

ETIOLOGIJA DIABETES MELLITUS-A

Nada Majkić-Singh

Institut za medicinsku biohemiju, Farmaceutski fakultet i Klinički centar Srbije, Beograd

Kratak sadržaj: Dijabetes je inicijalno dijagnostikovano primenom oralnog glukoza tolerans testa (OGTT). Vrednosti veće za dve standardne devijacije od srednje vrednosti, koja se nalazi kod zdrave populacije bez podataka o postojanju dijabetesa, smatraju se dijagnostički značajnim za dijabetes. Epidemiološka proučavanja su pokazala da primenom ovog kriterijuma veliki deo populacije pripada patološkoj grupi. Praćenjem ovih osoba utvrđeno je da većina ima manji stepen netolerancije na glukozu, i da se kod njih u narednih deset godina ne razvija diabetes mellitus, a kod najvećeg broja nivo glukoze se vraća na normalnu vrednost. Tokom 20 veka opisan je niz fizioloških i patoloških procesa koji su udruženi sa dijabetesom, međutim u 21. veku doći će se do jasnijeg razumevanja etiologije oboljenja. Saznanja u ovom pravcu značajno su unapredili Američka asocijacija za dijabetes (American Diabetes Association, ADA) i Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organisation, WHO), koje su nedavno usvojile novu klasifikaciju dijabetesa, zasnovanu prevashodno na etiološkoj, a ne na čisto kliničkoj klasifikaciji šećerne bolesti. Klasifikaciona šema iz 1979. godine poznaje dva velika glavna oblika dijabetesa i to tip I (insulin-zavisan) diabetes mellitus (IDDM) i tip II (insulin-nezavisan) diabetes mellitus (NIDDM). Tada su odbačeni nazivi juvenilni i dijabetes odraslih. Radna grupa ADA 1995. godine preispitala je klasifikaciju i dijagnostikovanje diabetes mellitusa, da bi revidirana klasifikacija iz 1997. godine eliminisala i nazive insulin-zavisan i insulin-nezavisan diabetes mellitus, koji su sada poznati pod novim nazivima tip 1 i tip 2. Kategorije predhodnog poremećaja glukoza tolerancije i potencijalnog poremećaja glukoza tolerancije su eliminisane. U nas je u skladu sa stavovima u svetu pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja Republike Srbije i Evropske agencije za rekonstrukciju 2002. godine objavljen dokument *Diabetes Mellitus – Nacionalni vodič kliničke prakse*.

Ključne reči: diabetes mellitus, etiologija, klasifikacija, dijabetes tip 1, dijabetes tip 2.

Uvod

Diabetes mellitus je zbir metaboličkih poremećaja metabolizma ugljenih hidrata koji su udruženi sa hiperglikemijom zbog toga što se glukozu ne troši dovoljno. Ovo oboljenje poznato je već više hiljada godina, a najraniji opis je zabeležen na Ebers papirusu u Egiptu 1500 godina pre Hrista. Indijski lekari Charuka i Susruta 100 godina pre Hrista opisivali su »medeni urin« u dva slučaja osoba koje su se pojavljivale »iz jedne generacije u drugoj u semenu« (tj. genetski) i »izazvana ishranom« (tj. uticajem sredine). Ovo je istovremeno i prvi opis koji se odnosi na višefaktorsku etiologiju šećerne bolesti (1). Polazeći od navedenih pretpostavki došlo se do jasne podele na tip 1 i tip 2 diabetes mellitusa.

Ime *diabetes* dao je u drugom veku AD, Arekeus na osnovu grčke reči koja znači »protok kroz sifon«. U 18-om veku utvrđeno je da je slatka supstanca u urinu šećer, pa je dodata reč *mellitus* ili »medeni«. Van Mering i Mankowski su 1869. godine izveli čuveni eksperi-

ment uklanjanja pankreasne žlezde psa, što je izazvalo sindrom sličan dijabetesu sa glikozurijom. Zaključeno je da pankreas ima vitalnu ulogu u metabolizmu glukoze. Istovremeno je Paul Langerhans opisao male »gomilice« ili ostrvca kao tip ćelija u pankreasu sa unutrašnjom sekrecijom. De Meyer je 1900. godine uveo reč *insulin* kako bi označio poreklo od pojma »insulae« koji je uveo Langerhans. Tokom 20 veka opisan je niz fizioloških i patoloških procesa koji su udruženi sa dijabetesom, međutim u 21. veku doći će se do jasnijeg razumevanja etiologije oboljenja. Saznanja u ovom pravcu značajno su unapredili Američka asocijacija za dijabetes (American Diabetes Association, ADA) i Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organisation, WHO), koje su nedavno usvojile novu klasifikaciju dijabetesa, zasnovanu prevashodno na etiološkoj, a ne na čisto kliničkoj klasifikaciji šećerne bolesti (v. Tabelu 1) (2).

