

## GENETIKA TIP 1 ŠEĆERNE BOLESTI

VESELIN ŠKRABIĆ\*

*Tip 1 šećerna bolest (T1ŠB) nastaje autoagresivnim uništavanjem beta stanica gušterače. Etiologija T1ŠB se pripisuje zajedničkom djelovanju genetskih čimbenika i čimbenika okoline. Obiteljske i blizanačke studije su jasno pokazale da T1ŠB ima genetsku podlogu. Uloga gena HLA regije u prijemljivosti za T1ŠB je dokazana još prije gotovo 30 godina, a izračunato je da pridonose 44% genskog rizika za nastup ovog metaboličkog sindroma. Tijekom posljednjeg desetljeća su ulagani sustavni napori u identificiranju ostalih prijemljivih gena. Do sada je izdvojeno više od 20 potencijalno prijemljivih gena smještenih izvan HLA regije. Krajni utjecaj većine ovih prijemljivih gena je slab ili umjeren obzirom da dovode do povećanja rizika djelujući složno s drugim genima u pojavi T1ŠB. Slab utjecaj ovih gena donosi poteškoće u genetskim postupcima lokalizacije, izdvajanja te potvrđivanja njihove uloge. Fenotip "T1ŠB" je rezultat međudjelovanja mnogih genetskih prijemljivih putova, spajanja glavnih, pobočnih putova i prečica. Od genetskih studija očekujemo višestruke koristi: bolje razumijevanje etiopatogeneze, korištenje genetske informacije u predviđanju koja djeca su prijemljiva za nastup T1ŠB te pronalazak efikasnih preventivnih terapijskih postupaka.*

Deskriptori: TIP 1 ŠEĆERNA BOLEST; GENETIKA; PRIJEMLJIVI GENI; ZAŠTITNI GENI

### UVOD

Tip 1 šećerna bolest (T1ŠB) ili tip 1 dijabetes melitus je kompleksna, polifaktorska i poligenetska autoagresivna bolest (1). Prije se smatrala oboljenjem koje isključivo zahvaća djecu, adolescente i mlađe odrasle osobe, pa su je često nazivali mladenački (engl. iuvenile) dijabetes. Najnovija saznanja ukazuju na nastanak i/ili pojavu bolesti u bilo kojoj životnoj dobi. Smatra se da 5 do 30% odraslih pacijenata s početnom dijagnozom tip 2 šećerna bolest (T2ŠB) ima prikriveni autoimuni T1ŠB (engl. latent autoimmune diabetes of adults, LADA). Pacijenti s LADA se u pravilu liječe oralnim antiglikemicima, ne odgovaraju dobro na hipoglikemijske lijekove i nisu sposobni postići dobru meta-

boličku kontrolu (2-5). U Tablici 1. su navedene najvažnija obilježja T2ŠB, LADA, T1ŠB.

Moderni model nastanka T1ŠB uvažava najnovija saznanja o postojanju nasljedne imunološke poremećene regulacije, poremećaju ciljnog organa (beta stanice gušterače) i međudjelovanju prijemljivih i zaštitnih gena u kombinaciji s djelovanjem čimbenika okoline (Slika 1.). U suprotnosti je s tradicionalnim modelom koji je naglašavao ulogu čimbenika okoline u započinjanju uništavanja beta stanica jer tvrdi da isti djeluju različitim snagom i u različito vrijeme dugog patogenetskog lanca T1ŠB kao tzv. modulatori (Slika 2. i Slika 3.). Postepenim, autoagresivnim, selektivnim oštećenjem beta stanica gušterače u genetički prijemljivih osoba, smanjuje se vlastita produkcija inzulina (1, 2).

### GENETIKA T1ŠB

Populacijske i obiteljske studije sugeriraju da je većina (vjerojatno svi) oboljelih genetički prijemljiva za nastanak bolesti, najviše preko gena sustava tkivne snošljivosti (engl. Human

Leukocyte Antigen, HLA), regije lokalizirane na centromeri 6 kromosoma. Geni HLA regije razreda II pridonose oko 44% prijemljivosti sudjelujući u imunološkim zbivanjima preradom i predočavanjem antigena T stanicama. Uloga razreda II nije vezana samo za dobro znane HLA-DR3 i HLA-DR4 haplotipove već i za DQalfa i DQbeta lance (Tablica 2.).

