

## Ανασκοπήσεις

### Διαβήτης και κληρονομικότητα

#### Περίληψη

Φ. Χαριστούλης

Οι δύο τύποι διαβήτου, I και II, γενετικά αποτελούν δύο διακριτές παθήσεις. Μελέτες αφενός μεν των μελών των οικογενειών διαβητικών αφετέρου δε των μονοσωγενών διδύμων που πάσχουν από διαβήτη, καθώς και του συστήματος των αντιγόνων των λευκών αιμοσφαιρίων, HLA, δείχνουν ότι η κληρονομικότητα του διαβήτου τύπου I είναι μικρή, και η γενετική προδιάθεση καθορίζεται από δύο γονίδια στο χρωμόσωμα 6, το ένα συνδεδεμένο με το HLA-D/DR<sub>3</sub> και το άλλο με το HLA-D/DR<sub>4</sub>. Τα προδιατεθειμένα άτομα αντιδρούν παθολογικά σε ορισμένους βλαπτικούς παράγοντες του περιβάλλοντος (ιώσεις, χημικά;) με αποτέλεσμα την αυτοάνοση αντίδραση, η οποία θα προκαλέσει την καταστροφή των β-κυττάρων. Αντίθετα ο τύπος II έχει ισχυρή γενετική βάση, χωρίς όμως να έχουν εντοπισθεί γενετικοί δείκτες. Ο ρόλος της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη της νόσου αμφισβητείται κατά τα τελευταία χρόνια και πιθανολογείται γενετική ετερογένεια, χωρίς όμως αυτό να έχει αποδειχθεί ακόμη. Γενετικοί παράγοντες ενοχοποιούνται για ορισμένες αγγειακές επιπλοκές, κυρίως της διαβητικής νεφροπαθείας.

Τα τελευταία χρόνια έγινε σαφές ότι ο σακχαρώδης διαβήτης δεν αποτελεί ενιαία πάθηση αλλά περισσότερες νοσολογικές οντότητες, οι οποίες έχουν διαφορετική αιτιολογία και παθογένεση. Είναι αυτονόητο επομένως ότι οι αντιλήψεις για τη κληρονομικότητα του διαβήτη δεν αφορούν μια νόσο αλλά περισσότερες. Τα τελευταία 15 χρόνια πληθώρα δεδομένων συγκλίνουν στη διαμόρφωση της άποψης ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελείται από δύο νοσολογικές οντότητες που καλούνται τύπος I και II. Η ταξινόμηση του σακχαρώδους διαβήτη σ' αυτούς τους δύο τύπους από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) το 1985<sup>1,2</sup>, δε στηρίζεται στην ηλικία του ασθενούς κατά την έναρξη της νόσου αλλά στην εξάρτησή του από την ινσουλίνη, διότι και οι δύο τύποι μπορούν να εμφανισθούν σε οποιαδήποτε ηλικία (Πίν. 1). Εκτός από τους δύο τύπους διαβήτου, υπάρχουν και άλλες μικρότερες κατηγορίες, όπως ο διαβήτης τύπου ωριμότητας των νέων, (Maturity Onset Diabetes of Young-MODY) ο οποίος είναι μη ινσουλινοεξαρτώμενος και παρατηρείται σε νέους, ηλικίας 25-30 ετών. Ο διαβήτης αυτός κληρονομείται κατά τον επικρατούντα σωματικό χαρακτήρα και περι-

Β' Προπαιδευτική  
Παθολογική Κλινική,  
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Πίνακας 1. Ταξινόμηση διαβήτη Ι-ΙΙ (WHO 1985)

	Τύπου I	Τύπου II
Ηλικία	Νεανικός διαβήτης (παιδιά, νέοι, ενήλικες)	Ωριμότητας (Μεσο-υπερήλικες νέοι)
Εξάρτηση από ινσουλίνη	Ναι (Όχι μετά εισβολή)	Όχι (Ναι ενίοτε σε νέους)

λαμβάνεται στον διαβήτη τύπου II. Ένας άλλος διάκριτος τύπος διαβήτη, που δεν εμπίπτει στους τύπους I και II, είναι ο διαβήτης που συνδέεται με την κακή διατροφή (Malnutrition Related Diabetes Mellitus, MRDM) και αποτελεί μια διάκριτη τρίτη κατηγορία διαβήτη.

Στην ανιασκόπηση αυτή θα παρουσιασθούν οι ισχυρότερες απόψεις για την κληρονομικότητα του διαβήτη τύπου I και II, οι οποίες καλύπτουν το σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων στην καθημερινή κλινική πράξη.

### A. Γενετική ετερογένεια του διαβήτη τύπου I και II

Η κατανόηση ότι οι δύο τύποι διαβήτη αποτελούν διαφορετικές οντότητες στηρίζεται σε μελέτες των οικογενειών των διαβητικών, των διαβητικών μονοωγενών διδύμων και του συστήματος μείζονος ιστοσυμβατότητας των αντιγόνων των λευκών αιμοσφαιρίων (Human Leucocyte Antigen, HLA).