Dijabetes je inicijalno dijagnostikovano primenom oralnog glukoza tolerans testa (OGTT). Vrednosti veće

za dve standardne devijacije od srednje vrednosti, koja se nalazi kod zdrave populacije bez podataka o postojanju dijabetesa, smatraju se dijagnostički značajnim za dijabetes. Epidemiološka proučavanja su pokazala da primenom ovog kriterijuma veliki deo populacije pripada patološkoj grupi. Tako je 1975. godine utvrđeno da više od polovine populacije starije od 60 godina pripada patološkoj grupi. Praćenjem ovih osoba utvrđeno je da većina ima manji stepen netolerancije na glukozu, i da se kod njih u narednih deset godina ne razvija diabetes mellitus, a kod najvećeg broja nivo glukoze se vraća na normalnu vrednost.

Većina populacija ima vrednosti glukoze u plazmi koje se vladaju po unimodalnoj, log-normalnoj distribuciji, koja se zakrivljuje prema višim vrednostima i zvonasta je na logaritamskoj osi. Etničke grupe, kao što su Pima Indijanci, imaju bimodalnu raspodelu glukoze u krvi. Optimalno razlikovanje između normalnih i dijabetičnih osoba u navedenim grupama je vrednost glukoze na tašte od 7,8 mmol/L i vrednosti glukoze viših od 11,1 mmol/L 2 sata posle oralnog unošenja glukoze.

Klasifikaciona šema iz 1979. godine poznaje dva velika glavna oblika dijabetesa i to tip I (insulin-zavisan) diabetes mellitus (IDDM) i tip II (insulin-nezavisan) diabetes mellitus (NIDDM) (3). Tada su odbačeni nazivi juvenilni i dijabetes odraslih. Radna grupa ADA 1995. godine je preispitala klasifikaciju i dijagnostikovanje diabetes mellitusa, da bi revidirana klasifikacija iz 1997. godiune (4) eliminisala i nazive insulin-zavisan i insulin-nezavisan diabetes mellitus, koji su sada poznati pod novim nazivima tip 1 i tip 2 (v. Tabelu 1). Kategorije predhodnog poremećaja glukoza tolerancije i potencijalnog poremećaja glukoza tolerancije su eliminisane. U nas je u skladu sa stavovima u svetu pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja Republike Srbije i Evropske agencije za rekonstrukciju 2002. godine objavljen dokument *Diabetes Mellitus Nacionalni vodič kliničke prakse*.

Tabela 1 WHO klasifikacija diabetes mellitus-a

A	<i>Tip 1</i> (propadanje β -ćelija dovodi do apsolutnog deficita insulina) autoimuni, idiopatski
B	<i>Tip 2</i> (kreće se od pretežno insulinske rezistencije sa relativnim deficitom do pretežno sekretornog deficita sa ili bez insulinske rezistencije)
C	<i>Drugi specifični tipovi</i>
D	<i>Gestacijski dijabetes</i> (obuhvata ranije kategorije gestacionog poremećaja tolerancije na glukozu i gestacijskog dijabetesa)

Diabetes mellitus tip 1

U svetu danas ima 11,5 miliona obolelih sa tipom 1 dijabetesa (ranije *insulin-zavisan diabetes mellitus, IDDM, Tip 1 ili juvenilni dijabetes*), a procenjuje se da će ih 2010. godine biti skoro 23,7 miliona (5). Porast dijabetičara će naročito biti izražen u Aziji, s obzirom na činjenicu da insulin nije dostupan većini populacije.

Učestalost ovog tipa dijabetesa dostiže maksimum u detinjstvu i ranom mladalačkom dobu, te se preko 75% slučajeva ovog oboljenja javlja pre 30-te godine života, mada se može pojaviti kod ostalih osoba i u bilo koje starosno doba. Prema tome starost osobe nije presudna za klasifikaciju ovog tipa dijabetesa.

Dijabetes tip 1 je posledica autoimune destrukcije pankreasnih ćelija koje luče insulin (β -ćelija Langerhansovih ostrvaca), što za posledicu ima potpuni nedostatak insulina i doživotnu zavisnost od insulina. Pre potpunog razaranja β -ćelija prepoznaje se nekoliko stupnjeva. Autoimuni proces koji dovodi do pojave dijabetesa tip 1 otpočinje mnogo godina pre manifestacije kliničkih znakova, a neophodno je da se zapremine β -ćelija umanjuju za 80 do 90% da bi se pojavili simptomi dijabetesa tip 1. Brzina destrukcije ostrvaca je promenljiva i obično je mnogo brža kod dece nego kod odraslih osoba.

