

## DPP-4阻害薬併用の臨床的有用性を評価したMODY3の2例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-07-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 滝澤, 美保, 岩崎, 直子, 尾形, 真規子, 井出, 理沙, 富岡, 光枝, 内潟, 安子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/00031913">http://hdl.handle.net/10470/00031913</a>

## DPP-4 阻害薬併用の臨床的有用性を評価した MODY3 の 2 例

<sup>1</sup>東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）<sup>2</sup>東京女子医科大学遺伝子医療センター<sup>3</sup>東京女子医科大学統合医科学研究所

タキザワ	ミホ	イワサキ	ナオコ	オガタ	マキコ
滝澤	美保 <sup>1</sup>	岩崎	直子 <sup>1~3</sup>	尾形	真規子 <sup>1</sup>
イデ	リサ	トミオカ	ミツエ	ウチガタ	ヤスコ
井出	理沙 <sup>1</sup>	富岡	光枝 <sup>1</sup>	内潟	安子 <sup>1</sup>

(受理 平成29年4月14日)

## Evaluation of Add-on Therapy of DPP-4 Inhibitors for Two Cases with MODY3 under Insulin Therapy

Miho TAKIZAWA<sup>1</sup>, Naoko IWASAKI<sup>1~3</sup>, Makiko OGATA<sup>1</sup>,  
Risa IDE<sup>1</sup>, Mitsue TOMIOKA<sup>1</sup> and Yasuko UCHIGATA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>2</sup>Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University<sup>3</sup>Tokyo Women's Medical University Institute of Integrated Medical Science (TIIMS)

Maturity onset diabetes of the young (MODY) is the most common form of monogenic diabetes mellitus that constitutes 1-2 % of the cases of diabetes mellitus. MODY3 is caused by mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  gene (*HNF1A*) which are the most frequent cause of MODY in Japan. Characteristics of MODY3 are progressive insulin secretion defects and high sensitivity to sulfonylureas. Recently, incretin-related drugs such as GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors are also indicated for the treatment of patients with MODY3. Here, we report two cases of MODY3 patients on insulin therapy who were given dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. Patient 1, a 38-year-old man carrying P291fsinsC mutation, showed a remarkable reduction in daily insulin dose (16 units to 8 units) without worsening of glycemic control after the administration of a DPP-4 inhibitor. Meal tolerance test (MTT) revealed improvement in insulin secretion and slight suppression of glucagon secretion. Patient 2, a 67-year-old woman, carrying L584S585fsinsTC showed improvement in glycemic control after the administration of a DPP-4 inhibitor, although the total daily insulin dose did not change (22 units to 20 units). MTT revealed the same tendency as observed in case 1. Reduction in daily insulin dose and improvement of insulin secretion were more significant in MODY3 patients than in patients with type 2 diabetes. In conclusion, administration of DPP-4 inhibitors to MODY3 patients who are on insulin treatment may be effective in improving glycemic control because of improved insulin secretion and suppression of glucagon secretion.

**Key Words:** MODY3, *HNF1A*, DPP-4 inhibitors, insulin

---

 〓: 岩崎直子 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学糖尿病センター

E-mail: niwasaki.dmc@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra2\_E269

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

## 緒 言

MODY (maturity-onset diabetes of the young) は、単一遺伝子異常による糖尿病で、若年発症を特徴とし、全糖尿病患者の1~2%を占める<sup>1)2)</sup>。常染色体優性遺伝を示すが、孤発例も稀ではない<sup>3)4)</sup>。MODY 原因遺伝子は古典的には6種類が報告されてきたが、近年7種類が新たに報告され、全部で13遺伝子が知られている。

本邦の調査によると、HNF-1 $\alpha$  (hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$ ) 遺伝子異常による MODY3 が既知の13個の MODY 原因遺伝子による MODY の中で最も頻度が高い<sup>5)6)</sup>。HNF-1 $\alpha$  は、肝臓、腎臓、小腸、膵臓などに発現する転写因子であり、膵 $\beta$ 細胞の分化において重要な働きをする。標的遺伝子には、インスリン、GLUT2 (glucose transporter 2)、IGF-1 (insulin-like growth factor-1)、HNF-4 $\alpha$  (hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$ ) などがあげられ、膵 $\beta$ 細胞における、糖取り込み、解糖系、ミトコンドリア代謝、開口放出、増殖など、インスリン分泌のさまざまなステップを調整している。そのため、HNF-1 $\alpha$  遺伝子異常は、 $\beta$ 細胞量の減少や ATP 産生低下によるインスリン分泌の進行性の低下の原因となる。臨床的にも MODY3 患者では進行性にインスリン分泌が低下し、長期的にはインスリン治療に移行することが多い<sup>1)</sup>。

