

Diabet, Obezite ve Metabolik sendromda Genetik Yaklaşım

Prof. Dr. Hatice Ilgın Ruhi
Tıbbi Genetik AD

Diabetes Mellitus

- T1D (IDDM) %10
- T2D (NIDDM) %88
- MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*)
- Gestasyonal Diabet (%10)

Kompleks kalıtım

- Ailesel kümeleşme
- Başlangıç yaşı
- MZ ikiz konkordansı
- Asosiyasyonlar

Diabetteki genetik faktörlerin rolü

- Pozitif aile öyküsü %25-50
- İkiz çalışmaları
 - MZ ikiz konkordansı %45-96
 - DZ ikiz konkordansı %3-37
 - IDDM MZ ikiz konkordansı %40-50
 - NIDDM MZ ikiz konkordansı %90

T1D

- Diabetin %5-10'u
- Populasyonda %0.2
- Regüler insülin enjeksiyonu

T1D

- Çocukluk-Adölesan çağ
- Otoimmünite
- Pankreas β hücrelerinin otoimmün yıkımı
- MZ konkordansı %40, DZ konkordansı %5
- Etkilenmiş probandın kardeşleri için hayat boyu risk %7

Genetik yatkınlık

- MHC lokusu (6p, 3Mb), 200↑ gen, 2000 ↑ alel
- 100 serolojik olarak tanımlanan alele karşılık DNA düzeyinde 1300'den fazla alel bulunmaktadır.
- 2 büyük alt sınıf
 - Sınıf 1 genler (HLA-A, HLA-B, HLA-C)
 - Sınıf 2 genler (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP)

- Otoimmünite
(genetik yatkınlık)
Özgün HLA antijenleri
(%95)

Haplotip

HLA-DRB1; HLA-DR3, HLA-DR4 (serolojik)

*HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 (DRB1'de 80 kb
uzaklıkta)*

Haplotip

- *HLA-DRB1*
 - *HLA-DQA1(α)*
 - *HLA-DQB1(β)*
- T1D riski **11** kat ↑

Diğer kombinasyonlar **50** kat ↓

Özellikler

- Poligenik hastalık
- Çevresel tetikleyiciler
- Yatkınlık alelleri
- Koruyucu alel

Major Fenotipik Özellikleri

- Başlangıç yaşı
- Poliüri, polidipsi, polifaji
- Hiperglisemi
- Ketozis
- Zayıflık

TID

- Populasyonda %0.2
- 1 yüksek risk aleli %0.25
- *DR3/DR3 veya DR4/DR4* %0.75
- *DR3/DR4* %2,5

MHC – IDDM Asosiyasyonu

- “HLA class II” genlerinden DQ haplotipleri

DQB1 zincirinin 57. pozisyonunda Asp varlığı → IDDM direnci

Alanin, valin, serin varlığı yatkınlık

(hastaların %90'ı DQ β 1 zincirinin 57. pozisyonunda aspartik asid yoktur.)

Yatkınlık alelleri

- DQB1*0201 DR3 ile,
- DQB1*0302 DR4 ile
segrege olur.

Koruyucu alel

- DQB1*0602 DR2 ile segrege olur.
- DQB1*0303 aleli aspartik asit varlığını yansıtır.

T1D ampririk riskleri

Probanda yakınlık	T1D gelişme riski (%)
Yok	0.2
MZ ikiz	40
Kardeş	7
DR haplotip paylaşımı yok	1
1 DR haplotip paylaşımı	5
2 DR haplotip paylaşımı	17
Çocuk	4
Etkilenmiş annenin çocuğu	3
Etkilenmiş babanın çocuğu	5

T1D

- INS VNTR (14bç'lik)
- IL10, IL19, IL20, IL27
- GWAS → 50 ayrı lokusta ılımlı etkili yatkınlık alelleri

NIDDM (T2D)

