

A CUKORBETEGSÉG (DIABETES MELLITUS) GENETIKÁJA

Korányi László

az orvostudomány doktora, DRC Kft. Balatonfüred
laszlo.koranyi@drc.hu

Pánczél Pál

az orvostudomány kandidátusa
Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika
panczelp@yahoo.com

A cukorbetegség óriási és növekvő egészségügyi problémát jelent az egész világ számára. Az iparilag fejlett országokban már most is az egészségügyi költségvetés egyik legnagyobb terhe, a fejlődő országokban pedig a cukorbetegség előfordulásának robbanásszerű növekedése várható. Az előrejelzések 2025-re 300 millió cukorbetegét jósolnak, ezek 95 %-a a 2-es típusúhoz tartozik, míg a többi az 1-es típusú és a ritkább altípusok közé sorolható eset (WHO, 2000).

A vércukorszint szabályozásáról

Az emberi szervezet a vércukorszintet rendkívül szűk határok között, pontosan szabályozza. A glukóz a sejtek legfontosabb energiaforrása. A kórosan magas vércukorszint viszont, elsősorban a fehérjék és glukóz fokozott összekapcsolódása (a fehérjék glikációja) révén, olyan folyamatokhoz vezet, amely gyorsítja a szervezet öregedését, az arterioszklerózis kialakulását.

Táplálkozáskor a vércukorszint emelkedik, a vércukorszint növekedése a hasnyálmirigy béta-sejtjeiben az inzulinelválasztás fokozódását indukálja. Az inzulin a portális vénán keresztül egyenesen a májba jut, és ott mérsékli a májbeli glukózprodukción (a glikogénbontás csökken, a glikogénszintézis

fokozódik), a perifériás keringésbe kerülve pedig fokozza a glukózfelhasználást elsősorban az izomban (glikogénszintézis). A csökkenő vércukorszint mérsékli az inzulinprodukción, és helyreáll az egyensúlyi állapot.

A vércukorszint megfelelő szabályozásához tehát számbelileg és funkcionálisan is ép hasnyálmirigy béta-sejtekre, jól működő máj- és izomsejtekre van szükség. A vércukorszint regulációjában a béta-sejt glukóz szenzorának (a glukokináz enzimnek), az ezt követő jelátvitelnek, az inzulinmolekulának, a perifériás inzulinhatásnak (inzulinreceptor, a jelátviteli kaszkád, a glukóz sejtbe jutását lehetővé tevő transzporterek, a glikogén szintetáz enzim, sőt a lipoprotein lipáz enzim) van alapvető szerepe. Nem elhanyagolható az sem, hogy a rendszer túlterhelése (túltáplálkozás, nem megfelelő összetételű étrend és csökkent energiafelhasználás) is a szénhidrát anyagcsere-egyensúly felbomlásához, a szabályozás zavarához vezet.

Mi a cukorbetegség?

A cukorbetegség diagnózisa a megfelelően magas vércukorszint észlelésén alapul. A kórosan magas vércukorszint kialakulásának hátterében azonban az előbb említett

tényezők bármelyike, illetve azok kombinációja állhat. Pusztán a magas vércukorszint megállapításakor, a klinikai tünetek alapján nem mindig lehet megállapítani annak okát, vagyis az etiológiát, és azt, hogy mi működött hibásan, tehát a patomechanizmust.

*Egy betegség,
vagy heterogén tünetegyüttes?*

Sokáig gondolták úgy a diabetológusok, hogy ha az egyén homozigóta a cukorbetegséget okozó tulajdonságra, akkor a korai életkorban jelentkező, súlyos, inzulinkezelés nélkül gyorsan halálhoz vezető betegség, ha pedig heterozigóta arra, akkor az enyhébbnek gondolt, időskorban manifesztálódó, inzulinkezelés nélkül sem halált okozó forma alakul ki. A klinikai kép alapján azonban időről időre felmerült, hogy nem heterogén kórképről van-e szó? Erre utalt, hogy egy-egy jellegzetességet kiragadva megjelent a *sovány-kövér, gyermekkori-időskori, inzulinfüggetlen-nem inzulindependens cukorbetegség* elnevezés. A cukorbetegség szindróma heterogenitásának bizonyítékai az 1970-es évek közepére gyűltek össze. Az inzulinszint közvetlen mérhetővé válásával (a Solomon A. Berson és Rosalyn S. Yalow által bevezetett *radioimmunoassay* segítségével) nyilvánvalóvá vált, hogy a cukorbeteg egy részének vérében nem mutatható ki inzulin, többségük szérumában azonban még az egészségesekhez képest is magasabb az inzulinkoncentráció. A szigetsejt elleni autoantitesteket 1974-ben sikerült kimutatni inzulinfüggetlen cukorbetegségben és más, már ismert autoimmun eredetű belső elválasztású mirigy elégtelenségben (például Addison-kór) szenvedő személyekben. Újra felfedezték az inzulinitist, a hasnyálmirigyszigetek gyulladást, limfociták infiltrációját: ez már korábban ismert volt, és olyan gyermekekben írták le, akik az inzulinfüggetlen cukorbetegségük kialakulását követően röviddel meghaltak. A gyermekkori cukorbetegség sokéves fennállása