Uočeno je da 90% oboljelih od T1ŠB imaju HLA-DR3 ili -DR4 ili DQB\*0201 ili 0302 (tzv. T1ŠB potencijalno prijemljivi lokus broj 1) (6, 7). Osim prijemljivih postoje i zaštitni geni HLA regije. Oko 20% ljudi bijele rase u Europi i Americi ima zaštitni HLA-DR2 haplotip, dok je manje od 1% djece s T1ŠB DR2 (DQB1\*0602) pozitivno. T1ŠB je izgleda jedinstvena autoagresivna bolest jer između prijemljivih i zaštitnih gena postoji stalno nadmetanje, s tim da zaštitni imaju visoki a prijemljivi niski anafinitet za dijabetogene peptide (2, 8, 9). Znači, prevladavajući (dominantni) utjecaj zaštitnih gena prema prijemljivim HLA alelima sprječava razvoj T1ŠB.

\* Klinička bolnica Split  
Klinika za dječje bolesti  
Neuroendokrinološki odsjek

Adresa za dopisivanje:  
Mr. sc. Veselin Škrabić  
Klinička bolnica Split  
Klinika za dječje bolesti  
Neuroendokrinološki odsjek  
21000 Split, Spinčićeva 1  
e-mail: veselin@net.hr

## DOKAZI ZA GENETSKU PODLOGU T1ŠB

## Obiteljske i blizanačke studije

Učestalost bolesti je za 15 puta veća kod bliskih srodnika oboljelih nego u općoj populaciji. Naime, učestalost T1ŠB kod bliskih srodnika šećernih bolesnika u dobi do 30 godina iznosi 6% dok je učestalost u općoj populaciji oko 0,4% (6, 9). Djeca oboljelih od T1ŠB imaju učestalost obolijevanja oko 3-6%. Ako majka boluje od T1ŠB rizik obolijevanja do 20 godine života je 1 do 3 manji nego u slučaju bolesti oca (4-6). Više je objašnjenja:

- šećernoj bolesti skloni fetusi oboljelih majki se češće spontano pobacuju;
- šećernoj bolesti skloni fetusi oboljelih majki su zaštićeni protiv razvoja autoagresivnosti na gušteraču;
- prijemljivi geni su slabijeg učinka kada se nasljeđuju od majke nego kad se nasljeđuju od oca (engl. imprinting) (6, 7).

Stopa podudaranja bolesti kod monozigotnih (MZ) blizanaca je veća nego kod dizigotnih (DB) blizanaca. U dobi do 30 godina je stopa podudaranja bolesti kod MZ blizanaca 34%, unutar 12 godina 43%, a unutar 40 godina od nastupa T1ŠB kod jednog od njih 50% (6, 9). Iako su MZ blizanci možda 100% genetski podudarni i iako su izloženi utjecaju istih čimbenika okoline u prenatalnom i postnatalnom periodu, vjeruje se da različiti ne - genetski čimbenici (virusne upale, prehrana, toksini, cijepljenje) pridonose nastupu T1ŠB (10-16).

Dob nastupa bolesti je, smatralo se, određena različitim genima. Korelacija dobi i nastupa T1ŠB kod oboljelih MZ blizanaca je veća nego kod oboljelih u bliskom srodstvu (17). U najnovije vrijeme, na osnovu niže stope podudaranja bolesti kod MZ blizanaca oboljelih iznad 25 godine, ističe se uloga za dob vezanih čimbenika okoline (18). Ispitanici s LADA tip šećernom bolešću imaju nešto nižu učestalost rizičnih HLA genotipova ali izgledno i manji broj, slabije potentne prijemljive gene ili možda snažnije zaštitne gene koji odgađaju i usporavaju nastup bolesti (2, 4, 5).

Tablica 1.

Klinička, imunološka, genetska i metabolička obilježja T2ŠB, LADA i T1ŠB (4)

Table 1

Clinical, immunological, genetic and metabolic characterisation of T2DM, LADA and T1DM (4)

Dob javljanja (god.)	T2ŠB	LADA	T1ŠB
od - do	30-90	35-70	0-35
izrazito	>40	35-50	<20
postotak šećernih bolesnika	70%	10%	10%
prisustvo GADA, ICA, IAA	ne	da (35%)	da (64%)
veza s HLA	ne	da	da
obiteljsko nakupljanje	učestalo	nepoznato	povisuje se
povećani rizik za endokrinu autoimunost	ne	da	da
beta stanična funkcija kod manifestacije	povećana ili normalna	normalna ili smanjena	smanjena ili odsutna
vrijeme u godinama do inzulinske th.	8 (6-10)	4 (2-6)	kod dg.
inzulinska rezistencija	izrazito povećana	povećana	ne
prevalencija komplikacija makrovaskularne mikrovaskularne	vrlo visoka	visoka	niska
prevalencija metaboličkog sindroma	relativno niska	relativno niska	visoka
liječenje	vrlo visoka	manje učestala	nije prisutna
imunomodulacija	oralna th. inzulinska terapija	oralna th. inzulinska terapija	inzulin nakon dg
	bez koristi	u istraživanju	pozitivan privremen tjecaj