一方、MODY3 患者では、スルフォニル尿素薬(SU薬)に対する感受性の亢進が知られており、罹病期間の短い患者では少量のSU薬投与がよい適応となる<sup>7)8)</sup>。しかし、低血糖も起こしやすいために慎重な投与が必要であった。

最近、MODY3 はインクレチン効果が減弱しており、インスリン分泌の低下、グルカゴン分泌抑制の欠如、インクレチンの分解酵素である DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 活性が高値であることが報告された<sup>9)10)</sup>。これらより、インクレチンは MODY3 の新たな治療ターゲットとして注目されている。MODY3 患者に対する GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬と SU 薬の臨床比較試験では、血糖改善効果に有意差なく、GLP-1 受容体作動薬の方が SU 薬より低血糖リスクが低いことも報告されている<sup>11)</sup>。

DPP-4 阻害薬は、GIP (gastric inhibitory polypeptide)、GLP-1 に代表されるインクレチンの速やかな分解を阻害し、血糖依存性にインスリン分泌を促す。ATP 産生を介さずにインスリン分泌を増幅させるため、MODY3 の治療に有用である可能性が高い。実

際、MODY3 に DPP-4 阻害薬を投与した症例報告は散見され<sup>12)13)</sup>、いずれも効果的であったという。

インスリン治療中の MODY3 患者に対する DPP-4 阻害薬の食事負荷における膵 $\beta$ 細胞機能、 $\alpha$ 細胞機能を評価に加えた臨床的有用性を検討したので報告する。

## 対象と方法

### 1. 対象

遺伝子診断により MODY3 と診断され、東京女子医科大学病院糖尿病センター外来に通院しているインスリン治療中の成人患者2名。本研究は本学遺伝子解析に関する倫理審査委員会の承認を経て実施された(承認番号 215C)。

### 2. 方法

DPP-4 阻害薬投与前および投与2か月後に食事負荷試験を施行し、HbA1c、インスリン投与量、体重の変化を調査した。試験食には総エネルギー 400 cal の食事(弁当)を用い、 $\beta$ 細胞機能評価の指標として血中 CPR (C-peptide immunoreactivity)、 $\alpha$ 細胞機能評価の指標としてグルカゴン濃度を測定した。血中 CPR の測定法は CLEIA 法(ルミパルスプレスト C ペプチド kit (富士レビオ))、グルカゴンの測定法は RIA2 法(Glucagon RIA kit (SML))によった。

## 症 例

### 1. 症例 1

**患者:** 38歳男性。糖尿病診断時年齢15歳。

**糖尿病家族歴:** 母方祖母、母。

**既往歴:** なし。

**現病歴:** 1993年(14歳)12月ごろから清涼飲料水多飲があり、1994年(15歳)全身倦怠感が出現、4月学校検尿で尿糖陽性を指摘され、5月当センター初診した。

初診時 BMI 25.0 kg/m<sup>2</sup>、空腹時血糖 325 mg/dl、HbA1c (JDS) 11.8%、尿ケトン陽性。2型糖尿病と診断され、インスリン2回法(ペンフィル 30R<sup>®</sup>朝食前12単位、夕食前8単位)を導入された。その後、他院の管理下にあった時期に MODY と診断された。血糖コントロールは良好に経過していた。2001年より再び当センター管理となり、2004年よりインスリン3回法(ペンフィル 30R<sup>®</sup>朝食前6単位、昼食前7単位、夕食前4単位)へ変更された。2006年、当センターで遺伝子診断を実施し、HNF1A ヘテロ変異(Exon 4, P291fsinsC)を確認した。2014年、グリニド薬の投与により低血糖を生じた経験がある。