**Οικογένειες διαβητικών.** Σε ποικιλία μελετών κατά τις οποίες εξετάστηκαν μέλη των οικογενειών διαβητικών ατόμων έγινε σαφές ότι οι δύο τύποι διαβήτη παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές. Οι συγγενείς των διαβητικών ασθενών τύπου I παρουσιάζουν μικρή μόνο αύξηση της συχνότητας εμφάνισης διαβήτη τύπου I, σε σχέση με τους συγγενείς των διαβητικών τύπου II και των μη διαβητικών ατόμων που έχουν περίπου την ίδια αναλογία. Σε μια εκτενή και αντιπροσωπευτική μελέτη<sup>3</sup>, οι συγγενείς των διαβητικών τύπου I παρουσιάζουν θεωρητικό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, έως την ηλικία των 80 ετών 5,5%, ενώ ο κίνδυνος ήταν 0,14% για τα αδέρφια των διαβητικών τύπου II, 0,75 για τα παιδιά και 0,0 για τους γονείς. Στα υγιή άτομα ο σχετικός κίνδυνος ήταν 0,34, 1,20 και 0,0 αντί-

στοιχία (Πίν. 2). Είναι φανερό ότι οι συγγενείς των διαβητικών τύπου I έχουν 4-5 φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν τη νόσο από ότι οι συγγενείς των υγιών και των διαβητικών τύπου II. Αντίθετα η εμφάνιση διαβήτη τύπου II είναι πολύ συχνότερη στους συγγενείς των διαβητικών τύπου II (20,8% στους γονείς, 37,9% στα αδέρφια και 32,2% στα τέκνα) απ' ότι στους συγγενείς των υγιών και διαβητικών τύπου I, όπου τα σχετικά ποσοστά κυμαίνονται από 7,0 έως 16% (Πίν. 3). Είναι σαφές ότι ο διαβήτης τύπου II παρουσιάζει ισχυρόν γενετικό παράγοντα, πιο έκδηλο απ' ότι ο διαβήτης τύπου I.

**Διαβητικοί Μονοωγενείς Δίδυμοι.** Μελέτες σε μονοωγενείς διδύμους δείχνουν το βαθμό κατά τον οποίο μια νόσος ή ένας σωματικός χαρακτήρας είναι ή δεν είναι αποτέλεσμα γενετικών παραγόντων. Πρέπει βέβαια να ληφθεί υπόψιν ότι δύο δίδυμοι μπορεί να εμφανίζουν την ίδια νόσο όχι μόνο διότι έχουν τον ίδιο γονότυπο αλλά διότι έχουν κοινό περιβάλλον κατά την παιδική ηλικία. Έτσι όταν οι δύο δίδυμοι εμφανίζουν μια αρρώστεια (συμπτωτικότητα) είναι ισχυρή ένδειξη, αλλά όχι απόδειξη, ότι υπάρχει γενετική αιτιολογία. Αντίθετα όταν υπάρχει ασυμπτωτικότητα (ο ένας δίδυμος νοσεί) συνάγεται ότι η νόσος δεν οφείλεται ολοκληρωτικά σε γενετικά αίτια.

Πίνακας 2. Σχετικός κίνδυνος ΣΔ-I έως την ηλικία 80 (%)

	(n)	Παππούδες	Γονείς	Αδέρφια	Τέκνα
Σ.Δ.-I	(88)	-	4,5	5,5	3,5
Σ.Δ.-II	(311)	-	0,0	0,14	0,75
Μη διαβη- τικοί	(192)	0,27	0,0	0,34	1,20

Πίνακας 3. Σχετικός κίνδυνος ΣΔ-II έως την ηλικία 80 (%)

	(n)	Παππούδες	Γονείς	Αδέρφια	Τέκνα
Σ.Δ.-I	(88)	-	14,7	15,6	-
Σ.Δ.-II	(311)	-	20,8	37,9	32,2
Μη διαβη- τικοί	(192)	10,8	9,2	7,0	15,4

Η πιο αξιόλογη μελέτη μονοωογενών διδύμων έγινε στη Βρετανία από τον Pyke και τους συνεργάτες του, στο νοσοκομείο King's College του Λονδίνου<sup>4</sup> (Πίν. 4). Μελετήθηκαν 200 ζεύγη μονοωογενών διδύμων, από τους οποίους ο ένας τουλάχιστον ήταν διαβητικός. Οι διαβητικοί τύπου I παρουσίαζαν ασυμπτωτικότητα σε μεγάλο ποσοστό (67 ζεύγη 46%) γεγονός που δείχνει ότι στον τύπο αυτόν η γενετική επίδραση δεν είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας. Αντίθετα στους διαβητικούς τύπου II υπήρχε συμπτωτικότητα σε 48 από τα 53 ζεύγη διδύμων, δηλαδή 91%. Σε ανάλογη μελέτη που έγινε πιο πρόσφατα σε νεοσυλλέκτους των ΗΠΑ<sup>5</sup>, βρέθηκε συμπτωτικότητα στους μονοωογενείς διδύμους (58% έναντι της αναμενόμενης τιμής 10%) και μόνο ένας από τους 15 αρχικά μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς μονοωογενείς παρέμεινε ελεύθερος νόσου μετά 15 χρόνια. Σε 65% των μη διαβητικών από τους μονοωογενείς διδύμους, με αδελφό με διαβήτη τύπου II, βρέθηκε αυξημένη γλυκόζη αίματος.

Πίνακας 4. Συμπτωτικότητα και μη σε 200 ζεύγη μονοωογενών διδύμων

Σ.Α.	n	Συμπτωτικότητα		Ασυμπτωτικότητα	
		n	%	n	%
Τύπος I	147	80	54	67	46
Τύπος II	53	48	91	5	9
	200	128	-	72	-

Σύστημα ΗΛΑ. Η τελική απόδειξη ότι οι δύο τύποι διαβήτη I και II είναι γενετικώς διαφορετικές παθήσεις προέκυψε από τη μελέτη των αντιγόνων ΗΛΑ, τα οποία βρέθηκε ότι συνδέονται με το διαβήτη τύπου I και όχι με το διαβήτη τύπου II.

