

İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus Etyopatogenezi

ETIOPATHO GENESIS OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Ayşenur ÖKTEN*, Gülay KARAGÜZEL**, Yusuf GEDİK***

* Doç.Dr.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD,

** Uzm.Dr.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD,

*** Prof.Dr.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD, TRABZON

ÖZET

İnsüline bağımlı diabetes mellitus (IBDM)'un etyopatogenezi oldukça karmaşıktır. Hastalıkta genetik predispozisyonun ve nongenetik çevresel faktörlerin tetik çekici rol oynadığı ve pankreasın beta hücrelerinde progresif harabiyete neden olan immun mekanizmaların başlatılmasıyla insülin sekresyonunun yapılamadığı kabul edilmektedir. IBDM'un 6. kromozomun kısa kolu üzerindeki HLA genleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. DQ beta zincirinin 57. pozisyonunda aspartik asitin olmaması, HLA DR3, DR4, DR3/DR4'ün olması IBDM için relatif riski artırmaktadır.

Nitrit ve nitratların maternal tüketimi ve bazı kimyasal toksinler çocukta IBDM'nin ortaya çıkmasında etkili olabilir. Rubella, Sitomegalovirüs (CMV), koksaki B, kabakulak gibi virüsler muhtemelen direkt etkiyle beta hücre harabiyetine sebep olur. Viral enfeksiyonlar immun reaksiyonları başlatarak da beta hücre harabiyetine neden olabilir.

IBDM'lu hastaların çoğunda beta hücrelerine karşı dolaşan antikorlar saptanmıştır. Beta hücre harabiyetinin mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın insulinitis hali IBDM için bir delil olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: insüline bağımlı diabetes mellitus, Etiyopatogenez

T Klin Pediatri 1997, 6:1-4

İnsüline bağımlı diabetes mellitus (IBDM) etyopatogenezinde birbirini tamamlayan üç ayrı mekanizma söz konusudur. Bunlardan ilki genetik bir zeminin varlığı, ikincisi genetik yatkınlığı olan kişilerde hastalığın başlamasını ve/veya ortaya çıkmasını sağlayan çevresel tetik çekici faktörlerin varlığı, üçüncüsü ise pankreas beta hücrelerinde zedelenme ve fonksiyon yitimine yol açan,

Geliş Tarihi: 05.07.1996

Yazışma Adresi: Dr.Ayşenur ÖKTEN
Maraş Cad. Mısırlıoğlu Sok. No:16
61030 TRABZON

T Klin J Pediatr 1997, 6

SUMMARY

Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) etiopathogenesis complex that genetic predisposition to the disease and nongenetic environmental factors appear as triggers in genetically susceptible individuals; activating immun mechanism targeted against pancreatic beta cells causing the progressive destruction and consequent loss of insulin secretion.

The genetic predisposition for type I Diabetes is conferred by diabetogenic genes on the short arm of chromosome 6, within the HLA region. It has been known that HLA DR3, DR4, DR3/DR4 are associated with an Increase in the relative risk, while in individuals with aminoacid alteration on the DQ beta chain (absent aspartic acid at position 57) a risk ratio for IDDM is increased.

Several chemical toxins and maternal consumption of nitrates and nitrites may influence the development of IDDM in the child. Direct effects of viruses (rubella, CMV, mumps, coxsackie B) causing beta cell destruction are possible. There are other mechanism by which viral infections may induce immune reactions leading to beta cell damage.

A variety of antibodies to islet cell markers can be detected at diagnosis of type I diabetes in the majority of patients. Although the exact mechanism of beta cell destruction is not understood, insulinitis is known as a hallmark of the IDDM.

Key Words: insulin-dependent diabetes mellitus, Etiopathogenesis

T Klin J Pediatr 1997, 6:1-4

yavaş, uzun seyirli ve otoimmun karakterli immünolojik mekanizmalardır(1,2).

