

UDC 616 (082)

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

R A D O V I

KNJIGA LXXXVI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 24

Redakcioni odbor

Seid Huković, Aleksandar Nikulin i Džemal Rezaković



Urednik

Džemal Rezaković,

redovni član Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

SARAJEVO 1990.

DIABETES MELLITUS I HEREDITET

MIRKO GRUJIĆ

*Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma,
Sarajevo*

UDC 616.379 : 616—056.7

Apstrakt. Istraživanja brojnih autora u posljednjih deset godina nesumnjivo su pokazala povezanost HLA-sistema sa raznim bolestima, pa tako i sa diabetes mellitus-om. Poligenska teorija nasljeđivanja dijabetesa je u skladu sa heterogenošću kliničke slike ove bolesti. Mnogobrojne studije su naime pokazale da su insulinozavisni i insulinonezavisni dijabetes u stvari dvije zasebne bolesti. U skladu s tim zapaženo je postojanje povezanosti insulinozavisnog dijabetesa sa HLA-antigenima B—8 i B—15 te HLA D—3 i D—4. Cilj rada je da se istakne značaj uloge histokompatibilnih antigena, odnosno HLA-sistema, te njihova povezanost sa drugim genetičkim faktorima koji imaju ulogu u patogenezi šećerne bolesti, odnosno insulinozavisnog dijabetesa.

Ključne riječi: diabetes mellitus, hereditet, HLA-sistem.

Uloga nasljednih faktora u pojavi šećerne bolesti odavno je poznata. Već u 16. vijeku Morton je ukazao na nasljednost ove bolesti dok su detaljna genetska ispitivanja u tome smislu vršena od početka ovog stoljeća. Danas se može smatrati dokazanim da je šećerna bolest hereditarno oboljenje. U najvećem broju slučajeva dijabetes je izazvan genetskim poremećajima čija tačna priroda nije poznata. O genezi dijabetesa je bilo i još i danas ima suštinski oprečnih mišljenja. Sam tip nasljeđivanja je još uvijek diskutabilan. Po jednim, ova se bolest nasljeđuje u vidu dominantnog gena, dok drugi smatraju da se radi o recesivnom genu. Najviše je pristalica recesivno-autosomalnog tipa nasljeđivanja, a ono je po nekima monogeno a po drugima poligeno [1].

Prva detaljna genealoško-statistička ispitivanja šećerne bolesti izvršili su oko 1930. godine Princus i White. Oni su našli da se dijabetes

nasljeđuje po Mendelovom recesivnom zakonu nasljeđivanja. Poslije njih javljaju se autori sa zaključcima koji su posljedica različitih shvatanja. Tako, na osnovu prividno male hereditarne incidencije šećerne bolesti u djece, Cook sa saradnicima pretpostavlja slabu penetraciju recesivnog gena. Manji broj autora, kao Wallance-Owen, Erlich i Martin, pretpostavlja da se kod dijabetesa radi o dominantnom autosomalnom tipu nasljeđivanja.

Međutim, ima studija koje ukazuju na to da se u nasljeđivanju šećerne bolesti ne može isključiti multifaktorijalno djelovanje, odnosno polilokusna genska osnova. Pretpostavka o multifaktorijalnom sistemu danas je opravdana. Tako se mogu tumačiti i kvantitativne fluktuirajuće varijacije poremećaja metabolizma kod dijabetičara [2]