## B. Γενετική του Διαβήτου τύπου I

Μελέτες των αντιγόνων ΗΛΑ. Τα γονίδια που ρυθμίζουν τα αντιγόνα των λευκών αιμοσφαιρίων, ΗΛΑ, βρίσκονται στο έκτο χρωμόσωμα και ο κύριος βιολογικός ρόλος είναι η διαμόρφωση της ανοσιακής απάντησης, θεωρούνται δε ότι συνδέονται με την εμφάνιση διαφόρων αυτοάνοσων παθήσεων<sup>6,7</sup>. Η παρατήρηση ότι ορισμέ-

νοι τύποι ΗΛΑ συνδέονται με την εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου I, πριν 10 περίπου χρόνια αποτέλεσε σταθμό στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου. Εκτεταμένες μελέτες που έγιναν κυρίως στην Αγγλία στη Δανία και στις ΗΠΑ, αλλά και σε άλλες χώρες<sup>8,9</sup>, έδειξαν ότι μερικά αντιγόνα παρατηρούνται πιο συχνά σε διαβητικούς τύπου I, τα ΗΛΑ Α<sub>1</sub>, Β<sub>8</sub>, και Β<sub>15</sub>, Β<sub>40</sub>, C<sub>3</sub> και ιδίως τα DR<sub>3</sub> και DR<sub>4</sub>. Αντίθετα ορισμένα απαντούν πιο σπάνια στους διαβητικούς τύπου II, όπως τα Β<sub>7</sub>, DR<sub>2</sub>. Οι φορείς των δύο τελευταίων γονιδιακών θέσεων φαίνεται ότι έχουν σχετικό κίνδυνο εμφάνισης μικρότερο από I, δείχνοντας ότι τα γονίδια αυτά ασκούν κάποιο προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου. Σε μια πολυεθνική μελέτη 745 ασθενών κάτω των 19 ετών, μόνο 15 (2%) ήταν φορείς των αντιγόνων DR<sub>2</sub>Β<sub>7</sub> και δεν συνοδεύονταν από DR<sub>3</sub> ή DR<sub>4</sub>.

Η εμφάνιση του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη ανέρχεται σε ποσοστό 90-98% σε άτομα φορείς των αντιγόνων DR<sub>3</sub> ή DR<sub>4</sub> ή DR<sub>3/4</sub>. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης της νόσου για φορείς DR<sub>3</sub> είναι 5, για DR<sub>3</sub>/DR<sub>4</sub> είναι 14, ενώ σε ομοζυγούς DR<sub>3/3</sub> ή DR<sub>4/4</sub> είναι 1. Άρα δύο γονίδια συνδεδεμένα με DR<sub>3</sub> και DR<sub>4</sub> δρουν ανεξάρτητα, είναι υπεύθυνα για τη νόσο και έχουν αθροιστική ενέργεια<sup>11,12</sup>. Υπενθυμίζεται ότι η συχνότητα αυτών των αντιγόνων στο γενικό πληθυσμό είναι 50-60%, ενώ του διαβήτη 0.1%, γεγονός που δείχνει ότι η ύπαρξη μόνο των αντιγόνων δεν αρκεί για την εμφάνιση της νόσου. Η σύνδεσή της με τα συγκεκριμένα αυτά γονίδια ΗΛΑ δείχνει ότι υπάρχει προδιάθεση για μια παθολογική ανοσολογική απάντηση σε ορισμένα αντιγόνα.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να μνημονευθούν μελέτες που αφορούν το γονίδιο της ινσουλίνης που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11<sup>13</sup>. Σύγκριση του μεγέθους του πολυμορφισμού του DNA της γονιδιακής θέσεως, η οποία βρίσκεται δίπλα στην 5' περιοχή του γονιδίου της ινσουλίνης, στο χρωμόσωμα 11, ανακάλυψε ότι 88% των γονιδιακών θέσεων στους Καυκασίους διαβητικούς τύπου I, υπάγονται στη μικρή κατηγορία, περίπου 570 ζεύγη βάσεων, ενώ 12% των γονιδιακών θέσεων ήταν μεγαλύτερης κατηγορίας, περίπου 2470 ζεύγη βάσεων. Αντίθετα μόνο 67% των γονιδιακών θέσεων στους μη διαβητικούς υγιείς Καυκασίους ευρίσκονταν στη μικρή κατηγορία και 33% στη μεγάλη. Ο πολυμορφισμός αυτός όμως δεν φαίνεται να κωδικοποιεί πρωτεΐνη ούτε να επηρεάζει την έκφραση του γονιδίου ινσουλί-