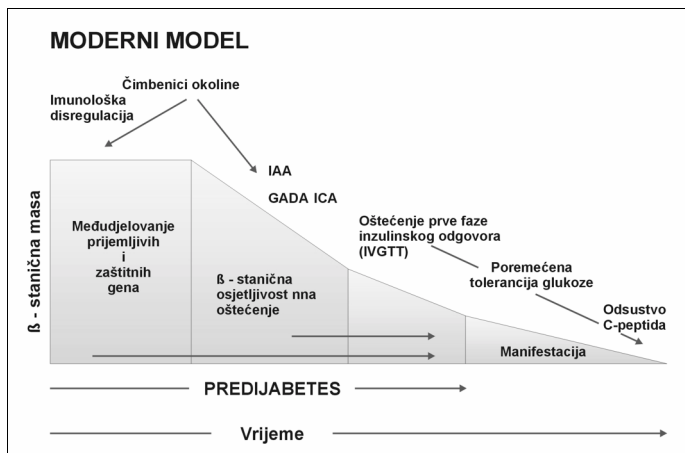
## Različitosti incidencije bolesti u različitim populacijama

Zapažene su velike razlike u prevalenciji i incidenciji T1DM u svijetu. Vjeruje se da su različiti genetski čimbenici i čimbenici okoline odgovorni za razlike među rasama i narodima. T1ŠB je učestaliji u europskim i američkim državama u odnosu na Aziju i Afriku a razlika u incidenciji iznosi gotovo 400 puta između 100 analiziranih populacija (19). Najveća incidencija bolesti u životnoj dobi do 14 godina je uočena u Finskoj - 36,4, u Hrvatskoj iznosi 8 a u Zunyi regiji u Kini samo 0,1 na 100000 ispitanika iste životne dobi tijekom kalendarne godine (19, 20). Nejasno je zašto se incidencija T1ŠB povećava svaku godinu za 3-4%. Na osnovu linearnih i eksponencijalnih modela je izračunato da će 2010 godine biti 40% veća u odnosu na 1997. godinu što je zastrašujuće predviđanje. Bolest se sve češće javlja u mla-

đoj životnoj dobi. Tijekom posljednjih 15 godina je u dobi do 4 godine incidencija porasla za 6,3%, u dobi od 5 do 9 godine za 3,1% dok je u dobi od 10 do 14 godine porasla za 2,4% (21).

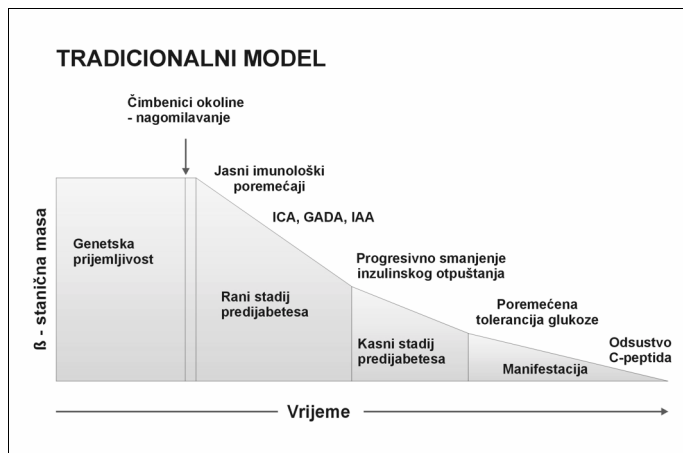
## Prisustvo protutijela

Manifestaciji bolesti prethodi dugo trajajući, prikriveni proces razaranja beta stanica - tzv predijabetes tijekom kojeg T stanice infiltriraju otočice beta stanica. ICA, cirkulirajuća protutijela na još nepoznati antigen citoplazme stanica Langerhansovih otočica, protutijela na endogeni inzulinska terapija (IAA), GADA protutijela usmjerena na membranski protein beta stanica, te tzv. IA-2 antitijela na protein tirozin fosfatazu, kao najvažnija predskazujuća protutijela, se često pojavljuju u krvi novooboljelih i onih u fazi predijabetesa (22-25). Nejasno je da li se protutijela pojavljuju kao posljedica uništavanja beta stanica i izlaganja do tada



Slika 1. Moderni model nastanka T1ŠB (2)

Figure 1 Modern model of the pathogenesis of T1DM (2)



Slika 2. Tradicionalni model nastanka T1ŠB (2)

Figure 2 Traditional model of the pathogenesis of T1DM (2)

nepoznatih antigena ili protutijela direktno učestvuju u procesu razaranja vezujući se na beta stanične antigene (26).