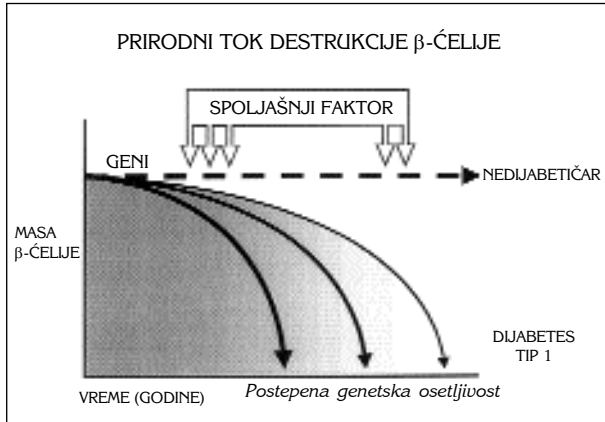
Antitela

Većina markera autoimunosti β -ćelija su cirkulišuća antitela koja se u serumu mogu naći mnogo godina pre pojave hiperglikemije. To su:

- 1) *citoplazmatična antitela ostrvaca (ICA)*,
- 2) *insulinska antitela (IAA)*,
- 3) *antitela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (GAD)*
- 4) *antitela na goveđi serumski albumin, i*
- 5) *antitela na 37/40-kD protein ćelija ostrvaca.*

Pojava antitela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (GAD), ćelije ostrvaca (ICA) i insulin (IAA) su najraniji markeri destrukcije β -ćelija. Autoantitela se mogu otkriti 10-15 godina pre pojave dijabetesa tip 1. Kod svih osoba pozitivnih na autoantitela ne razvija se tip 1 dijabetesa, mada su šanse za to mnogo veće ako imaju više od jednog autoantitela ili porodičnu anamnezu dijabetesa tip 1 prvog stepena.

Nakon pojave ICA, IAA ili GAD, neki pacijenti imaju dug prodormalni period pre potpune destrukcije β -ćelija, pa su mnogi pacijenti ovog tipa ranije pogrešno dijagnostikovani kao dijabetes tip 2. Međutim primenom etiološke klasifikacije potvrđeno je da ovi pacijenti pripadaju dijabetesu tip 1 (v. Sliku 1).

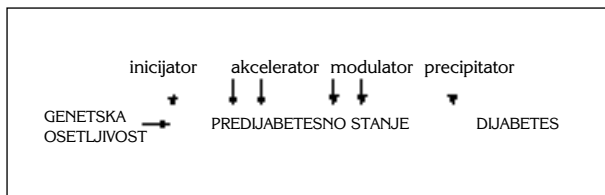


Slika 1. Prirodni tok propadanja β-ćelije

Genetska osetljivost

Dijabetes tip 1 je multifaktorijalno oboljenje koje je posledica genetskih faktora i uslova spoljašnje sredine. Osetljivost dijabetesa tip 1 je nasledna, mada je način nasleđivanja veoma kompleksan i nedovoljno definisan. Dijabetes tip 1 se javlja u porodicama, a mogućnost individualne pojave ovog tipa dijabetesa je 6% u poređenju sa 0,4% u celokupnoj populaciji. Kod identičnih blizanaca učestalost dijabetesa tip 1 je 23 do 50% ako jedan blizanac već ima dijabetes tip 1, što je mnogo učestalije nego kod dizigotnih blizanaca.

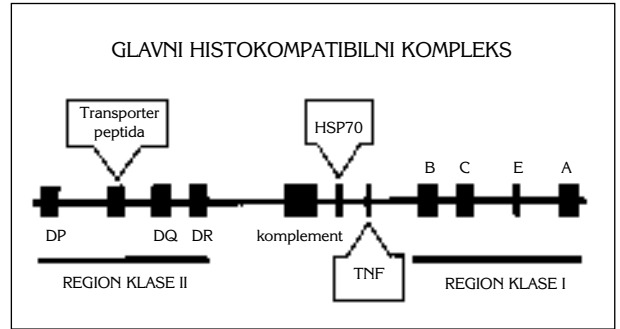
Patogeneza dijabetesa tip 1 uključuje genetsku predispoziciju za oboljenje i spoljašnje faktore koji aktiviraju mehanizme, koji dovode do progresivnog gubitka pankreasnih ćelija (v. Sliku 2).



Slika 2. Šematski prikaz sekvenci događaja koji dovode do dijabetesa tip 1 kod genetski osetljivih osoba

Najveći genetski uticaj potiče od gena velikog histokompatibilnog kompleksa (MHC) na kratkom kraku hromozoma 6 (v. Sliku 3). Genetska proučavanja su pokazala da MHC komponenta utiče približno sa 35% genetske osetljivosti na oboljenje (6).