νης, αλλά ενδεχομένως παριστάνει ένα δείκτη για ένα συνδεδεμένο γονίδιο το οποίο επηρεάζει την προδιάθεση για διαβήτη τύπου I. Ως συμπέρασμα συνάγεται ότι οι γονιδιακές θέσεις DR<sub>3</sub> και DR<sub>4</sub> του χρωμοσώματος 6, περιλαμβανομένων και των υποειδικοτήτων DQ και DP, και ενδεχομένως και άλλες γονιδιακές θέσεις όπως αυτές που βρίσκονται κοντά στο γονίδιο της ινσουλίνης ή και ορισμένες άλλες άγνωστες ακόμη, δημιουργούν μια προδιάθεση στην ανάπτυξη της νόσου σε οποιαδήποτε χρονική φάση της ζωής του ανθρώπου<sup>14</sup>. Δεδομένου ότι οι συγγενείς των διαβητικών τύπου I προσβάλλονται σε μικρό βαθμό και οι μονοωογενείς δίδυμοι μόνο κατά 50% γίνονται διαβητικοί τύπου I, η γενετική προδιάθεση είναι μέτρια και απαιτούνται άλλοι μη γενετικοί παράγοντες, για την εμφάνιση της νόσου. Μπορεί κανείς να πει συμπερασματικά ότι στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου I κληρονομείται η προδιάθεση για τη νόσο και όχι η ίδια η νόσος. Άρα τα γονίδια αυτά συνδέονται με τη νόσο αλλά δεν είναι τα ειδικά «διαβητικά γονίδια». Η νόσος έχει αυτοάνοσο χαρακτήρα και υπάρχει μια παθολογική ανοσολογική απάντηση η οποία προκαλεί την καταστροφή των β-κυττάρων και την εμφάνιση του διαβήτη τύπου I. Η βασική ιστοπαθολογική αλλοίωση είναι η νησιδίτις, η οποία συνίσταται σε λεμφοκυτταρική διήθηση των νησιδίων του παγκρέατος<sup>15</sup>. Μείζων εκλυτικός αιτιολογικός παράγων που ενοχοποιήθηκε στην εμφάνιση της νόσου είναι ορισμένες ιώσεις τύπου Coxsackie, ως και ο ιός της παρωτίτιδας<sup>9,16</sup>. Ο ρόλος των ιώσεων στηρίχθηκε κυρίως σε δύο τύπους παρατηρήσεων. Αφενός μεν στην περιγραφή μεμονωμένων περιπτώσεων ασθενών, αφετέρου δε στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη σε παιδιά που η μητέρα τους νόσησε από ερυθρά κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Η βιβλιογραφία αναφέρει επίσης σημαντικό αριθμό χημικών ουσιών που προκαλούν διαβήτη στα πειραματόζωα. Παρά την απουσία πλήρους αποδεικτικής σχέσεως, θεωρείται ότι ιοί και χημικοί παράγοντες ασκούν άμεση βλαπτική επίδραση στα β-κύτταρα του παγκρέατος και η βλάβη αυτή είναι ο παράγοντας που κινητοποιεί την αυτοάνοση εξεργασία. Η καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος είναι η συνισταμένη των διαταραχών της κυτταρικής και χημικής ανοσίας<sup>17</sup>. Στο σημείο αυτό αλληλοπλέκονται τα αντιγόνα 2ης τάξης και η βλάβη των β-κυττάρων που είναι ο στόχος των ιών των χημικών και άλλων παραγόντων του περιβάλλον-

τος<sup>6,7</sup>.

### Γενετική καθοδήγηση διαβητικών τύπου I

Δεδομένου ότι ο διαβήτης τύπου I προσβάλλει κυρίως τα νέα άτομα, είναι ευνόητο ότι η ανάγκη για την πρόβλεψη εμφάνισης της νόσου στα τέκνα των διαβητικών, περιορίζεται κυρίως στον διαβήτη τύπου I. Η εκτίμηση του κινδύνου στηρίζεται σε παρατηρήσεις εμφάνισης της νόσου και όχι στους κλασσικούς νόμους της γενετικής. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη σε παιδιά διαβητικών μητέρων τύπου I κυμαίνεται από 0,2 έως 8,0% και το ποσοστό αυτό διορθώνεται με βάση την προβλεπόμενη ηλικία, διότι η νόσος μπορεί να εμφανισθεί σε οποιαδήποτε ηλικία<sup>18</sup>. Καταρχήν οι πιθανότητες μιας διαβητικής μητέρας να γεννήσει διαβητικό παιδί είναι πρακτικώς μηδέν. Οι πιθανότητες γίνονται περίπου 1% κατά την παιδική ηλικία, που είναι περισσότερες από το μέσο όρο, αλλά οπωσδήποτε μικρές. Με πρόβλεψη έως την ηλικία των 25 ετών είναι 2-3%, ενώ για την ηλικία των 80 ετών είναι 5,6%<sup>19</sup>. Στη βιβλιογραφία περιγράφεται μια τάση για τα παιδιά που ο πατέρας τους πάσχει από διαβήτη τύπου I να παρουσιάζουν διαβήτη σε μεγαλύτερο ποσοστό παρά αν πάσχει η μητέρα τους<sup>20</sup>. Εάν ο πατέρας πάσχει από διαβήτη ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου στο πρώτο παιδί είναι 2,5% και γίνεται 15-20% όταν πάσχει και η μητέρα. Στο ίδιο μικρό ποσοστό κινδύνου, 3%, υπόκειται και το δεύτερο παιδί μιας οικογένειας της οποίας το πρώτο παιδί πάσχει από τη νόσο. Αντίθετα το δεύτερο παιδί έχει πιθανότητες 13%, να εμφανίσει τη νόσο αν πάσχει τόσο ο πατέρας του όσο και το πρώτο παιδί της οικογένειας<sup>3</sup> (Πίν. 5).

Εάν ένα ζευγάρι έχει ένα παιδί με διαβήτη και επιθυμεί να μάθει τις πιθανότητες να παρουσιάσει και το δεύτερο παιδί τους μπορεί να τους συσταθεί να εξετασθεί το σύστημα HLA των παιδιών. Εάν ο γονότυπος του υγιούς παιδιού είναι όμοιος με του πάσχοντος τότε ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι 118. Αν το υγιές παιδί παρουσιάζει ομοιότητα μόνο στον ένα απλότυπο, τότε ο κίνδυνος είναι 31 ενώ αν ο γονότυπος HLA είναι διαφορετικός τότε η στατιστική διαφορά είναι ασήμαντη<sup>21</sup>. Είναι ευνόητο ότι δεν υπάρχει καμιά προληπτική θεραπεία ανάπτυξης της νόσου και στην πράξη η εξέταση HLA θα ενισχύσει το άγχος των γονέων χωρίς να βοηθήσει ουσιαστικά.