után meghaltak szigeteiben viszont az inzulintermelő sejtek teljes hiányát állapították meg. Kiderült, hogy a szigetsejt elleni autoantitest-pozitív cukorbetegség olyan HLA antigéneket hordoznak (HLA B8 és B15), amelyek más, ismert autoimmun eredetű betegségekhez társulnak. Tehát összeállt a kép: az arra genetikailag fogékony egyénben, valamilyen trigger tényező hatására olyan autoimmun reakció indul el, amely a szigetsejt izolt pusztulását és az inzulintermelés megszűnését okozza (Gale, 2001). Ezzel elentétben a cukorbetegség nagyobb részében ilyen reakció nincs, és az inzulintermelés sem szűnik meg, sőt fokozott. Tehát a vércukorszint-emelkedés hátterében legalább két teljesen eltérő etiológia és patogenezis húzódik meg, azaz a diabétesz szindróma heterogén. Az autoimmun eredetű cukorbetegséget 1-es, az érettebb korban kialakuló, általában kövérséggel, az inzulinszintkiegészítő megmaradásával járó, nem inzulinfüggetlen cukorbetegséget 2-es típusúnak nevezték el.

Érthetővé vált, hogy miért volt a cukorbetegség a genetikusok rémálma: hiszen teljesen különböző betegségek öröklődés-menetét vizsgálták. Hogy miért maradt a rémálmuk? Az a későbbiekben derül ki.

Hazai vizsgálatok az 1980-as évek elejétől azzal járultak hozzá az 1-es típusú cukorbeteg autoimmun eredetének igazolásához, hogy kimutatták egy szisztémás autoimmun betegséggel, nevezetesen a sokizületi gyulladással, a reumatoid arthritisszel való társulását, és azt, hogy ennek a gyakori együttes előfordulásnak és családi halmozódásnak a hátterében a közös HLA sajátosságok (HLA B8/DR3 és HLA B15/DR4) állnak (Pánczél, 1985).

Az autoimmun eredetű cukorbetegség klinikai spektruma

A reumatoid arthritises és 1-es típusú diabeteses tagokkal is rendelkező családok vizsgálata hívta fel arra a figyelmet, hogy olyan genetikailag 1-es típusú cukorbetegre fogékony

és szigetsejt elleni autoantitest pozitív egyének is vannak, akik még nem cukorbetegek, illetve akiknek a cukorbetegsége nem felel meg a viszonylag heveny kezdetű, típusos tünetekkel (polyuria, polydipsia, fogyás, majd gyorsan kialakuló hiperglikémiás kóma) járó 1-es típusú diabetes klinikai képeinek (Pánczél, 1988). Utóbbi betegeket főleg az idősebbek között találták, és addig 2-es típusú cukorbetegnek gondolták őket. Tehát igazolódott, hogy a cukorbetegség nemcsak genetikailag heterogén (1-es és 2-es típusú cukorbetegség), hanem klinikailag is: azaz a főleg felnőttkorban lassú, autoimmun eredetű bétasejt-pusztulás klinikailag különböző tünetegyüttes formájában megnyilvánuló szénhidrátanyagcsere-zavart okoz. Ezt nevezhetjük az 1-es típusú diabetes klinikai spektrumának. Az utóbbi évek eredménye, hogy a korábban külön betegségformaként említett látens felnőttkori autoimmun diabéteszt (LADA – latent autoimmun diabetes in adults) be lehetett illeszteni az 1-es típusú diabétesz klinikai spektrumába mint lassan kialakuló 1-es típusú betegséget (Pánczél, 2001). Viszonylag sok LADA beteg van (a felnőttkorban manifesztálódó cukorbetegség esetek mintegy 10 %-a). Ez a tény nehezíti a genetikai vizsgálatokat, hiszen ezek az esetek bekerülhetnek a 2-es típusú diabétesz öröklődését elemző tanulmányokba, illetve hiányozhatnak az 1-es típust tanulmányozókból.

Ez egy következő ok, ami miatt a cukorbetegség továbbra is a genetikusok rémálma, hisz megint csak beleütközünk a nem eléggé homogén betegcsoportok problémájába: a tudományosan feldolgozott betegcsoportok tagjainak mindegyikében kellene HLA tipizálást, szigetsejt elleni autoantitestvizsgálatot és legalább éhgyomri szérum inzulinszintmérést végezni, kétes esetben az inzulinszint alakulását terhelés során is elemezni, hiszen klinikailag nem mindig állapítható meg a diabétesz típusa.

A cukorbetegség tipizálási nehézsége mellett a genetikai tanulmányokat nehezíti az egyes populációk egyre fokozódó heterogenitása, amely jelenleg a legnagyobb problémát Észak-Amerikában jelenti: afrikai, spanyol, egyéb európai, ázsiai eredetű amerikaiak és keveredésük.

A genetikai vizsgálat módszerei

A cukorbetegség genetikai vizsgálatát végezhetjük úgy, hogy az immunregulációban ismerten szereplő gének, illetve az inzulin-szekréción és inzulinhatás szabályozásában tudottan szerepet játszó, főleg enzimmolekulák géneinek polimorfizmusait célozzan keressük.