Genetska etiologija dijabetesa tip 1 uključuje gene humanog leukocutnog antigen (HLA) sistema i takozvanih non-HLA gena. To znači da HLA geni imaju veoma značajnu ulogu u predispoziciji za tip 1 dijabetesa, mada i non-HLA geni takođe doprinose genet-



Slika 3. Pojednostavljeni dijagram velikog histokompatibilnog kompleksa. TNF, tumor nekrozis faktor; HSP, protein osetljiv na toplotni šok

skoj preosetljivosti. Najmanje 17 hromozomalnih regiona je povezano sa ovom preosetljivošću na dijabetes, što ukazuje da je tip 1 poligeni poremećaj. Prvobitna asocijacija između dijabetesa tip 1 i MHC je opisana za HLA klasu antigena A1-B8 i B15 (7). Sa unapređivanjem serologije klase II, otkrivena je bliža asocijacija sa HLA-DR sa povećanom frekvencijom DR3 i DR4 i smanjenom frekvencijom DR2 kod osoba koje imaju dijabetes tip 1 (8). Najbolji pojedinačni genetski marker dijabetesa tip 1 definisan je polimorfizmom HLA-DQA1 i HLA-DQB1 gena, koji se prepoznaju po aminokiselini koja nije asparaginska na položaju 57 DQβ molekula (određenog sa DQB1 genom) i argininom u položaju 52 DQα molekula (uslovljenog sa DQA1 genom) (9).

Individualna osetljivost je najbolje definisana alelnim kombinacijama MHC gena koji su locirani u sva tri glavna regiona (klase I, II i III): takozvana HLA haplotipa. Haplotipovi nastaju usled izrazite disekvilibrirane veze koja nastaje između izmenjenih gena u MHC pri čemu je kombinacija alela mnogo učestalija nego što bi se očekivalo usled njihove individualne genske frekvencije. Primeri haplotipova su A2, Cw1, B56, TNFa6, DRB1*401, DQA1*031, DQB1*0302. Haplotipovi su verovatno u vezi sa funkcionalnim grupama gena koji su uključeni u etiologiju dijabetesa tip 1. Dakle kritični ostatci DR i DQ, za koje se smatra da su u vezi oboljenja tip 1, smešteni su u antigenskom mestu vezivanja HLA molekula i verovatno utiču na vezivanje antigenskih peptida koji se zatim izlažu T helper ćelijama. Slično ovome polimorfizam molekula HLA klase I verovatno uslovljava izlaganje antigena citotoksičnim T ćelijama dok je polimorfizam tumor nekrozis faktora (TNF) u vezi sa različitim TNF odgovorima na mitogenu stimulaciju.

Najmanje 14 drugih hromozomalnih regiona učestvuje u genetskoj uslovljenosti dijabetesa tip 1 preko brojnih nepoznatih markera (non-MHC gena). Najpoznatiji non-MHC gen koji uslovljava dijabetes tip 1 je insulinski gen opisan 1984. godine (10).

Faktori spoljašnje sredine

Izuzetno retkim slučajevima, tip 1 dijabetes se isključivo javlja kod osoba sa genetskom predispozicijom. Međutim, samo se u 20-30% osoba sa genetskom predispozicijom razvija oboljenje. Početak i razvoj destruktivne β -ćelije verovatno uslovljavaju faktori spoljašnje sredine, npr. virusi, toksini i ishrana.

Viralna hipoteza vezana za dijabetes tip 1 uglavnom potiče iz indirektnih epidemioloških, seroloških i molekularnih proučavanja. Od nedavno se posebna pažnja posvećuje enterovirusima, koji su npr. u Velikoj Britaniji otkriveni primenom PCR tehnike u 27% seruma osoba starosti između 0 i 15 godina sa dijabetesom tip 1 (11). U nekoliko slučajeva dijabetesa tip 1 utvrđeno je da je sekundarno destruktivnu pankreasnu ćeliju izazvao virus pankreasnih β -ćelija. Najpoznatiji je slučaj 10-godišnjeg dečaka koji je imao infekciju koksaki virusom i akutnu manifestaciju dijabetesa tip 1 (12), a koji je umro deset dana nakon infekcije. Ekstrakcijom virusa iz pankreasa utvrđeno je da se radi o varijanti koksaki virusa B4, kojim je izazvan dijabetes kod pacova.

Primer mogućeg uticaja faktora ishrane je kravlje mleko, koje dato novorođenoj bebi, izaziva visoku učestalost IgG antitela na goveđi serumski albumin, čime je izazvan dijabetes tip 1 (13). Ovim se objašnjava relativna zaštita dojenjem od dijabetesa tip 1. Moguća etiološka veza se nalazi u aminokiselinskoj homologiji između dela sekvence goveđeg albumina (bovine albumin sequence, ABBOS) i proteina ostrvaca p69. S obzirom na to da je kod novorođenih beba digestivni sistem nezreo, prolaze veliki peptidi, za razliku od odraslih kroz čija creva je onemogućen prolaz do limfne cirkulacije. To znači da usled ranog davanja kravljeg mleka imuni sistem prepoznaje goveđi albumin kao »strani«. Kada su β -ćelije oštećene nespecifičnim faktorima oslobađa se protein p69, te zbog p69 homologije sa ABBOS β -ćelije postaju meta za imuni sistem usled čega proces dovodi do destruktivne β -ćelije (14).