**Πίνακας 5.** Σχέση Σ.Δ.-I και κινδύνου εμφάνισης της νόσου έως την ηλικία 25 ετών

Ενδεχόμενα	Νόσος	Κίνδυνος
1. Πατέρας	Τύπου 1	2,5%
Μητέρα	Υγιής	
1ο παιδί	-	
2. Πατέρας	Τύπου 1	15-20%
Μητέρα	Τύπου 1	
1ο παιδί	-	
3. Πατέρας	Τύπου 1	13%
Μητέρα	Υγιής	
1ο παιδί	Τύπου 1	
2ο παιδί	-	
4. Πατέρας	Υγιής	3%
Μητέρα	Υγιής	
1ο παιδί	Τύπου 1	
2ο παιδί	-	

### Γ. Γενετική διαβήτη τύπου II

**Παθογένεση:** Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II παρουσιάζει σημαντικές διαφορές από γενετικής άποψης από τον τύπο I, από τις οποίες βασικότερες είναι η ύπαρξη σχεδόν πλήρους συμπτωτικότητας σε μονογονεείς διδύμους, και η έλλειψη σύνδεσης με ορισμένα HLA αντιγόνα.

Από πλευράς παθολογίας κυριότερη διαφορά είναι ότι στο διαβήτη τύπου II τα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος δεν καταστρέφονται, αλλά εμφανίζονται ίδια με των υγιών ατόμων και περιέχουν φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική ποσότητα ινσουλίνης<sup>15</sup>. Η πυκνότητα ινσουλίνης στο πλάσμα είναι φυσιολογική και η απάντηση στη φόρτωση με γλυκόζη ποσοτικά είναι η ίδια αν και υπάρχει καθυστέρηση στην έκκριση. Υπάρχει διαταραχή στη ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης σε σχέση με τα επίπεδα γλυκόζης και αντίσταση στη δράση της<sup>22,23</sup>. Οι διαφορές αυτές από τον τύπο I έχουν καθορισθεί και θεωρούνται αδιαφιλονίκητες, η ακριβής όμως αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη. Η νόσος εμφανίζεται συχνότερα στη μέση ηλικία και φαίνεται ότι οφείλεται κυρίως σε κληρονομικούς παράγοντες και όχι σε επιδράσεις του περιβάλλοντος. Οι κυριότεροι επιβιολογικοί παράγοντες είναι η παχυσαρκία, η έλλειψη φυσικής άσκησης ενώ συζητούνται το είδος της διατροφής και το ψυχοκοινωνικό stress. Η συνύπαρξη της παχυ-

σαρκίας με το διαβήτη τύπου II είναι γνωστή από μακρού και η ακριβής σχέση της μελετήθηκε εκτενώς. Η επικρατούσα άποψη είναι ότι η παχυσαρκία δημιουργεί αντίσταση στην περιφερική δράση της ινσουλίνης και προκαλεί την εμφάνιση της νόσου σε ένα γενετικώς προδιατεθειμένο άτομο. Ως ισχύουσα άποψη σήμερα θεωρείται ότι η νόσος κατά βάση κληρονομείται και δεν οφείλεται σε επιδράσεις εξωγενών παραγόντων του περιβάλλοντος π.χ. παχυσαρκία, που απλώς δρουν συνεργικά<sup>22,23</sup>.

### Διαβήτης ωριμότητας σε νέα άτομα<sup>24</sup>

Αποτελεί σπάνια μορφή διαβήτη τύπου II που εμφανίζεται σε παιδιά και εμφανίζει ήπια και καλοήγη πορεία, χωρίς όξιμες αγγειακές επιπλοκές. Η ρύθμιση του διαβήτη δεν απαιτεί ινσουλίνη και στις περιπτώσεις που περιγράφηκαν δεν χρειάστηκε έως την ηλικία των 40 ετών, που παρakoλλοθήθηκαν. Η νόσος μεταδίδεται κατά τον επικρατούντα σωματικό χαρακτήρα, με διεισδυτικότητα 100%. Η μεταβίβαση της νόσου από γονείς σε παιδιά περιγράφηκε σε 3 έως 5 γενιές και η αναλογία των προσβεβλημένων παιδιών με τα υγιή, είναι ένα προς ένα. Δηλαδή τα μισά παιδιά των διαβητικών γονέων θα εμφανίσουν τη νόσο.

### Διαβήτης τύπου II πρώιμης εισβολής

Σε δύο δημοσιεύσεις, μια από την Οξφόρδη Αγγλίας και την άλλη από τις ΗΠΑ περιγράφονται δύο ιδιαίτερες μορφές διαβήτη τύπου II. Στην πρώτη περίπτωση<sup>25</sup> περιγράφεται η εισβολή του διαβήτη σε άτομα ηλικίας 25-40 χρόνων, με εξάρτηση από την ινσουλίνη και απότερη ανάπτυξη σοβαρών διαβητικών επιπλοκών. Αμφότεροι οι γονείς πάσχουν από διαβήτη και οι ασθενείς κληρονομούν ένα διαβητογόνο γονίδιο από τον κάθε γονέα. Οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν αυτοάνοσες διαταραχές και στο σημείο αυτό διαφέρουν από τον τύπο I, ενώ ομοιάζουν με τον τύπο II, παρά την εξάρτηση από ινσουλίνη, στον τρόπο της κληρονομικότητας. Στις ΗΠΑ περιγράφηκε<sup>26</sup> ένας τύπος διαβήτη μη συνδεδεμένος με HLA, με πρώιμη έναρξη σε νεαρά ηλικία, και ισχυρή οικογενή εμφάνιση κατά τον οποίο μετά μια αρχική περίοδο ινσουλinoθεραπείας ο άρρωστος ρυθμίζεται μόνο με δισκία. Εντούτοις στην εξέλιξη οι άρρωστοι εμφανίζουν διαβητικές επιπλοκές και ινσουλinoπενία. Η μορφή του διαβήτη αυτού περιγράφηκε μόνο στους μαύρους Αμερικανούς.