Obzirom na pojavu protutijela u kasnoj dojenačkoj i ranoj dječjoj dobi, moguće je da autoagresivni proces počinje vrlo rano, čak prenatalno (27-29). Kako su protutijela tzv. biološki markeri predijabetesa, važno je znati da li su znak prisustva genetske prijemljivosti, ili možda nastaju kao posljedica djelovanja negenetskih T1ŠB prijemljivih čimbenika (npr. virusa koji oštećuju beta stanice).

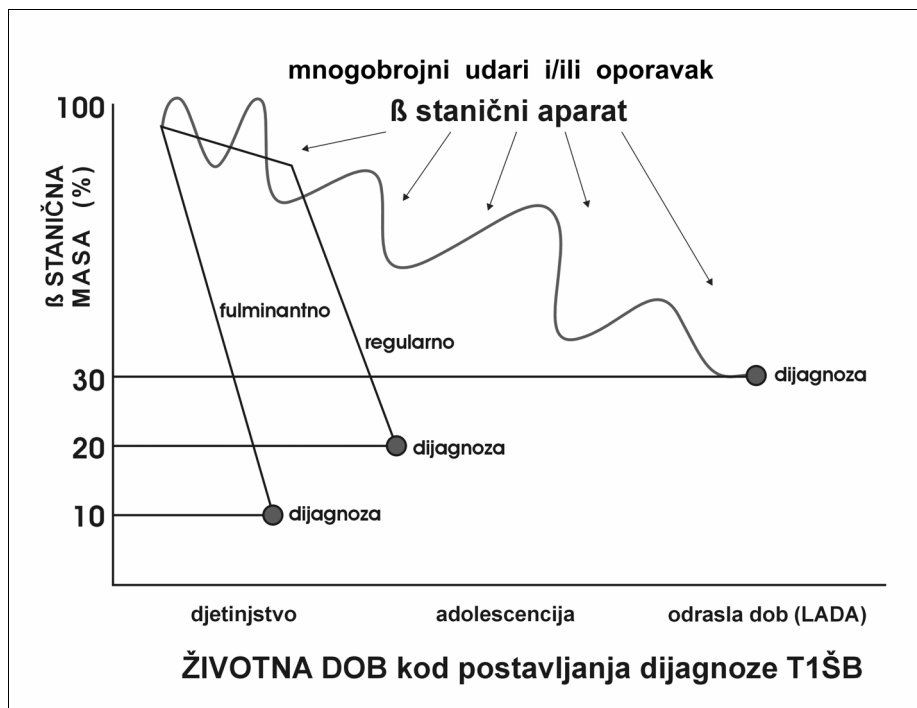
U općoj populaciji učestalost pojave protutijela se kreće 2-4%, kod braće i sestara oboljelih 6-11%, kod MZ blizanaca 20-50%, kod DZ blizanaca 26-49% (30-33). Navedeno podupire tvrdnju sudjelovanja genetskih (različnost učestalosti pojavljivanja protutijela kod MZ i DZ blizanaca) i ne - genetskih čimbenika (različnost između DZ blizanaca i najbližih srodnika oboljelih). Za istaknuti je kako samo prisustvo više protutijela u visokom titru kako u ispitanika iz rizične skupine (srodnici oboljelih) tako i u onih u općoj populaciji, donosi izgledan rizik za razvoj T1ŠB (34, 35). Za vjerovati je da prijemljivi geni donose prijemljivost za T1ŠB djelujući specifično na ranu fazu beta stanične autoagresivnosti. Ako su virusi uključeni u početak autoagresivnosti onda genetske različitosti u imunološkom odgovoru prema virusima mogu djelovati na prijemljivost za T1ŠB.

METODE DETEKCIJE ILI OTKRIVANJA PRIJEMLJIVIH GENA Dvije različite ali komplementarne metode

1. Linkage analysis

Metoda određivanja vjerojatnosti povezanosti između bolesti i označenog lokusa unutar obitelji s dvoje i više obo-

ljele djece. Logaritam od vjerojatnosti povezanosti / vjerojatnosti nepovezanosti se naziva lod (engl. lod of odds) score. Uobičajen je zahtjev za maksimalnim lod scorem >3,3 da bi se izbjegla mogućnost lažno pozitivnih rezultata. Za ovu analizu istraživač mora odrediti model nasljeđivanja lokusa, penetraciju svakog genotipa i frekvenciju alela i tada spomenuta metoda postaje najsnažnija me-



