>	7p21.2	rs17168486	<i>T, C</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs6960043	<i>C, T</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs2191349	<i>T, G</i>	Maggie <i>et al.</i> , 2012
<i>PCLO</i>	7q21.11	-	-	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>AGMO</i>	7p21.2	-	-	NCBI ⁸ , 2016
<i>GRB10</i>	7p12.2	rs6943153	<i>C, T</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>JAZF1</i>	7p15.2-p15.1	rs849135	<i>G, A</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs864745	<i>T, C</i>	Vassy <i>et al.</i> , 2012
		rs849134	<i>A, G</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
		rs12113122	<i>G, C</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>PAX4</i>	7q32	rs10229583	<i>G, A</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>GCK</i>	7p15.3-p15.1	rs10278336	<i>A, G</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs4607517	<i>A, G</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>GCC1</i>	7q32.1	rs17867832	<i>T, G</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs6467136	<i>A, G</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>KLF14</i>	7q32.3	rs17867832	<i>T, G</i>	Vassy <i>et al.</i> , 2012
		rs972283	<i>G, A</i>	Vassy <i>et al.</i> , 2012
		rs13233731	<i>G, A</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>MIR129-LEP</i>	-	rs791595	<i>A, G</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>FAM185A</i>	7q22.1	rs10228495	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>BRAF</i>	7q34	rs9648716	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>OGDH</i>	7p14-p13	rs6961567	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>SNX13</i>	7p21.1	rs17138444	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>MIR148A</i>	7p15.2	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>NFE2L3</i>	7p15.2	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>CAMK2B</i>	7p14.3-p14.1	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014

Příloha 8 Přehled genů na chromozomu 8 spojených s DM

Gen	Pozice na chromozomu	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>ANK1</i>	8p11.1	rs516946	<i>G, A</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs516946	<i>C, T</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
		rs515071	<i>C, T</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>TP53INP1</i>	8q22	rs7845219	<i>T, C</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs896854	<i>T,C,A</i>	Liu <i>et al.</i> , 2012
<i>BLK</i>	8p23-p22	-	-	NCBI ¹⁰ , 2016
<i>SLC30A8</i>	8q24.11	rs3802177	<i>G, A</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs13266634	<i>C, T</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
		rs11558471	<i>A, G</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>PPP1R3B</i>	8p23.1	rs4841132	<i>A, G</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>PINX1</i>	8p23	rs6601534	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>PURG</i>	8p11	rs2543622	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>IL7</i>	8q12-q13	rs2010128	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>MYC</i>	8q24.21	rs1561927	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>ZNF34</i>	8q24.3	rs2294120	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>MSRA</i>	8p23.1	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014

Příloha 9 Přehled genů na chromozomu 9 spojených s DM

Gen	Pozice na	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>GLIS3</i>	9p24.2	rs10758593	<i>A, G</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs7041847	<i>A, G</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
		rs7034200	<i>A, C</i>	Ingelsson <i>et al.</i> , 2010
		rs10814916	<i>C, A</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>CDKN2A/2B</i>	-	rs10811661	<i>T, C</i>	Vassy <i>et al.</i> , 2012
		rs944801	<i>C, G</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs10965250	<i>G, A</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
		rs2383208	<i>A, G</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
		rs7018475	<i>G, T</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,

				2015
		rs564398	<i>T, C</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
		rs10757282	<i>C, T</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015

Příloha 9 Přehled genů na chromozomu 9 spojených s DM - pokračování

<i>TLE4</i>	9q21.31	rs17791513	<i>A, G</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs13292136	<i>C, T</i>	Vassy <i>et al.</i> , 2012
<i>TLE1</i>	9q21.32	rs2796441	<i>G, A</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>CHCHD9</i>	-	rs13292136	<i>C, T</i>	Mühlenbruch <i>et al.</i> , 2013
<i>GPSM1</i>	9q34.3	rs11787792	<i>A, G</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>CEL</i>	9q34.3	-	-	Basile <i>et al.</i> , 2014
<i>ABO</i>	9q34.2	rs651007	<i>A, G</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>AGPAT2</i>	9q34.3	-	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>ELAVL2</i>	9p21	rs2150461	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>PTPDC1</i>	9q22.32	rs10114341	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>DNLZ</i>	9q34.3	rs10870149	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>IKBKAP</i>	9q31	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>PTPRD</i>	9p23-p24.3	rs16927668	<i>T, C</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs17584499	<i>T, C</i>	Maggie <i>et al.</i> , 2012