Smatra se da još *in utero* deluju faktori okoline, bilo virusi, toksini ili ishrana uz sledeće uticaje u detinjstvu. Najbolji primer za ovo su deca sa kongenitalnim rubeolama, koja nose visok rizik za razvoj dijabetesa usled *in-utero* virusne infekcije. Slično autoimunom dijabetesu tip 1, dijabetes koji se javlja kod mladih, je posledica razvoja ICA i genetske predispozicije uslovljene sa HLA (15). I drugi brojni virusi su »okidači« oboljenja, mada nije poznato da li su oni primarni uzrok ili deluju kumulativno na već oštećene β -ćelije.

Diabetes mellitus tip 2

Shodno novoj klasifikaciji šećerne bolesti, diabetes mellitus tip 2 obuhvata oboljenja isključivo nepoznate etiologije. Mada je po rasprostranjenosti ovo najčešći tip dijabetesa (deset puta je učestaliji od dija-

betesa tip 1), ako se utvrde etiološki faktori, on prelazi u manje rasprostranjenu grupu. Dijabetes tip 2 je jedno od najrasprostranjenih oboljenja u svetu. Danas ima oko 100 miliona ljudi sa ovim oboljenjem, a očekuje se da 2010. godine bude 215 miliona obolelih, od čega polovina u Aziji (5).

Učestalost dijabetesa tip 2 varira u različitim zemljama i etničkim grupama, od najveće kod Pima Indijanaca (50,3/1000 osoba) do najniže kod ruralnih Afrikanaca (1,2/1000 osoba). I u slučaju dijabetesa tip 2, učestalost zavisi od genetske arhitekture kao i od faktora okoline. Postoje najmanje dva identifikovana patološka defekta u pacijenata sa dijabetesom tip 2. Jedan je umanjena sposobnost insulina da deluje na periferna tkiva, što se označava kao *insulinska rezistencija* i smatra se da je primarni patološki proces. Drugi se manifestuje kao *disfunkcija β -ćelija*, usled čega je pankreas nesposoban da stvara dovoljno insulina kojim bi se kompenzovala insulinska rezistencija. To znači da postoji *relativni deficit insulina u najranijoj fazi oboljenja i apsolutna insulinska deficijencija u kasnijem stupnju oboljenja*. Prema tome, godinama se razmatra pitanje da li dijabetes tip 2 nastaje usled defekta u izlučivanju β -ćelija, perifernu rezistenciju na insulin ili oba defekta istovremeno. Međutim, u potpunosti je jasno da je diabetes mellitus tip 2 krajnje heterogeno oboljenje i da ga nije moguće objasniti samo na osnovu jednog uzroka koji dovodi do poremećaja u toleranciju na glukozu. Fundamentalni molekularni defekti u insulinskoj rezistenciji i izlučivanju insulina rezultat su kombinacije spoljnjih i genetskih faktora.

Insulinska rezistencija

Mada je etiologija dijabetesa tip 2 nepoznata, krajnji rezultati ovog poremećaja su defekti u izlučivanju insulina, dejstvu insulina i u hepatičnom prometu glukoze. Po svemu sudeći dijabetes tip 2 je poligenski, i grupa poremećaja koja se karakteriše hiperglikemijom. Većina osoba sa ovim tipom dijabetesa ima izvestan stepen insulinske rezistencije. Međutim, sama insulinska rezistencija ne izaziva dijabetes tip 2, koji se jedino manifestuje kada istovremeno postoji i defekt u izlučivanju insulina. Insulinska rezistencija je zajednička i za nekoliko drugih poremećaja, uključujući ishemijska srčana oboljenja, hipertenziju, dislipidemiju, centralnu gojaznost i koagulacione defekte; ovakvi poremećaji označeni su kao sindrom X.

Veza između dijabetesa tip 2 i gojaznosti je značajna, naročito od otkrića u ob miša ob gena i njegovog genetskog produkta leptina (16). Uzrok gojaznosti i dijabetesa tip 2 u ob miša je mutacija *ob* gena. Administracijom leptina ob miš je smanjivao unošenje hrane a povećavao vežbanje, što je dovelo do dramatičnog gubitka težine. Gojaznost kod ljudi se karakteriše povišenim nivoom leptina, a nivoi leptina su u korelaciji sa hiperinsulinemijom. Kod gojaznih dijabeti-

čara, verovatno postoji zavisnost između leptina i insulina, što dovodi do insulinske rezistencije i širih implikacija za sindrom X.