- Diabetin %80-90'ını oluşturur.
- Populasyonda %6-7 (US)
- T2D'li hastaların %5-10'u MODY
- 1. derece akrabalarda %10-15

Major fenotipik özellikler

- Başlangıç yaşı genellikle erişkin
- Hiperglisemi
- Relatif insülin yetersizliği
- İnsülin direnci
- Obezite
- Akantozis nigrikans

Genetik yatkınlık

- İnsülin
- İnsülin reseptör geni
- Glukokinaz
- Glikojen sentetaz
- β_3 adrenerjik reseptör geni
- Apolipoproteinler
- Lipoprotein lipaz
- Yağ asiti bağlayan protein genleri
- Mitokondriyal DNA

Yatkınlık alelleri (T2D)

- *GWAS* → 90'dan fazla lokus
- *TCF7L2* geni intron polimorfizmi (İzlanda popülasyonunun %38'i heterozigot (1.5↑), %7'si homozigot (%2.5 ↑))
- *FTO* (fat mass and obesity-associated) geni
- *PPARG* geni pro12Ala varyantı (pro aleli 1.25↑)

T1D ile T2D'nin karşılaştırılması

Özellik	T1D	T2D
Cinsiyet	K=E	K>E
Başlangıç yaşı	Çocukluk-Adölesan	Erişkin
Etnik	Beyaz	Nativ, Meksikan, Afrikan Amerikan
MZ konkordans	%33-50	%69-90
DZ konkordans	%1-14	%24-40
Aile öyküsü	Nadir	Yaygın
Otoimmünite	Yaygın	Nadir

MODY

Maturity onset diabetes of the young

- Monojenik diyabet
- 25 yaştan önce başlar.
- Otozomal dominant
- Pankreas β hücre fonksiyonu etkilenir.
- Diabetin %2-5'ini oluşturur.
- İnsulin sekresyon defekti

MODY

- Genetik heterojenite vardır.
- %99'u MODY1, 2 ve 3'ü oluşturur.
- Genç hastada antikor (-) diabet varlığında akla gelmelidir.
- Çoğu vakada semptomlar yavaş ilerler.
- Obezite ve ketozis görülmez.

MODY

Tip	Gen	Lokus
MODY1	<i>HNF4A</i>	20q13.12
MODY2	<i>GCK</i>	7p13
MODY3	<i>HNF1A</i>	12p24.21
MODY4	<i>PDX1</i>	13q12.2
MODY5	<i>TCF2</i>	17q21.3
MODY6	<i>NEUROD1</i>	2q31.3
MODY7	<i>KLF11</i>	2p25
MODY8	<i>CEL</i>	9q34
MODY9	<i>PAX4</i>	7q32
MODY10	<i>INS</i>	11p15.5
MODY11	<i>BLK</i>	8p23.1

MODY

Tip	Gen	Lokus
MODY13	<i>KCNJ11</i>	11p15
MODY14	<i>APPL1</i>	3p14

Gestasyonal diyabet

- Kadınların %1-10'unda gebelik sırasında glukoz intoleransı gelişir.
- Pre-tip II?
- Bazı olgularda HLA asosiyasyonları, pankreatik ada hücre antikorları (+)

Diyabet komplikasyonlarına yatkınlık

Komplikasyonların
ortaya çıkması→MFK

Diyabet komplikasyonlarına yatkınlık

- Böbrek, retina ve kan damarları
T1D → ACE II genotipi (+) → renal komplikasyon riski azalır.
T2D → ACE DD genotipi (+) → KAH riski artar.

obezite

Obezite; Yağ dokusunun fazlalığı

- kan basıncının artışı
- hepatik lipid sentezi
- insülin rezistansı
- kanser

Obezite

azalmış
metabolik fitness"

sinonim değildir.