Příloha 10 Přehled genů na chromozomu 10 spojených s DM

Gen	Pozice	na	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>CDC123</i>	10p13	rs11257655		<i>T, C</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs12779790		<i>G, A</i>	Maggie <i>et al.</i> , 2012
		rs10906115		<i>A, G</i>	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>VPS26A</i>	10q21.1	rs12242953		<i>T, C</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs1802295		<i>T, C</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs1802295		<i>A, G</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>ZMIZ1</i>	10q22.3		rs12571751	<i>A, G</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>HHEX</i>	10q23.33		rs1111875	<i>C, T</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012

		rs5015480	C, G	Maggie <i>et al.</i> , 2012
<i>TCF7L2</i>	10q25.3	rs7903146	C, T	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs4506565	T, A	Prasad <i>et Groop</i> ,
		rs7901695	C, T	Prasad <i>et Groop</i> ,
		rs10885122	G, T	Ingelsson <i>et al.</i> ,
<i>ADRA2A</i>	10q25.2	rs553668	A, G	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>PLEKHA</i>	10q26.13	rs2421016	-	Morris <i>et al.</i> , 2012

Příloha 10 Přehled genů na chromozomu 10 spojených s DM - pokračování

<i>GRK5</i>	10q26.11	rs10886471	G, T	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>IL2RA</i>	10p15-p14	-	-	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>TCERG1</i>	10q26.3	rs7077836	T, C	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>RPS24</i>	10q22	rs10824617	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>PTF1A</i>	10p12.2	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>ZEB1</i>	10p11.2	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014

Příloha 11 Přehled genů na chromozomu 11 spojených s DM

Gen	Pozice	na	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>DUSP8</i>	11p15.5		rs2334499	T, C	Ingelsson <i>et al.</i> , 2010
<i>KCNQ1</i>	11p15.5		rs163184	G, T	Morris <i>et al.</i> , 2012
			rs231361	T, G	Morris <i>et al.</i> , 2012
			rs231362	G,A,	Vassy <i>et al.</i> , 2012
			rs2237892	C, T	Maggie <i>et al.</i> , 2012
			rs2237895	C, T	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>INS-</i>	11p15.5		rs3842770	A, G	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>ABCC8</i>	11p15.1		-	-	Brunetti <i>et al.</i> , 2010
<i>FADS1</i>	11q12.2-q13.1		rs174550	T, C	Billings <i>et al.</i> , 2010
<i>KCNJ11</i>	11p15.1		rs5219	C, T	Sun <i>et al.</i> , 2014
			rs2285676	T, C	Haghvirdizadeh <i>et al.</i> , 2015
			rs5210	G, A	Haghvirdizadeh <i>et al.</i> , 2015

		rs5215	G, A	Haghighirdizadeh <i>et al.</i> , 2015
		rs886288	T, C	Haghighirdizadeh <i>et al.</i> , 2015
ARAPI1	11q13.4	rs1552224	A, C	Liu <i>et al.</i> , 2012
		rs11603334	G, A	Prasad <i>et Groop</i> ,
MTNR1B	11q21-q22	rs10830963	G, C	Ingelsson <i>et al.</i> , 2010
		rs1387153	G, C	Liu <i>et al.</i> , 2012

Příloha 11 Přehled genů na chromozomu 11 spojených s DM - pokračování

MADD	11p11.2	rs7944584	A, T	Ingelsson <i>et al.</i> , 2010
		rs10501320	G, C	Prasad <i>et Groop</i> ,
OR4S1	11p11.2	rs10838687	T, G	Prasad <i>et Groop</i> ,
INS	11p15.5	rs689	T	Meings <i>et al.</i> , 2012
CRY2	11p11.2	rs11605924	A, C	Ingelsson <i>et al.</i> , 2010
		rs1483121	G, A	Prasad <i>et Groop</i> ,
APIP	11p13	rs1326941	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
MAP3K1	11q13.1-q13.3	rs11227234	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
BSCL2	11q13	-	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
ETS1	11q23.3	rs7931302	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
RPL27A	11p15	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
MTCH2	11p11.2	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
BDNF	11p13	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014

Příloha 12 Přehled genů na chromozomu 12 spojených s DM

Gen	Pozice	na	Polymorfizmu	Alely	Autor
CCND2	12p13		rs11063069	G, A	Morris <i>et al.</i> , 2012
KLHL42	12p11.22		rs10842994	C, T	Sun <i>et al.</i> , 2014
HMGA2	12q15		rs2261181	T, C	Morris <i>et al.</i> , 2012
			rs1531343	C, G	Vassy <i>et al.</i> , 2012
			rs9668162	G, C	Prasad <i>et Groop</i> ,
BCDIN3D	12q13.12		rs7138803	A, G	Prasad <i>et Groop</i> ,
MPHOSPH9	12q24.31		rs4275659	C, T	Prasad <i>et Groop</i> ,