A genetikai analízist oly módon is indíthatjuk, hogy a teljes genom polimorfizmusait vaktában hasonlítjuk össze a nem diabéteszes és a diabétesz különböző típusaiban szenvedő egyedek csoportjaiban. Ilyen analízisre a mikroszatelliták (16-60 bázispárból álló, ismétlődő DNS-szakaszok) és az egy nukleotidból álló polimorfizmusok (SNP – single nucleotide polymorphism) alkalmasak.

A különböző populációk heterogenitásának zavaró hatását a családi alapú kontrolllok (azonos családból származik a beteg is és a kontroll is) kűszöbölhetjük ki.

Végezhetünk kapcsoltsági (linkage) analízist és társulás (association) elemzést.

A kapcsoltsági vizsgálatban azt nézzük, hogy van-e bizonyíték a betegségre hajlamosító elméleti kromoszómális hely (lokusz) és a jelölőhely (marker lokusz) alléljeinek együttes (kapcsolt) átmenetére (átöröklődésére) a cukorbetegség adott típusával érintett többtagú családokban. Olyan családok vizsgálata szükséges, amelyekben legalább két beteg gyermek ismert. Véletlenszerű öröklődés esetén a testvérek genotípusa egy adott gén négy (két apai és két anyai) allélja tekintetében 25 %-ban mindkét változat azonos, 50 %-ban az egyik allél közös, 25

%-ban mindkét allél más. Ha a betegséggel sújtott testvérek a betegséggel összefüggésbe hozott marker alléleket ennél nagyobb arányban közösen hordozzák, arra utal, hogy a marker allél és a betegséget okozó lokusz között kapcsolat lehet. Az adott allél protektív, ha beteg testvérekben a véletlenszerűen vártnál ritkábban fordulnak elő.

A társuláselemzés során azt vizsgáljuk, hogy egy adott marker lokusz a betegcsoportban gyakrabban vagy ritkábban fordul-e elő, mint az adott betegségre negatív, nem rokon népességben. Ebben az esetben az asszociáció erőssége a relatív rizikóval (RR) fejezhető ki: ha a $RR > 1$, akkor hajlamosító, ha a $RR < 1$, védő allélról beszélünk. A társuláselemzést különösen zavarja, ha az adott populáció genetikailag heterogén. Pozitív esetben feltételezhetjük, hogy a marker lokusz és a betegséget okozó lokusz egymással kapcsoltsági kiegyensúlyozatlanságban (linkage disequilibrium) van, és egymáshoz közel helyezkedik el a kromoszómán.

Az 1-es típusú cukorbetegség genetikája

Az 1-es típusú cukorbetegség előfordulása 10 %-ban familiáris, 90 %-ban sporadikus. Az epidemiológiai adatok az örökletesség

mellett szólnak. Az 1-es típusú diabétesz a leggyakoribb az ilyen betegségben már szenvedő egyén egyptestvéjű ikertestvéreben, és a betegség kialakulásának kockázata az alábbi sorrendben csökken: kétptestvéjű ikertestvér, nem ikertestvér. Utóbbiak esetén a kockázatsökkenés sorrendje: HLA identikus, HLA haploidentikus, HLA nem identikus testvér. A cukorbeteg apák gyermekei esetében nagyobb a kórkép kialakulásának esélye, mintha az anya lenne cukorbeteg. A kockázat itt is függ az átörökített HLA típustól. Az adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Hajlamosító gének.

Az 1-es típusú cukorbetegség a jelenlegi állás szerint huszonöt génrégióval áll összefüggésben (Field, 2002). A feltételezett fogékonyági lokuszokat IDDM 1–18 elnevezéssel és számozással illetik. Az IDDM rövidítés az inzulin dependens diabetes mellitust jelenti, az 1-es típusú diabétesz korábbi elnevezését. A számozott és hét elnevezés nélküli fogékonyági hely közül azokat ismertetjük röviden, amelyekhez valamilyen tanulság fűzhető.

Az 1-es típusú cukorbetegség fő genetikai meghatározója a HLA-rendszer, amely az

Vizsgált csoport	Az 1-es típusú diabetes előfordulása (%)
átlagnépességben 30 éves korra	0,1–0,4
cukorbeteg egyén testvéreben 30 éves korra	6
cukorbeteg egyén gyermekében	3–6
– ha az apa cukorbeteg, 20 éves korra	6–9
– ha az anya cukorbeteg, 20 éves korra	1–4
egypetvéjű ikertestvér diabétese esetén, 30 éves korra	34
egypetvéjű ikertestvérben, 12 évvel a proband diagnózisa után	43
egypetvéjű ikertestvérben, 40 évvel a proband diagnózisa után	50
kétpetvéjű ikertestvérben	10–12
HLA identikus testvérben	15
HLA haploidentikus testvérben	9
HLA nem identikus testvérben	1–2

1. táblázat • Az 1-es típusú diabetes mellitus várható megjelenése a populációban és a diabéteszes egyén (proband) családjában.