Sasvim je sigurno da je u porodicama oboljelih od šećerne bolesti incidencija dijabetesa veća nego u porodicama u kojima šećerna bolest nije poznata, pa je, prema tome, uloga herediteta u etiologiji i patogenezi dijabetesa nesumnjivo velika. Međutim, ni do danas nije poznato šta je dijabetički genotip, da li se radi o monogenom ili poligenom oboljenju, a također ni razvoj dijabetičkog fenotipa nije ni epidemiološki ni klinički potpuno jasan. S genetskog aspekta, rano otkriti dijabetes znači otkriti dijabetički gen, jer se pretpostavlja da, bez obzira kakva je priroda nasljednog defekta kod šećerne bolesti, ta genetska komponenta postoji od koncepcije i rođenja. Prema tome, rano otkrivanje dijabetesa kod rođaka dijabetičkih bolesnika moguće je njihovim stalnim praćenjem i upotrebom osjetljivijih dijagnostičkih procedura od onih koje su danas u upotrebi. Također se može postaviti pitanje da li je taj dijabetički gen aktivan od rođenja ili on postaje aktivan tek pod uticajem raznih okolinskih faktora, odnosno egzogenih precipitirajućih noaksi, kao što su: stresovi, infekcije, virusi, traume, pretilost, smanjena fizička aktivnost i možda drugih, za sada nama još nepoznatih faktora [3].

Šećerna bolest, zapravo, ne predstavlja jednu bolest već podrazumijeva čitav niz poremećaja čija etiologija nije potpuno razjašnjena. U osnovi razlikujemo dva oblika šećerne bolesti: ovisnu o insulinu ili tip I i neovisnu o insulinu ili tip II. U tipu I šećerne bolesti nedostatak insulina povezuje se sa genetskom predispozicijom, virusnim infektima te stvaranjem autoimunih kompleksa. U tipu II šećerne bolesti koncentracija insulina u krvi često je normalna ili povišena. Nedjelotvornost insulina ovdje se dovodi u vezu sa poremećajima na ćelijama u periferiji, promjenama insulinskih receptora i postreceptorskim poremećajima [4].

U novije vrijeme, o genetskoj predispoziciji raznih oboljenja, pa tako i šećerne bolesti, više se saznalo ispitivanjem histokompatibilnih antigena, odnosno HLA-sistema. Histokompatibilni antigeni su najprije otkriveni na limfocitima u krvi i nazvani su HLA-antigeni, odnosno humani leukocitni antigeni. Rad se o grupi gena koji su lokalizovani na šestom hromosomu. Određeni HLA-antigeni se mogu odrediti laboratorijskim metodama, što je pristupačno za kliničku praksu. Najprije su otkriveni antigeni lokusa HLA-A i HLA-B, a zatim HLA-C. Oni su označeni kao antigeni I klase u HLA-sistemu. Kasnije su otkriveni HLA-D i HLA-DR, pa su označeni kao antigeni II klase u HLA-sistemu. Na svakom od pomenutih lokusa nađeno je više alela. Tako je, npr., na lokusu A na-

deno 20 alela, na lokusu B oko 30 alela, na lokusu C 6 alela i na lokusu D 12 alela [5].

Otkrićem HLA histokompatibilnog antigenskog sistema omogućeno je praćenje učestalosti pojedinih antigenskih sustava u različitim bolestima. Dosadašnja ispitivanja su pokazala da je učestalost pojedinih HLA-antigena povezana sa određenim bolestima.

HLA-sistem je jedan od najpolimorfnijih genskih sistema poznatih u čovjeka. Istraživanja unazad nekoliko godina nesumnjivo su utvrdila povezanost gena HLA-sistema i nekih bolesti, napose onih nepoznate etiopatogeneze. Primijećeno je, naime, da osobe oboljele od nekih bolesti imaju znatno veću učestalost pojedinih HLA-antigena u odnosu na zdrave osobe. Tako je, npr., utvrđeno da se u insulinoovisnom tipu šećerne bolesti nalaze određeni dijabetogeni HLA-antigeni kojih nema ili ih ima znatno manje u insulinoneovisnom tipu šećerne bolesti [6].

U dijabetičkih bolesnika ovisnih o insulinu utvrđena je, naime, veća učestalost B 8, B 15 te D 3 i D 4 lokusa HLA-antigena. Budući da je osnovna funkcija pojedinih lokusa HLA-sistema učestvovanje u imunološkom odgovoru ćelijskog i humoralnog sistema, pretpostavlja se da oštećenje beta-ćelija Langerhansovih otočića koje se viđa kod dijabetesa može da nastupi kao posljedica smanjenog sistema imunološke odbrane. Danas se smatra da prisustvo HLA-D3 ili HLA-D4 antigena predstavlja veći rizik za nastanak dijabetesa ovisnog o insulinu. Međutim, ovo nije i specifičan marker jer se on u ukupnoj populaciji nalazi u oko 50%, a bolest se razvije samo u 0,2% populacije. To bi značilo da su nasljedni činioci potrebni, ali ne i dovoljni za razvoj bolesti [4].