<i>IGF1</i>	12q23.2	rs35767	G, A	Ingelsson <i>et al.</i> ,
<i>HNF1A</i>	12q24.2	rs12427353	G, C	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs7957197	T, A	Sun <i>et al.</i> , 2014
		rs7305618	C, T	Prasad <i>et Groop</i> ,
<i>DCD</i>	12q13.1	rs1153188	A	De Miquel-Yanes <i>et al.</i> , 2010
<i>TSPAN8</i>	12q21.1	rs7955901	C, T	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs4760790	A, G	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs4760915	T, C	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs7961581	C, T	Prasad <i>et Groop</i> ,

Příloha 12 Přehled genů na chromozomu 12 spojených s DM - pokračování

<i>CACNA1C</i>	12p13.3	rs7306916	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>CPNE8</i>	12q12	rs11170498	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>SLC38A4</i>	12q13	rs17684703	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>ANO4</i>	12q23.1	rs4764773	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>SBNO1</i>	12q24.31	rs6488868	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>ZNF664</i>	12q24.31	rs825461	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>FAIM2</i>	12q13	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>ITPR2</i>	12p11	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>HOXC13</i>	12q13.3	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>ACAD10</i>	12q24.12	-	-	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>P2RX2</i>	12q24.33	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>HECTD4</i>	12q24.13	-	-	Prasad <i>et Groop</i> ,

Příloha 13 Přehled genů na chromozomu 13 spojených s DM

Gen	Pozice na chromozomu	Polymorfismus	Alely	Autor
<i>SPRY2</i>	13q31.1	rs1359790	G, A	Maggie <i>et al.</i> , 2012
<i>SGCG</i>	13q12	rs9552911	A, G	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>PDX1</i>	13q12.1	rs2293941	A, G	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>RNF6</i>	13q12.2	rs10507349	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>OLFM4</i>	13q14.3	rs2039632	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>TBC1D4</i>	13q22.2	-	-	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>GLS2</i>	12q13.3	-	-	Prasad <i>et Groop</i> , 2015

<i>MTIF3</i>	13q12.2	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>KL</i>	13q12	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014

Příloha 14 Přehled genů na chromozomu 14 spojených s DM

Gen	Pozice na chromozomu	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>WARS</i>	14q32.31	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>PRKD1</i>	14q11	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>NRXN3</i>	14q31	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>RAD51B</i>	14q23-q24.2	-	-	Morris <i>et al.</i> , 2012

Příloha 15 Přehled genů na chromozomu 15 spojených s DM

Gen	Pozice na	Polymorfizmu	Alel	Autor
<i>C2CD4A</i>	15q22.2	rs4502156	<i>T, C</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs7163757	<i>C, T</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>C2CD4B</i>	15q22.2	rs11071657	<i>A, G</i>	Ingelsson <i>et al.</i> ,
<i>HMG20A</i>	15q24	rs7177055	<i>A, G</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs7178572	<i>G, A</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>ZFAND6</i>	15q25.1	rs11634397	<i>G, A</i>	Maggie <i>et al.</i> , 2012
<i>AP3S2</i>	15q26.1	rs2007084	<i>G, A</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs2028299	<i>C, A</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>LARP6</i>	15q23	rs1549318	<i>T, C</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>VPS13C</i>	15q22.2	rs17271305	<i>G, A</i>	Ingelsson <i>et al.</i> ,
<i>CTSH</i>	15q25.1	rs3825932	<i>T</i>	Fløyel <i>et al.</i> , 2014
<i>PRC1</i>	15q26.1	rs12899811	<i>G, A</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs8042680	<i>A, C</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>C2CD4A/4B</i>	-	rs7172432	<i>A, G</i>	Maggie <i>et al.</i> , 2012
<i>RASGRP1</i>	15q14	rs7403531	<i>T, C</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>VPS13C</i>	15q22.2	rs17271305	<i>G, A</i>	Ingelsson <i>et al.</i> ,
<i>DLL4</i>	15q14	rs4923889	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>LINGO1</i>	15q24.3	-	-	Morris <i>et al.</i> , 2012

Příloha 16 Přehled genů na chromozomu 16 spojených s DM

Gen	Pozice na	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>BCAR1</i>	16q23.1	rs7202877	<i>T, G</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>FTO</i>	16q12.2	rs9936385	<i>C, T</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs11642841	<i>A, C</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs8050136	<i>A, C</i>	Vassy <i>et al.</i> , 2012
		rs9939609	<i>A</i>	Cho <i>et al.</i> , 2012
<i>METTL22</i>	16p13.2	rs8052543	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>GRIN2A</i>	16p13.2	rs11645816	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>SH2B1</i>	16p11.2	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>IRX3</i>	16q12.2	rs9928968	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>IRX6</i>	16q12.2	rs16954899	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>RPL13</i>	16q24.3	rs12709089	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>CMIP</i>	16q23.2-q23.3	-	-	Basile <i>et al.</i> , 2014
<i>WVOX</i>	16q23.1-q23.2	-	-	Basile <i>et al.</i> , 2014