örökletes fogékonyság 50-70 %-áért felelős. A többi ma ismert lokusz a fogékonyság kialakításában egyenként néhány százalékos szerepet játszik.

IDDM 1

A 6. kromoszóma rövid karján, a MHC (fő hisztokompatibilitási komplex) régióin belül helyezkedik el. Markerei a HLA DRB1, DQB1 és DQA1 bizonyos változatai.

Az 1970-es évek közepén fedezték fel, hogy a HLA rendszer 1. osztályába tartozó B lokusz egyes alléljai (B8 és B15) az 1-es típusú cukorbetegséggel társulnak. Később kiderült, hogy a II. osztályú HLA lokuszok, nevezetesen DR3/DQ2 és DR4/DQ8 még erősebben társulnak az autoimmun eredetű cukorbetegséghez. Annak a személynek a legnagyobb – az átlagnépességhez képest 24-szeres – a kockázata, aki DR3/DQ2 és DR4/DQ8 heterozigóta.

Az asszociációs vizsgálatok során nemcsak diabétesz iránt fogékonyságot jelentő HLA típusokat, hanem rezisztenciát jelentőket is találtak: a legerősebben és valószínűleg dominánsan a HLA DR2/DQ6 haplotípus véd a 1-es típusú diabétesztől. Az említettek a magyar populációra is érvényesek (Hermann, 2003/a).

Bár a legerősebb örökletes összefüggés a HLA rendszer és az 1-es típusú cukorbetegség között áll fenn, az eltelt három évtized alatt sem sikerült tisztázni, hogy a régióin belül melyik gén az igazi fogékonysági, illetve rezisztencialokusz, és az hogyan fejti ki a hatását (Gale, 2001; Field, 2002). *Tehát a régió megtalálása még nem jelenti a gén és a patomechanizmus felfedezését.*

Figyelemre méltó eredménnyről számolt be magyar szerző (Hermann, 2003/b): finn populációban az 1939-1965 között diagnosztizált 1-es típusú cukorbetegségben szenvedőkben a fogékonyságot jelentő HLA-típusok gyakrabban, a rezisztenciát jelentők ritkábban fordultak elő, mint az 1990-2001

között kórismézett csoportban. Tehát mérséklődött a genetikai és felértékelődött a környezeti tényező szerepe. Lehetséges, hogy a cukorbetegséget indukáló vírusok (rubeola, mumpsz) eradikálásával és az enterovírus-infekciók számának csökkenésével mérséklődött azoknak a genetikai tényezőknek a szerepe is, amelyek e vírusfertőzésekre diabétogén válaszra hajlamosították az egyén immunrendszerét. Más környezeti tényezők szerepe viszont előtérbe kerülhetett: új táplálék-alkotórészek, étkezési szokások.

A HLA-n belül olyan sajátosságot is találtak (Vatay, 2002), amely nem a betegségre való hajlamot, hanem a kórlefolyást befolyásolta: lassú kialakulású 1-es típusú cukorbetegségben (LADA) olyan TNF-alfa promoter gén változat, gyors progressziójú 1-es típusú betegséghez képest nagyobb gyakoriságú előfordulását találták, amely valószínűleg ennek a gyulladáspan szerepet játszó anyagnak a csökkent termelését okozza. A HLA DR és DQ típusokat illetően a két csoport között nem volt különbség. Tehát *az 1-es típusú cukorbetegség kórlefolyását minor genetikai determinánsok befolyásolhatják.*

IDDM 2

A 11. kromoszómán, az inzulingén közelében helyezkedik el. Markere az INS-VNTR (inzulin variable number of tandem repeat, azaz a bázispárok kettős ismétlődésének számát meghatározó) régió.

Úgy találtak rá, hogy feltételezték az inzulingén és a cukorbetegség összefüggését: tehát a klasszikus gén-jelöltkutatóval.

Csak társuláselemzéssel (asszociációs vizsgálat) lehetett kimutatni, a kapcsoltság (linkage) analízissel nem. Ez arra utal, hogy *a társuláselemzés érzékenyebb a jelenlegi kapcsoltság vizsgálatoknál*, főleg a betegségre való hajlamot csak enyhén befolyásoló, a nem beteg népességben is gyakran homozigóta formában jelen levő gének esetében.

Az INS-VNTR rövid allélje hajlamosít, a hosszú változat véd a betegségre/betegségtől.

A német BABYDIAB tanulmányban részt vevő 488, 1-es típusú cukorbeteg szülőt és 1122 gyermeküket, továbbá 846 nem cukorbeteg kontrollt vizsgáltak. A gyermekeket születésüktől fogva követték. A gyermekek közül azok hordozták a legnagyobb kockázatot a cukorbetegség manifesztálódására, akikben a HLA DR3-DR4/DQ8 vagy DR4/DQ8-DR4/DQ8 haplotípus mellett az INS-VNTR rövid allélje homozigóta formában volt jelen. Tehát a diabéteszre HLA típus alapján fogékonyak csoportjából az INS-VNTR megfelelő alléljának hordozása kijelöl egy még hajlamosabb csoportot. Ezt a tényt már biztosan figyelembe kell venni az 1TDM predikcióját/prevenicióját célzó vizsgálatok esetén.