**Table 1** Clinical findings before administration of DPP-4 inhibitor

a: Case 1					
<Urinalysis>		<Blood cell count>			
Protein	(-)	WBC (/μl)	4,540	CK (U/l)	70
Sugar	(-)	Hb (g/dl)	15.9	AMY (U/l)	77
Ketone	(-)	Ht (%)	46.0	BUN (mg/dl)	16.2
		Plt (×10 <sup>3</sup> /μl)	27.3	Cr (mg/dl)	0.67
<Diabetic examination>				eGFR	106.7
FBS (mg/dl)	112	<Serum chemistry>		UA (mg/dl)	4.8
HbA1c (%)	6.2	Alb (g/dl)	4.7	T-chol (mg/dl)	191
ACR (mg/g·Cr)	2.2	T-bil (mg/dl)	0.7	HDL-C (mg/dl)	73
Retinopathy	none	AST (U/l)	15	TG (mg/dl)	39
GAD-Ab	(-)	ALT (U/l)	6	LDL-C (mg/dl)	118
IA-2-Ab	(-)	LD (U/l)	132	Na (mEq/l)	138
		ALP (U/l)	170	K (mEq/l)	5.3
<Genetic mutation>		γ-GTP (U/l)	9		
<i>HNF1A</i>					
P291fsinsC					
b: Case 2					
<Urinalysis>		<Blood cell count>			
Protein	(-)	WBC (/μl)	9,590	CK (U/l)	79
Sugar	(-)	Hb (g/dl)	12.7	AMY (U/l)	Not tested
Ketone	(-)	Ht (%)	37.0	BUN (mg/dl)	17.4
		Plt (×10 <sup>3</sup> /μl)	18.8	Cr (mg/dl)	0.67
<Diabetic examination>				eGFR	66.3
FBS (mg/dl)	112	<Serum chemistry>		UA (mg/dl)	4.2
HbA1c (%)	6.6	Alb (g/dl)	3.7	T-chol (mg/dl)	Not tested
ACR (mg/g·Cr)	2.2	T-bil (mg/dl)	Not tested	HDL-C (mg/dl)	61
Retinopathy	Fukuda A1/A1	AST (U/l)	19	TG (mg/dl)	64
GAD-Ab	(-)	ALT (U/l)	22	LDL-C (mg/dl)	152
IA-2-Ab	Not tested	LD (U/l)	182	Na (mEq/l)	146
		ALP (U/l)	Not tested	K (mEq/l)	4.5
<Genetic mutation>		γ-GTP (U/l)	14		
<i>HNF1A</i>					
L584S585fsinsTC					

**DPP-4 阻害薬投与前の検査データ**：血算，生化学ともに異常なし (Table 1a)。網膜症・腎症も認めない。

**DPP-4 阻害薬投与前後での変化** (Fig. 1a)：本症例はインスリン3回法，1日インスリン量16~20単位でHbA1c (NGSP) 6~6.5%であった。2015年2月よりシタグリプチン25mg併用を開始した。同時にインスリン投与回数を3回から2回に変更し，1日インスリン量を16単位から8単位に減量したが，血糖コントロールは良好に推移した。