Slika 3. Propadanje beta stanične mase u odnosu na dob pojave T1ŠB (5)

Figure 3 The destruction of beta cells and the appearance of T1DM according to age of onset (5)

Tablica 2.  
Rizik za nastanak T1ŠB i prisustvo HLA-DR i HLA-DQ haplotipova (2)

Table 2  
T1DM risk associated with HLA-DR and HLA-DQ haplotypes (2)

Rizik	HLA		
	HLA DRB1	HLA DQA1	HLA DQB1
Visoki	0401	0301	0302
	0402	0501	0201
	0405		
	0301		
Umjeren	0801	0401	0402
	0101	0101	0501
	0901	0301	0303
Slab ili umjeren	0401	0301	0301
	0403	0301	0302
	0701	0201	0201
	1101	0501	0301
Zaštita	1501	0102	0602
	1401	0101	0503
	0701	0201	0303

toda za lokalizaciju gena bolesti. Pošto su ovi parametri često nepoznati, u multigennoj bolesti se koristi tzv. model neovisne metode kojim se procjenjuje prosječna proporcija alela na označenom lokusu kod dvoje oboljelih u bliskom srodstvu (braća i sestre). Ako pretraženi sumnjivi označeni lokus ima udjela više od 50% znači da u sebi sadrži prijemljivost za bolest (36, 37).

## 2. Association analysis

Metoda uspoređivanja genotipske frekvencije ili označenih alela između nesrodnih, oboljelih ispitanika i nesrodnih, zdravih ispitanika kontrolne skupine. Koristi se u populacijskim i obiteljskim studijama. Ako se uoči veza označenih alela smatra se da postoji neravnoteža vezivanja gena između označenog lokusa i bolesti. Tako se otkrila prijemljivost HLA-DRB1,DQB1\*0302, DQA1 genotipa (= tzv. T1ŠB prijemljivi lokus broj 1), te protektivnost HLA-DR2, DRB1\*1501, DQB1\*0602 genotipa (38, 39).

Još nije potpuno jasno koji antigeni (predočeni preko HLA imunološkom sustavu) pokreću autoagresiju u T1ŠB kao što nije razjašnjeno kako i u kojim kombinacijama HLA geni donose prijemljivost i zaštitu (protektivnost). Obzirom na problem etničke heterogenosti ispitivanih populacija razvijena je metoda nazvana AFBAC (engl. Affected-Family-Based Controls) kojom se vrši uspoređivanje učestalosti prenesenih i

neprenesenih alela s roditelja na bolesno dijete (40). Drugi, obiteljski baziran, asocijacijski test je TDT (engl. Transmission Disequilibrium Test) kojim se pronađena učestalost prijenosa alela s heterozigotnih roditelja na oboljelo dijete uspoređuje s 50% očekivanom slučajnošću (41).

## IZAZOVI TRAŽENJA PRIJEMLJIVIG GENA ZA T1ŠB

Do sada je pronađeno više od 20 potencijalno prijemljivih gena. U Tablici 3. su navedeni zajedno s simbolima (označeni prema Human Gene Mapping Nomenclature Committee), citogenetskom kromosomskom regijom i genetskim markerom. Pokušat ćemo objasniti nekoliko opažanja vezanih za bolje razumijevanje genetike T1ŠB.

- Pronalazak prijemljivog lokusa ne objašnjava i mehanizam djelovanja.

Primjer: uočena je i povezanost kratkih alela tzv. VNTR (engl. variable number tandem repeat-VNTR) označenog lokusa inzulinskog (INS) gena (= tzv. T1ŠB potencijalno prijemljivi gen broj 2) i pojave bolesti. Zna se da ovaj lokus utječe na transkripciju inzulina u gušterači ali nije jasno kako pridonosi prijemljivosti (42).

- Tzv. asocijacijske analize su moćnije od tzv. linkage analiza posebno za pronalaženje gena slabog ili umjerenog utjecaja, ako je marker unu-

tar ili vrlo blizu prijemljivog lokusa (6).

- Problem linkage heterogenosti.

Nastaje radi varijabilnosti uzoraka (= različiti uzorci krvi iz obitelji iste populacije sadrže različitu učestalost prijemljivih gena), radi genetske različitosti populacije (= različita učestalost prijemljivih gena u različitim etničkim grupama ili neprepoznatim podgrupama ispitivane populacije), te radi varijabilnosti djelovanja čimbenika okoline na populaciju (= različita učestalost djelovanja važnih čimbenika okoline koji dovode do različite penetracije ili interakcije prijemljivih genotipova).