A gén funkciója, a patomechanizmusban való szerepe teljesen ismeretlen.

IDDM 4

„Vaktában”, mikroszatelitával történt kapcsoltsági genom *scan* során fedezték fel. A 11-es kromoszóma q13 területére lokalizált. Ha egy régióval való kapcsoltság igazolható, akkor a következő lépés, hogy ezt a régiót markerekkel kitérítik, hogy megtalálhassák a diabéteszrel valóban kapcsolódókat, amelyeket pozicionális jelölteknek neveznek. Az IDDM 4 régiója azonban nagyon széles (15 cM), és ez nagyon megnehezíti a valódi fogékonyági gén megtalálását. Felvetődött tehát a kérdés, hogy *egyáltalán kivitelezhető-e a pozicionális jelölt marker térképezés?*

Az IDDM4 esetében a génjelölt helyét a fibroblast növekedési faktor közelében feltételezik.

IDDM 8

Mikroszatelita-szűréssel találták meg a régiót, a pozicionális jelölt gén az egyik lipoprotein fehérjerészének meghatározója, az apo (a) gén. Vegyes betegség tartamú 1TDM csoportban nem találtak összefüggést a gén és

a diabétesz között. Rövid betegség tartamú 1 TDM csoportot használva viszont asszociációt igazoltak. Mivel a génváltozatok és az Lp (a) koncentráció között összefüggés van, és a magas Lp (a) koncentráció a szív-érrendszeri betegségek nagyobb kockázatával jár, ha idősebb 1-es típusú cukorbeteg csoportban vizsgálódunk, nem találjuk meg a társulást, hiszen az utóbbi betegek korábban meghalhatnak. Tehát a *túlélési effektus* gátolhatja a gén megtalálását.

IDDM 12

A 2-es kromoszóma q33 régiójában találták. Itt helyezkedik el a CTLA4 (citotoxikus T-lymphocytákkal asszociált 4) lokusz. Valószínű, hogy a CTLA4 lokusz azonos az IDDM 18-cal. Ha ez bizonyossá válik, ez lesz az első diabétesz gén lokusz, amelyet pozicionális jelölt gén térképezéssel találtak meg, tehát ez a módszer nem kivihetetlen.

Sajnos az IDDM 12 populációs heterogenitása nagy: az egyik népességben (olasz, spanyol) talált kapcsolat más népességben (Szardínia szigete) nem volt igazolható.

A genetikai vizsgálatok klinikai jelentősége 1-es típusú diabéteszben

Mára a genetikai vizsgálatok közelebb kerültek a betegágyhoz. A HLA tipizálás (IDDM 1) segíti gyermek- és főleg a felnőttkorban manifesztálódó cukorbetegség-típus meghatározását: nem minden gyermekkori diabétesz mellitus tartozik az 1-es típusba, és még inkább, nem minden felnőttkori cukorbeteg 2-es típusú.

Az 1-es típusú cukorbetegség majdani megelőzéséhez feltétlenül szükséges a betegség előrejelzése: a predikciónak jelenleg is része a HLA típus (IDDM1) meghatározása és az INS-VNTR (IDDM2) vizsgálata.

A 2-es típusú diabetes mellitus genetikája

A diabéteszről szóló adatokat még ijesztőbbé teszi, hogy azok csak a klinikailag felismert

cukorbetegségről szólnak, miközben a cukorbetegség jelentős részét, egyes felmérések szerint mintegy 50 %-át nem diagnosztizálják (Zimmet, 2003). A 2DM betegség lassú progressziója miatt az első tünetek és a diagnózis felállításáig között tíz év is eltelhet, és akkor már csaknem minden esetben a betegség szövődményei is jelen vannak. A cukorbetegség rövidebb élettartamáért pedig a szövődmények a felelősek, a cukorbetegség 75-80%-a a kardiovaszkuláris szövődmények miatt hal meg, a vak, amputált lábú vagy művesekezelésre szoruló betegek döntő többsége a cukorbetegség közül kerül ki.

A legijesztőbb jelenség, hogy míg korábban serdülőkorban és fiatal felnőttkorban gyakorlatilag nem fordult elő a 2-es típusú cukorbetegség, addig ma az ilyen betegek száma folyamatosan emelkedik. Ebben a korosztályban ugyanis ijesztő mértékben szaporodik a cukorbetegség előállapotát jelentő elhízás, valamint a szív-érrendszeri halálozás növekedéséhez vezető metabolikus szindróma. Míg 1995-ben például az USA-ban az összes gyermekkori cukorbeteg 95%-a az 1-es típusba tartozott, ma már 8-45% a 2-es típusba tartozik (ADA, 2000). Ez az emelkedés nem az 1-es típus rovására történik, azoknak a száma alig emelkedik, a 2-es típusú betegek száma emelkedik ijesztően. Ismerte a betegség természetét és lefolyását, ez azt jelenti, hogy ezek a betegek életük húszas, harmincas, azaz legproduktívabb éveikben érnek el a szív-érrendszeri szövődményekhez.