Histološka slika pankreasa u dijabetesu tip 2 pokazuje hiperplaziju β -ćelija i infiltraciju amiloid polipeptida (IAPP; ranijeg poznatog kao amilin) (17). Amiloid ostrvaca se obično nalazi kod dijabetesa tip 2 i IAPP se ko-izlučuje sa insulinom iz granula β -ćelija. Ovakva infiltracija IAPP u ostrvcima je »toksična« za β -ćelije. Međutim, nije poznato da li je ova IAPP infiltracija primarni ili sekundarni poremećaj.

Prenosni proizvod insulinskog gena je preproinsulin. Preproinsulin zatim podleže sukcesivnom proteolitičkom razgrađivanju do proinsulina, brojnih rascepanih pro-insulina i na kraju aktivnog dela insulina i C-peptida. U dijabetesu tip 2 i insulin-rezistentnim stanjima rascepani pro-insulini se povećavaju kao i odnos pro-insulina prema insulinu (18). Nedavno je ukazano da vrednosti pro-insulina određene na tašte mogu da posluže za predviđanje razvoja dijabetesa tip 2.

Prelaz normalne u izmenjenu toleranciju na glukozu (*eng.* impaired glucose tolerance, IGT) karakteriše se povećanom telesnom težinom, smanjenim dejstvom insulina i smanjenjem akutnog insulinskog sekretornog odgovora; promet glukoze u jetri je normalan. Prelazak IGT u dijabetes je praćen daljim povećanjem telesne težine, daljim smanjivanjem dejstva insulina i izlučivanja i povećanim prometom glukoze u jetri.

Etiologija insulinske rezistencije je takođe multifaktorijalna; uključuje faktore kao što su centralna gojaznost, neaktivnost, intermedijerni metaboliti (npr. glicerol i neeseterifikovane masne kiseline), glukogeni hormoni i akutno fazni reaktanti (TNF, interleukin-6, interleukin-1, C-reaktivni protein). Nivo glukoze u plazmi se održava pomoću ravnoteže stvaranja glukoze, primarno u jetri i utroška glukoze u tkivima. Tkivni utrošak se odigrava u insulin-neosetljivijim tkivima, kao što je mozak i tanko crevo, i insulin-osetljivijim tkivima, kao što su mišići i adipozno tkivo. Kod dijabetesa tip 2 u stanju gladovanja povećan promet glukoze u jetri je glavna determinanta hiperglikemije, mada nakon davanja glukoze tkivna insulinska rezistencija, zajedno sa defektom u izlučivanju insulina, postaje najvažniji faktori. Insulin se vezuje za α -subjedinice insulinskog receptora. Ovo dovodi do autofosforilacije β -subjedinica insulinskog receptora i aktivacije insulinske receptor-skih supstrata. Usled ovog povratno dolazi do kaskadnog delovanja i transporta glukoze u ćelije i mitogenog delovanja insulina.

Genetika dijabetesa tip 2

Dokaz genetske komponente u dijabetesu tip 2 je multifaktorijalan, uključujući porodičnu povezanost, povećanu saglasnost u monozigota u poređenju sa dizigotnim parovima blizanaca, kada jedan bliznac

već ima dijabetes. Primenjeno je nekoliko pristupa za identifikaciju gena koji su uključeni u osetljivost za dijabetes tip 2 (19). Kod ljudi se primenjuju tri načina i to skeniranje gena, identifikacija varijanti kandidovanih gena, i gensko profilisanje izražavanja na tkiva dijabetičara i ne-dijabetičara.

Brojna skeniranja gena širom sveta su u toku, a prvi gen koji je otkriven primenom ovog pristupa je NIDDM1, koji je verovatno *Caplan 10*²⁶ nađen kod meksičkih Amerikanaca. Ovaj gen kao i njemu blizak lokus su poligeni kod ovog oboljenja.

Proučavani su brojni geni kandidati za dijabetes tip 2. Prvi kandidat gen koji je izučavan bio je insulinski gen lokus, da bi kasnije bilo potvrđeno da ovaj gen određuje težinu pri rođenju.

Uticao okoline

Faktori ishrane i fizička aktivnost nesumnjivo utiču na progres patološke glukoza tolerancije do dijabetesa kod genetski predisponovane osobe. Kao što je napred objašnjeno postoji bliska veza između dijabetesa i debljine, naročito debljine sa centralnom distribucijom. Treba takođe voditi računa da leptin ima ulogu u regulaciji fizičke aktivnosti i unošenja hrane.