Važno pitanje je što čini statistički signifikantnu linkage (vezu) i što donosi potvrdu iste? Mnoge studije nisu dosegle željenu vrijednost lod score od 3,3 (odgovara p vrijednosti od 0,00005). Smatra se da je p vrijednost od 0,01 prihvatljiva za potvrdu signifikantnosti ukoliko se analizira specifična regija (36).

- Da li je tzv. označavanje pozicije gena kandidata (engleski: positional candidate mapping) izvedivo?

Kada se utvrdi linkage s određenom regijom, sljedeći korak je zasićenje regije s markerima u cilju potvrde povezanosti s T1ŠB i određivanje pozicije gena kandidata te regije (engl. positional candidate). Taj proces donosi niz problema. Primjer: tzv. potencijalno prijemljivi T1ŠB gen broj 12 ili CTLA4 (engl. cytotoxic T lymphocyte associated-4) lokus na kromosomu 2q33 će biti vjerojatno prvi gen identificiran s tzv. označavanjem pozicije gena kandidata. U linkage analizi je lod score iznosio 3,2 ali povezanost ipak nije potvrđena u svim studijama (43).

- Sljedeći korak je međudjelovanje ili interakcija gena.

Jedan od glavnih ciljeva genetskih studija je odgovor na pitanje koji multipli genotipovi donose najveći rizik za razvoj T1ŠB.

- Da li geni donose sklonost razvoju T1ŠB ili razvoju autoagresivnosti?

Znano je da su geni HLA regije povezani s mnogim autoagresivnim bolestima. Prema saznanjima neke potencijalno prijemljive gene za T1ŠB smještene

Tablica 3.  
Potencijalno prijemljivi genski lokusi za T1ŠB

Table 3  
Putative susceptibility loci for T1DM

Lokus	Regija	Marker
T1ŠB 1	6p21.3	HLA-DRB1, DQB1, DQA1
T1ŠB 2	11p15	INS VNTR
T1ŠB 3	15q26	D15S107
T1ŠB 4	11q13	FGF3, D11S1337
T1ŠB 5	6q25	ESR
T1ŠB 6	18q21	JK, D18S487
T1ŠB 7	2q31	HOXD8, D2S152
T1ŠB 8	6q27	D6S264, D6S446
T1ŠB 9	3q21-q25	D3S1576
T1ŠB 10	10p11-q11	D10S193
T1ŠB 11	14q24.3-q31	D14S67
T1ŠB 12	2q33	CTLA4
T1ŠB 13	2q35	D2S164
T1ŠB 14	-	-
T1ŠB 15	6q21	D6S283
T1ŠB 16	14q32.3	D14S542, IGH
T1ŠB 17	10q25	D10S554
T1ŠB 18	5q33-q34	IL12B
T1ŠB neoznačen	1q42	D1S1617
T1ŠB neoznačen	16q22-q24	D16S3098
T1ŠB neoznačen	19p13	D19S247
T1ŠB neoznačen	19q13	D19S225
T1ŠB neoznačen	Xp13-p11	DXS1068
T1ŠB neoznačen	7p13	GCK
T1ŠB neoznačen	12q14-q15	IFNG

izvana HLA regije možemo nazvati autoagresivnim prijemljivim lokusima. Primjer: T1ŠB 3 na 15q26 kromosomu je vezan za glutensku enteropatiju (44), T1ŠB 6 na 18q21 kromosomu je povezan s Graves-ovom bolešću, multiplom sklerozom i reumatoidnim artritismom (45), T1ŠB 12 (CTLA4) s glutenskom enteropatijom, multiplom sklerozom, Graves-ovom bolešću i reumatoidnim artritismom (46-49). Iz navedenog proizlazi zanimljivo pitanje: što predodređuje organ/tkivnu specifičnost autoagresivne mete (da li geni kontroliraju tu specifičnost)?

#### ZAKLJUČAK

Geni HLA regije pridonose najviše (oko 44%) ka prijemljivosti razvoja T1ŠB. Ostali, tzv izvan-HLA geni imaju slab ili umjeren utjecaj na prijemljivost. Izgleda da određena kombinacija-međudjelovanje gena s slabim i/ili umjerenim utjecajem mogu imati snažan utjecaj na prijemljivost za bolest. Fenotip T1ŠB je krajnji rezultat mnogih događanja u genomu. Naš zadatak je otkriti sve genetske putove (glavne, pobočne, prečice) i njihovu interaktivnu mrežu. Tek tada ćemo genetsku informaciju moći koristiti u predskazivanju T1ŠB. Krajnji cilj predskazivanja jest odgoda nastupa

ili sprječavanje bolesti. Dizajniranje efikasnih metoda prevencije uključuje i razumijevanje kako i koji ne-genetski čimbenici djeluju na prijemljivost za T1ŠB.