A cukorbetegséggel foglalkozó kutatók már azonosították a diabétesz számos rizikótényezőjét mint a családi anamnézist, bizonyos génelteréseket, a születés előtti és utáni környezeti tényezőket, az alacsony születési súlyt, a felesleges mennyiségű élelem fogyasztását, fizikai inaktivitást, az elhízást, a terhesség alatti diabéteszt és az öregedést.

A 2DM hátterében nem a β -sejtek pusztulása áll. A „perifériás” szövetekben, dön-

tően a máj-, az izom- és a zsírszövetben csökken az inzulin hatása (inzulinrezisztencia), és mindehhez társul a hasnyálmirigy Langerhans-szigetekben a β -sejtek inzulinszekréciós zavara. Mindkét eltérés megelőzi a 2DM kialakulását, mindkettő öröklött, hiszen a betegek első fokú hozzátartozóiban már kimutatható. Mindkét eltérés mechanizmusában számos gén és géntermék vesz részt (kandidáns gének), melyek potenciális hajlammá tekinthetők. A kialakuló diabéteszes anyagcsere-zavar és hiperglikémia pedig tovább rontják az inzulin-jelátvitelt és a génátírást.

A világ népességalakulásának ismeretében nyilvánvaló, hogy 2DM világméretű szaporodása nem magyarázható egyedül genetikai okokkal, a „diabetogén életforma”, a „cocacolanizáció”, a mozgáshiány, a diéta váltás és a feleslegben fogyasztott energia okozta elhízással terjed együtt a kórkép. Elsősorban azokat a természeti népeket sújtja, akik genetikailag nincsenek felkészülve a környezet ilyen irányú, gyors változására.

*Mi bizonyítja,
hogyan a 2-es típusú cukorbetegségben
az öröklődés szerepet játszik?*

A 2DM örökletessége a klinikai orvoslás mindennapos tapasztalata, melyet számos tényező igazol. A 2DM a családon belül halmozódik, együttes előfordulása az egyipetéjű ikrekben megközelíti a 100 %-ot. Ez a konkordanciaszint csaknem a duplája annak, amit a kétipetéjű ikrekben vagy testvérekben észlelünk. A betegség kialakulásának rizikója ingadozik a fehér és az ázsiai populáció 5-8 %-os és a déltengeri bennszülöttek vagy az amerikai Pima indiánok körében észlelt 50 % feletti rizikó között.

Egy gyakori, genetikusan meghatározott betegség esetében a rizikó meghatározásakor azt vizsgálják, hogy milyen esélye van egy érintett (diabéteszes beteg) személy egészséges családtagjának arra, hogy beteg

(diabéteszes) legyen. Egy egészséges egyénnek, akinek testvére 2-es típusú cukorbeteg 3,5-4-szer nagyobb (λ_s) az esélye a 2DM-re, mint az átlagpopulációnak. Ez az érték, mely egyes adatok szerint csak 2,5 közepesnek vagy inkább alacsonynak mondható, ha például az egyetétű ikrek esetében lényegesen alacsonyabb konkordanciájú 1DM 15-ös λ_s értékével hasonlítjuk össze.

Így annak ellenére, hogy meggyőző adatok bizonyítják a 2DM erős genetikai hátterét, a populációban észlelhető magas előfordulás arra utal, hogy a hajlamgéneket inkább a mindennapos, alacsony penetranciájú gének között kell keresni, és az amerikai Neil Risch szerint a 2DM-re leginkább illő és a kutatók által leginkább elfogadott modell a „néhány gén, közepes hatással, mely poligénes háttérrel hat” (Risch, 2000).

A környezet és az életmód rizikót befolyásoló hatása sem elhanyagolható. Számos tanulmány számolt be arról, hogy a diéta összetevői és a rendszeres fizikai aktivitás milyen komolyan befolyásolják a diabétesz kialakulását az azonos genetikai háttérrel rendelkező, de más-más körülmények közé került egyének körében. A második világháborút követő évtizedekben például a japán bevándorlók között az USA-ban ugyanolyan magas lett a 2DM előfordulása, mint az amerikaiak között, holott Japánban a 2DM akkor ritka betegségnek számított.

A biotechnológia robbanásszerű fejlődése, az utóbbi években kifejlesztett „gén chip” eljárás, a nagy denzitású oligonucleotid *array*-k alkalmazása rendkívüli módon felgyorsította mind a DNS-vizsgálatokat, a diabétesz hajlamért felelős gének keresését, mind az RNS-vizsgálatokat a, kialakult anyagcserezavar miatt eltérően expresszált gének feltárását.

A világ kutatóinak optimizmusa, hogy a diabétesz genetikai hátterét feltárja az elmúlt közel húsz év alatt, túlzottnak bizonyult. Az óriási erőfeszítés ellenére a diabéteszhajlamért felelős gének kutatása még nem hozott

sok eredményt, azt tudjuk, hogy 2-es típusú diabétesz heterogén, multigenikus betegség, azaz számos gén együtthatásának a következménye, és számos, ma még kevésbé jellemzett altípusa létezik.