HLA-kompleks igra, dakle, fundamentalnu ulogu u imunološkoj odbrani organizma. Ta spoznaja je potakla brojna ispitivanja o asocijaciji pojedinih HLA-antigena sa raznim bolestima, naročito onim u kojim imunitet igra određenu ulogu. Tako je veza sa pojedinim lokusima HLA-sistema i njihovim alelama dala temelj genetičkim analizama šećerne bolesti. Ovi histokompatibilni aleli djeluju kao imunoodgovorni geni, regulišući interakcije između monocita i supklasa limfocita [7].

Međutim, mora se priznati, da su ispitivanja u raznim nacionalnim skupinama i raznim geografskim podnebljima pokazala veliki polimorfizam, odnosno različitu zastupljenost pojedinih antigena.

Ipak se pokušavaju pronaći neke zakonitosti u smislu asocijacije pojedinih antigena HLA-sistema sa pojedinim oboljenjima. Danas se smatra da postoji interakcija između genetskog i egzogenog faktora, što bi trebalo da ima odlučujuću ulogu kako u pokretanju patogenetskog mehanizma bolesti tako i u modificiranju njenog kliničkog toka. Konkretno, u insulinoovisnom tipu šećerne bolesti veliku ulogu bi imali autoimunitet i vanjski faktori, kao što su, npr., virusi. Ne treba gubiti iz vida činjenicu da nasljeđivanje dijabetesa uključuje i gene van histokompatibilnog kompleksa hromosoma 6, izgleda u predjelu hromozoma 11, te da je ispitivanje asociiranosti HLA-sistema sa diabetes mellitus-om samo jedan od mogućih načina ispitivanja genetike šećerne bolesti [7].

Na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u Sarajevu određivali smo HLA (A i B) antigene kod 60 bolesnika oboljelih od šećerne bolesti. 30 bolesnika je bilo sa tipom I, a 30 bolesnika sa tipom II šećerne bolesti. Za sve bolesnike u anamnezi je zabilježen podatak o

hereditetu. HLA-antigeni su određivani metodom mikrolimfocitotoksičnosti u Zavodu za transfuziologiju (prof. Bašić). Nakon uzimanja 10 ccm heparinizirane krvi preko fikaltriozila vršila se separacija limfocita, a zatim se, poslije višestrukog pranja, određen broj limfocita po mikrolitru (2000) nanosio na HLA-antiserume i inkubirao pola sata. Poslije toga se komplement dekantirao, a ćelije su se bojile tripan plavim i pod mikroskopom se određivao broj mrtvih i živih ćelija (njihov odnos). Rezultati koje smo dobili pokazuju veliku heterogenost pojedinih antigena HLA-sistema. Samo u grupi bolesnika sa insulinoovisnim dijabetesom, u poređenju sa kontrolnom skupinom zdravih osoba, dobili smo nešto veću učestalost B 8 antigena. Rezultate posebno ne iznosimo pošto smo određivali samo antigene A i B lokusa u HLA-sistemu. Naime, tek unazad nekoliko mjeseci u Zavodu za transfuziologiju uvedeno je i određivanje antigena D i DR lokusa, koji imaju najveću važnost, pa se ova naša početna ispitivanja HLA-sistema kod dijabetičara sada nastavljaju ispitivanjem svih relevantnih antigena HLA-sistema.