#### LITERATURA

1. Atkinson MA, Maclaren NK. Mechanisms of disease: the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331: 1428-36.
2. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221-9.
3. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997; 350: 1290-93.
4. Scherthaner G, Hink S, Kopp HP, Muzyka G, Streit G, Kroiss A. Progress in the characterization of slowly progressive autoimmune diabetes in adult patients (LADA or type 1,5 diabetes). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(2): 94-108.
5. Pozzilli P, Mario Di U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult) - definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*, 2001; 24: 1460-7.
6. Field LL. Genetic linkage and association studies of type 1 diabetes: challenges and rewards. *Diabetologia* 2002; 45: 21-35.
7. Warram JH, Krolewski AS, Kahn CR. Determinants of IDDM and perinatal mortality in children of diabetogenic mothers. *Diabetes* 1988; 37: 1328-34.
8. Todd JA. From genome to aetiology in a multifactorial disease, type 1 diabetes. *BioEssays* 1999; 21: 164-74.
9. Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nistico L. Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14: 111-28.
10. Ellis TM, Atkinson MA. Early infant diets and insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1996; 347: 1464-5.
11. Dalquist GG. Viruses and other perinatal exposures as initiating events for beta-cell destruction. *Ann Med* 1997; 29: 413-7.
12. Knip M, Akerblom HK. Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107(3): 93-100.
13. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, Yu L, Hoffman M, Chase HP et al. Lack of association between early exposure to cows milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in Young. *JAMA* 1996; 276: 609-14.