Příloha 17 Přehled genů na chromozomu 17 spojených s DM

Gen	Pozice na	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>SRR</i>	17p13	rs2447090	<i>A, G</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs391300	<i>T, C</i>	Maggie <i>et al.</i> , 2012
		rs4523957	<i>T</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>HNF1B</i>	17q12	rs11651052	<i>A, A</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs4430796	<i>G, A</i>	Maggie <i>et al.</i> , 2012
		rs11651755	<i>C, T</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
		rs757210	<i>A, G</i>	Vassy <i>et al.</i> , 2012
		rs7501939	<i>T, C</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>SLC16A13</i>	17p13.1	rs312457	<i>G, A</i>	Basile <i>et al.</i> , 2014
<i>SLC16A11</i>	17p13.1	-	-	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>ACE</i>	17q23.3	-	-	Luptáková <i>et al.</i> , 2013

Příloha 17 Přehled genů na chromozomu 17 spojených s DM - pokračování

<i>SGSM2</i>	17p13.3	rs4790333	<i>T, C</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>ZZEF1</i>	17p13.2	rs8068804	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>RAI1</i>	17p11.2	rs1006656	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>CBX1</i>	17q21.32	rs2240122	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>USP6</i>	17p13	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014

Příloha 18 Přehled genů na chromozomu 18 spojených s DM

Gen	Pozice	na	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>LAMA1</i>	18p11.3		rs8090011	<i>G, C</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>MC4R</i>	18q22		rs12970134	<i>A, G</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
			rs11873305	<i>A, C</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
			rs17782313	<i>C, T</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>GATA6</i>	18q11.1-q11.2		rs2046058	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>CCBE1</i>	18q21.32		rs17781351	-	Morris <i>et al.</i> , 2012

Příloha 19 Přehled genů na chromozomu 19 spojených s DM

Gen	Pozice	na	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>CILP2</i>	19p13.11		rs10401969	<i>C, T</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
			rs3794991	<i>T, C</i>	Prasad <i>et Groop</i> , 2015
<i>PEPD</i>	19q13.11		rs8182584	<i>C, T</i>	Morris <i>et al.</i> , 2012
			rs3786897	<i>A, G</i>	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>GIPR</i>	19q13.3		rs8108269	<i>G, T</i>	Ingelsson <i>et al.</i> ,
			rs10423928	<i>A, T</i>	Ingelsson <i>et al.</i> ,
<i>INSR</i>	19p13.3-p13.2		-	-	Brunetti <i>et al.</i> ,
<i>LMNB2</i>	19p13.3		-	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>AKT2</i>	19q13.1-q13.2		-	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>ZNF536</i>	19q12		rs7253628	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>TMEM160</i>	19q13.32		-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>QPCTL</i>	19q13.32		-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>ATP13A1</i>	19p13.11		-	-	Morris <i>et al.</i> , 2012

Příloha 20 Přehled genů na chromozomu 20 spojených s DM

Gen	Pozice na	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>HNF4A</i>	20q13.12	rs4812829	A, G	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>FITM2</i>	20q13.12	rs6017317	G, T	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>R3HDML</i>	20q13.12	-	-	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>EIF2S2</i>	20q11.2	rs6059662	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>PROCR</i>	20q11.2	rs6087685	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>ZHX3</i>	20q12	rs17265513	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>TOP1</i>	20q12-q13.1	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014
<i>FOXA2</i>	20p11	-	-	Prasad <i>et Groop</i> ,

Příloha 21 Přehled genů na chromozomu 21 spojených s DM

Gen	Pozice na chromozomu	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>URBI</i>	21q22.11	rs11702306	-	Morris <i>et al.</i> , 2012

Příloha 22 Přehled genů na chromozomu 22 spojených s DM

Gen	Pozice na chromozomu	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>ASCC2</i>	22q12.1	rs5997539	-	Morris <i>et al.</i> , 2012
<i>ZNRF3</i>	22q12.1	-	-	Grarup <i>et al.</i> , 2014

Příloha 23 Přehled genů na chromozomu X spojených s DM

Gen	Pozice na	Polymorfizmus	Alely	Autor
<i>DUSP9</i>	Xq28	rs5945326	G, A	Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>FAM58A</i>	Xq28	rs12010175	G, A	Prasad <i>et Groop</i> , 2015