**Γενετικοί δείκτες διαβήτη τύπου II**

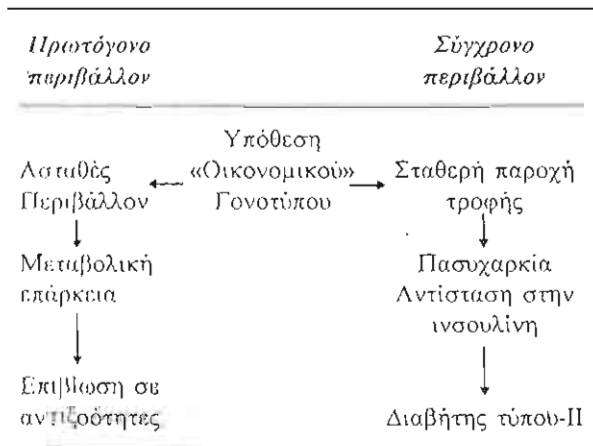
Σε αντίθεση με το διαβήτη τύπου I όπου βρέθηκε σημαντικός κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε άτομα με ορισμένα HLA αντιγόνα, οι ειδικοί δείκτες οι οποίοι βρέθηκαν να συνδέονται με το διαβήτη τύπου II δεν είναι τόσο ισχυροί όσο θα περίμενε κανείς αν λάβει υπόψη του τις άλλες κλινικές παρατηρήσεις π.χ. τη συμπτωτικότητα των μονογονικών διδύμων.

Σε μη λευκούς (Καυκάσιους) πληθυσμούς περιγράφηκε σχέση της νόσου με ορισμένα HLA αντιγόνα. Τα HLA-A<sub>2</sub> περιγράφηκαν σε μαύρους της νοτίου Αφρικής και στους Ινδιάνους Pima της Β. Αμερικής. Τα HLA-BW 61 περιγράφηκαν σε Ινδούς της Ασίας και της Νοτίου Αμερικής αλλά και στις νήσους Φίτζι. Τέλος τα HLA-PW 22 βρέθηκαν σε αυξημένη συχνότητα σε Πολυνησίους<sup>22</sup>. Στους Καυκάσιους δεν βρέθηκε σχέση ούτε με ορισμένο τύπο HLA-αντιγόνων ούτε με τον πολυμορφισμό του γονιδίου του μορίου της ινσουλίνης αλλά και του γονιδίου του υποδοχέως της ινσουλίνης. Τελευταία περιγράφηκε σχέση με τον ειδικό φαινότυπο της απτοσφαιρίνης, οι παρατηρήσεις όμως αυτές δεν οριστικοποιήθηκαν<sup>27</sup>. Στη δεκαετία του 1970 ως πιθανός γενετικός δείκτης της νόσου, περιγράφηκε το ερύθημα μετά λήψη χλωροπροπαμίδης και αλκοόλης, από την ομάδα του νοσοκομείου King's College του Λονδίνου<sup>28</sup>. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι περισσότεροι διαβητικοί τύπου II παρουσίαζαν το ερύθημα από τους υγείς μάρτυρες και ότι το ερύθημα συνδεόταν σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II με θετικό, πρώτου βαθμού οικογενές ιστορικό διαβήτη. Εντούτοις οι μελέτες δεν αναπαρήχθησαν από άλλους ερευνητές και η άποψη αυτή δεν επιβεβαιώθηκε.

Η ασθενής γενετική σύνδεση που περιγράφηκε οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η κληρονομικότητα του διαβήτη τύπου II πρέπει να καθορίζεται από πολλαπλά γονίδια. Εντούτοις η μελέτη προσβεβλημένων οικογενειών σε ορισμένους πληθυσμούς όπως οι Ινδιάνοι Pima και Nauruans υποδηλώνει ότι υπάρχει ένα μόνο γονίδιο καθοριστικό της εμφάνισης της νόσου. Στις εθνότητες αυτές ο διαβήτης τύπου II είναι πολύ συχνός και συνοδεύεται από εντυπωσιακή παχυσαρκία. Στις φυλές αυτές η νόσος προσβάλλει το ένα τρίτο του πληθυσμού και η μεγάλη αυτή συχνότητα συνηγορεί υπέρ ισχυρού γενετικού παράγοντος. Είναι ενδιαφέρον ότι η επιμείζια αυτών των φυλών με αλλοδαπούς δρα προστατευτικά στην εμφάνιση της νόσου. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο

ένας εμφανώς δυσμενής γονότυπος παρατηρείται σε τόσο μεγάλη συχνότητα δεν είναι γνωστός, προβάλλεται όμως προς ερμηνεία η «υπόθεση του οικονομικού γονότυπου» (thrifty genotype hypothesis)<sup>29</sup>. Η άποψη αυτή διατυπώθηκε το 1962 από τον Neel ο οποίος πρότεινε ότι σε φυλές που ζούσαν σε ασταθές και τραχύ περιβάλλον ο ανθρώπινος οργανισμός ανέπτυξε έναν επαρκή μεταβολικό μηχανισμό αποθήκευσης περισσεύσιων ενεργειών, που θα επέτρεπε την επιβίωση. Με την κοινωνικοοικονομική βελτίωση των όρων διαβίωσης που παρατηρήθηκε στον 20 αιώνα, ο γονότυπος αυτός θα οδηγούσε σε παχυσαρκία και παθολογική ανοχή υδατανθράκων (Πίν. 6). Η άποψη αυτή ισχυροποιήθηκε κατά τα επόμενα χρόνια όταν αποδείχθηκε ότι ο διαβήτης τύπου II αποτελούσε διάκριτη οντότητα από τον I και ταίριαζε ως μοντέλλο στην διατυπούμενη υπόθεση. Η θεωρία αυτή βρίσκεται σήμερα στο κέντρο των συζητήσεων και ενισχύει την άποψη του ενός κυρίαρχου γονιδίου υπευθύνου για τη νόσο.