**食事負荷試験**(Fig. 2a, b, c)：シタグリプチン25mg追加後，食後CPRの増加，グルカゴンのわずかな抑制がみられたが，食事負荷試験における食後血糖120分値はやや悪化していた。

## 2. 症例2

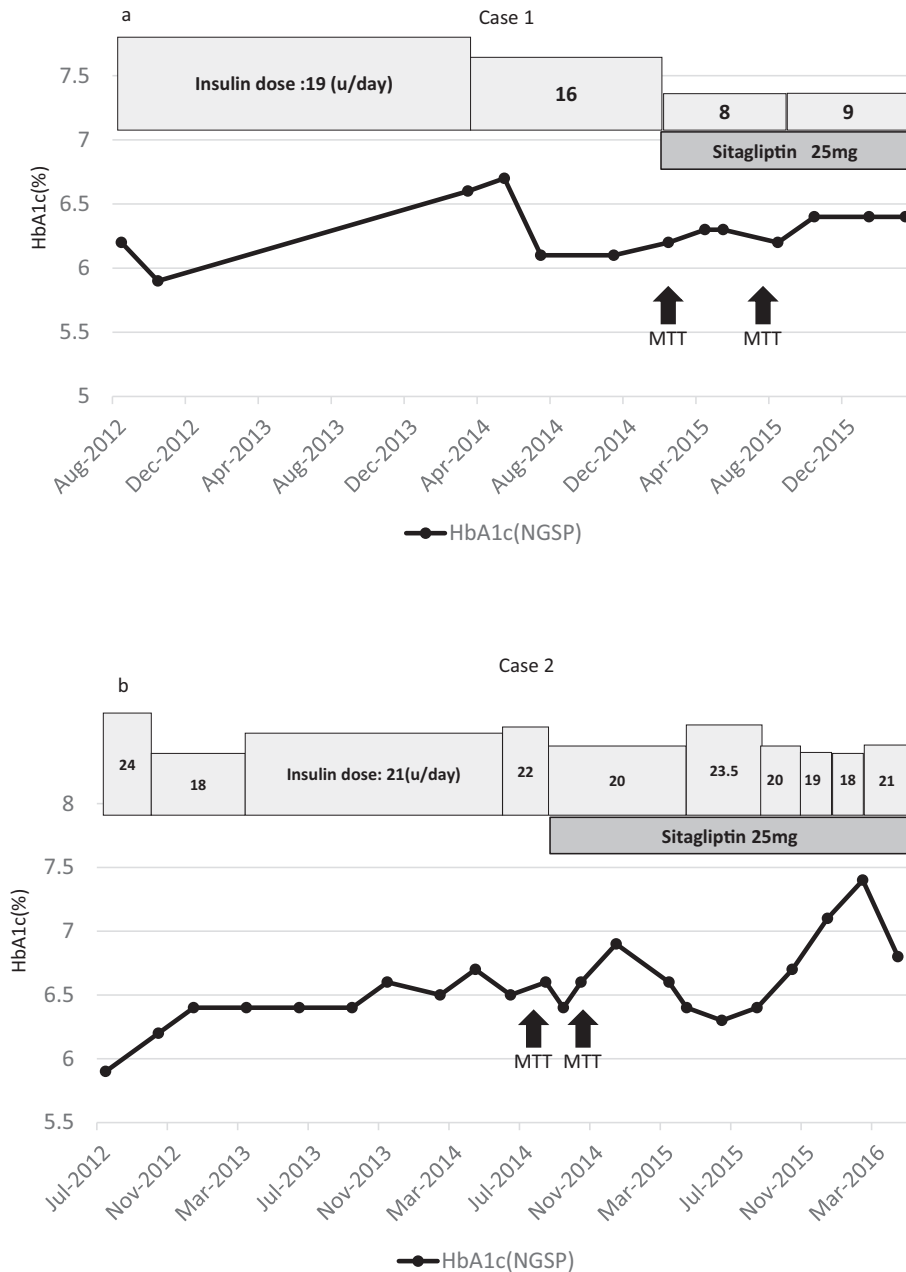
**患者**：67歳女性。糖尿病診断時年齢49歳。

**糖尿病家族歴**：母方祖父，母，叔父叔母，弟。

**既往歴**：1998年甲状腺濾胞癌，2007年腹部カロチノイド腫瘍切除術。

**現病歴**：生来健康。26歳，28歳の妊娠出産時に尿糖の指摘はなく，以後は検診を受けていなかった。家族内に糖尿病患者を多く認めることから精査を希望し，1998年(49歳)当センターを初診した。

初診時BMI 18.6 kg/m<sup>2</sup>，空腹時血糖249 mg/dl，HbA1c (JDS) 10.6%より糖尿病と診断された。インスリン2回法(朝食前ペンフィルN<sup>®</sup>8単位，夕食前ペンフィル30R<sup>®</sup>4単位)による治療を開始され，血糖コントロールは6%台と改善した。弟は12歳で糖尿病と診断され，既に*HNF1A*変異が認められていることが判明した。そこで，本人の同意を得て遺伝子検査を施行したところ，弟と同じ*HNF1A*ヘテロ変異(Exon 9, L584S585fsinsTC)が同定された。2006



**Fig. 1** Changes of HbA1c and daily insulin doses before and after administration of DPP-4 inhibitor  
a: case 1, b: case 2. MTT: meal tolerance test.

年よりインスリン3回法（朝食前ペンフィルN®8単位，昼食直前ノボラピッド®2単位，夕食直前ノボラピッド®5単位）に変更され，HbA1c（NGSP）6～7%で経過している。

