

## **GENETIKA SLADKORNE BOLEZNI TIP 1**

Magdalena Avbelj, Nataša Bratina, Mirjam Stopar Obreza, Nina Bratanič,  
Mojca Žerjav Tanšek, Ciril Kržišnik, Tadej Battelino

### **Uvod**

Sladkorna bolezen tip1 (SBT1) nastane zaradi motnje v imunskem – obrambnem odzivu posameznika.

“Vojska”, ki v zdravem telesu skrbi za prepoznavanje in uničevanje telesu škodljivih celic, virusov in drugih mikroorganizmov, povzroči v telesu nekakšen “državni udar” in začne uničevati celice trebušne slinavke, ki proizvajajo inzulin.

SBT1 tako uvrščamo med avtoimuna obolenja, za katera je značilno, da obrambni sistem napade telesu lastne celice. Glavno vlogo v tem procesu imajo imunske celice limfociti. Zastavljata se vprašanji, kakšna je napaka v imunskem sistemu in kaj do nje pripelje.

### **Imunski sistem in sladkorna bolezen**

Delovanje imunskega sistema mora biti zelo natančno nadzorovano, sicer je lahko vzrok različnim bolezenskim stanjem. Preveč buren imunski odziv na tuje snovi privede na eni strani do reakcij preobčutljivosti (najbolj znana so alergična obolenja), na drugi strani pa nastopijo najrazličnejša avtoimuna obolenja, pri katerih imunski sistem napade celice lastnega organizma. Delovanje imunskega sistema temelji na sposobnosti prepoznavanja in ločevanja lastnega in tujega. Sposobnost sprejemanja (toleranco) do lastnega tkiva se razvije že v zgodnjem razvoju ploda, v času zorenja imunskih celic limfocitov.

Avtoimuna obolenja pa se razvijejo kasneje v življenju. Pri SBT1 propadejo  $\beta$ -celice Langerhansovih otočkov trebušne slinavke, torej celice, katerih naloga je tvorba in izločanje inzulina. Ostale celice trebušne slinavke, vključno z  $\alpha$ -celicami Langerhansovih otočkov, ki proizvajajo hormon glukagon, ostanejo pri tem nepoškodovane. Obstaja več hipotez kako in zakaj se ta uničujoč proces prične: ali gre za motnjo na samih  $\beta$ -celicah ali v imunskem sistemu, ali nastane

motnja tekom življenja ali je prirojena. Splošno prepričanje strokovnjakov je, da so za nastanek SBT1 odgovorni tako dejavniki okolja, kot tudi prirojena genetska nagnjenost k tej bolezni.

### **Statistični podatki**

Da so dedni dejavniki pomembni, dokazuje dejstvo, da se SBT1 pojavlja pogosteje v družinah z že kakšnim bolnikom s SBT1. Približno 10% otrok, ki zbolijo za SBT1 ima v času ugotovitve bolezni vsaj enega sorodnika z isto boleznijo. V splošni populaciji znaša verjetnost za nastanek SBT1 pri posamezniku 0,3 do 0,4 %. Med bližnjimi sorodniki bolnika (sorojenci, starši, potomci) velja 5-6% tveganje za razvoj SBT1 tekom življenja. Enako tveganje velja za dvojajčne dvojčke, medtem ko velja za enojajčne dvojčke bolnika, ki so genetsko identični, 30-40% verjetnost za pojav sladkorne bolezni. Obenem dejstvo, da vsi enojajčni dvojčki, čeprav si delijo enake gene, ne zbolijo, zgovorno priča, da so poleg podedovane nagnjenosti k razvoju bolezni pomembni tudi dejavniki, ki vplivajo na posameznika tekom življenja.

### **Dejavniki okolja**

Kljub temu, da je bilo opravljenih že veliko raziskav, dokončnih dokazov za vpliv določenih dejavnikov okolja na avtoimuni proces na  $\beta$ -celicah nimamo. Več hipotez je o vplivih virusnih okužb, določene prehrane v različnih obdobjih otroštva, cepljenj, toksinov, stresa in klimatskih dejavnikov na razvoj SBT1. Sodobno mišljenje strokovnjakov je, da skupek več različnih dejavnikov pripelje do imunske deregulacije pri osebi z genetsko nagnjenostjo k tej bolezni. Pomembno pa je tudi v katerem razvojnem obdobju pride do izpostavljenosti. Med virusnimi dejavniki je največ dokazov za povezavo z razvojem SBT1 za virus rdečk in enteroviruse. Dojenje ima glede na nekatere raziskave zaščitno vlogo, zgodnja izpostavljenost kravjemu mleku pa je dejavnik tveganja. Zaščitno vlogo naj bi imel vitamin D in morda tudi vitamina C in E ter cink. Verjetno naj bi škodljivo delovali tudi dejavniki onesnaženega okolja kot so nitrozamini, nitrati in nitriti v prehrani ter uživanje kofeina in teina. Tveganje za SBT1 pri otroku glede na obsežno epidemiološko študijo raste s starostjo matere pri porodu in je večje pri težavnih porodih. Večje tveganje za SBT1 imajo tudi otroci, ki v dojenčkovem obdobju hitreje pridobivajo na telesni teži.