**Πίνακας 6**



**Δ. Γενετική των επιπλοκών του διαβήτη**

Οι αγγειακές επιπλοκές του διαβήτη αποδίδονται κατά βάση στην κακή ρύθμιση του σακχάρου αίματος. Εντούτοις στην πράξη υπάρχουν πολλές περιπτώσεις ασθενών με ικανοποιητική διαβητική ρύθμιση και εμφάνιση επιπλοκών. Προβλήθηκε ως εκ τούτου η άποψη ότι υπάρχουν γενετικοί παράγοντες οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν ή να αναστείλουν την ανάπτυξη των διαβητικών επιπλοκών. Οι ενδείξεις ότι γενετικοί παράγοντες είναι καθοριστικοί για την ανάπτυξη

αμφιβληστροειδοπαθείας δεν είναι πολύ ισχυρές. Η επιπλοκή φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα κυρίως του χρόνου εκθέσεως των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, σε κακώς ρυθμιζόμενο σάκχαρο αίματος<sup>30</sup>. Οι κλινικές παρατηρήσεις σε διδύμους με διαβήτη τύπου I είναι περιορισμένες και δεν επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων. Σε ένα ζεύγος διδύμων με διαβήτη τύπου I με ανάλογη ρύθμιση του διαβήτη, η μία αδελφή ανέπτυξε βαρείες αλλοιώσεις ενώ η άλλη όχι<sup>31</sup>. Στους διαβητικούς διδύμους τύπου II η ανάπτυξη της επιπλοκής συμβαδίζει σε μεγάλο βαθμό γεγονός που πιθανολογεί την ύπαρξη γενετικού παράγοντος.

Η μελέτη της διαβητικής νεφροπάθειας έδειξε ότι υπάρχουν πολλές συγκλίνουσες ενδείξεις που πιθανολογούν την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης. Η επιπλοκή εμφανίζεται στον ένα από τους τρεις διαβητικούς τύπου I και είναι πιο συχνή στη δεύτερη δεκαετία της νόσου. Εμφανίζεται όμως και σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, πρόσφατες δε παρατηρήσεις στις ΗΠΑ, δείχνουν ότι υπάρχει μεγαλύτερη αναλογία της επιπλοκής στους μαύρους απ' ότι στους λευκούς<sup>32,33</sup>. Η διαβητική νεφροπάθεια στο σύνολο είναι πιο συχνή σε αδέρφια ασθενών με διαβήτη γεγονός που δείχνει ότι υπάρχει μια γενική οικογενής προδιάθεση<sup>34</sup>. Η ακριβής φύση της προδιάθεσης αυτής δεν καθορίστηκε, υπάρχει όμως σημαντική και καλά τεκμηριωμένη βιβλιογραφία που αποδεικνύει ότι οι διαβητικοί τύπου I που αναπτύσσουν νεφροπάθεια έχουν γενετική προδιάθεση για ιδιοπαθή υπέρταση. Είναι γενική η εντύπωση ότι η υπέρταση αναπτύσσεται δευτεροπαθώς στους ασθενείς αυτούς μετά την ανάπτυξη της νεφροπάθειας. Υπάρχουν όμως παρατηρήσεις οι οποίες δείχνουν ότι διαβητικοί ασθενείς με νεφροπάθεια έχουν ιστορικό υπέρτασης των γονέων τους και παθολογικά αυξημένο το δείκτη μεταφοράς των ιόντων λιθίου/νατρίου, σε σχέση με διαβητικούς χωρίς νεφροπάθεια και νεφροπαθείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη<sup>35,36</sup>. Ο δείκτης αυτός είναι γενετικά καθορισμένος και είναι παθολογικός σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Άρα η προτεινόμενη αλληλουχία των γεγονότων είναι ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου I συνδέεται με προδιάθεση προς υπέρταση, η οποία είναι γενετικά καθορισμένη. Ο παράγοντας αυτός παίζει σημαντικό ρόλο σε ασθενείς με κακή ρύθμιση του διαβήτη, η οποία εξακολουθεί να είναι ο κύριος εκλυτικός παράγοντας εμφάνισης της επιπλοκής.

## Summary

*Harsoulis P. Genetics of Diabetes Mellitus. Hellen Diabetol Chron, 1989; 2: 90-97.*

Type I and type II diabetes represent genetically independent diseases. Family studies, twin studies and studies of the HLA (human leucocyte antigen) system, demonstrate that genetic influence is much lower in type I diabetes. Genetic susceptibility is conferred by two genes on chromosome 6, one associated with HLA-D/DR<sub>3</sub>, one with HLA-D/DR<sub>4</sub>. The reaction of susceptible individuals to certain environmental stimuli (virus? chemicals?) is abnormal leading to beta-cell destruction, through autoimmune mechanisms. Type II diabetes is predominantly inherited and is not caused by islet-cell damage or insulin deficiency. Despite the genetic predisposition, genetic markers have not been defined and the nature of the underlying gene(s) is unknown. The importance of obesity, as an environmental factor, interacting with the genetic ones, has been questioned in recent years. Genetic heterogeneity within type II diabetes is likely, but there are no studies to finally prove this assumption. Genetic factors may influence the development of diabetic complications, especially diabetic nephropathy.

