

Genetikken ved ikkeautoimmun diabetes

Dansk Endokrinologisk Selskab

Læge Torben Hansen & professor Oluf Borbye Pedersen

Ikkeautoimmun diabetes er både klinisk og genetisk set en heterogen sygdom med multiple undergrupper. Vi ved nu, at der i gruppen af ikkeautoimmun diabetes befinder sig både monogene og polygene former for diabetes.

Monogen diabetes

De mest almindelige ikkesyndrome monogene diabetesformer er *maturity-onset diabetes of the young* (MODY) og neonatal diabetes. Mutationer, der forårsager MODY eller neonatal diabetes, er sjældne, og ofte er de familiespecifikke. Næsten alle familiemedlemmer med en mutation vil få diabetes (**Figur 1**). Det er nu muligt at stille en molekylærgenetisk diagnose hos >50% af de patienter, der har monogen diabetes, hvilket giver mulighed for at iværksætte den mest effektive behandling med de færrest uønskede bivirkninger, mulighed for at rådgive om hvordan diabetes sygdommen vil forløbe, især hvad angår risikoen for udvikling af komplikationer, og endelig mulighed for rådgivning om risikoen for at arve sygdommen [1].

Polygen type 2-diabetes

Den omfattende og hurtige udvikling i genteknologi og den første kortlægning af den samlede menneskelige arvmasse (det humane genom) har medført en eksplosion i vores viden om den komplekse arvelighed ved almindelig type 2-diabetes (T2D). Indtil 2007 var der kun påvist tre genetiske regioner, der med sikkerhed var associeret med T2D. Variationer i generne der koder for *PPARG* og *KCNJ11* var identificeret ved hjælp af den såkaldte kandidatgenmetode, hvor biologisk viden dannede grundlaget for en genetisk undersøgelse af de to

gener. Familiestudier med kobling til en bestemt region på kromosom 10 førte i 2006 til identifikation af *TCF7L2* som det hidtil vigtigste gen for T2D. I 2007 er der identificeret yderligere otte validerede T2D-genregioner, så vi i alt nu kender til 11 validerede T2D-gener [2]. Seks af de otte genregioner, der er identificeret i 2007 blev fundet ved hjælp af »hel-genom-associationsstudier«, hvor frekvensen af ca. 500.000 hyppigt forekommende enkeltgenvariationer (*single nucleotide polymorphisms* (SNPs)) sammenlignes mellem flere tusinde T2D-patienter og lige så mange ikkediabetiske kontrolpersoner. Efterfølgende er de bedst associerede SNPs fra »hel-genom-associationsstudiet« valideret i endnu større case-kontrol-studier. De validerede hyppigt forekommende T2D-associerede genvarianter medfører for den enkelte person en kun beskedne øgning i risikoen for T2D (Figur 1). De pågældende genændringer er således ikke sygdomsspecifikke, men alligevel sygdomsfremkaldende, når de forekommer i en uheldig kombination og i et samspil med bestemte livsstilsfaktorer, som ofte er for lidt fysisk aktivitet og/eller for megen mad. De nøjagtige mekanismer, hvorved de beskrevne T2D-genvarianter medfører en øget risiko for T2D, er ikke kendt i detaljer, men nyere genetisk-epidemiologiske data tyder på, at de hyppigt har en effekt på betacellens evne til at secernere insulin. Viden om genetikken ved T2D kan endnu ikke anvendes til individualiseret forebyggelse eller behandling.

Konklusion

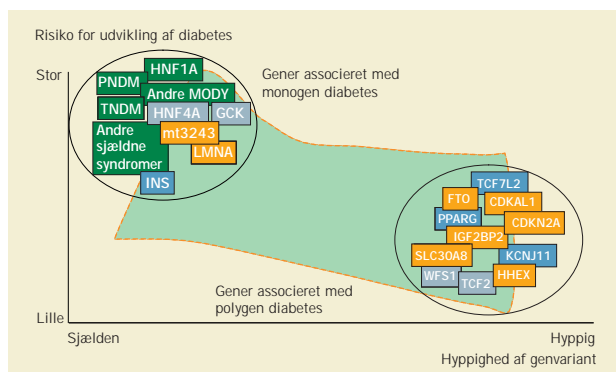
Genetisk information har gennem de seneste få år medført optimeret klassifikation, prædiktions, rådgivning og behandling af en række specifikke diabetesformer. I de kommende år må det forventes, at der identificeres en række nye former for monogen diabetes. Ydermere vil vi formentligt få et langt mere komplet billede af både de hyppige og de mere sjældne risikogenvarianter, der i samspil med hinanden og miljøfaktorer giver T2D. Denne viden vil utvivlsomt medføre bedre muligheder for rationel ætiologisk diagnostik, klassifikation og behandling samt optimeret genotypestyret intervention og forebyggelse.

Korrespondance: Torben Hansen, Steno Diabetes Center, DK-2820 Gentofte.
E-mail: toha@steno.dk

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Gloyn AL, Ellard S. Defining the genetic aetiology of monogenic diabetes can improve treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1759-67.
2. Frayling TM. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet* 2007;8:657-62.



Figur 1. Gener, der er associeret med ikkeautoimmun diabetes.