

# Genetikai faktorok a II. típusú diabetes mellitusban (T2DM)

Kovács Árpád Ferenc

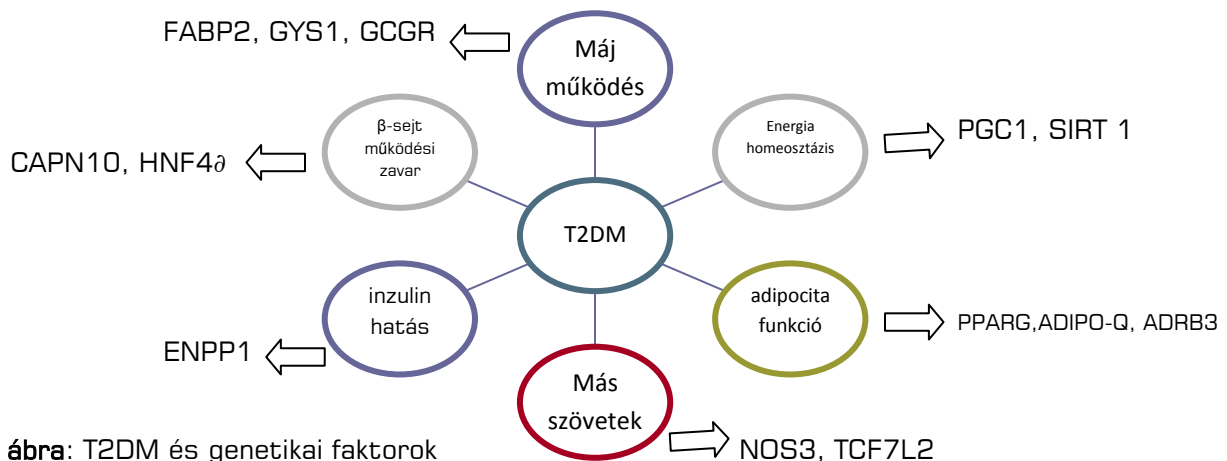
Klinikai megnyilvánulás szerint két típusú diabetesz formát különböztetünk meg. Az I. típusú DM (T1DM) incidenciája Angliában 0.4 %, a testvérek között 6 %,  $\lambda_s = 15$ , tehát ritkább, inkább fiatal korban jelentkezik, inzulindependens forma és magas incidenciát mutat a potenciálisan súlyos vese, retina és vaszkuláris szövödmények kialakulására. A T2DM a gyakoribb kórforma, felnőttkorban, időskorban jelentkezik, nem inzulindependens forma és prevalenciája elérheti a 10 %-ot is a népességben. Európában incidenciája 10% körüli, testvérek között 35%, illetve  $\lambda_s = 3,5$ . A kór kezelése a megfelelő szénhidrát-beviteles diéta mellett sikeres lehet, ám sok beteg esetében szükséges az orális antidiabetikumok (OAD) adása, illetve egyeseknek inzulinra is szükségük van. E prevalenciához hozzáadódik 1~2 % a DM monogénes formái végett.

Táblázat 1: DM típusok

	T1DM	T2DM	MODY	Újszülöttkori diabetesz
Prevalencia	<1%	<10%	<0.01%	<0.001%
Jelentkezés	gyerek/ kamaszkor	felnőtt/ időskor	kamasz/ fiatal felnőtt	6 hónap előtt
Öröklődés	poligénikus	poligénikus	monogénes	monogénes
Gének száma	számos,	számos	legalább 8 gén	legalább 14 gén
Ptf	autoimmun/ idiopáthiás	inzulin szekréció/ rezisztencia	$\beta$ -sejt diszfunkció	$\beta$ -sejt diszfunkció

Terhesség alatt a nők 1~3 %-ban kialakul a glukóz intolerancia, mely gesztációs diabeteszként ismert. Általában a terhesség után helyreáll az elváltozás, de a nők 50-75 %-ban az életük során később kialakul a T2DM. A diabetesz kialakulhat másodlagosan számos ritka genetikai Sy és nem genetikai rendellenesség kapcsán. (pl. Prader-Willi Sy, Bardet-Biedl Sy, Wolfram Sy, Friedreich ataxia. Következésképpen a DM etiológiája heterogén. A T2DM prevalenciája növekvőben van és 2025-re világszerte háromszáz millió egyén is érintett lehet. A T2DM-ben szenvedő páciensek kitétek úgy a makro, mint a mikroangiopáthiás diabeteszes szövödményekre.

A T2DM-ben szenvedő betegek számos különböző genetikai faktort örököltek, melyek bizonyos környezeti hatásokkal együtt a kór kialakulásához vezettek és az elsődleges okként szerepelnek.