**DPP-4 阻害薬投与前の検査データ：**血算，生化学ともに異常なし（Table 1b）。網膜症は福田分類 A1，腎症は認めない。

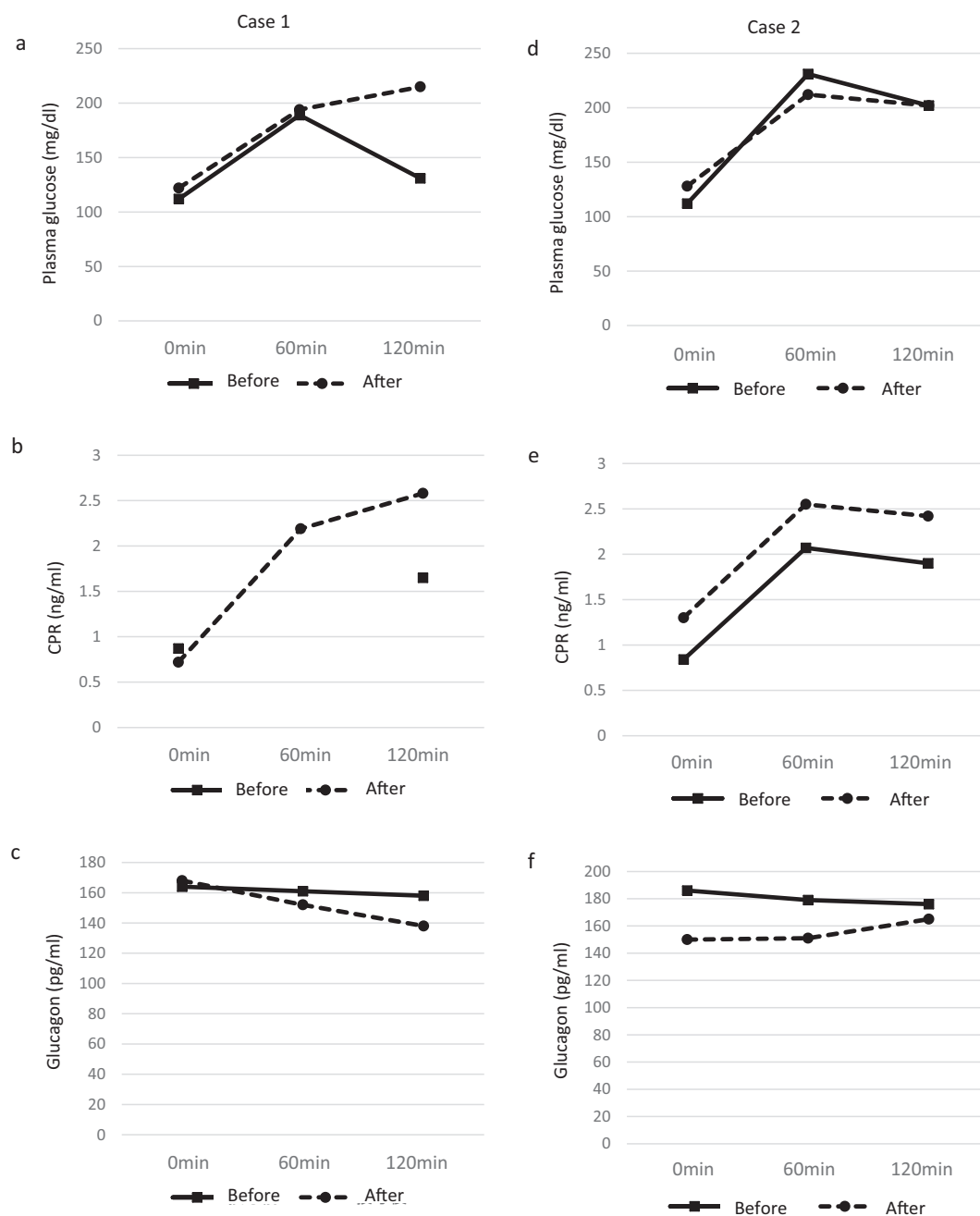
**DPP-4 阻害薬投与前後での変化（Fig. 1b）：**本症例はインスリン3回法，1日インスリン量22単位前後でHbA1c（NGSP）6.5%であった。2014年8月シ

タグリプチン25mgを併用したが，以後もインスリン3回法を継続し，インスリン量もほぼ不変で経過した。血糖コントロールも著変なかった。

**食事負荷試験（Fig. 2d, e, f）：**シタグリプチン25mg追加後，血糖推移はほぼ同等であったが，空腹時・食後ともにCPRの増加，グルカゴンの抑制がみられた。

### 3. 当センターの2型糖尿病との比較

当センターのインスリン加療中の2型糖尿病29例に対するシタグリプチン50mg投与後の効果に



**Fig. 2** Transition of each parameter in MTT before and after administration of DPP-4 inhibitor

a and d, plasma glucose; b and e, CPR; c and f, glucagon.

a, b, c were measured in Case 1. d, e, f were measured in Case 2.