Savremena ispitivanja genetike dijabetesa usmjerena su sve više na ispitivanje biologije stanice. Na tome nivou ima vrlo malo radova, u odnosu na literaturu o dijabetesu. Encimatski procesi igraju veliku ulogu u gametogenezi, ali encimatske metode još nisu tako usavršene da bi se dokazao genski defekt. Sa citogenetskog stanovišta lokacija ove, vjerovatno multifaktorijalne genetske bolesti, nalazi se u somatskim hromosomima. To su abnormalni geni, bolje rečeno predstavljaju manjak izvjesnog genetskog materijala. Postoji mogućnost otkrivanja hromosomalnih aberacija nuklearnim bojadisanjem, fluorohromom, denaturacijom-renaturacijom, autoradiografijom itd. Savremena nastojanja, naročito na području citogenetike, pružaju nadu da će mnoga pitanja genetike dijabetesa biti uskoro riješena [8].

ZAKLJUČAK

Etiologija šećerne bolesti još nije riješena, iako se može smatrati dokazanim da je šećerna bolest hereditarno oboljenje sa relativno niskim stepenom genske penetrantnosti, na koju znatno utiče čitav niz ekoloških faktora u smislu uticaja na stepen ekspresivnosti oboljenja. Ni značaj ekoloških faktora na ritam pojava manifestnog dijabetesa i njegove evolucije još nije dovoljno proučen, iako je značaj tih faktora van svake sumnje.

Nasljedni i vanjski faktori djeluju u ovom sistemu zajednički u pojavi bolesti. Na genetske faktore djeluju, dakle, egzogeni precipitirajući faktori kao realizatori bolesti, tako da vjerovatno poligeno uzrokovane promjene dolaze do izražaja i dovode do manifestacije bolesti. Diabetes mellitus je, dakle, sa genetskog aspekta, heterogena pojava.

DIABETES MELLITUS AND HEREDITY

S u m m a r y

The etiology of Diabetes mellitus has not been solved yet, although it might be considered to be proved that it is a hereditary disease with relatively low degree of genetic penetrating power on which series of ecologic factors influence considerably in the sense of influence upon the degree of disease expressiveness. Also, the importance of ecologic factors on the occurrence of manifest Diabetes its evolution has not been studied enough yet, although the significance of those factors is doubtless.

The hereditary and exogene factors affect the disease occurrence in this system mutually. The exogene precipitated factors as realizers of the disease act consequently on genetic factors, so that probably the polygenetically caused changes become revealed and thus the disease gets manifested. Consequently, Diabetes mellitus is, from the genetic aspect, a heterogeneous occurrence.

L I T E R A T U R A

- [1] Diklić, V., Kosanović, M.: *Savremena gledišta o značaju naslednih čini-
laca u etiologiji dijabetesa*. U knjizi: Đurić, M. i sar.: *Diabetes mellitus*, Svjet-
lost, Kragujevac, 1980, str. 110—114.
- [2] Kičić, M.: *Neki nerešeni problemi u vezi sa šećernom bolešću*. Medicinska
revija, 1967, 17/3—4 : 91—96.
- [3] Vuletić, S., Jakšić, Ž., Stavljenić, A., Saćer, L., Škrabalo, Z.: *Rano otkrivanje šećerne bolesti kod rođaka poznatih dijabetičkih bolesnika*.
I jugoslavenski simpozij o dijabetesu, Zbornik radova, Zagreb, 1968 : 179—184.
- [4] Škrabalo, Z., Granić, M., Mrzljak, V. i sar.: *Racionalna dijagno-
stika i terapija šećerne bolesti*. Zagreb, 1987. : 15—16.
- [5] Buneta, D.: *Antigeni HLA u pedijatriji*. Medicinska enciklopedija, II dopun-
ski svezak, 1986. : 46—47.
- [6] Božović, B., Devečerski, M.: *Klinička endokrinologija*. Beograd, 1986 :
608—609.
- [7] Đorđević, P.: *Etiopatogeneza diabetes mellitusa*. U knjizi: Kovač, T., Lep-
šanović, L.: *Endokrinologija*, Medicinska knjiga, Beograd—Zagreb, 1988 : 292—
—305.
- [8] Pyke, D. A.: *Genetic Aspect of Diabetes*. *Diabetologia Croatica*, 1972, 1/2—3
177—181.