Az elmúlt két évtizedben megismertünk számos, a Mendel-szabályok szerint öröklődő diabéteszt, mely monogenikus eredetű, azaz a fenotípus, egy gén mutációjának a következménye. Ezek a formák az összes 2DM mintegy 5%-t jelentik (jelentős különbséggel a különböző populációkban). A betegek sokáig kezelhetők inzulin nélkül, a kórkép autoszomális domináns módon öröklődik, és fiatal korban manifesztálódik, így a klinikai jegyek alapján egy csoportba a MODY-ba (maturity onset diabetes of the young) sorolták ezeket a betegeket. A génkutatás eredményeként ma már legalább hét genotípus ismert.

MODY-1

A 20. kromoszómán található HNF4 α (Hepatic Nuclear Factor 4 α) mutációja okozza a kórformára jellemző β -sejt diszfunkciót. A HNF4 α gén a HNF1 α gén expresszióját szabályozza. A HNF4 α függő gének számos transzkripciós faktor és a lipid- és szénhidrátanyagcserében szereplő enzim átírását szabályozzák. A betegek fenotípusa nagyon hasonlít a MODY3 kórformához, de később manifesztálódik és alacsonyabb a génhiba penetrációja, a mutáns gént hordozók 10-20%-ának normális a vércukra. A betegség lassan progrediál, de súlyos mikrovaskuláris szövődeményekkel jár. A kórkép érdekessége, hogy a mutáns HNF4 α miatti csökkent transzaktivációt exogén agonista zsírsavakkal, HNF4 α liganddal javítani lehet, ami új típusú beavatkozást jelenthet majd a MODY1 kezelésében.

MODY-2

A glukokináz a β -sejtek glukózérzékelője, biztosítja a glukózarányos inzulinelválasztást. A glukokináz gén több mint hatvan mutációja ismert ma már, melyek következtében a

β -sejtek cukorérzékelése és inzulinelválasztása kóros. Az érintett személyek fenotípusa hasonló, kivételt képez egy hiperinzulinemiával járó mutáció. Jellemző a glukokináz gén mutációkra, hogy például a cukorterhelés során alig emelkedik meg a vércukor (2 óra értéknövekedés: < 3.0 mmol/l), így a betegek nem felelnek meg a diabétesz klasszikus kritériumainak. A betegség enyhe, gyógyszeres kezelést ritkán igényelnek, és csak néha alakul ki szövődmény. Franciaországban a MODY-s betegek több mint 50 %-a, Angliában 24 %-a, míg Japánban < 1 %-a tartozik ebbe a csoportba.

MODY-3

A MODY leggyakoribb oka a HNF-1 α (TCF1) gén mutációja, ide tartozik Angliában az esetek 70 %-a és a 2DM 1-2 %-a is! A 12. kromoszómán lévő génnek már hetven mutációja ismert, a családok egyötödében a 291-es pozícióban lévő C inzerció található. A mutációt hordozók euglikemiásnak születnek, lassan alakul ki a β -sejt károsodás, mely a pubertás idején manifesztálódik. A mutáció penetrációja magas, az élet során meghaladja a 95 %-ot. A betegek jelentős részét indokolatlanul 1-es típusú cukorbetegként inzulinnal kezelik, pedig sokkal érzékenyebbek a szulfanilurea-hatásra, mint a 2DM betegek. A glukóztolerancia az élet során fokozatosan romlik, mikro- és makrovaszkuláris szövődmények alakulnak ki.

MODY-4

A transzkripció faktor IPF-1 (Insulin Promoter Factor-1) kritikus szerepet játszik a pankréász fejlődésében és a β -sejtben a génátírás szabályozásában. A IPF-1 mutációt hordozó homozigótákban nem fejlődik ki a pankréász, a heterozigóták Európában a MODY betegcsoport kb. 1 %-át alkotják.

MODY-5

A HNF1 β gén mutációja autoszomálikán, domináns módon öröklődő diabéteszrel és

vesecisztákkal jár. A diabétesz ritkán alakul ki a felnőttkor előtt, a ciszták miatt a gyermeket kezelő nefrológusok szokták felfedezni. A felnőtt korú, mutációt hordozók fele már veseelégtelenség miatt áll kezelés alatt.

MODY-6

A NUROD1/BETA2 gén hiányakor (knockout állat) a pankréász szigetek fejlődése, és az inzulin gén expressziója kóros. NEUROD1 génnek két mutációját ismerjük, heterozigóta esetekben mindkettő 2DM kialakulásához vezet. A rendkívül ritka kórkép klinikai jellemzőit még nem ismerjük.

MODYX

A háttérben álló gén vagy gének nem ismertek, ez a felelős az angol és francia MODY betegek egyötödéért és a japán betegek > 70 %-áért. Miután a fenotípus variációkat mutat a betegcsoporton belül, több gén hatását feltételezik.

A diabétesz genetikájával foglalkozóknak amellet, hogy genetikai alapon értelmezniük kell a cukorbetegség számos fenotípusát, meg kell találniuk a diabéteszt kellő időben előre jelző genetikai markereket, mert eredményes prevenció csak akkor képzelhető el, ha a veszélyeztetett populációt időben fel tudjuk ismerni.