14. Graves PM, Barriga KJ, Norris JM, Hoffman MR, Yu L, Eisenbarth GS et al. Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Care* 1999; 22: 1694-7.
15. Hummel M, Fuchtenbusch M, Schenker M, Ziegler AG. No major association of breastfeeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1961-5.
16. Hyponen E, Kenward MG, Virtanen SM, Piitulainen A, Virta-Autio P, Tuomilehto J et al. Infant feeding, early weight gain, and risk of type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 1961-5.
17. Fava D, Gardner S, Pyke D, Leslie RD. Evidence that the age at diagnosis of IDDM is genetically determined. *Diabetes Care* 1998; 21: 925-9.
18. Redondo MJ, Yu L, Hawa M, Mackenzie T, Pyke DA, Eisenbarth GS et al. Heterogeneity of Type 1 Diabetes: analysis of monozygotic twins in Great Britain and the United States. *Diabetologia* 2001; 44: 354-62.
19. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R. For the WHO DIAMOND Project group. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 883-92.
20. Stipančić G, Kadrnka-Lovrenčić M, Radica A. Incidence od childhood onset insulin dependent diabetes mellitus in Croatia (Abstracts). *Diabetologia* 2000; 43(suppl 1): 359.
21. Onkamo P, Vonnen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type 1 diabetes - the analysis of data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42: 1395-403.
22. Rossini AA, Greiner DL, Friedman HP, Mordes JP. Immunopathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes Review* 1993; 1: 43-75.
23. Todd JA. Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes. *Immunology Today* 1990; 11: 122-9.
24. Bach JF. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocrinology Review* 1994; 15: 516-42.
25. Wilkin TJ. Autoantibodies as mechanisms, markers and mediators of B-cell disease. *Diabetes Metab Rev* 1991; 7: 105-20.
26. Leslie RDG, Atkinson MA, Notkins AL. Autoantigens IA-2 and GAD in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1999; 42: 3-14.
27. Roll U, Christie MR, Fuchtenbusch M, Payton MA, Hawkes CJ, Ziegler AG. Perinatal autoimmunity in offspring of diabetic parents. The German Multicenter BABY-DIAB study: detection of humoral immune responses to islet antigens in early childhood. *Diabetes* 1996; 45: 967-73.
28. Lindberg B, Ivarsson SA, Landin-Olsson M, Sundkvist G, Svanberg L, Lernmark A. Islet autoantibodies in cord blood from children who developed Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus before 15 years of age. *Diabetologia* 1999; 42: 181-87.
29. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibodies appearance and risk for development of childhood diabetes in offsprings of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 1999; 48: 460-8.
30. Hagopian WA, Sanjeevi CB, Kockum I, Landin-Olsson M, Karlens AE, Sundkvist G et al. Glutamate decarboxylase-, insulin-, and islet cell-antibodies and HLA typing to detect diabetes in a general population-based study of Swedish children. *J Clin Invest* 1995; 95: 1505-11.
31. Lipton RB, Atchison J, Dorman JS, Duguesnoy RJ, Eckenrode K, Orchard TJ et al. Genetic, immunological, and metabolic determinants of risk for type 1 diabetes mellitus in families. *Diabet Med* 1992; 9: 224-32.
32. Redondo MJ, Rewers M, Yu T, Garg S, Pilcher CC, Elliott RB et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ* 1999; 318: 698-702.
33. Petersen JS, Kyvik KO, Bingley PJ, Gale EA, Green A, Dyrberg T et al. Population based study of prevalence of islet cell autoantibodies in monozygotic and dizygotic Danish twin pairs with insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314: 1575-9.
34. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietrapaolo M, Jackson RA et al. Prediction on type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD and I-CA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926-33.
35. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJK, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EA. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes* 1997; 46: 1701-10.
36. Landler E, Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet* 1995; 11: 241-7.
37. Risch N. linkage strategies for genetically complex traits.II. The power of affected relative pairs. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 229-41.
38. Sheehy MJ, Scarf SJ, Rowe JR, Neme de Gimenez MH, Meske LM, Erlich HA et al. A diabetes susceptibility HLA haplotype is best defined by combination of HLA-DR and -DQ alleles. *J Clin Invest* 1989; 83: 830-5.
39. Ridgway WM, Fathman CG. The association of MHC with autoimmune diseases: understanding the pathogenesis of autoimmune diabetes. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 86: 3-10.
40. Thomson G. HLA disease associations: a model for the study of complex human genetic disorders. *Annu Rev Genet* 1988; 22: 31-50.
41. Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ. Transmission distortion test for linkage: the insulin gene and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 506-16.
42. Bennett ST, Lucas AM, Gough SLC, Powell JR, Undlien DE, Pritchard LE et al. Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nat Genet* 1995; 9: 284-92.
43. Nistico L, Buzzetti R, Pritchard LE, Van der Auwera B, Giovannini C, Bosi E et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. *Hum Mol Genet* 1997; 5: 1075-80.
44. Zhong F, McCombs CC, Olson JM, Elston RC, Stevens FM, McCarthy CF et al. An autosomal screen for genes that predispose to coeliac disease genes in the western counties of Ireland. *Nat Genet* 1996; 14: 329-33.
45. Vaidya B, Imrie H, Perros P, Young ET, Kelly WF, Carr D et al. Evidence for a new Graves disease susceptibility locus of chromosome 18q21. *Am J Hum Genet* 66: 1710-4.
46. Djilali-Saiah I, Schmitz J, Harfouch-Hammoud E, Mougnot JF et al. CTLA-4 gene polymorphism is associated with predisposition to coeliac disease. *Gut* 1998; 43: 187-9.
47. Yanagawa T, Taniyama M, Enomoto S, Gomi K, Maruyama H, Ban Y et al. CTLA4 gene polymorphism confers susceptibility to Graves' disease in Japanese. *Thyroid* 1997; 7: 843-6.
48. Harbo HF, Celius EG, Vartda F, Spurkland A. CTLA4 promotor and exon 1 dimorphisms in multiple sclerosis. *Tissue Antigens* 1999; 53: 106-10.
49. Gonzales-Escribano MF, Rodriguez R, Valenzuela A, Garcia A, Garcia-Lozano JR, Nunez-Roldan A. CTLA4 polymorphisms in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1999; 53: 296-300.

### Summary

#### GENETIC OF TYPE 1 DIABETES

V. Škrabić

*Type 1 diabetes mellitus (T1DM) results from the autoimmune destruction of the insulin-producing beta cells of the pancreas. A combination of genetic and environmental factors is most likely the cause of T1DM. Family and twins studies have shown clearly that T1DM has a genetic basis. It is clear that HLA region genes collectively contribute to the major susceptibility (about 44% of the total increase in risk) for to this metabolic syndrome. Within past decade has been possible to identify the genes distributed across the genome that increase susceptibility to this disorder. More than 20 putative diabetes predisposing genes have been localised in addition to HLA region. The overall effects of non-HLA predisposing genes could be weak or modest, probably by acting in concert with other such genes to cause disease. The weak effect of these genes has made them difficult to locate, difficult to isolate by genetic procedures and difficult to confirm the role in independent studies. The phenotype "T1DM" is the final conclusion of a process that can be reached along different pathways, that can be seen as the different roads, even through branching and crossings. The rewards of the genetic studies will be varied: increased understanding of the pathogenesis, enabling to use genetic information to predict which children are predisposed to diabetes and facilitating creation of preventative therapies.*

Descriptors: TYPE 1 DIABETES MELLITUS; GENETICS; SUSCEPTIBILITY GENES; PROTECTIVE GENES