GENETİK FAKTÖRLER

Genetik bir yatkınlığın varlığı pek çok ikiz ve aile çalışmasında gösterilmiştir. Örneğin' ABD'de yaşayan beyaz ırkta diabetes mellitus (DM) prevalansı % 0.2-0.4 iken, kardeşi DM olan bir kişide bu risk %5, annesi hasta ise %3, babası hasta ise %6, eş yumurta ikizi DM ise %30-50'ye yükselmektedir(1). Tek yumurta ikizlerinden biri hastalığa ne kadar erken yakalanmışsa diğerinin de hasta olma riski o kadar artar ve bu risk ilk 5-10 yıl içinde yüksektir. Yıllar ilerledikçe hastalığa yakalanma riski

giderek azalmakla birlikte 39 yıl sonra DM gelişen ikizler de rapor edilmiştir(2,3).

İBDM'un genetiği çok komplekstir ve genotipinin inkomplet bir penetransı vardır. Hastalığın ortaya çıkması için çevresel faktörler de gereklidir. Genetik modeller hayvanlarda beşden fazla, insanlarda da üçten fazla genin olaya karıştığını göstermekte ve bu genlerin kalıtım şekli bilinmemektedir(1,2,4).

DM'un 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan human lökosit antijenleri (HLA) genleri ile ilişkisi olduğu son on yıldır bilinmektedir. HLA genleri polimorfizm gösterirler, yani birçok değişik form alele sahiptirler ve her bir alel hafifçe farklı bir ürün oluşturmaktadır. Bazı HLA alelleri ile İBDM arasında bir ilişki vardır. Bu ilişki özellikle klas II antijenlerle; HLA DR, DQ, DP lokusleri ile oldukça açık bir şekilde gösterilmiştir. DR molekülünü oluşturan A geni nonpolimorfik olmasına karşılık, B geni polimorfizm gösterir ve DR polimorfizmi buna bağlıdır. Oysa DQ molekülünün hem A hem de B geni polimorfizm göstermektedir(1).

Beyaz ırkta İBDM olgularında HLA DR3 ve DR4 alelleri oldukça sıktır. Heterozigot olgularda (DR3/DR4) risk çok daha artmaktadır. Bütün İBDM olgularının %95'ini DR3, DR4 ve DR3/DR4 heterozigotlar oluşturur. DR3/DR4 heterozigot gen genel populasyonda %3 bulunurken, İBDM'ülularm %40'ında bulunmaktadır. Aslında HLA ile hastalık değil sadece hastalığa yatkınlık kalıtılmaktadır, çünkü HLA DR3 ve DR4 toplumun %50'sinde bulunmasına karşılık DM olma sıklığı %0,01'dir. HLA DR2 İBDM'a karşı koruyucu bir rol oynamaktadır(1,2,4).

Genetik polimorfizm kadar "linkage disequilibrium" da önemlidir. Bunun anlamı şudur; bazı genler rastlantı ile açıklanamayacak kadar sık bir arada bulunmaktadır. DM fizyopatolojisinde markır alel kadar, birlikte bulunduğu genler de rol oynamaktadır(4,5). HLA DQ beta, hastalığa koruyuculuk ya da yatkınlık sağlar. DQA1*0301 (DR4 ile birlikte bulunur) hastalığa karşı belirgin bir yatkınlık oluşturur. DQB1*0602 (DR2 ile birlikte bulunur) hastalığa karşı koruyucu iken DQB1*0201 (DR3 ile birlikte bulunur) ve DQB1*0302 (DR4 ile birlikte bulunur) risk arttırıcıdır(4).