Osim debljine, nekoliko drugih nutricionih faktora utiču na metabolizam glukoze i rizik od dijabetesa tip 2 (20). Ishrana sa visokim sadržajem zasićenih masti je udružena sa insulinskom rezistencijom, dok ishrana sa visokim sadržajem kompleksnih ugljenih hidrata izgleda da štiti od glukoza intolerancije i dijabetesa.

Brojni toksini iz spoljašnje sredine mogu izazvati dijabetes.

Drugi specifični tipovi diabetes mellitusa

Pod nazivom »drugi specifični tipovi diabetes mellitusa« podrazumevaju se brojni različiti tipovi dijabetesa. Neki od njih su ranije klasifikovani kao dijabetes tip 2, te sadašnji pristup govori samo o boljem upoznavanju etiologije dijabetesa. Drugi specifični tipovi diabetes mellitusa su heterogeni (21). Najveće grupe ovog tipa su:

- o genetski defekti funkcije β -ćelija
- o genetski defekti dejstva insulina
- o oboljenja egzokrinog pankreasa
- o druge endokrinopatije
- o drugi genetski sindromi ponekad praćeni dijabetesom
- o diabetes mellitus izazvan lekovima i hemijskim sredstvima
- o neuobičajeni oblici imuno-posredovanog dijabetesa.

Dijabetes odraslih u mladih

Do nedavno se smatralo da je dijabetes odraslih u mladih (*eng. maturity-onset diabetes of the young, MODY*) koji se karakteriše oslabljenim izlučivanjem insulina i tipom 2 dijabetesa u osoba koje nisu gojazne jedinstvena pojava (22). Nasleđuje se na autozomalan dominantan način i često se sreće kod tri uzastopne generacije. Dijabetes se pojavljuje kod osoba mlađih od 25 godina. Danas se zna da je najmanje šest gena uključeno u MODY, što za posledicu ima jasnu kliničku sliku.

Jedan od stupnjeva koji ograničava brzinu osetljivosti glukoze u β -ćelijama je aktivacija enzima glukokinaze, pa je logično da se na ovom mestu traže promene koje bi mogle da dovedu do MODY. Tako je i prva uočena mutacija vezana za pojavu MODY bila gen za glukokinazu, tako da je do sada otkriveno preko 30 različitih varijanti glukokinaze. Pokazalo se da mutacije glukokinaze regulišu mesto kojim β -ćelije prepoznaju glukozu. Glukokinaza se nalazi i u jetri i teoretski može da utiče na hepatično stvaranje glukoze, mada još uvek nema značajnih dokaza koji bi potkrepili ovu činjenicu. Klinička slika koja je posledica mutacija glukokinaze je jasna i karakteriše se ranom pojavom hiperglikemije sa »umerenim« dijabetesom. Hiperglikemija se često otkiriva skrining postupkom ili kao rezultat gestacijskog dijabetesa. Dijabetes se lako kontroliše, često samo primenom dijeta, a makrovaskularne komplikacije su retke.

Najčešći lokus čije varijante dovode do pojave MODY je hepatični nuklearni faktor 1α (HNF1 α). Hepatični nuklearni faktori iz porodice transkripcionih faktora za veliki broj gena uključeni su u metabolizam ugljenih hidrata na β -ćelijama. Klinička slika varijanti HNF1 α razlikuje se od onih kod glukokinaznih varijanti. Težina hiperglikemije je različita i uglavnom zavisi od indeksa telesne mase (*eng. body mass index, BMI*). Pacijentima se često daju oralna hipoglikemijska sredstva, a nekima je potreban i insulin kako bi se održao nivo glukoze u krvi. Kod ovih pacijenata razvijaju se mikrovaskularne komplikacije.

Svi drugi slučajevi MODY su retki i teško je dovesti u vezu genotip prema fenotipu. Izuzetak su mutacije HNF1 β koje osim dijabetesa izazivaju i renalne poremećaje.

Gestacijski diabetes mellitus

Gestacijski diabetes mellitus je obično asimptomatski. Normalna trudnoća je praćena povećanom insulinskom rezistencijom, naročito u poslednjem drugom i trećem trimestru. Ovo stanje je praćeno povećanom učestalošću neonatalne smrtnosti, neonatalne hipoglikemije, makrozomijom, žuticom. Povećano izlučivanje insulina dovodi do euglikemije. Kod žena koje nisu u stanju da povećaju izlučivanje insulina razvija se dijabetes. Patofiziologija gestacijskog dijabetesa nije dovoljno poznata, uključuje porodičnu anamnezu dijabetesa melitusa, debljinu, komplikacije u predhodnoj trudnoći i godine starosti.