1. ábra: T2DM és genetikai faktorok

**Táblázat 2:** Asszociált gén lókuszek a II típusú diabéteszben

	Lókusz név	Lókusz	MIM	OR per allél-rizikós másolat	Feltételezett biológiai működést takaró összefüggés	Felhasznált módszer a lókuszt felderítésére
1	PPARG	3p25	601487	1.23	adipocita differenciálódás és működés	jelölt gén asszociációs felmérés
2	KCNJ11	11p15.1	600937	1.15	$\beta$ -sejt $K^+$ ATP csatornaműködé s	jelölt gén asszociációs felmérés
3	WFS1	4p16.1	606201	1.11	ismeretlen	jelölt gén asszociációs felmérés
4	HNF1B	17cen-q21.3	189907	1.08	$\beta$ -sejt fejlődés és működés	jelölt gén asszociációs felmérés
5	HNF1A	12q24.2	142410	1.97	$\beta$ -sejt fejlődés és működés	jelölt humán modellből
6	TCF7L2	10q25.3	602228	1.37	incretin jelzés, $\beta$ -sejt működés	nagy szabású tanulmány egy linkage régióban
7	HHEX/IDE	10q23.33	604420	1.13	$\beta$ -sejt fejlődés és működés	GWA felmérés T2DM
8	SLC30A8	8q24.11	611145	1.12	$\beta$ -sejt működés ( $Zn^{2+}$ transzport)	GWA felmérés T2DM
9	FTO	16q12.2	610966	1.23	elsődleges hatás a BMI-re, zsírtömegre	GWA felmérés T2DM
10	CDKAL1	6p22.3	611259	1.16	$\beta$ -sejt működés	GWA felmérés T2DM
11	CDKNA/CDKN2 B	9p21	600160/600431	1.19	sejtciklus szabályozás a $\beta$ -sejtben	GWA felmérés T2DM
12	IRS1	2q36	147545	1.19	inzulin rezisztencia	GWA felmérés T2DM
13	IGF2BP2	3q27.2	608289	1.11	$\beta$ -sejt működés	GWA felmérés T2DM
14	NOTCH2	1p13-p11	600275	1.11	ismeretlen	GWA felmérés T2DM
15	JAZF1	7p15.2-p15.1	606246	1.10	$\beta$ -sejt működés	GWA felmérés T2DM
16	CDC123/CAMK 1D	10p13	-	1.09	ismeretlen	GWA felmérés T2DM
17	TSPAN8/LGRT	12q14.1-q21.1	600769	1.09	ismeretlen	GWA felmérés T2DM
18	THADA	2p21	611800	1.12	ismeretlen	GWA felmérés T2DM
19	ADAMTS9	3p14.1	605421	1.06	ismeretlen	GWA felmérés T2DM
20	KCNQ1	11p15.5	607542	1.29	$\beta$ -sejt működés, diabétesz rizikó asszociált a maternálisan örökölt alléllal	GWA felmérés T2DM, szülői eredet analízise

21	KLF14	7q32.3	609393	1.06	ismeretlen	GWA felmérés T2DM
22	11P15	11p15	-	1.11	ismeretlen	GWA felmérés T2DM, szülői eredet analízise
23	MTNR1B	11q21-q22	600804	1.09	$\beta$ -sejt működés, diabétesz rizikó asszociált a paternálisan örökölt alléllal	GWA felmérés FPG-ről
24	ADCY5	3q13.2-q21	600293	1.12	ismeretlen	GWA felmérés FPG-ről
25	GCK	7p15.3-p15.1	138079	1.07	glukóz érzékelés a $\beta$ -sejtben	GWA felmérés FPG-ről
26	GCKR	2p23	600842	1.06	ismeretlen	GWA felmérés FPG-ről
27	PROX1	1q41	601546	1.07	ismeretlen	GWA felmérés FPG-ről
28	DGKB	7p21.2	604070	1.06	ismeretlen	GWA felmérés FPG-ről

Ha áttekintjük a T1DM lókuszeit is nem találunk átfedést, bizonyítva, hogy a két betegségforma különböző etiológiájú. Ugyanakkor a T2DM-ben, ellentétben a T1DM-el, nincs major prediszponáló lókus. A legnagyobb odds ratio-val (OR) rendelkezik a TCF7L2 lókus. A prediszponáló lókusok kiemelnek számos célpontot a beavatkozásra, de sok munka vár még ezen adatok klinikai alkalmazásának felhasználására.

Bibliográfia: Emery Elements of Medical Genetics, 14th edition, 2011

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

H. Freeman, R.D. Cox – Type 2 diabetes: a cocktail of genetic discovery, 2006