HLA DQ molekülünün beta zincirinin 57. pozisyonunda aminoasit olarak aspartik asit bulunursa hastalığa karşı koruma, alfa zincirinin 52. pozisyonunda arginin bulunursa DM'a yatkınlık sağlamaktadır(4). Genel populasyonda HLA sistemi ile DM arasında bir ilişki saptanmış olmasına karşılık, bu genlere sahip olan büyük bir kesimde hastalık gelişmemesi, fizyopatolojide diğer bazı genlerin de rolü olması gerektiğini göstermektedir. Klas II HLA genleri ile yakın komşulukta olan genler de suçlanmaktadır. TAP (transporter associated with antigen processing) 1 ve 2 genleri klas I HLA peptitlerini endoplazmik retikulum içine transloke eder. LMP (large multifactorial protease) 2 ve 7 genleri ise spesifik endonükleaz aktiviteleri ile klas I antijen peptitlerinin oluşumunda rol oynar. Dolayısıyla bu genler de spesifik immün cevabın oluşmasında önemli rol oynarlar. Bu genlerden özellikle LMP 7'nin birlikte bulunduğu genlerden bağımsız olarak

DM etyopatogenezinde etkili olduğu ileri sürülmektedir(4,6).

Ayrıca 11.kromozom üzerinde bulunan insülin geninin de DM etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle başlangıç kısmındaki 5' değişken bölgesinin kısa, orta ve uzun olmak üzere üç tip olduğu ve kısa tipin DM ile ilgili olduğu düşünülmektedir. DM etyopatogenezinde 3' bölgesindeki tekrarlamaların rolü olduğunu iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır (2,7).

Kromozom 6p21'deki HLA ve beraberindeki genler İBDM 1 genleri, kromozom 11p15'deki insülin geni İBDM 2 geni olarak adlandırılmaktadır. Son bir yıldır en az iki bölge daha tanımlanmıştır. İBDM 4 kromozom 11q'da tanımlanan bölgedir ve MDU1 pankreas hücre içi kalsiyumu regüle eden gen, ZFM pankreas nükleer protein geni, RT6 CD4 lenfosit antijen geni, IGER allerji ile ilgili genlerle komşu bir bölgedir. İBDM 5 ise kromozom 6q da superoksit dismutaz genine komşu bir bölgedir ki bu oksijen radikalleri ile ilgili beta hücre harabiyetini açıklayabilir(1).

ÇEVRESEL TETİK ÇEKİCİ FAKTÖRLER

Hayvansal deneylerde çok iyi gösterilmiş olmasına karşılık, insanlarda çevresel tetik çekici faktörler tam olarak bilinmemektedir. Ancak tek yumurta ikizlerinde bile diskordans olması, aynı genetik materyali taşıyan kişilerde bile DM'un ortaya çıkması için başka faktörlerin de olması gerektiğini göstermektedir. Gerçi tek yumurta ikizlerinde de genetik diversite olabildiği gösterilmiştir, ayrıca immün sistemde sekonder mutasyon olduğu düşünülebilir, ancak yine de çevresel bir faktörün olmadığını söylemek çok zordur. Çünkü son 30 yılda DM insidansı giderek artmaktadır ve çevresel etkenlerle ilgisi açıkça ortaya konulmuştur(9).

Çevresel faktörler arasında en sık viral enfeksiyonlar, bazı diyet faktörleri ve toksinler suçlanmaktadır. Virusların otoimmün mekanizmayı başlatmaları 3 şekilde açıklanmaktadır; 1) Retro viruslarda olduğu gibi yapısal benzerlik, 2) Endojen superantijen veya mikroorganizma tarafından poliklonal T hücre ekspansiyonu, 3) HLA klas II antijen indüksiyonu(İO). Koksaki, echo, kabakulak, CMV, rubella gibi pek çok virus DM etyopatogenezinde suçlanmaktadır (9-12).

Kimyasal toksinler de çok suçlanan çevresel faktörlerdendir. Örneğin: nitrozüre, nitrozamin, nitrat, nitrit bileşikleri. Çevrede bulunan nitrozaminlerin sadece belli bazı tipleri ve bunların maternal alımı DM ile ilişkilidir, hastalığın oluşmasında etkilidir, diğerleri pek önemli bulunmamıştır(1,2).