A diabétesz (és minden genetikailag meghatározott betegség) genetikai háttere (még a monogénes formáké is) jelentős populációspecifitást mutat. Azaz a diabéteszhajlam génjének/génjeinek feltárása a legtöbb népcsoport számára csak a munka kezdetét jelenti. Ekkor kell elvégezni a saját populáción a talált „hajlamgénnek” azonosítását. Ez a munka nem valósítható majd meg a saját cukorbeteg-populáció génkészlete, vizsgálatra alkalmas DNS-mintái nélkül. Az itt tárgyalt eredmények mind olyan országokban születtek, ahol évtizedek óta gyűjtik és karakterizálják a cukorbetegeket és családjaikat (az amerikai kutatók is sok esetben a

francia, angol, finn DNS-mintatárak anyagát használják: Botnia; FUSION vizsgálatok). Hazánkban Pécsen történik az 1-es típusú betegek mintáinak gyűjtése, míg a 2-es típusú cukorbetegnek dunántúli „Dr. Korányi András” DNS Mintatára Balatonfüreden gyűlik. A hazai diabéteszügy óriási eredménye lenne, ha ezek a mintatárak mielőbb kiegészülnének, hogy a hazai kutatók a megfelelő vizsgálati anyaghoz hozzáférhessenek, amikor az „idő” elérkezik.

A génkutatás másik nagy feladata a betegség megoldása, a génterápia. Miután az inzulingén első expresszállása sejtkultúrákban már az 1970-es években megtörtént, nagy volt a várakozás, hogy a hiányzó inzulintermelést genetikai módszerekkel helyre fogják állítani. A glukózérzékelés és inzulinválasztás finoman regulált, bonyolult folyamata azonban eddig még megoldha-

atlan feladatok elé állította a kutatókat. A betegség kezelésének javuló eszközei és eredményei igazából nem is indokolták a nagy erőfeszítéseket, a hagyományos jobb maradt az inzulingén transzferrel történt próbálkozásoknál.

Miközben a génterápiás kísérletek nem igen jutottak előbbre, új perspektívát nyitott a sziget neogenezis lehetősége. Kiderült, hogy például a májban endokrin sejteket lehet szigetspecifikus transzkripciós faktorokkal előállítani. Az eddigi sikeres kísérletek arra utalnak, hogy ez a módszer egyszer majd megoldhatja a cukorérzékelés és igény szerinti inzulinválasztás problémáját, amennyiben az új szigeteket is pusztító autoimmunitás kérdését meg tudják oldani.

Kulcsszavak: *diabétesz genetika, 1-es típusú diabétesz, 2-es típusú diabétesz*

IRODALOM

- ADA (2000): Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatrics*. **105**, 671–680.
- Field, L. L. (2002): Genetic Linkage and Association Studies of Type 1 Diabetes: Challenges and Rewards. *Diabetologia*. **45**, 21–35.
- Gale, Edwin A. M. (2001): The Discovery of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. **50**, 217–226.
- Hermann Róbert – Mijovic, C. – Soltész Gy. (2003/aA): A HLA DR és DQ gének szerepe az 1-es típusú diabetes iránti genetikai hajlam kialakításában, a magyar populációban. *Diabetologia Hungarica*. **12**, 165–175.
- Hermann Róbert – Krip, M. – Veijola, R. – Sieml, O. – Laine, A. P. – Akerblom, H. K. (2003/b): Temporal Changes in the Frequencies of HLA Genotypes in Patients with Type 1 Diabetes – Indication of an Increased Environmental Pressure. *Diabetologia*. **46**, 420–425.
- O’Rahilly, Steve – Barroso, I. – Wareham, N. J. (2005): Genetic Factors in Type 2 Diabetes: The End of the Beginning. *Science*. **307**, 370–373.
- Risch, Neil (2000): Searching for Genetic Determinants in the New Millennium. *Nature*. **405**, 847–86
- Pánczél Pál – Falus A. – Merétey K. – Romics L. – Gyódi É. – Vétes P. (1985): Az 1-es típusú diabetes mellitus és rheumatoid arthritis együttes családi halmozódása. *Orvosi Hetilap*. **126**, 1281–1286.
- Pánczél Pál – Halmos Tamás (1988): Az autoimmun eredetű 1. típusú diabetes mellitus klinikai spektruma. *Orvosi Hetilap*. **129**, 439–445.
- Pánczél Pál – Hosszúfalusi N. – Bomemisza B. – Horváth L. – Jánoskúti L. – Füst Gy. et al. (2001): A lassan kialakuló felnőttkori autoimmun diabetes (lada): az autoimmun eredetű 1-es típusú cukorbetegség klinikai spektrumának része. *Orvosi Hetilap*. **145**, 2571–2578.
- Vatay Ágnes – Rajczy K. – Pozsonyi É. – Hosszúfalusi N. – Prohászka Z. – Füst Gy. – Pánczél P. (2002): Differences in the Genetic Background of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) and Type 1 Diabetes Mellitus. *Immunology Letters*. **84**, 109–115.
- World Health Organisation (2000): *World Health Report 2000*. WHO, Geneva
- Zimmet, Paul (2003): Burden of Type 2 Diabetes: Are We Doing Enough? *Diabetes Metab.* **4**, Pt2: 6S9–18.