AETIOLOGY OF DIABETS MELLITUS

Nada Majkić-Singh

Institute for Medical Biochemistry, Pharmaceutical Faculty and Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Montenegro and Serbia

Summary: Diabetes was initially diagnosed by the oral glucose tolerance test (OGTT). Values greater than two standard deviations above the mean of the level found in a selected population of healthy volunteers without a family history of diabetes mellitus were accepted as diagnostic. Epidemiological studies showed that large proportions of the population were abnormal by these criteria. Follow-up of these people indicated that most of them with lesser degrees of glucose intolerance did not manifest definite evidence of diabetes mellitus in the next 10 y, and a large percentage returned to normal glucose tolerance. Although in the 20th century some of the physiological and pathological processes associated with diabetes were described, the turn of the 21st century has been associated with progress towards understanding the aetiology of the disease, the completion of which might finally be a reality in the first 20 years of the millennium. This rapid progress has been acknowledged by the American Diabetes Association (ADA) and the World Health Organisation (WHO), who have recently introduced a new classification of diabetes, which is the first step to introducing an aetiological, rather than a purely clinical classification of diabetes. The 1979 classification scheme recognized two major forms of diabetes: type I (insulin-dependent) diabetes mellitus (IDDM) and type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus (NIDDM). The terms juvenile-onset and adult-onset diabetes were abolished. In order to base the classification on aetiology rather than treatment, the ADA established a Workgroup in 1995 to re-examine the classification and diagnosis of diabetes mellitus. The revised classification, published in 1997, eliminates the terms insulin-dependent diabetes mellitus and non-insulin-dependent diabetes mellitus, which are now termed type 1 and type 2 diabetes, respectively. Furthermore, the categories of previous abnormality of glucose tolerance and potential abnormality of glucose tolerance have been eliminated. In our country under patronage of the Ministry of Health of Republic of Serbia and European Union EPOS Health Consultants in 2002 in accordance to world accepted classification the document Diabetes Mellitus has been published.

Key words: diabetes mellitus, aetiology, classification, type 1 diabetes, type 2 diabetes.

Literatura

1. Frank LL. Diabetes mellitus in the texts of old Hindu medicine (Charak, Susruta, Vagbhata). *Am J Gastroenterol* 1957; 27: 76-95.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
3. National Diabetes data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-105.
4. American Diabetes Association: Report of the expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1201.
5. Amos A, McCarty D, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14: S1-85.
6. Cordell HJ, Todd JA. Multifactorial inheritance in Type 1 diabetes. *Trends Genet* 1995; 11: 499-503.
7. Nerup J, Plotz P, Anderson O, et al. HLA antigens and diabetes mellitus. *Lancet* 1974; ii: 864-6.
8. Wolf E, Spencer KM, Cudworth AG. The genetic susceptibility to Type 1 (insulin-dependent) diabetes: analysis of the HLA-DR association. *Diabetologia* 1984; 24: 224-30.
9. Todd JA, Bell JI, McDevitt HO. HLA-DQ β gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1987; 329: 599-604.
10. Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic marker near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33: 176-83.
11. Nairn C, Galbraith DN, Taylor KW, Clements GB. Enterovirus variants in the serum of children at the onset of Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 509-13.
12. Yoon JW, Park YH. Viruses as triggering agents of insulin-dependent diabetes mellitus. In: Leslie RDG, ed. *Causes of diabetes*. Chichester: John Wiley and Sons; 1993: 83-103.
13. Karjalainen J, Martin JM, Knip M, et al. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327: 302-7.
14. Berdanier CD. Diet, autoimmunity and insulin-dependent diabetes mellitus: a controversy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995; 209: 223-30.
15. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Yagihashi S, et al. Congenital rubella syndrome as a model for Type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus; increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia* 1984; 27: 87-9.
16. Hitman GA. Genetic determinants of anorexia nervosa and obesity. In: Kopelman P, ed. *Appetite, obesity and disorders of over- and under-eating*. London: Royal College of Physicians; 1999: 39-50.
17. Clark A, Saad MF, Nezzar T, et al. Islet amyloid polypeptide in diabetic and non-diabetic Pima Indians. *Diabetologia* 1990; 33: 285-9.
18. Wareham NJ, Byrne CD, Williams R, Day NE, Hales CN. Fasting proinsulin concentrations predict the development of Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 267-70.
19. McCarthy M, Hitman GA. The genetic aspects of non-insulin dependent diabetes mellitus. In: Leslie RDG, ed. *Causes of diabetes; genetic and environmental factors*. Chichester: John Wiley and Sons; 1993: 157-86.
20. Hitman GA. Diabetes mellitus. In: Sadler M, Caballero B, Strain S, eds. *Encyclopedia of human nutrition*. London: Academic Press; 1998: 516-22.
21. Hitman GA. Aetiology of diabetes mellitus. In: John WG. *Monitoring glycaemic control in the diabetic patient*. IFCC Series; Excerpta Medica Publications; 2001; 9-26.