Anne ya da inek sütü ile beslenmenin de DM ile ilişkili olabileceği iddia edilmektedir. Üç aydan daha kısa süre anne sütü alan bebeklerde DM riskinin arttığı açıkça gösterilmiştir ve bu belki de anne sütünün antiviral özelliği nedeniyle olmaktadır. Gebelikte aşırı kahve tüketimi de hastalığın oluşmasında etkilidir, inek sütü proteinleri beta laktoglobulin ve bovin serum albumin antikorları DM'lu hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu konuda daha

fazla araştırma gerekli olmasına karşılık, bovin serum albumini ile beta hücre ICA69 kısmı arasındaki benzerlik ve kros reaksiyonla otoimmün olay başlayabilir(9-13).

Hayvan deneylerinde pek çok virüs ve kimyasal toksin ile DM oluşturulabilmektedir. Burada önemli olan sadece genetik yatkınlığı olan hayvanlarda DM'nin oluşturulmasıdır!^).

İMMÜNOLOJİK MEKANİZMALAR

Dolaşan antikorlar: DM'nin başlangıcından yıllar önce beta hücrelerine ya da hücre komponentlerine karşı oluşmuş pek çok antikor gösterilmiştir. En yaygın olarak kullanılanlar: ICA (anti islet celi antikor), IAA (anti insulin antikor) ve GAD (64 kd protein glutamik asit dekarboksilaz antikorlarıydın Adacık hücreleri nöroektodermal kökenli hücreler olduğundan sadece IAA beta hücrelerine özgündür, diğer antikorlar bütün nöroendokrin hücrelerde bulunur. ICA tam bilinmemekle birlikte, olasılıkla glikopeptit yapıdaki bir antijene karşı, GAD ise özellikle sinir uçlarında bulunan ve GABA sentezinde rol alan antijenlere karşı oluşmuştur. Bütün bu antikorlar hem beta hücre zedelenmesinin göstergesi olarak, hem de immün aktivitenin markırları olarak kullanılmaktadır (14). Bu antikorlar genel popülasyonda %0.05 (Japonya) ile %5 (Finlandiya) oranında pozitif bulunurken, yeni DM'lu olgularda %85, onların ailelerinde %2 oranında pozitif bulunur (14). Aslında bu verilerden de anlaşılacağı gibi ICA, DM başlamadan yıllar önce pozitif bulunmaya başlar. Hem aile hem de toplum taramaları ICA pozitif olan olguların sadece onda birinin DM geliştirdiğini gösterir. Antikor düzeylerinin yüksek olması ve komplemanı fikse edebilmesi DM riskini artıran faktörlerdir. Mevcut antikorun grubu da önemlidir; örneğin: yalnızca adacık hücrelerine karşı kros reaksiyon veren ICA antikorları tehlikesiz iken bütün endokrin hücrelere karşı reaksiyon verenler tehlikelidir. GAD 65 önemli bulunurken, GAD 67 pek önemli bulunmamıştır. GAD 69'un ise olasılıkla hiç rolü yoktur(14,15,16).

İmmün yıkımın başlangıcı tam olarak aydınlatılmamıştır. Otoimmün olay başladığında sekonder ve tersiyer immün cevap aktive olur ve hemen bütün immün hücreler beta hücrelerinin harabiyetinde rol alır. Harabiyetin beta hücrelerinde başlaması ve beta hücrelerine spesifik olması intrinsek immünojenik anomalilerle tam olarak açıklanamamaktadır, olasılıkla beta hücresinde bir defekt vardır. Beta hücrelerinde bulunan GAD ya da 37 kd otoantijen de spesifik otoimmüniteyi başlatabilir. Bu konuda aydınlatılması gereken pek çok nokta bulunmaktadır (1,16,17).