Kilo fazlalığı / obezite

$$\text{BMI} = \text{Wt(kg)} / [\text{Ht(m)}]^2$$

Bel çevresi ölçümleri

Obezitenin genetik temeli-I

- Bazı insanlar genetik olarak ağırlık artışına yatkındır.
- Fazla kalori alma ve fiziksel aktivitenin az olması yatkın genotipli bireylerde kilo artışına yol açar.
- Genler değiştirilemez ama obeziteden korunmak diyet, aktivite artışı ve medikasyonla olasıdır.

Obezitenin genetik temeli-II

- Konkordans çalışmaları
- Segregasyon, linkage ve asosiyasyon çalışmaları
- Kalıtsal, sendromik obezite örnekleri
 - Prader-Willi sendromu
 - Bardet-Biedl sendromu
- Farede tek-gen kalıtılan obezite mutasyonları (*Lep*, *Lepr*)

Leptin ("*leptos*")

- Vücut ağırlığı, metabolizma ve reproduktif fonksiyonların düzenlenmesinde önemli etkileri olan 167 aa'lık bir protein hormondur.
- Adipoz dokuda ifade bulur (plasenta ve midenin epitel hücrelerinde).
- Sitokinlerle yapısal homolojisi bulunur.

leptin

- yiyecek alımını azaltan
- enerji harcanmasını arttıran (fiziksel aktiviteyi arttırarak)
- insülin üretimini suprese eden (insüline iskelet kas duyarlılığı artsa bile)
etkilere sahiptir.

Leptin etkisinin azalması

- peptid yokluğu (ob mutasyonu)
- sinyal yetersizliği (reseptörün db mutasyonu)

“obezite ve infertilite ile sonuçlanır”

Leptin yokluğu

ob mutasyonu

Leptinin hipotalamustaki etkisi

LEPR (leptin reseptör geni)

- 5 izoformu bulunur.
- Leptinin kan-beyin bariyerini geçmede ObRa ve ObRc etkilidir.
- En uzun (ObRb) 1162 aa'lıktır.

Hipotalamusta ekspresyonu fazla
STAT bağlanma domaini içerir.

Obezite ile ilgili diğer genler

- enerji alımı

NPY, HCRT/OREXIN

- enerji harcanması

UCP's

- enerjinin bölünmesi

GH, LPL, INSULIN, PPARG, MYOSTATİN

obeziteye yatkınlık

25 fare QTLs (quantitative trait loci)



olası obezite lokusları

Metabolik sendrom (MetS)

- Metabolik Sendrom X
- Abdominal Obezite-Metabolik Sendrom 1 (AOMS1)
- Polimetabolik sendrom
- İnsulin direnci sendromu
- Ölümcül dördlü
- Uygarlık sendromu

(MetS)

- AOMS1 → 3q27
- AOMS2 → 17p12
- AOMS3 → 19q13.2 (DYRK1B)

prevalans

- Erişkinlerde %22-33
- 20-29 → %6.7 60-69 → %43.5
- Ülkemizde; ♂: %28, ♀: %40

Tanı Kriterleri

- Abdominal obezite (♂; ≥ 102 , ♀; ≥ 88 cm)
- Trigliserid yüksekliği (≥ 150 mg/dl)
- HDL düşüklüğü (♂; < 40 mg/dl, ♀; < 50 mg/dl)
- Kan basıncı yüksekliği (130/85mmHg)
- Açlık kan şekeri yüksekliği (110mg/dl)

Metabolik sendrom (MetS)

- Kardiyovasküler hastalıklar (2 kat)
- Tip II diabet (6 kat)

MetS

- Kompleks kalıtım
- Kalıtılabilirlik: 0.61

Metabolik sendrom

- Genetik Faktörler
 - GWS; 3q27, 4q22-q24, 17p12, 16pter-p13, 12q24
 - 110 aday gen (8+7 aday gen); LRPAP1 (♀)
- Çevresel Faktörler
 - Yaş
 - Yaşam tarzı
 - Beslenme şekli
 - Fiziksel inaktivite
 - Fetal malnütrisyon