## Βιβλιογραφία

1. World Health Organisation. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. WHO Techn Rep Ser 727, 1985.
2. Μανέξ Α, Παπάζογλου Ν. Ταξινόμηση σακχαρώδη διαβήτη. Ελλ Διαβητ Χρονικά. 1988; 1: 1-8.
3. Köbberling J, Tillil H. Genetics of diabetes mellitus. In: Creutzfeldt W, Lefebvre (eds) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1988: 27-38.
4. Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. Diabetologia 1981; 20: 87-93.
5. Newman B, Selby Jr, King M-C, et al. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. Diabetologia 1987; 30: 763-68.
6. Πολομανίδης Ζ. Ανοσογενετική και σακχαρώδης διαβήτης τύπου I. Ελλ Διαβητ Χρονικά 1989, 1: 1-14.
7. Δανηλίδης Μ. Αυτοανοσία και σακχαρώδης διαβήτης τύπου I. Ελλ Διαβητ Χρονικά 1989, 1: 15-22.
8. Neup J, Mandrup-Poulsen T, Molvig J, et al. On the pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. A discussion of three recently proposed models. In: Creutzfeldt W, Lefebvre (eds) Springer-Berlag, Berlin, Tokyo, 1988: 39-50.

9. *Lenmark A, Nerup J.* Etiology, pathogenesis, and natural history of insulin-dependent (type 1) diabetes. In: DeGroot LJ. (ed) *Endocrinology Vol 2.* Saunders, Philadelphia, 1989; 1357-68.
10. *Ludvigsson J, Samuelsson U, Beaufort C, et al.* HLA-DR<sub>3</sub> is associated with a more slowly form of Type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 207-10.
11. *Platz P, Jacobsen BK, Morling N, et al.* HLA-D and DR antigens in genetic analysis of insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1981; 21: 108-15.
12. *Helf E, Spencer KM, Cudworth AG.* The genetic susceptibility to type 1 (insulin-dependent) diabetes analysis of the HLA-DR association. *Diabetologia* 1983; 24: 224-30.
13. *Bell GI, Horita S, Karam JH.* A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33: 176-83.
14. *Weber B.* Pathophysiology of diabetes mellitus. In: Brook CGD, Grumbach MM. (eds) *Clinical Paediatric Endocrinology.* 2nd ed. Blackwell, Oxford, 1989; 555-98.
15. *Gepts W.* The pathology of the pancreas in human diabetes. In: Andreani D, Di Mario U, Federlin KF, Hedding LG eds. *Immunology in Diabetes.* London, Edinburg: Kimpton Medical Publications, 1984; 21-34.
16. *Κανακωδή-Τσακαλίδου Φ, Χαροσόλης Φ, Παπαδοπούλου Μ.* και συν Αντιησιδιακά αντισώματα σε παιδιά με πρόσφατη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη και με ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις. *Mat Med Graeca* 1983; 11: 428-33.
17. *Harsoulis P, Kanakoudi-Tsakalidou F, Vyzantiadis A, et al.* Beta cell residual function and islet-cell antibodies in newly diagnosed juvenile-type diabetes. *Acta Endocrinologica Suppl* 1983; 161: 49-50.
18. *Köhberling J, Brüggelboes B.* Prevalence of diabetes among children of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetologia* 1980; 18: 459-62.
19. *Tillil H, Köhberling J.* Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36: 93-9.
20. *Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR.* Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984; 311: 149-52.
21. *Gorsuch AN, Spencer KM, Lister J, et al.* Can future type 1 diabetes be predicted? A study in families of affected children. *Diabetes* 1982; 31: 862-6.
22. *King H.* Aetiology. Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1988; 2: 291-305.
23. *Olefsky JM.* Pathogenesis of non-insulin-dependent (type II) diabetes. In: DeGroot LJ (ed) *Endocrinology Vol 2.* Saunders, Philadelphia, 1989; 1369-88.
24. *Tattersall RB.* Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Quart J Med* 1974; 43: 339-57.
25. *O'Rahilly S, Spirey RS, Holman RR, et al.* Type II diabetes of early onset: a distinct clinical and genetic syndrome? *Br Med J* 1987; 294: 923-8.
26. *Winter WE, MacLaren NK, Riley WJ et al.* Maturity-onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med* 1987; 316: 285-91.
27. *Stern MP, Ferrell RE, Rosenthal M, et al.* Association between NIDDM, Rh blood group, and haptoglobin phenotype. Results from The San Antonio Heart Study. *Diabetes* 1986; 35: 387-91.
28. *Leslie RDG, Pyke DA.* Chlorpropamide alcohol flushing: a dominantly inherited trait associated with diabetes. *Br Med J* 1978; 11: 1519-21.
29. *Neel JV.* Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by Progress? *Am J Hum Genetics.* 1962; 14: 353-62.
30. *Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR.* Epidemiological approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987; 317: 1390-8.
31. *Leslie RDG, Pyke DA.* Retinopathy in identical twins. *Diabetes* 1983; 31: 19-21.
32. *Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, et al.* Disparities in incidence of diabetic end stage renal disease according to race and type of diabetes. *N Engl J Med* 1989; 321: 1074-79.
33. *Rovland SC* (editorial) Diabetic renal disease in blacks-inevitable or preventable? *N Engl J Med* 1989; 321: 1121-2.
34. *Sequist ER, Goetz FC, Barbosa J.* Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1161-5.
35. *Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, et al.* Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 140-5.
36. *Mangili R, Bending JJ, Scott G, et al.* Increased sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 1988; 318: 146-50.

#### Πρόσθετοι όροι

Αντιγόνα ιστοσυμβατότητας  
Αντιησιδιακά αντισώματα  
Γενετική καθοδήγηση

#### Key words

Histocompatibility antigens  
Islet cell antibodies  
Genetic counseling