T lenfositlerdeki sayısal ve fonksiyonel anomaliler de patogeneze rol oynayabilir. Yeni tanı konulmuş olgularda, sirkülasyonda aktive T lenfositlerin arttığı gösterilmiştir. Aktive olmayan T helper (Th) sayısı normal, sitotoksik/supresör T lenfosit oranı düşük bulunmuştur. Ayrıca Th hücreleri kendi aralarında, asker (CD45RA) ve hafıza (CD45RO) olarak fonksiyonel alt gruplara ayrılmaktadır. DM'lu hastalarda hafıza hücrelerinin oranı azalmıştır(18). Ayrıca nondiabetik DR3, DR4 genotipi

taşıyanlarda da gösterildiği gibi T lenfositlerin mitojenlere cevabı düşüktür. T lenfositleri yüzey alfa lokuslarına göre Th1 ve Th2 olarak da ayrılmaktadır. Th1'ler intraselüler bakteri ve viruslara karşı rol alır, sitolitik aktiviteleri vardır, antijen kapsayan hücre ve B lenfosit fonksiyonlarını düzenler, IgG, IgM ve IgA sentezine yardım eder. Th2'ler ise allerjen ve helmintlere karşı koruyucudur, sitotoksik potansiyelleri yoktur, IgE dahil bütün gamaglobulinleri sentez ettirebilir. Th1'lerin hastalığın başlamasında rolü vardır, buna karşılık Th2 koruyucu rol oynamaktadır(19). B lenfositlerde de değişiklikler saptanmıştır. Örneğin: otoimmüniteden sorumlu olan CD5 hücrelerde artış bulunmuştur (20). Makrofajlar ve dendritik hücreler, yani antijeni prezente eden hücrelerde bile hem sayısal azlık saptanmıştır, hem de olasılıkla matürasyonlarında bir defekt vardır (21). Böylece T lenfositlere antijen sunulmasında bir defekt oluşmaktadır. Ayrıca sitokinlerle de ilgili pek çok çalışma yapılmış ve IL2 reseptörleri DM'lu hastalarda düşük bulunmuştur(22). Bütün bu patolojiler immün sistemde intrinsek bir defektin varlığını göstermektedir. Ancak yukarıda açıkladığımız genetik özelliklerin nasıl olup da bu patolojilere sebep oldukları tam olarak açıklanamamaktadır.

insulinitis (isleitis): yeni tanı almış diabetlilerde insulün salgılayan adacıklarda mononükleer hücre infiltrasyonunun olması hücresele immünitenin en önemli delilidir. İnsanlarda, tanı anında infiltrasyonu oluşturan hücrelerin çoğunun lenfositler olduğu görülmüştür. Primer olarak aktive T sitotoksik/ supresör hücreler, T helper hücreler ve bazı B lenfositler, makrofajlar ve naturel killer hücreler mevcuttur. Pankreası infiltre eden T lenfositlerde aktivasyon markırları, CD4/CD8 dual T lenfositler periferik kanda elde edilen hücrelerden çok daha fazladır. Tanı anında klasik insulinitis gösteren adacıklar olduğu gibi sağlam olanlar da vardır. Hatta nadiren hiperplazik bulunanlar yanında, bazı adacıklarda psödoatrofi saptanmıştır. Bu adacıklarda infiltrasyon ve beta hücreleri yoktur, ama glukagon ve somatostatin sentez eden hücreler sağlamdır, insulinitis gösteren vakaların hepsinde DM gelişmediği gibi beta hücrelerinin %90'ı harap olmadan da DM ortaya çıkmamaktadır (1,2,23,24).

KAYNAKLAR

1. Skyler JS. Etiology, pathogenesis, and therapy of type I diabetes mellitus. In: Norman Lavin(ed.). Manual of Endocrinology and Metabolism. Boston: Little, Brown and Company, 1994: 519-27.
2. Pyke DA. Diabetes mellitus and heredity. In: Galloway JA, Potvin JH, Shuman CR(eds.). Diabetes Mellitus. Indianapolis: Eli Lilly Company, 1988: 15-25.
3. Elsenbarth GS, Gianani R, Pugliese A, Verge CF, Pletropaolo M. Prediction and prevention of type I diabetes. Transplant Proc 1994; 26:361-2.
4. Jenkins D. The genetics of type I diabetes mellitus. Diabetes reviews international 1994; 3: 5-7.
5. Pugliese A, Awdeh ZL, Alper OA, Jackson RA, Eisenbarth HH. The paternally inherited insulin gene B allele confers protection from insulin-dependent diabetes in families. J Autoimmun 1994; 7: 687-94.