関する報告<sup>14)</sup>によれば、開始前後でBMIと1日インスリン量には有意な変化を認めず、HbA1c (NGSP)は平均8.3%から7.6%と改善している。しかし、食事負荷試験ではインスリン分泌に有意な変化は認めなかったこと、グルカゴン分泌は9%減少し、この低下は有意であったことから、2型糖尿病における血糖改善効果はインスリン分泌改善効果ではなく、グルカゴン抑制に依存すると考察している。上記の報

告ではシタグリプチン投与量が2型糖尿病では50mgであり、本検討のMODY3では25mgであったため、体重1kgあたりに換算した1日インスリン投与量と総CPR量、総グルカゴン量で比較検討を行ってみた。総CPR量は、今回のMODY3の2例とも+30%、2型糖尿病では+7%であり、MODY3患者数が2例と少数ではあるが、MODY3の方が2型糖尿病と比べて分泌促進効果の高い可能性が示され

Table 2 Comparison of MODY3 cases and T2DM patients

	MODY3		T2DM*
	Case 1	Case 2	
Age at diagnosis (years old)	15	49	
Duration of diabetes (years)	22	18	19.9
Current age (years old)	38	67	59.4
Dose of Sitagliptin (mg)	25	25	50
Changes in before and after administration of Sitagliptin			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.9 ⇒ 23.6	22.4 ⇒ 22.5	25.6 ⇒ 25.5
HbA1c (%)	6.2 ⇒ 6.3	6.6 ⇒ 6.6	8.3 ⇒ 7.6
Daily insulin dose (u/kg)	0.24 ⇒ 0.14 (-0.10 u/kg)	0.41 ⇒ 0.37 (-0.04 u/kg)	0.53 ⇒ 0.52 (-0.01 u/kg)
Σ CPR (ng/ml)** (Rate of change)	2.52 ⇒ 3.30 (+30%)	4.81 ⇒ 6.27 (+30%)	4.41 ⇒ 4.71 (+7%)
Σ glucagon (pg/ml)*** (Rate of change)	483 ⇒ 458 (-5%)	541 ⇒ 466 (-14%)	257 ⇒ 235 (-9%)

\* 29 patients with T2DM under insulin therapy (Nakagami T et al<sup>12</sup>).

\*\* Σ (pre, 120 min) in Case 1, Σ (pre, 60 min, 120 min) in Case 2 and in T2DM patients.

\*\*\* Measurement of glucagon was performed by Glucagon RIA kit (SML) for Case 1 and 2, Glucagon RIA kit (Linco Research) for T2DM patients.

た。1日インスリン量は、MODY3では各々-1.0 U/kg, -0.04 U/kg, 2型糖尿病では-0.01 U/kgであり、2例と少数ではあるが、MODY3の減少量と比較すると明らかに小さかった。一方、グルカゴン分泌やBMIはMODY3と2型糖尿病で明らかな差を認めなかった (Table 2)。

### 考 察

これまでの症例報告同様<sup>12)13)</sup>、我々の検討においてもインスリン治療中のMODY3患者へのDPP4阻害薬の追加投与は効果的であった。MODY3症例に対するGLP-1作動薬の効果を検討した16症例の報告では、SU薬と同等の効果を認め、かつ低血糖リスクが減少していたが、インスリン分泌やグルカゴン分泌に有意差は見られていない<sup>10)</sup>。我々は、インスリン治療中のMODY3の2症例において、食事負荷における膵β細胞機能、α細胞機能を詳細に評価した。

症例1ではインスリン投与量が16単位/日から8単位/日へと50%減少し、血糖コントロールの悪化は認められなかった。食事負荷試験では、食後CPRの増加を認め、グルカゴン分泌は軽度減少した。さらに、インスリン投与回数は3回から2回となり、昼食前の注射が不要となったことから、患者QOLは改善した。症例2では、シタグリプチン投与後のインスリン量は10%の減少に留まり、1年後にはほぼ同量まで戻ったものの、血糖コントロールの悪化は認めなかった。