## Genetski dejavniki

Nekoliko več kot o dejavniki okolja vemo o genetiki SBT1, vendar je tudi na tem področju še dosti neznank in nejasnosti. Najpomembnejši genetski vpliv na pojav SBT1 imajo geni *HLA*, ki nosijo zapis za molekule HLA.

Geni *HLA* so del glavnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC). To je kompleks več kot 200 genov, ki določajo skladnost tkiv. Razdelimo jih v tri razrede. Glede na današnje znanje, so za razvoj SBT1 pomembnejši geni razredov MHC I in MHC II, še posebej zadnji. Razred I sestavljajo zapisi za molekule vrst HLA-A, HLA-B in HLA-C, razred II pa zapisi za molekule vrst HLA-DP, HLA-DQ in HLA-DR. Oba razreda molekul HLA sta pomembna za uravnavanje imunskega sistema. V naravi obstaja zelo veliko podtipov vsake od vrst molekul HLA. Vsak posameznik ima svojo lastno kombinacijo podtipov molekul HLA v obeh razredih MHC, katero podeduje od svojih staršev in je zanj značilna. Molekule razreda I so prisotne na površini vseh celic z jedrom v organizmu in z njihovo pomočjo imunski sistem loči lastne celice od tujih, katere so pokrite z drugimi podtipi molekul HLA. Molekule razreda II pa so postavljene na določenih celicah imunskega sistema in peptide tujega izvora predstavijo celicam imunskega odziva, katere nato sprožijo imunski odgovor. Na podlagi specifične kombinacije podtipov molekul HLA torej imunski sistem loči med lastnim in tujim v organizmu. S tem se vzdržuje toleranca za telesu lastne snovi in aktivacija imunskega sistema ob kontaktu s tujimi snovmi ali organizmi.

Izkazalo se je, da določeni podtipi molekul HLA povečajo tveganje za SBT1, določeni drugi pa pred njo ščitijo. Z geni *HLA* pojasnimo dedovanje SBT1 v 42%, res pa je tudi, da zboli le eden od dvajsetih ljudi z rizično kombinacijo podtipov HLA, kar spet potrjuje pomembnost dejavnikov okolja za razvoj bolezni. Povezave z geni *HLA* so bile ugotovljene tudi pri drugih avtoimunih obolenjih, vključno s tistimi, ki se najpogosteje pridružijo inzulinsko odvisni sladkorni bolezni, kot so celiakija, avtoimuno vnetje ščitnice idr.

Druga najpomembnejša regija v dedovanju inzulinsko odvisne sladkorne bolezni je področje gena za inzulin, ki lahko razloži 10% dedovanja SBT1.

Genetske razlike na tem genu med posamezniki bi lahko vplivale na vzpostavljanje imunske tolerance na molekulo inzulina v zgodnjem otroštvu.

Zmeren vpliv na razvoj SBT1 imajo še različice gena *CTLA-4*, katerega produkt vpliva na aktivacijo imunskega sistema. Raziskave s področja genetike SBT1 še potekajo in novi potencialni genetski dejavniki se postopno odkrivajo.

### **Zaključek**

Razvoj SBT1 pri posamezniku je posledica različnih vplivov, od genetske dovzetnosti za to bolezen do vplivov okolja in prehrane, o katerih pa zaenkrat zelo malo vemo. Živimo v obdobju, ko pogostnost SBT1 med otroci in mladostniki raste. Potrebno je najti razloge za ta pojav in rešitve. Naloga še zdaleč ni lahka, saj je že pri posamezniku za razvoj sladkorne bolezni odgovoren splet več dejavnikov, kompleksne pa so tudi nastale spremembe v življenjskem slogu in v okolju, ki nas obdaja.

### Vprašanja:

1. Sladkorna bolezen tip 1 spada v skupino:
  - a. nalezljivih obolenj
  - b. avtoimunih obolenj
  - c. rakavih obolenj
  - d. prirojenih obolenj
  
2. Sladkorna bolezen tip 1 je genetsko pogojena, saj je verjetnost, da bo enojajčni dvojček bolnika z inzulinsko odvisno sladkorno boleznijo tudi sam zbolel skoraj 100%.
  - a. oba odgovora sta pravilna in vzročno povezana
  - b. oba odgovora sta pravilna in nista vzročno povezana
  - c. prvi odgovor je pravilen, drugi napačen
  - d. prvi odgovor je napačen, drugi pravilen
  - e. oba odgovora sta napačna
  
3. Dejavniki okolja, ki ščitijo pred razvojem sladkorne bolezni tip 1
  - a. dojenje
  - b. zgodnje uvajanje kravjega mleka v prehrano
  - c. vitamin D
  - d. nitrati in nitriti v prehrani
  - e. kofein, tein
  - f. enterovirusi
  - g.
  
4. Geni, ki večajo občutljivost za razvoj sladkorne bolezni tip 1, delujejo predvsem na:
  - a. vnos sladkorja v prehrani
  - b. vsrkavanje sladkorjev iz prebavil v kri
  - c. uravnavanje imunskega sistema
  - d. debelost

### Pravilni odgovori:

1. b
2. c
3. a,c
4. c