6. Pozzilli P. Genetic and immunological evaluation for the prediction of IDDM. *International diabetes monitor*. 1994; 6: 10-11.
7. Zinman B. Population and family studies identify new genes in type I diabetes. *International diabetes monitor* 1995; 7: 3-4.
8. Owerbach D, Gabbay KH. Localization of a type-I diabetes susceptibility locus to the variable tandem repeat region flanking the insulin gene. *Diabetes* 1993; 42: 1708-14.
9. Pozzilli P. New insights into the genetic of IDDM. *International diabetes monitor* 1995; 7:4.
10. David G, Elliott L, Elliot RB. Early environmental events as a cause of IDDM. *Diabetes* 1994; 43: 843-50.
11. Tomer Y, Davies TF. Infections and autoimmune endocrine disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9: 47-70.
12. Dahlquist GG, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M. Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM. A population-based case-control study. *Diabetes* 1995; 44: 408-13.
13. See DM, Tilles JM. Pathogenesis of virus-induced diabetes in mice. *J Infect Dis* 1995; 171: 1131-38.
14. Carel JC. Cow's milk and diabetes. *International Diabetes Monitor* 1995; 7: 8-9.
15. Gale EAM. The prehistory of IDDM. *Diabetes reviews international* 1994; 3: 2-5.
16. Pozzilli P. Genetic and immunological evaluation for the prediction of IDDM. *International Diabetes Monitor* 1994; 6: 10-11.
17. Luhder F, Schlosser M, Mauch L, Haubruck H, Rjasanowski I, Michaelis D, et al. Autoantibodies against GAD 65 rather than GAD 67 precede the onset of type 1 diabetes. *Autoimmunity* 1994; 19: 71-80.
18. Jun HS, Yoon JW. Initiation of autoimmune type I diabetes and molecular cloning of a gene encoding for islet cell-specific 37 kd autoantigen. *Adv Exp Med Biol* 1994; 347: 207-20.
19. Peakman M, Alviggi L, Hussain MJ, Lo SSS, Hawa M, Leslie RDG, Vergani D. Increased expression of T cell. Markers of immunological memory associated with protection from type I diabetes a study of identical twins. *Diabetes* 1994;43:712-17.
20. De-carli M, D'Elios MM, Zancuoghi G, Romagnani S, Del-Prete G. Human Th1 and Th2 cells: functional properties, regulation of development and role in autoimmunity. *Autoimmunity* 1995; 18: 301-8.
21. Smerdon RA, Peakmen M, Hussain MJ, Wong FS, Watkins PJ, Leslie RD, et al. CD S+ B-cells at the onset of type I diabetes and in the prediabetic period. *Diabetes-care* 1994; 17: 657-64.
22. Jansen A, van Hagen M, Drexhag HA. Defective maturation and function of antigen-presenting cells in type I diabetes. *Lancet* 1995; 345: 491-92.
23. Wagner R, Bonifacio E, Bingley PJ, Genovese S, Reinvein D, Bottazzo GF. Low interleukin-2 receptor levels in serum of patients with insulin-dependent diabetes. *Clin Investig* 1994; 72: 494-98.
24. Goldrath AW, Barber L, Chen KE, Alters SE. Differences in adhesion markers, activation markers and TcR in islet infiltrating vs. peripheral lymphocytes in the NOD mouse. *J Autoimmun* 1995; 8: 209-20.
25. Mandel TE, Kovarik J, Koulmanda M. A comparison of organ cultured fetal pancreas alio-, iso-, and xenografts in non immunosuppressed non-obese diabetic mice. *Am J Pathol* 1995; 147: 834-44.