MODY3の2例では、投与前からHbA1cが6.2%, 6.6%と良好であったため、併用後にインスリ

ンを減量しなければ低血糖を生じる危険性があった。結果的に、インスリン減量によってもHbA1cの悪化は認めなかった。インスリン投与量の変化は2型糖尿病の-0.01 U/kgに対して症例1では-0.1 U/kg (10倍)、症例2では-0.04 U/kg (4倍)と明らかな差が認められた。CPR反応の変化に関しては、2型糖尿病で+7%, MODY3の2症例で共に+30%であった。ただし、症例1のCPR測定は60分が欠落しているため2ポイントデータでの比較となっている。グルカゴン分泌抑制は2型糖尿病で-9%, 症例1で-5%, 症例2で-14%であり、CPR反応と比較して2型糖尿病とMODY3における差は小さかった。HbA1cは2型糖尿病において有意に改善したが、変化のなかったMODY3の2例とは異なりインスリンを減量しなかった影響も考慮されるべきである。加えて、シタグリプチンはHbA1c高値症例がより効果的であることが示されており、この点においても併用開始前HbA1cが8.3%であった2型糖尿病においてはMODY3症例と比べて薬剤効果がより期待できる条件が備わっていたと考えられる。さらに、シタグリプチン投与量がMODY3では2型糖尿病での半量であった点を考慮すると、MODY3における上述のシタグリプチンのCPR改善効果は2型糖尿病と比較してより優れている可能性がある。以上から、MODY3ではSU薬のみならず、シタグリプチンに対しても一般の2型糖尿病と比較して薬剤感受性が亢進していると考えられた。そのメカニズムとしては、MODY3ではCPR

改善効果がグルカゴン抑制効果よりも明らかであり、グルカゴン抑制が主体となっている2型糖尿病の成績とは異なっていた。

MODY3患者ではβ細胞内のATP濃度の低下によりインスリン分泌が低下しているが、SU薬はATPを介さずKチャンネルを閉鎖することによりインスリン分泌をもたらす。MODY3患者はSU薬に対し感受性が通常より高い<sup>15)16)</sup>ことから、インスリン分泌能が残存する時期のMODY3患者にSU薬は積極的な適応となっていたが、同時に、低血糖のリスクが非常に高かった。一方インクレチン薬は、β細胞内のcAMPを増加させ、細胞内Ca濃度を高めてインスリン分泌を増幅する(インスリン分泌増幅経路の賦活)。したがって、MODY3で低下している惹起経路とは独立して、インスリン分泌を増加させることが期待される。また、シタグリプチンに代表されるDPP-4阻害薬は血中GLP-1濃度を上昇させ、GLP-1はK<sub>ATP</sub>チャンネルのATPに対する感受性を増強させることから、この経路によってもMODY3において低下しているインスリン分泌能を増強させることが期待される<sup>17)</sup>。さらにこれらは血糖依存性の増幅経路の賦活であることから、SU薬と比較して低血糖のリスクは低くなる。以上から、DPP-4阻害薬はより安全で効果的にMODY3に使用できる可能性が高く、有用であると考えられる。

インクレチンは多くの基礎研究で膵細胞保護作用を認め、β細胞の増殖およびアポトーシスの抑制から細胞量の増加に寄与していることがラットで示されている<sup>18)</sup>。ヒトにおける同様の効果は証明されていない。しかし、脳死した2型糖尿病患者の膵病理所見を糖尿病の薬物療法別に比較した報告によると、インクレチンが投与されていた8名では、インクレチンを投与されていなかった12名と比較してβ細胞面積は有意に増大しており、β細胞径では両者に差を認めなかった。以上から、DPP-4阻害薬はヒトにおいてもβ細胞を増殖させている可能性が否定できない<sup>19)</sup>。2型糖尿病に対するGLP-1受容体作動薬の投与によりβ細胞機能指標であるdisposition indexの改善が見られており<sup>20)</sup>、MODY3症例で運命づけられているβ細胞機能の低下、細胞量の減少の進行を緩徐にさせる効果も期待できる。加えて、症例1で認めたように、昼食直前のインスリン注射をスキップできる可能性も患者のQOLの点から重要なポイントと考えられる。

同じMODY3でありながら、症例1と2において

インスリン量の減量に差が認められた理由としては、*HNF1A*変異の差異自体に起因するβ細胞機能障害程度の差、現年齢から推定される糖尿病罹病期間の差による影響などが考えられる。今回は2例の検討に留まったため、今後多数例での検証が必要である。さらに、グルカゴンの測定方法がRIA(SML)法を用いており、抗原特異性が乏しいことから、食後の変化や治療による変化が十分に評価できていない点を考慮する必要がある。

## 結 論

インスリン治療中のMODY3患者にDPP-4阻害薬を追加投与した。MODY3では2型糖尿病と比較して内因性インスリン分泌賦活作用がより高い可能性が示された。また、血糖コントロールを悪化することなくインスリン量を減量できたことから、MODY3に対するDPP-4阻害薬投与の有用性が示唆された。

## 謝 辞

本研究にご協力いただいた患者さんに深謝いたします。

開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) **Frayling TM, Evans JC, Hattersley AT et al:** Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes* **50** (Suppl 1): S94-S100, 2001
- 2) **Ledermann HM:** Is maturity onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed? *Lancet* **345** (8950): 648, 1995
- 3) **Takizawa M, Iwasaki N, Iwamoto Y et al:** Whole gene deletion mutation of *HNF1B* and exonic aberration mutations of *GCK* and *HNF1B* in patients with MODY in Japan. *Diabetol Int* **3**: 224-232, 2012
- 4) **Stanik J, Dusatkova P, Pruhova S et al:** De novo mutations of *GCK*, *HNF1A*, and *HNF4A* maybe more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* **57** (3): 480-484, 2014
- 5) **Yamada S, Nishigori H, Takeda J et al:** Identification of mutations in the hepatocyte nuclear factor (*HNF*)-1 alpha gene in Japanese subjects with IDDM. *Diabetes* **46** (10): 1643-1647, 1997
- 6) **Yamada S, Tomura H, Takeda J et al:** Identification of mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene in Japanese subjects with early-onset NIDDM and functional analysis of the mutant proteins. *Diabetes* **48** (3): 645-648, 1999
- 7) **Boileau P, Wolfrum C, Stoffel M et al:** Decreased glibenclamide uptake in hepatocytes of hepatocyte nuclear factor-1alpha-deficient mice: a mechanism for hypersensitivity to sulfonylurea therapy in pa-



- tients with maturity-onset diabetes of the young, type 3 (MODY3). *Diabetes* **51** (Suppl 3): S343–S348, 2002
- 8) **Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ et al:** Genetic cause of hyperglycemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* **362**: 1275–1281, 2003
  - 9) **Østoft SH, Bagger JI, Vilsbøll T et al:** Incretin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity-onset diabetes of the young-type 2 and type 3. *Diabetes* **63** (8): 2838–2844, 2014
  - 10) **Østoft SH, Bagger JI, Vilsbøll T et al:** Postprandial incretin and islet hormone responses and dipeptidyl-peptidase 4 enzymatic activity in patients with maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol* **173** (2): 205–215, 2015
  - 11) **Østoft SH, Bagger JI, Vilsbøll T et al:** Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care* **37** (7): 1797–1805, 2014
  - 12) **Lumb AN, Gallen IW:** Treatment of HNF1-alpha MODY with the DPP-4 inhibitor sitagliptin. *Diabet Med* **26**: 189–190, 2009
  - 13) **Katra B, Klupa T, Malecki MT et al:** Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients-report of two cases. *Diabetes Technol Ther* **12**: 313–316, 2010
  - 14) **Nakagami T, Ide R, Iwasaki N et al:** Evaluation of add-on therapy of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes under insulin therapy. *Diabetol Int* **5**: 187–197, 2014
  - 15) **Søvik O, Njølstad P, Bell GI et al:** Hyperexcitability to sulphonylurea in MODY3. *Diabetologia* **41**: 607–608, 1998
  - 16) **Boileau P, Wolfrum C, Stoffel M et al:** Decreased glibenclamide uptake in hepatocytes of hepatocyte nuclear factor-1alpha-deficient mice: a mechanism for hypersensitivity to sulfonylurea therapy in patients with maturity-onset diabetes of the young, type 3 (MODY3). *Diabetes* **1** (Suppl 3): S243–S248, 2002
  - 17) **de Heer J, Holst JJ:** Sulfonylurea compounds uncouple the glucose dependence of the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1. *Diabetes* **56**: 438–443, 2007
  - 18) **Xu G, Stoffers DA, Bonner-Weir S et al:** Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* **48**: 2270–2276, 1999
  - 19) **Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T et al:** Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and potential for Glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* **62**: 2595–2604, 2013
  - 20) **Bunck MC, Cornér A, Yki-Järvinen H et al:** Effects of Exenatide on measures of  $\beta$ -cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **34**: 2041–2047, 2011